

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2016 • Том 10 • № 2



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2016 Vol. 10 No 2

www.gyn.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gyn.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016. Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

Информация о публикации, полученная позднее 6 месяцев с момента выпуска журнала, может быть неактуальной. Ссылка на публикацию в журнале: <http://www.gyn.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Copyright © 2016 Издательство «ГЭОТАР-Медиа».

EDITORIAL BOARD:

Chief Editor

A.D. Makatsariya, Associated Member of RAS,
prof., doctor of medical sciences

Deputy Chief Editor

V.O. Bitsadze (Moscow),
prof., doctor of medical sciences

I.A. Salov (Saratov), Honorary Doctor of RF,
prof., doctor of medical sciences

MEMBERS OF THE EDITORIAL TEAM:

R.A. Abramyan (Armenia), Associated Member
of NAS, prof., d.m.s.

L.A. Agarkova (Tomsk), Honorary Doctor of RF,
prof., d.m.s.

E.K. Ailamazyan (St. Petersburg),
Academician of RAS, prof.

M.D. Andreyeva (Krasnodar), PhD

A. Antsaklis (Greece), prof.

L.A. Ashrafyan (Moscow), Associated Member
of RAS, Honorary Doctor of RF, prof., d.m.s.

A.K. Bibulyan (Armenia), d.m.s.

B. Brener (Israel), prof.

F.A. Chervenak (USA), prof.

K. Dadak (Austria), prof.

Yu.E. Dobrohotova (Moscow), prof., d.m.s.

Z.M. Dubossarskaya (Ukraine), prof., d.m.s.

A.I. Gus (Moscow), prof., d.m.s.

A.G. Homosuridze (Georgia), Academician
the NAS of Georgia

D. Kh. Khizroeva (Moscow) PhD

A. Kuryak (Croatia), prof.

S.A. Levakov (Moscow), prof., d.m.s.

V.I. Linnikov (Ukraine), prof., d.m.s.

L.I. Maltseva (Kazan), prof.

A.I. Malysheva (Ivanovo), d.m.s.

I.O. Marinko (Novosibirsk), prof., d.m.s.

V.N. Nikolenko (Moscow), prof., d.m.s.

I.V. Ponkin (Moscow), prof., LL.D.

C. N. Purandare (London), d.m.s.,
President Elect - FIGO

V.N. Serov (Moscow), Academician of RAS,
Honorary Academician of AS of RB,
Honored Scientist of RF, prof., d.m.s.

L.G. Sichinava (Moscow), Honorary Doctor of RF,
prof., d.m.s.

O.V. Sharapova (Moscow), Honorary Doctor of RF,
prof., d.m.s.

A.T. Sofarov (Uzbekistan), prof.

A.G. Solopova (Moscow), prof., d.m.s.

M. Stanojevic (Croatia), Prof., M.D. PhD

A.N. Strizhakov (Moscow), Academician of RAS

S.N. Sultanov (Uzbekistan), prof., d.m.s.

Yu.Yu. Tabakman (Moscow), prof., d.m.s.

T.F. Tatarchuk (Ukraine), Corresponding member
of NAMSU, prof., d.m.s.

V.B. Tshay (Krasnoyarsk), prof., d.m.s.

A.M. Torchinov (Moscow), prof., d.m.s.

D. Yu. Ungiadze (Georgia), prof., d.m.s.

M.S. Zaynulina (St. Petersburg), prof., d.m.s.

The journal is included in Russian Science Citation
Index (RSCI); Journal data are published
on website of Russian General Scientific
Electronic Library www.elibrary.ru

Journal is reviewed by Russian Institute
of Scientific and Technical Information of Russian
Science Academy; Journal data are annually
published in international information system
of periodical and serial publications
«Ulrich's Periodicals Directory»

Issuer: IRBIS LLC
Tel. (495) 649-5495
e-mail: info@irbis-1.ru

Editors office address:

125190, Leningradsky pr., 80 corp. 66,
Moscow, Russia
www.gyn.su
10 000 copies ISSN 2313-7347

Journal for health care specialists «Obstetrics, Gynecology and Reproduction»

2016 • Vol. 10 • № 2

Contents:

News	3
Original articles	
Kaptilnyy V.A., Berishvili M.V., Krasilshnikov I.M., Lyscev D.V. <i>Influence of bacterial factors on deterioration of uteroplacental perfusion</i>	5
Bushtyreva I.O., Kuznetsova N.B., Caplina A.A., Kovaleva A.V., Dmitrieva M.P., Bordaeva O.Yu., Kupryaeva M.S. <i>Hemostasis in patients with hematoma retrochorial</i>	16
Mikheeva Yu.V., Khvorostukhina N.F., Novichkov D.A. <i>A modern approach to the treatment of complicated ectopia of the cervix</i>	24
Tabakman Yu.Yu., Solopova A.G., Bishtavi A.Kh., Idrisova L.E. <i>Endometrial precancer: definition of concepts, tactics</i>	32
Malysheva A.I., Nazarova A.O., Kozyrina A.A., Zholobov Yu.N., Nazarov S.B. <i>The socio-medical characteristics of women with threatened preterm labor</i>	37
Review articles	
Solopova A.E., Chashchin A.A., Solopova A.G., Gurov S.N., Makatsariya A.D. <i>Neoadjuvant chemotherapy for epithelial ovarian cancer. Modern methods and patients selection criteria</i>	44
Blinov D.V. <i>Protein markers of the hypoxic-ischemic injury of the central nervous system in the perinatal period</i>	55
Levakov S.A., Borovkova E.I., Sheshukova N.A., Borovkov I.M. <i>Management of patients with cervical insufficiency</i>	64
Ponkina A.A., Ponkin I.V., <i>Surrogacy – legal and bioethical issues</i>	70
Short messages	
Abashidze A.A., Arakelyan V.F. <i>Tube-peritoneal infertility and laparoscopy. Relevance of the problem</i>	77
From history	
Linnikov S.V. <i>Formation of medicine in South Palmyra</i>	80
Makatsariya N.A. <i>Alexander Kuveler</i>	84
Bibulyan A.K. <i>History of forceps</i>	86

Project-manager – E.V. Digevskeya
Managing editor – E.I. Stoinova
Copy editor – N.A. Ramos
Advertising manager – Yu.D. Volodina

Designers – L.L. Mukhamedyarova, A.A. Semin
Proofreader – N.I. Kononova
Online version – V.N. Kostrov,
T.A. Doroshenko

Specialized title for experts of public health
services.

It is registered in the state committee of the
Russia Federation on the press.

The certificate on registration
ПН № ФЧ77-39270

Publication of manuscripts is free for post-
graduate students.

The reprint of materials of number without
the written sanction of editors is illegal.

Editor does not bear the responsibility for
reliability of the information which contains
in advertising materials.

The opinion of edition not necessary
coincides with opinion of the authors.

МРТ предсказывает преждевременные роды точнее, чем ультразвуковое исследование

Если шейка матки раскрывается слишком рано, ребенок может родиться раньше срока. Считается, что риск преждевременных родов повышен у женщин с укороченной шейкой матки (15 мм и менее). Обычно это выявляется на УЗИ во втором триместре беременности.

Однако ультразвук не способен достаточно точно определить вероятность преждевременных родов. Он не отслеживает изменения в тканях шейки мат-

ки непосредственно перед родами. В исследовании сотрудников Университета Сапиенца приняли участие 30 беременных женщин с укороченной шейкой матки или положительным тестом на фетальный фиброкинетин. Это белок, который обеспечивает прикрепление зародышевого мешка к внутренней стенке матки.

Появление фетального фиброкинетина до 35-й недели беременности го-

ворит о высоком риске преждевременных родов. Участницы находились на 23-28-й неделях беременности. 27% женщин родили в течение недели после проведения МРТ. Сканирование показало: у этих участниц была повышена плотность клеток внутри шейки матки.

По материалам New Kerala

Медучреждениям придется получать отдельную лицензию на проведение аборт

Министерство здравоохранения РФ подготовило проект постановления, предусматривающего выведение искусственного прерывания беременности из общей лицензии на медицинскую помощь по акушерству и гинекологии. Документ размещен на портале проектов нормативных правовых актов для общественного обсуждения.

Как отметили в Минздраве, изменения вызваны необходимостью усовершенствовать статистическую отчетность по искусственному прерыванию беременности и более эффективно контролировать деятельность медицинских организаций, оказывающих данный вид услуг.

По официальным данным, число аборт по желанию женщины в России снизилось за 2015 г. на 13%, или примерно на 65 тыс., а с 2011 по 2015 г. — на 39,2%, или на 288 тыс.

По материалам Remedium.ru

Оральные контрацептивы могут вызвать астму

Некоторые женщины, принимающие оральные контрацептивы (противозачаточные таблетки), находятся в группе риска по развитию бронхиальной астмы, — сообщают скандинавские ученые.

Данный эффект зависит от индекса массы тела (ИМТ). При повышенных значениях этого показателя (что означает ожирение) риск развития астмы возрастает.

Исследователи проанализировали данные 961 женщин, которые принимали оральные контрацептивы, и 4728 женщин, не принимающих их.

Учитывая другие факторы риска развития бронхиальной астмой, ученые обнаружили, что при приеме оральных контрацептивов риск развития астмы на 45% выше у женщин с нормальным весом, и на 91% выше у женщин с избыточной массой тела по сравнению с участниками, не принимавшими данные противозачаточные средства.

По материалам MIGnews.com

Лечение бесплодия увеличивает риск рака груди

Ученые из Каролинского института проанализировали данные 43313 женщин в возрасте от 40 до 69 лет, делавших маммографию в 2010-2013 гг. Из 8963 участниц, которые не могли зачать ребенка, 1576 лечились с помощью контролируемой стимуляции яичников, 1429 проходили другую гормональную терапию, а 5984 не лечились.

При контролируемой стимуляции яичников женщины получают гормон,

способствующий овуляции. После этого яйцеклетку извлекают и проводят ЭКО. Исследователи сравнили плотность ткани молочной железы у женщин из разных групп. Они обнаружили: у бесплодных женщин абсолютная плотность ткани молочной железы оказалась выше, чем у тех, кто не страдал от бесплодия.

У бесплодных женщин, подвергавшихся контролируемой стимуляции

яичников, ткань молочной железы была плотнее по сравнению с теми, кто не проходил гормональную терапию. Специалисты объясняют: из-за гормональной терапии в организме увеличиваются уровни эстрогена и прогестерона. Вследствие этого повышается риск рака груди.

По материалам The Times of India

С 1990 года частота проведения аборт в Европе снизилась в два раза

За последние 25 лет в развитых странах число абортов значительно сократилось и достигло исторического минимума. Ситуация в развивающихся странах не изменилась, что свидетельствует об острой необходимости обеспечения свободного доступа к современным видам контрацепции. Об этом говорится в совместном исследовании Института Гутмахера и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

В рамках работы ученые проанализировали информацию за 1990-2014 гг., собранную в рамках национальных исследований, и официальную статистику проведения абортов из различных стран по всему миру.

За последние 25 лет общемировой коэффициент абортов на 1000 женщин детородного возраста (15-44 лет) снизился с 46 до 27. При этом в Западной Европе данный показатель сократился в два раза – с 88 до 42, однако в развивающихся странах коэффициент абортов остался практически неизменным, снизившись с 39 до 37 на 1000 женщин. По официальным данным, в 2010-2014 гг. ежегодно во всем мире проводится около 56 млн абортов.

По словам авторов работы, строгие запреты на проведение абортов не способствуют снижению их количества. Наоборот, в странах, в которых законодательно запрещено прерывание бере-

менности, активно развивается рынок услуг по проведению нелегальных абортов. Так, в странах, где прерывание беременности категорически запрещено или разрешено только для спасения жизни женщины, коэффициент абортов составляет 37 на 1000 женщин, а в государствах без таких ограничений данный показатель равен 34. Также ученые указывают на необходимость предоставления свободного доступа к различным типам контрацепции в бедных странах.

По материалам The Lancet

Американские эксперты напомнили о важности приема БАД с фолиевой кислотой женщинами детородного возраста

Американская рабочая группа по профилактическим мероприятиям (USPSTF) рекомендовала женщинам, планирующим рождение ребенка, принимать пищевые добавки, содержащие 0,4-0,8 мг фолиевой кислоты.

В проекте рекомендаций USPSTF говорится о том, что недостаток фолиевой кислоты при беременности повышает риск развития дефектов нервной трубки у плода. Прием пищевых добавок с фолиевой кислотой при планировании беременности и на ранних сроках является первичной профилактикой дефектов нервной трубки, – подчеркнули эксперты.

«Люди не осознают важность приема фолиевой кислоты до наступления беременности», – отметил член USPSTF, про-

фессор медицинской школы Университета Дьюка Алекс Кемпер.

Еще в 2009 г. USPSTF выпустила рекомендации по приему фолиевой кислоты, однако большинство женщин их игнорируют и не получают ежедневно необходимые 0,4 мг этого препарата. Исследование, проведенное в 2007-2012 гг., показало, что только 29% женщин детородного возраста принимают добавки с фолиевой кислотой, при этом половина из них не получала данный витамин в рекомендуемых дозах.

По материалам Reuters

Недостаток стволовых клеток в эндометрии ведет к невынашиванию беременности

Причиной привычных выкидышей может быть недостаток стволовых клеток в эндометрии. К таким выводам пришли ученые из Университета Уорвика во главе с Яном Бронсом.

Известно, что от 15 до 25% беременностей заканчиваются выкидышами. Каждая сотая женщина, пытающаяся забеременеть, сталкивается с привычным невынашиванием – такой диагноз гинекологи ставят после трех последовательных беременностей, закончившихся выкидышами.

Авторы проанализировали образцы эндометрия, взятые у 183 женщин. Они обнаружили, что у женщин, сталкивавшихся с привычным невынашиванием, количество стволовых клеток в эндометрии было снижено.

Недостаток клеток приводил к тому, что эндометрий не успевал обновляться после каждого менструального цикла, выкидыша или родов. Клетки, выстилающие матку изнутри, быстрее старели, что и увеличивало риск невынашивания.

Ученые объяснили, что они планируют провести новые исследования, направленные на разработку методики, способствующей эффективному обновлению выстилающего матку эндометрия. Кроме того, они собираются разработать тесты, позволяющие определить состояние эндометрия и выявить вероятность повторных выкидышей.

По материалам Remedium.ru

ВЛИЯНИЕ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ НА НАРУШЕНИЕ МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНОЙ ПЕРФУЗИИ

Капительный В.А., Беришвили М.В., Красильщиков И.М., Лысцев Д.В.

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

Резюме

Цель: провести анализ изолированных нарушений кровотока в бассейне маточных артерий при беременности низкого риска после 18 недель гестации, выявить связь нарушения кровотока с инфекционными процессами различной локализации в организме беременной. **Материалы и методы.** Проведено скрининговое доплерометрическое исследование и анализ спектрограмм маточно-плацентарного и плодового кровотока у 357 женщин при беременности низкого риска. **Результаты.** Беременность низкого риска сопровождалась высокой частотой гемодинамических нарушений в системе «мать – плацента – плод» (14%), с наибольшей частотой выявлялось снижение перфузионных показателей маточно-плацентарного кровотока (67,9%) с почти абсолютным преобладанием одностороннего нарушения; выявлена высокая корреляционная зависимость между снижением маточно-плацентарного кровотока и наличием очагов хронической инфекции экстрагенитальной локализации (71,4%): бессимптомной бактериурии и инфекционно-воспалительными заболеваниями ЛОР-органов; этиотропная терапия улучшала гемодинамические показатели, при идиопатических формах нарушения маточно-плацентарной перфузии показано патогенетическое лечение, препаратом выбора можно считать дипиридамола в дозировке 75 мг/сут. **Выводы.** Изолированное одностороннее нарушение маточно-плацентарного кровотока при беременности низкого риска можно рассматривать как маркер наличия очага хронической инфекции в организме беременной; своевременная диагностика и этиотропная терапия позволяют избежать прогрессирующего нарушения гемодинамических показателей.

Ключевые слова

Допплерометрия, беременность, нарушения кровотока, маточные артерии, дипиридамола.

Статья поступила: 14.01.2016 г.; в доработанном виде: 21.04.2016 г.; принята к печати: 02.06.2016 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Капительный В.А., Беришвили М.В., Красильщиков И.М., Лысцев Д.В. Влияние бактериальных факторов на нарушение маточно-плацентарной перфузии. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2016; 2: 5-14.

INFLUENCE OF BACTERIAL FACTORS ON DETERIORATION OF UTEROPLACENTAL PERFUSION

Kapitilnyy V.A., Berishvili M.V., Krasilshnikov I.M., Lyscev D.V.

First Moscow State Medical Sechenov University of the Ministry of Health Russian Federation

Summary

Objective: to make analysis of isolated deterioration of blood flow in the pool of uterine arteries in low-risk pregnancy after 18-week gestation, to detect connection of blood flow deterioration with infection processes of different location in the organism of pregnant women. **Methods.** Doppler screening research was made as well as analysis of spectrograms of

uteroplacental and fetal blood flow of 357 pregnant women. **Results.** Low-risk pregnancy was accompanied by high frequency of hyperdynamic deterioration in the system of "mother-placenta-fetus" (14%), most frequently was detected the reduction of perfusion data of uteroplacental blood flow (67,9%) with almost absolute dominance (prevalence) of one-sided deterioration; high correlation dependence was revealed between reduction of uteroplacental blood flow and existence of extragenital chronic infection foci (71,4%); asymptomatic bacteriuria and infection-and-inflammatory disease of laryngological organs; causal treatment improved hemodynamic rates, with idiopathic forms of uteroplacental perfusion deterioration, pathogenic treatment is recommended, dipyridamol – 75 mg daily (25 mg three times a day) is a chosen medicine. **Conclusion.** Isolated one-sided deterioration of uteroplacental blood flow during low-risk pregnancy may be considered as the mark of chronic infection foci in the body of a pregnant woman; well-timed diagnostics and causal treatment allow to avoid progressive deterioration of hemodynamic rates.

Key words

Doppler measure, pregnancy, blood flow disturbance, uterine arteries, dipyridamol.

Received: 14.01.2016; **in the revised form:** 21.04.2016; **accepted:** 02.06.2016.

Conflict of interests

The authors declared that they do not have anything to disclosure regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Kaptilnyy V.A., Berishvili M.V., Krasilshnikov I.M., Lyscev D.V. Influence of bacterial factors on deterioration of uteroplacental perfusion. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2015; 2: 5-14 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Trubeckaja, 8-2, Moscow, Russia, 119991.

E-mail address: 1mgmu@mail.ru (Kaptilnyy V.A.).

Введение

Допплерометрическое исследование маточно-плацентарного и плодового кровотока в современном акушерстве является неотъемлемой частью оценки состояния фетоплацентарной системы. Изменение гемодинамических показателей является отражением множества патологических состояний со стороны матери и плода [3,7,25,33]. В то же время изменение перфузионных индексов является неспецифическим проявлением той или иной патологии. В целом ряде случаев изменение гемодинамики в системе «мать – плацента – плод» предшествует клинической манифестации патологического процесса, являясь ранним маркером патологии [4,12,19,26].

На сегодняшний день остается открытым вопрос о необходимости скринингового доплерометрического обследования беременных. Однако традиционно показаниями для исследования маточно-плацентарного и плодового кровотока остаются экстрагенитальные заболевания и осложнения беременности: гипертензивные расстройства, преэклампсия, гипотония, заболевания почек, коллагенозы, сосудистые заболевания, сахарный диабет, синдром внутриутробной задержки роста плода, маловодие, многоводие, многоплодие, резус-сенсibilизация [13,18].

Допплерометрическое исследование маточно-плацентарного и плодового кровотока остается приоритетным методом диагностики функционального состояния фетоплацентарной системы до 26 нед. беременности, когда оценка биофизического профиля плода еще не производится, а кардиотокографическое исследование плода неинформативно [14].

Наибольшее распространение в клинической практике получила следующая классификация нарушений гемодинамических показателей [15]:

- степень I А – нарушение маточно-плацентарного кровотока (маточные артерии) при сохранении плодово-плацентарного кровотока (артерия пуповины);
- степень I Б – нарушение плодово-плацентарного кровотока при сохраненном маточно-плацентарном;
- степень II – сочетание нарушений маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока, но не достигающее критических значений (сохранен диастолический кровоток);
- степень III – критическое нарушение плодово-плацентарного кровотока («нулевой» или ретроградный диастолический кровоток при сохраненном или нарушенном маточно-плацентарном).

В ряде исследований показана зависимость между изменениями показателей маточно-плацентарной перфузии и синдромом внутриутробной задержке развития плода. При одностороннем снижении маточно-плацентарного кровотока внутриутробная задержка роста плода отмечается в 67% наблюдений, при билатеральном снижении кровотока – в 97%. При одновременном снижении маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока внутриутробная задержка роста плода развивается почти в 100% наблюдений [4,14,15,19].

Стоит отметить, что наиболее часто в клинической практике наблюдается одностороннее нарушение маточно-плацентарной перфузии, однако данное состояние не уточняется вышеуказанной классификацией. Например, при развитии преэклампсии нарушение маточно-плацентарного кровотока в 70% случаев наблюдается с одной стороны [4,19]. Причем это касается как увеличения резистентности кровотока, так и изменения профиля самой спектрограммы [17,20,23].

Также данная классификация не учитывает отдельного и сочетанного нарушений плодового кровотока (среднемозговая артерия), хотя централизация кровотока может быть первым и единственным симптомом гипоксического состояния плода [5]. Изменения качества самой спектрограммы также не входят в данную классификацию.

Представляет большой научный интерес изучение маточно-плацентарного кровотока до 18-20 нед. беременности: ряд исследований подтверждает высокую прогностическую значимость нарушения гемодинамики в бассейне маточных артерий, при которых возрастает частота развития преэклампсии и синдрома внутриутробной задержки роста плода [26,27,29,30]. В некоторых исследованиях также показана высокая эффективность применения низких доз ацетилсалициловой кислоты для предотвращения развития преэклампсии [30,34]; данные последнего мета-анализа нарушений доплерометрических показателей в первом триместре в маточных артериях включали 55974 пациентки [31].

Однако по обзору научной литературы нет исчерпывающих данных о нарушении плодовой и маточно-плацентарной перфузии при различных инфекционных осложнениях беременности: при хронических очагах и острых процессах, при бессимптомных формах и клинически манифестных процессах.

Целью исследования явилось изучение спектрограммы маточно-плацентарного кровотока при беременности низкого риска, выявление связи нарушения кровотока с инфекционными процессами различной локализации в организме беременной, выявление т.н. «идиопатических» форм нарушения маточно-плацентарной перфузии. Выявление негативного влияния нарушений гемодинамических показателей на течение и исход беременности, выбор оптимальной лечебной тактики.

В связи с поставленной целью были сформулированы следующие задачи: провести скрининговое

исследование гемодинамических показателей при беременности низкого риска, выделить группу с нарушениями маточно-плацентарной перфузии, провести углубленный анализ состояния матери и фетоплацентарного комплекса данной подгруппы, выявить зависимость нарушений маточно-плацентарной и плодовой гемодинамики при наличии воспалительных заболеваний урогенитального тракта и воспалительными очагами экстрагенитальной локализации.

Материалы и методы

Проведено скрининговое доплерометрическое исследование и анализ спектрограмм маточно-плацентарного и плодового кровотока у 357 беременных. Исследование проводилось в различные сроки гестационного периода, начиная с 18 нед. беременности. Акцент был сделан на изучение изменений маточно-плацентарной перфузии при физиологически протекающей, неосложненной беременности.

Маточные артерии выводились по традиционной методике, исследование проводилось билатерально, регистрация кровотока осуществлялась как непосредственно в маточных, так и в аркуатных артериях. За конечный результат бралось среднее значение от трех последовательных измерений. Разделение кровотока в маточной и аркуатной артериях преследовало своей целью разделить более высокие пульсационные индексы (маточная артерия) и более низкие (аркуатная артерия) для углубленного анализа изменений систолической пульсовой волны и скорости диастолического кровотока.

Для оценки состояния кровотока использовались следующие «угло-независимые показатели»: систоло-диастолическое отношение (СДО), индекс резистентности (ИР); также оценивался пульсационный индекс. За основу оценки маточно-плацентарной перфузии бралось систолодиастолическое отношение. Отдельному анализу подвергались систолическая и диастолическая скорости кровотока.

Критериями исключения из исследования являлись: гипертензивные расстройства у беременной, в т.ч. преэклампсия, гипотония, заболевания соединительной ткани, патология почек, коллагенозы, сахарный диабет, резус-сенсibilизация, нарушения в системе гемостаза.

Результаты и их обсуждение

По данным скринингового обследования, среди 375 беременных низкого риска отсутствие каких-либо нарушений доплерометрических показателей было выявлено у 314 пациенток (83,7%), у 53 беременных (14,1%) были выявлены различные нарушения гемодинамических показателей. То есть более чем каждая седьмая беременная, пришедшая на плановое УЗ-обследование (без выраженных жалоб и ухудшения самочувствия), имела те или иные гемодинамические нарушения в системе «мать – плацента – плод». Распределение гемодинамических нарушений пока-

зано в таблице 1. Классификация степеней нарушения маточно-плацентарного и плодового кровотока приводится по В.В. Митькову (1996).

В неклассифицированные нарушения гемодинамических показателей вошел один случай сочетания нарушений кровотока в среднемозговой и правой маточной артерии.

Как видно из представленных данных, наибольшее число нарушений кровотока в системе «мать – плацента – плод» составило нарушение маточно-плацентарной перфузии (67,9%), причем подавляющее большинство – одностороннее нарушение (94,4%). Здесь необходимо отметить, что критическое состояние плода было отмечено при наличии жалоб со стороны пациентки на ухудшение шевеления плода.

В таблице 2 представлены гемодинамические нарушения в бассейне маточных артерий.

Как видно из представленных данных, основная масса изменения кровотока происходила в левой маточной артерии (66,7%) против правой (27,7%). Ассиметричное нарушение гемодинамических показателей можно объяснить анатомическим фактором – декстропозицией увеличенной матки, что приводит к изменению угла отхождения маточной артерии и повышению резистентности в ней. При неосложненной беременности данные изменения незначительны и не приводят к ухудшению маточно-плацентарной перфузии, однако с ростом беременной матки угол отхождения маточной артерии увеличивается; существенную роль в изменении маточно-плацентарного кровотока, как показало исследование, играет морбидный фон, создающий основу к реализации предрасполагающих неблагоприятных анатомических факторов. Данное объяснение ассиметричного нарушения кровотока находит подтверждение в исследовании с проведением мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием, при котором было выявлено более частое отхождение маточной артерии справа под углом более 90 градусов [9].

Тип нарушения кровотока	n	%
Нарушение маточно-плацентарной перфузии (Ia), включая односторонние изменения гемодинамики (маточные артерии)	36	67,9
Нарушение плодово-плацентарного кровотока (Ib) (артерия пуповины)	10	18,9
Сочетанное нарушение плодово-плацентарного и маточно-плацентарного кровотока (II) (маточная артерия и артерия пуповины)	5	9,4
Критические нарушения плодово-плацентарного кровотока (III)	1	1,9
Неклассифицированные сочетания нарушений	1	1,9

Таблица 1. Нарушение гемодинамических показателей (n=53).

Сторона нарушения кровотока	n	% внутри группы
В бассейне левой маточной артерии	24	66,7
В бассейне правой маточной артерии	10	27,7
Билатеральное нарушение	2	5,6

Таблица 2. Нарушение маточно-плацентарной перфузии (n=36).

Анализ частоты первичного нарушения маточно-плацентарной перфузии проводился с 18-19 нед. беременности; частота данного распределения показана на рисунке 1. Как видно из представленных данных, максимальная частота гемодинамических нарушений в бассейне маточных артерий выявлялась на 32-й нед. гестации (± 3 дня). Данный срок выявления нарушения маточно-плацентарной перфузии может быть объяснен максимальным напряжением компенсаторных и адаптационных механизмов организма беременной, а также переходом компенсированного состояния в субкомпенсированное.



Рисунок 1. Частота выявления гемодинамических нарушений в маточных артериях.

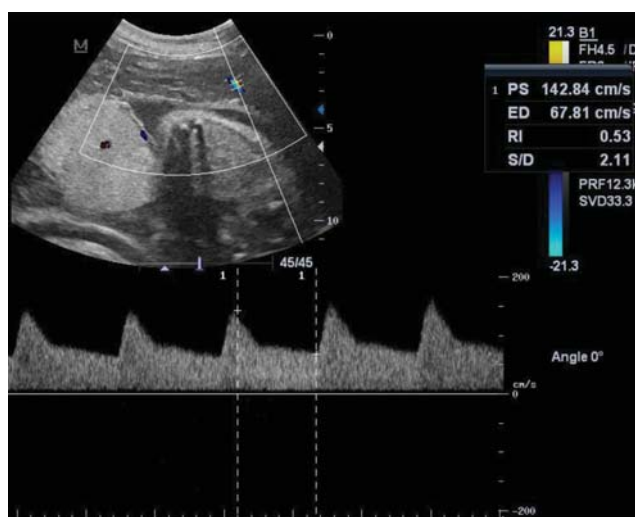


Рисунок 2. Спектрограмма нормального кровотока в маточной артерии в 27 недель беременности.

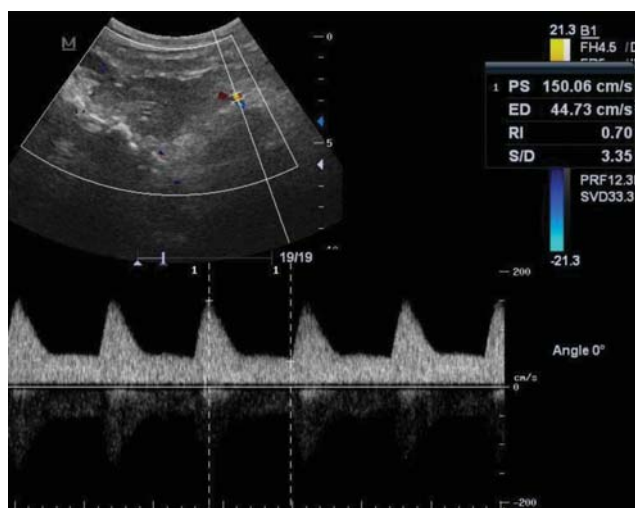


Рисунок 3. Спектрограмма нарушений кровотока в маточной артерии в 37 недель беременности.

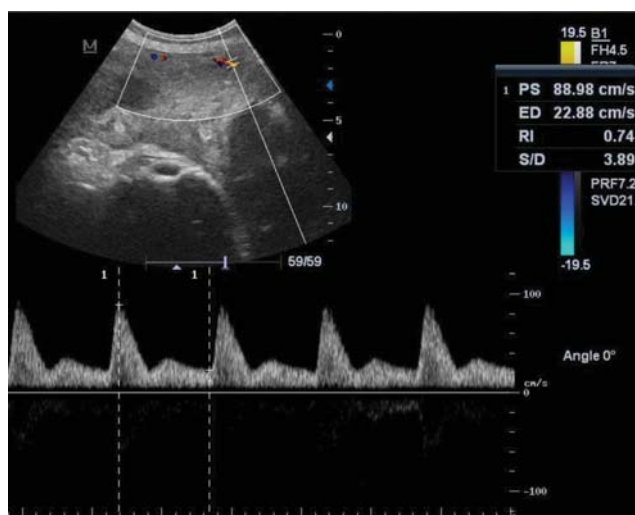


Рисунок 4. Спектрограмма нарушений кровотока в маточной артерии в 23 недель беременности.

В каждом отдельном случае проводился углубленный анализ кривых скоростей кровотока в бассейне маточных артерий. Во всех случаях кривые скоростей кровотока характеризовались двухфазностью с выраженной систолической пикообразной волной и высокой диастолической скоростью, однонаправленностью кровотока во всех фазах сердечного цикла (см. рис. 2).

На рисунке 2 представлена спектрограмма нормального кровотока в маточной артерии и численные выражения гемодинамических показателей. При анализе доплерограммы обращает на себя внимание пикообразный систолический импульс, высокий равномерный диастолический кровоток с умеренным преобладанием в ранней диастолической фазе относительно конечной диастолической. Систолидиастолическое соотношение соответствует норме для данного срока беременности: 2,11 (норма $\leq 2,6$).

На рисунке 3 представлена спектрограмма одностороннего нарушения маточно-плацентарной перфузии. При анализе доплерограммы обращает на себя внимание повышение резистентности кровотока (преимущественно за счет снижения диастолического компонента), систолидиастолическое отношение 3,35 (норма $\leq 2,4$). Диастолический кровоток сохранен, равномерный.

На рисунке 4 представлена спектрограмма одностороннего нарушения маточно-плацентарной перфузии – систолидиастолическое отношение 3,89 (норма $\leq 2,6$). При анализе профиля спектра кровотока обращает внимание неравномерность диастолической составляющей с формированием дикротической выемки в раннюю диастолическую фазу; амплитуда дикротической выемки соответствует уровню конечной диастолической скорости кровотока. Диастолический кровоток сохранен на протяжении всей фазы.

На рисунке 5 представлена спектрограмма выраженного одностороннего нарушения маточно-плацентарной перфузии – систолидиастолическое отношение 11,25 (норма $\leq 2,6$). При анализе профиля спектра кровотока обращает на себя внимание неравномер-

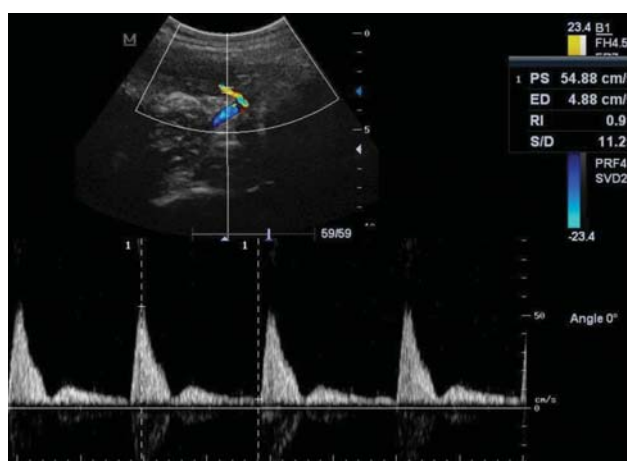


Рисунок 5. Спектрограмма выраженных нарушений кровотока в маточной артерии в 25-26 недель беременности.

ность диастолической составляющей с формированием выраженной диастолической выемки в раннюю диастолическую фазу; амплитуда диастолической выемки в ряде кардиоциклов превышает уровень конечной диастолической скорости кровотока. Диастолический кровоток сохранен, однако достигает крайне низких значений в конечную фазу (4,8 см/с); нулевой и реверсивный кровоток не регистрируется.

Необходимо отметить, что изолированное нарушение кровотока в маточных артериях далеко не всегда приводит к нарушению перфузии в артериях пуповины вследствие анатомической разобщенности сосудов материнского и плацентарного кровотока. В то же время сохранение низких резистентных свойств кровотока в артериях пуповины (при нарушенном кровотоке в бассейне маточных артерий) вовсе не означает отсутствие начальных стадий нарушения состояния плода. Дебют напряжения компенсаторных механизмов плодового кровотока и перехода их в декомпенсированное состояние могут найти отражение в централизации кровотока плода – изменении мозговой гемодинамики плода [1,5].

Необходимо выделить основные патогенетические механизмы, приводящие к нарушению перфузионных показателей, повышению резистентности кровотока:

- изменения со стороны коагулологических свойств крови (изменение текучести крови, ее ламинарных свойств);
- изменения количества сосудов (инфаркты и тромбозы, аваскулярные зоны);
- изменение анатомо-функционального состояния сосудистой стенки (изменение тонуса сосуда, эластичности и жесткости) [24].

Углубленное обследование всех пациенток с нарушением материнско-плацентарного кровотока исключило наличие коагулопатий различного генеза, по данным расширенной гемостазиограммы и тромбоэластограммы. В свою очередь, отсутствие изменений со стороны свертывающей и противосвертывающей систем крови позволило назначать пациенткам дипиридамол (Курантил) – как сосудорасширяющий, улучшающий микроциркуляцию препарат. Инфаркты и тромбозы маточно-плацентарного ложа были исключены, по данным клинического осмотра и патоморфологического исследования последа. Все системные васкулопатии (в т.ч. преэклампсия) и венозная недостаточность также исключались при первичном обследовании пациенток.

Таким образом, спазм сосудов играет ключевую роль в нарушении гемодинамики у обследуемого контингента женщин: повышение резистентности кровотока было обусловлено снижением диастолического компонента, отражающего состояние периферического сосудистого русла.

Анатомо-функциональное состояние артериальной стенки описывает т.н. эластический модуль, представляющий отношение давление/растяжение и напрямую отражает механические свойства стенки сосуда.

Основными компонентами артериальной стенки являются коллаген, эластин, гладкая мускулатура. Распределение эластина и коллагена резко отличается в центральных и периферических артериях. В проксимальной части аорты эластин является преобладающим компонентом, а в дистальной – коллаген. В периферических артериях основными компонентами являются коллаген и клетки гладкой мускулатуры. Эластический модуль коллагена выше, чем у эластина, поэтому при увеличении расстояния от сердца артерии становятся более жесткими, эластический модуль и периферическое сосудистое сопротивление увеличиваются [16].

Соответственно, в нарушении перфузионных показателей в системе маточных артерий могут иметь значение изменение функционирования коллагенообразующей системы и повышение тонуса гладкой мускулатуры сосудистой стенки.

Изменение функционирования коллагенообразующей системы организма может вызвать дезорганизацию соединительно-тканного матрикса сосудов, изменить жесткость сосудистой стенки, в результате чего происходит снижение ее эластичности [10]. В изменении диастолического кровотока определенное место занимает изменение жесткости сосудистой стенки, которая сегодня рассматривается как важнейший фактор, участвующий в нарушениях функций органов при самых различных заболеваниях: ИБС, стенокардия, атеросклероз, кардиомиодистрофия [28]. Данные заболевания относятся к системным и характеризуются снижением упругих свойств сосудистой стенки.

Таким образом, основным причинным фактором, вызывающим транзиторные гемодинамические расстройства маточно-плацентарного кровообращения, является повышение тонуса сосудистой стенки.

При детальном изучении клинико-анамнестических и лабораторных данных у обследованного контингента беременных с первичным изолированным нарушением маточно-плацентарной перфузии был выявлен ряд бессимптомных и малосимптомных форм инфекционно-воспалительных процессов различной локализации. В первую очередь это касалось ЛОР-органов (хронический тонзиллит, хронический ринит, хронический синусит, хронический тубоотит) – 33,3% и мочевыводящих путей (бессимптомная бактериурия) – 28,6%. В ряде случаев выявлялся идиопатический (без установленной этиологии) характер нарушения маточно-плацентарной перфузии – 28,6%. В 9,5% случаев наблюдалось сочетание хронической инфекции ЛОР-органов с бессимптомной бактериурией.

Таким образом, основными факторами изолированного нарушения кровотока в маточных артериях явились экстрагенитальные очаги хронической инфекции (71,4%), что является главной предпосылкой к углубленному обследованию данного контингента пациенток: консультация ЛОР-врача, контроль стерильности мочи до родов.

Возникновение транзиторных гемодинамических нарушений при наличии очагов хронической инфек-

ции объясняет теория дистанционного действия бактериальных агентов; процесс жизнедеятельности бактериальной клетки связан с продукцией целого ряда токсинов [24]. Экзотоксины могут попадать в системный кровоток после гибели бактериальной клетки, эндотоксины оказывают ряд дистанционных эффектов: прямое токсическое действие и опосредованное через каскады иммунологических реакций. Например, представителей семейства Enterobacteriaceae (в данном контексте – основные возбудители бессимптомной бактериурии) синтезируют экзотоксины, обладающие выраженным иммуногенным эффектом. Вазопрессорный эффект иммуногенных экзотоксинов реализуется через макрофаги и тучные клетки, активация которых приводит к выбросу цитокинов, которые и оказывают дистанционное вазопрессорное действие [11]. К наиболее сильно действующим субстанциям, продуцируемым стафилококком (*St. aureus*), принадлежит стафилококковый экзотоксин, оказывающий мембрано-патогенное действие на гладкомышечные и эндотелиальные клетки сосудистой стенки, что приводит к спастическому параличу гладких мышц сосудов и расстройствам гемо- и лимфоциркуляции [8]. Основная роль в активации вазоактивных медиаторов и последующему развитию стойкой и транзиторной вазоконстрикции отводится эндотелию, т.н. эндотелиальной дисфункции [6,21].

Появление дикротической выемки, как одного из наиболее неблагоприятных факторов, также объясняется прессорным действием на сосуд, но на фоне сниженной ответной реакции сосудистой стенки на

пульсовую волну (вследствие измененных механических свойств сосудистой стенки), когда происходит задержка ее реагирования. Это, в свою очередь, приводит к падению скорости кровотока в раннюю диастолическую фазу. Растяжимость сосудистой стенки, с точки зрения биофизики, является главным фактором снижения резистентности кровотока [2]. С нарастанием градиента скорости в систолу энергия пульсовой волны в очень малой степени переходит в растяжение сосуда, не приводя к необходимому увеличению его диаметра, а в раннюю диастолическую фазу (на спаде пульсовой волны) сосуд с запозданием реализует накопленную потенциальную энергию, что графически выражается в появлении дикротической выемки на спектрограмме.

Таким образом, появление дикротической выемки на спектрограмме свидетельствует о сниженной эластичности сосудистой стенки [16].

При выявлении вышеописанных нарушений гемодинамических показателей обследуемому контингенту женщин была предложена этиотропная терапия (санация очагов хронической инфекции) и патогенетическое лечение (дипиридамола 75 мг/сут. в три приема), ряд женщин отказались от предложенной терапии. Эффект от терапии оценивался через 10-15 дней от ее начала по изменению доплерометрических показателей. Распределение эффективности терапии показано в таблице 3. Этиотропная терапия бессимптомной бактериурии включала фосфомицин, трометамол 3 г однократно, с последующим контролем стерильности мочи до родов; терапия воспалительных очагов ЛОР-

Сочетание форм проводимой терапии среди пациенток с выявленными очагами хронической инфекции	n=28	%
Эффективное сочетанное этиотропное и патогенетическое лечение	5	17,90%
Эффективное этиотропное лечение (без патогенетического)	5	17,90%
Эффективное патогенетическое лечение (без этиотропного)	2	7,10%
Неэффективное патогенетическое лечение (без этиотропного). Спектрограмма выраженных нарушений кровотока в маточной артерии в 25-26 нед. беременности	3	10,70%
Эффективное патогенетическое лечение на фоне неэффективного этиотропного лечения	3	10,70%
Неэффективное этиотропное лечение (без патогенетического)	3	10,70%
Отсутствие терапии (положительная динамика в данной подгруппе не наблюдалась)	7	25,00%
Сочетание форм проводимой терапии среди пациенток с идиопатическими формами нарушения гемодинамики	n=8	%
Эффективное патогенетическое лечение	3	37,50%
Отсутствие патогенетического лечения (положительная динамика в данной подгруппе не наблюдалась)	3	37,50%
Неэффективное патогенетическое лечение	2	25,00%

Таблица 3. Распределение эффективности терапии, по данным доплерометрии.

органов назначалась оториноларингологом, включала в себя местное антисептическое и физиотерапевтическое лечение, по показаниям проводилась антибактериальная терапия (амоксциллин/клавуланат 375 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней).

Как видно из представленных данных, самый неблагоприятный исход (отсутствие улучшения гемодинамических показателей) наблюдался в подгруппе женщин без какой-либо терапии (25,0%).

Достоверно высокий показатель эффективности лечения наблюдался в подгруппе женщин, получавших как изолированную этиотропную терапию, так и получавших одновременно этиотропную и патогенетическую терапию (по 17,9% в обеих подгруппах).

Оказался достаточно низкий процент эффективности изолированного патогенетического лечения без санации инфекционно-воспалительных очагов (5,6%), а также низкий процент эффективного патогенетического лечения на фоне неэффективного этиотропного лечения (10,7%).

Однако в группе пациенток с идиопатическими формами нарушения маточно-плацентарной перфузии патогенетическое лечение оказалось эффективным в 37,5% случаев.

Таким образом, при выявлении нарушений гемодинамики в бассейне маточных артерий необходимо проводить прицельный поиск этиологического фактора и предпринимать меры по его ликвидации. Необходимы дальнейшие клинические исследования для получения доказательств необходимости добавления к этиотропному лечению патогенетического компонента – препарата, обладающего антиагрегационным, антиадгезивным и вазодилатирующим действием (дипиридамола), поскольку в рамках данной работы процент эффективности лечения определяется этиотропной терапией и значимо не повышается при добавлении дипиридамола. Изолированное назначение дипиридамола (без этиотропного лечения) было эффективным у 7,1% пациенток.

В то же время в группе женщин с идиопатическим характером нарушения маточно-плацентарной гемодинамики назначение дипиридамола продемонстрировало более высокий процент эффективности (37,5%). Это позволяет установить дипиридамол (Курантил) в дозе 75 мг/сут. в качестве препарата выбора. Однако ввиду малочисленности данной группы в рамках данной работы также требуются более масштабные исследования.

Выводы:

1. По данным скринингового обследования, беременность низкого риска сопровождалась высокой частотой гемодинамических нарушений в системе «мать – плацента – плод» (14%), с наибольшей частотой выявлялось снижение перфузионных показателей маточно-плацентарного кровотока (67,9%) с практически абсолютным преобладанием одностороннего нарушения.
2. Выявлена высокая корреляционная зависимость между снижением маточно-плацентарного кровотока и наличием очагов хронической инфекции экстрагенитальной локализации (71,4%).
3. Преобладающими очагами хронического инфекционного процесса являлись бессимптомная бактериурия (28,6%), заболевания ЛОР-органов (33,3%) и их сочетание (9,5%).
4. При обнаружении нарушений гемодинамических показателей в бассейне маточных артерий (во II-III триместре беременности низкого риска) необходим прицельный поиск и этиотропная терапия очагов хронической инфекции.
5. При идиопатических формах нарушения маточно-плацентарной перфузии (выявленных в 28,6% случаев) показано патогенетическое лечение; препаратом выбора можно считать дипиридамол (Курантил) в дозировке 75 мг/сут.

Литература:

1. Агеева М.И. Допплерометрические исследования в акушерской практике. М. 2000; 112 с.
2. Антонов В.Ф., Черныш А.М., Козлова Е.К. Медицинская и биологическая физика. М. 2013; 648 с.
3. Блинов Д.В., Сандуковская С.И. Статистико-эпидемиологическое исследование заболеваемости неврологического профиля на примере детского стационара. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2010; 4: 12-22.
4. Гудмундссон С. Значение доплерометрии

- при ведении беременных с подозрением на внутриутробную задержку развития плода. Ультразвук. диагност. в акуш., гинек. и педиатр. 1994; 1: 15-25.
5. Демидов Б.С., Воронкова М.А. Особенности мозгового кровотока плода при компенсированных формах плацентарной недостаточности. Ультразвук. диагност. в акуш., гинек. и педиатр. 1994; 3: 48-53.
 6. Джобава Э.М., Некрасова К.Р., Артизанова Д.П., Хейдар Л.А., Судакова Г.Ю., Данелян С.Ж., Блинов Д.В., Доброхотова Ю.Э. Дисфункция эндотелия и система гемостаза в группах риска по развитию акушерской патологии. Системный подход к диагностике и терапии.

Акушерство, гинекология и репродукция. 2013; 1: 45-53.

7. Дижевская Е.В. Мультидисциплинарный подход к коррекции магний-дефицитных состояний. Национальное совещание. Акушерство, гинекология и репродукция. 2015; 3: 68-85.
8. Захарова Е.И., Брилли Г.Е. Экспериментальная и клиническая фармакология. 1998; 4: 54-56.
9. Зеленюк Б.И., Адамян Л.В., Мурватов К.Д., Обельчак И.С. Оптимизация эмболизации маточных артерий при помощи КТ-ангиографии. Земский врач. 2012; 6 (17): 24-26.

10. Кац Я.А., Пархонюк Е.В., Акимова Н.С. Жесткость сосудистой стенки с позиции повреждения соединительной ткани при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Фундаментальные исследования*. 2013; 5 (1): 189-195.
11. Коротяев А.И. Бабичев С.А. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология. 5-е изд. М. 2012. 760 с.
12. Макаров О.В., Волкова Е.В., Лысюк Е.Ю., Копылова Ю.В. Фетоплацентарный ангиогенез у беременных с плацентарной недостаточностью. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2013; 3: 13-19.
13. Медведев М.В., Курьяк А., Юдина Е.В. Допплерография в акушерстве. Практическое руководство. М. 1999; 160 с.
14. Медведев М.В. Допплерографическое исследование маточно-плацентарного и плодового кровотока. М. 1996; II: 256-279.
15. Митьков В.В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. Т. 2. 1996; 257-275.
16. Новые возможности оценки артериальной ригидности – раннего маркера развития сердечно-сосудистых заболеваний. *Материалы симпозиума*. М. 2007; 48с.
17. Охалкин М.Б. и соавт. Прогноз позднего гестоза и задержки роста плода по данным доплерометрии. *Ультразвук. диагн. в акуш., гинек. и педиатрии*. 1993; 1: 42-45.
18. Передеряева Е.Б., Пшеничникова Т.Б., Андреева М.Д., Макацария А.Д. Патогенетические механизмы развития преэклампсии у женщин с метаболическим синдромом. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015; 3: 54-65.
19. Розенфельд Б.Е. Роль доплерометрии в оценке состояния плода во время беременности. *Ультразвук. диагностика*. 1995; 3: 21-26.
20. Сидорова И.С. и соавт. Состояние новорожденных в зависимости от пренатальных показателей фетоплацентарного и маточно-плацентарного кровотока. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 1995; 4: 14-18.
21. Сидорова И.С., Унанян А.Л., Никитина Н.А., Рзаева А.А., Кинякин В.В. Сравнительная оценка молекулярных и иммуногистохимических маркеров иммунного повреждения эндотелия сосудов у беременных с артериальной гипертензией и преэклампсией. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2012; 4: 29-32.
22. Стерин Дж. Вест. Секреты ревматологии. М. 1999; 758 с.
23. Стрижаков А.Н. Клинико-диагностическое значение оценки кровотока в системе мать – плацента – плод при ОПГ-гестозе. *Акуш. и гинек.* 1993; 3: 12-14.
24. Фундаментальная и клиническая физиология. Под ред. А. Камкина и А. Каменского. М. 2004; 1080 с.
25. Шалькевич Л.В., Львова О.А., Дронь А.Н. Судорожные состояния как проявление дебюта острых нарушений мозгового кровообращения у детей. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2014; 3: 30-37.
26. Albu A., Anca A., Horhoianu V., Horhoianu I. J Med Life. Predictive factors for intrauterine growth restriction. 2014 Jun 15; 7 (2): 165-171. Epub 2014 Jun 25.
27. Barati M., Shahbazian N., Ahmadi L., Masihi S. Diagnostic evaluation of uterine artery Doppler sonography for the prediction of adverse pregnancy outcomes. *J Res Med Sci*. 2014. Jun; 19 (6): 515-9.
28. Bissell D.M., Friedman S.L., Maher J.J., Roll F.J. Connective tissue biology and hepatic fibrosis: Report of a conference. *Hepatology*. 1990; 11 (3): 488-498.
29. Crovetto F., Figueras F., Triunfo S., Crispí F., Rodríguez-Sureda V., Domínguez C., Llorba E., Gratacós E. First trimester screening for early and late preeclampsia based on maternal characteristics, biophysical parameters, and angiogenic factors. *Prenat Diagn*. 2014 Oct 24; doi: 10.1002/uog.13275. Epub 2014 Apr 4.
30. Ebrashy A., Ibrahim M., Marzook A., Yousef D. Usefulness of aspirin therapy in high-risk pregnant women with abnormal uterine artery Doppler ultrasound at 14-16 weeks pregnancy: randomized controlled clinical trial. *Croat Med J*. 2005 Oct; 46 (5): 826-31.
31. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014 May; 43 (5): 500-7. doi: 10.1002/uog.13275. Epub 2014 Apr 4.
32. Li N., Ghosh G., Gudmundsson S. Uterine artery Doppler in high-risk pregnancies at 23-24 gestational weeks is of value in predicting adverse outcome of pregnancy and selecting cases for more intense surveillance. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014 Dec; 93 (12): 1276-81. doi: 10.1111/aogs.12488. Epub 2014 Sep 21.
33. Nicolaides K., Rizzo G., Hecher K., Ximenes R. Doppler in Obstetrics 2002 by The Fetal Medicine Foundation. URL: <https://fetalmedicine.org/var/uploads/Doppler-in-Obstetrics.pdf>.
34. Talari H., Mesdaghinia E., Abedzadeh Kalahroudi M. Aspirin and preeclampsia prevention in patients with abnormal uterine artery blood flow. *Iran Red Crescent Med J*. 2014 Aug; 16 (8): e17175. doi: 10.5812/ircmj.17175. Epub 2014 Aug 5.
35. Obel'chak I.S. *Zemskij vrach*. 2012; 6 (17): 24-26.
36. Kac Ja.A., Parhonyuk E.V., Akimova N.S. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2013; 5 (1): 189-195.
37. Koryotayev A.I. Babichev S.A. Medical microbiology, immunology and virology. 5th ed. [Medicinskaja mikrobiologija, immunologija i virusologija. 5-e izd]. Moscow. 2012. 760 s.
38. Makarov O.V., Volkova E.V., Lysjuk E.Ju., Kopylova Ju.V. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2013; 3: 13-19.
39. Medvedev M.V., Kur'jak A., Judina E.V. *Doppler in obstetrics. A Practical Guide [Dopplerografiya v akusherstve. Prakticheskoe rukovodstvo]*. Moscow. 1999; 160 s.
40. Medvedev M.V. Doppler examination uteroplacental and fetal circulation [Dopplerograficheskoe issledovanie matochno-placentarnogo i plodovogo krovotoka]. Moscow. 1996; II: 256-279.
41. Mit'kov V.V. Clinical guidelines for ultrasound diagnostics [Klinicheskoe rukovodstvo po ul'trazvukovoj diagnostike]. T. 2. 1996; 257-275.
42. New features assess arterial stiffness – an early marker of cardiovascular diseases. Proceedings of the symposium [Novye vozmozhnosti ocenki arterial'noj rigidnosti – rannego markera razvitiya serdechno-sosudistyh zabolevanij. Materialy simpoziuma]. Moscow. 2007; 48s.
43. Ohapkin M.B. i soavt. *Ul'trazvuk. diagn. v akush., ginek. i pediatrii*. 1993; 1: 42-45.
44. Perederjajeva E.B., Pshenichnikova T.B., Andreeva M.D., Makacarija A.D. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2015; 3: 54-65.
45. Rozenfel'd B.E. *Ul'trazvuk. diagnostika*. 1995; 3: 21-26.
46. Sidorova I.S. i soavt. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 1995; 4: 14-18.
47. Sidorova I.S., Unanjan A.L., Nikitina N.A., Rzaeva A.A., Kinjakin V.V. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2012; 4: 29-32.
48. Sterin Dzh. Vest. Secrets of Rheumatology [Sekrety revmatologii]. Moscow. 1999; 758 s.
49. Strizhakov A.N. *Akush. i ginek.* 1993; 3: 12-14.
50. Basic and clinical physiology. Ed. A. Kamkina and Kamenskii [Fundamental'naja i

References:

1. Ageeva M.I. Doppler studies in obstetric practice [Dopplerometricheskie issledovaniya v akusherskoj praktike]. Moscow. 2000; 112 s.
2. Antonov V.F., Chernysh A.M., Kozlova E.K. Medical and biological physics [Medicinskaja i biologicheskaja fizika]. Moscow. 2013; 648 s.
3. Blinov D.V., Sandukovskaja S.I. Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions. 2010; 4: 12-22.
4. Gudmundsson S. Ul'traz. diag. v akush., ginek. i pediatrii. 1994; 1: 15-25.
5. Demidov B.S., Voronkova M.A. Ul'trazvuk. diagnost. v akush., ginek. i pediatrii. 1994; 3: 48-53.
6. Dzhobava Je.M., Nekrasova K.R., Artizanov D.P., Hejdar L.A., Sudakova G.Ju., Daneljan S. Zh., Blinov D.V., Dobrohotova Ju.Je. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2013; 1: 45-53.
7. Дижевская Е.В. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2015; 3: 68-85.
8. Zaharova E.I., Brill' G.E. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija*. 1998; 4: 54-56.
9. Zelenjuk B.I., Adamjan L.V., Murvatov K.D.,

- klinicheseskaja fiziologija. Pod red. A. Kamkina i A. Kamenskogo]. Moscow. 2004; 1080 s.*
25. Shal'kevich L.V., L'vova O.A., Dron' A.N. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2014; 3: 30-37.
 26. Albu A., Anca A., Horhoianu V., Horhoianu I. Predictive factors for intrauterine growth restriction. *J Med Life*. 2014 Jun 15; 7 (2): 165-171. Epub 2014 Jun 25.
 27. Barati M., Shahbazian N., Ahmadi L., Masihi S. Diagnostic evaluation of uterine artery Doppler sonography for the prediction of adverse pregnancy outcomes. *J Res Med Sci*. 2014 Jun; 19 (6): 515-9.
 28. Bissell D.M., Friedman S.L., Maher J.J., Roll F.J. Connective tissue biology and hepatic fibrosis: Report of a conference. *Hepatology*. 1990; 11 (3): 488-498.
 29. Crovetto F., Figueras F., Triunfo S., Crispi F., Rodriguez-Sureda V., Dominguez C., Llorba E., Gratacós E. First trimester screening for early and late preeclampsia based on maternal characteristics, biophysical parameters, and angiogenic factors. *Prenat Diagn*. 2014 Oct 24; doi: 10.1002.
 30. Ebrashy A., Ibrahim M., Marzook A., Yousef D. Usefulness of aspirin therapy in high-risk pregnant women with abnormal uterine artery Doppler ultrasound at 14-16 weeks pregnancy: randomized controlled clinical trial. *Croat Med J*. 2005 Oct; 46 (5): 826-31.
 31. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014 May; 43 (5): 500-7. doi: 10.1002/uog.13275. Epub 2014 Apr 4.
 32. Li N., Ghosh G., Gudmundsson S. Uterine artery Doppler in high-risk pregnancies at 23-24 gestational weeks is of value in predicting adverse outcome of pregnancy and selecting cases for more intense surveillance. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014 Dec; 93 (12): 1276-81. doi: 10.1111/aogs.12488. Epub 2014 Sep 21.
 33. Nicolaides K., Rizzo G., Hecher K., Ximenes R. Doppler in Obstetrics 2002 by The Fetal Medicine Foundation. URL: <https://fetalmedicine.org/var/uploads/Doppler-in-Obstetrics.pdf>. Epub 2014 Sep 21.
 34. Talari H., Mesdaghinia E., Abedzadeh Kalahroudi M. Aspirin and preeclampsia prevention in patients with abnormal uterine artery blood flow. *Iran Red Crescent Med J*. 2014 Aug; 16 (8): e17175. doi: 10.5812/ircmj.17175. Epub 2014 Aug 5.

Сведения об авторах:

Капительный Виталий Александрович – к.м.н., ведущий научный сотрудник, ассистент кафедры акушерства и гинекологии №1 лечебного факультета, ГБОУ ВПО Первый Московский медицинский университет имени И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, Россия, 119991. Тел.: +7(495)2486738. E-mail: 1mgmu@mail.ru.

Беришвили Манана Владимировна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №1 лечебного факультета, ГБОУ ВПО Первый Московский медицинский университет имени И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, Россия, 119991.

Красильщиков Илья Михайлович – студент 4-го курса лечебного факультета, ГБОУ ВПО Первый Московский медицинский университет имени И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, Россия, 119991.

Лысцев Дмитрий Валерьевич – студент 4-го курса лечебного факультета, ГБОУ ВПО Первый Московский медицинский университет имени И. М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, Россия, 119991.

About the authors:

Kapitilnyi Vitalii Aleksandrovich – PhD, leading researcher, assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty №1, First Moscow State Medical Sechenov University of the Ministry of Health Russian Federation. Address: ul. Trubeckaja, 8-2, Moscow, Russia, 119991. Tel.: +7(495)2486738. E-mail: 1mgmu@mail.ru.

Berishvili Manana Vladimirovna – PhD, docent of the Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty №1, First Moscow State Medical Sechenov University of the Ministry of Health Russian Federation. Address: ul. Trubeckaja, 8-2, Moscow, Russia, 119991.

Krasil'shhikov Il'ya Mikhajlovich – 4th year student, Medical Faculty №1, First Moscow State Medical Sechenov University of the Ministry of Health Russian Federation. Address: ul. Trubeckaja, 8-2, Moscow, Russia, 119991.

Lystsev Dmitriy Valer'evich – 4th year student, Medical Faculty №1, First Moscow State Medical Sechenov University of the Ministry of Health Russian Federation. Address: ul. Trubeckaja, 8-2, Moscow, Russia, 119991.



XI ВСЕРОССИЙСКИЙ ЕЖЕГОДНЫЙ
КОНГРЕСС СПЕЦИАЛИСТОВ
ПЕРИНАТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

СОВРЕМЕННАЯ ПЕРИНАТОЛОГИЯ: ОРГАНИЗАЦИЯ, ТЕХНОЛОГИИ, КАЧЕСТВО

посвященный 90-летию со дня рождения
академика В.А. Таболина

30 сентября – 1 октября 2016 года,
г. Москва, Краснопресненская набережная,
д. 12, подъезд №4, Конгресс-центр ЦМТ



СОВМЕСТНЫЙ КОНГРЕСС РОССИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ И СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

ВЕДУЩИЕ ЭКСПЕРТЫ:

ВОЛОДИН Н.Н.

Президент РАСПМ, д.м.н.,
профессор, академик РАН

БАРАНОВ А.А.

Председатель Исполкома СПР, д.м.н.,
профессор, академик РАН

НАМАЗОВА-БАРАНОВА Л.С.

Президент Европейской педиатрической
ассоциации, заместитель Председателя
Исполкома СПР, член-корреспондент РАН

- Инновационные подходы к лечению беременных женщин, новорожденных и детей раннего возраста.
- Научные открытия и их практическое применение.
- Дебаты на актуальные темы современной перинатологии.

УЧАСТНИКИ:

Неонатологи, педиатры, акушеры-гинекологи, администраторы ЛПУ,
врачи смежных специальностей.



III ВСЕРОССИЙСКАЯ
ПРЕМИЯ
«ПЕРВЫЕ ЛИЦА»

ДЛЯ ТАЛАНТЛИВЫХ И РЕШИТЕЛЬНЫХ ЛЮДЕЙ

ТОРЖЕСТВЕННАЯ ЦЕРЕМОНИЯ НАГРАЖДЕНИЯ

Лауреаты – специалисты
и учреждения, внесшие заметный
вклад в развитие перинатальной
медицины

Дополнительная информация
www.rasrm.ru; pervie-litsa.ru



ГЕМОСТАЗ У ПАЦИЕНТОК С РЕТРОХОРИАЛЬНОЙ ГЕМАТОМОЙ

Буштырева И.О.¹, Кузнецова Н.Б.¹, Каплина А.А.², Ковалева А.В.³,
Дмитриева М.П.³, Бордаева О.Ю.³, Купряева М.С.³

¹ ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

² ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», г. Ростов-на-Дону, Россия

³ ГБУ РО «Перинатальный центр», г. Ростов-на-Дону, Россия

Резюме

Цель – оценка гемостатических параметров у беременных с ретрохориальной гематомой (РХГ). **Материалы и методы.** В исследование включено 153 беременных в 1-м триместре, в группу I вошли 90 женщин с РХГ, в группу II – 63 условно здоровых беременных. **Результаты.** Выявлено, что у беременных с РХГ показатели растворимого фибрин мономерного комплекса (РФМК) и Д-димера были повышены по отношению к таковым у беременных II группы ($p < 0,001$). **Заключение.** Повышенные значения РФМК и Д-димера с большой долей вероятности являются предикторами образования ретрохориальной гематомы и имеют значение для ее доклинической диагностики.

Ключевые слова

Ретрохориальная гематома, РХГ, РФМК, ранние сроки гестации, гемостаз.

Статья поступила: 26.02.2016 г.; **в доработанном виде:** 22.03.2016 г.; **принята к печати:** 17.06.2016 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Буштырева И.О., Кузнецова Н.Б., Каплина А.А., Ковалева А.В., Дмитриева М.П., Бордаева О.Ю., Купряева М.С. Гемостаз у пациенток с ретрохориальной гематомой. Акушерство, гинекология и репродукция. 2015; 2: 16-22.

HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH HEMATOMA RETROCHORIAL

Bushtyрева I.O.¹, Kuznetsova N.B.¹, Caplina A.A.², Kovaleva A.V.³, Dmitrieva M.P.³, Bordaeva O.Y.³, Kupryaeva M.S.³

¹ Rostov-on-Don State Medical University of Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don

² Rostov Regional Hospital "Rostov Regional Hospital", Rostov-on-Don

³ State Budget Establishment of Rostov Region "Perinatal Centre", Rostov-on-Don

Summary

The aim of this study is assessment of hemostatic parameters in pregnant women with retrochorial hematoma (RCH). **Materials and Methods.** The study involved 153 pregnant women during the first trimester. The first group comprised 90 patients with RCH, and the second group is the control group, comprised 63 pregnant women with normal pregnancy. **Results.** The research results show, that soluble fibrin monomer complex (SFMS) and D-dimer indicators of pregnant women with RCH were higher in comparison with data of the second group ($p < 0,001$). **Conclusion.** Higher values of SFMC and D-dimer tend to be high probability predictors of retrochorial hematoma and have a great meaning for preclinical diagnosis of retrochorial hematoma.

Key words

Retrochorial hematoma, RCH, SFMC, D-dimer, early pregnancy, hemostasis.

Received: 26.02.2016; in the revised form: 22.03.2016; accepted: 17.06.2016.

Conflict of interests

The authors declared that they do not have anything to disclosure regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Bushtyreva I.O., Kuznetsova N.B., Caplina A.A., Kovaleva A.V., Dmitrieva M.P., Bordaeva O.Y., Kupryaeva M.S. Hemostasis in patients with hematoma retrochorial. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2015; 2: 16-22 (in Russian).

Corresponding author

Address: Nakhichevanskii per., 29, Rostov-on-Don, 344022, Russia.

E-mail address: lauranb@inbox.ru (Кузнецова Н.Б.).

Введение

Беременность является особым состоянием организма, для которого активация свертывающей системы является не патологией, а адаптацией к нарастающим нагрузкам на все органы и системы, в т.ч. гемодинамическим и гемостазиологическим.

Изменения в свертывающей системе при физиологически протекающей беременности представлены слабой локальной активацией свертывания в маточном сосудистом русле, с повышенным синтезом фибриногена и других факторов свертывания в сочетании со слабым снижением уровня естественных ингибиторов свертывания крови [9].

При этом в ранние сроки гестации у здоровых женщин состояние системы гемостаза в сосудистотромбоцитарном звене характеризуется физиологическими гиперагрегационными изменениями, а показатели коагуляционного, антикоагуляционного и фибринолитического звеньев не выходят за пределы референтных значений [3,18].

При любом стрессовом воздействии адекватно реагирующая система гемостаза отвечает точно сбалансированным взаимодействием тромбоцитов, сосудистой стенки, свертывающей и противосвертывающей систем, фибринолиза [6,8].

В связи с этим понятен интерес акушеров-гинекологов к гемостазиологическому гомеостазу в случаях развития гестационных осложнений, особенно если речь идет о геморрагических или тромбофилических осложнениях.

Известно, что нарушения в системе гемостаза могут вызвать ряд гестационных осложнений, но также правомочно утверждение, что некоторые изменения гемостаза будут обусловлены именно развившимися осложнениями беременности [10,11,12].

Отслойка хориона с формированием ретрохориальной гематомы является одним из ранних и частых

осложнений гестации, которое, по сути, является геморрагическим осложнением, а по патогенезу может быть результатом врожденной или приобретенной тромбофилии.

Как же рассматривать изменения параметров гемостаза, которые мы видим у беременных с отслойкой хориона – как проявление врожденных коагулопатий или как реакцию на стресс? Разобраться в простой в теории, но сложной на практике системе РАСК (регуляции агрегатного состояния крови) – сложная задача, требующая углубленных знаний врача акушера-гинеколога в системе гемостаза, особенно в контексте тех осложнений беременности, при которых тромбоцитические и геморрагические компоненты – важное звено в патогенезе их развития. Именно этим обусловлена актуальность изучения гемостазиологического гомеостаза во время беременности.

Цель исследования – оценить гемостатические параметры у беременных с ретрохориальной гематомой.

Критерием включения в исследование явилось наличие ретрохориальной гематомы, по данным УЗИ, в сроки беременности 6-12 нед. и наличие жизнеспособного эмбриона при первичном УЗ-исследовании.

Критерием исключения из исследования явилась беременность, наступившая после ВРТ, многоплодная беременность.

Материалы и методы

Исследование проведено в Государственном бюджетном учреждении Ростовской области «Перинатальный центр» (ГБУ РО «ПЦ») за период с 1 января 2013 г. по 1 января 2015 г. В основную группу включено 90 беременных с ретрохориальной гематомой в сроке от 6 до 12 нед. (группа I). Группу контроля (II группа) составили 63 условно здоровых беременных (без ретрохориальной гематомы). Ультразвуковые исследования были выполнены в поликлиническом отделении

ГБУ РО «ПЦ» на аппарате Philips HD 11 (Philips, Нидерланды). При ультразвуковом исследовании оценивали копчико-теменной размер, частоту сердечбиений, желточный мешок, его средне-внутренний диаметр, локализацию хориона, его расположение, структуру, особенности строения стенок матки и придатков матки, прицельно оценивали размер, объем ретрохориальной гематомы, ее локализацию, стадию развития.

Гематологическое исследование выполнено в клинико-диагностической лаборатории ГБУ РО «ПЦ».

Все исследования параметров гемостаза выполняли на автоматическом анализаторе Sysmex-1500. Для определения параметров гемостаза использовали следующие реагенты: для постановки реакции на предмет выявления параметров ПВ (ПТИ), МНО, фибриногена факторов II, V, VII, X применялся Тромборель С – человеческий тромбопластин 10×10 мл/1000 тестов. Состав: человеческий плацентарный тромбопластин, хлорид кальция, стабилизаторы; консерванты: 5-хлор-2-метил-4-изотиазол-3-он и 2-метил-4-изотиазол-3-он (max. 20 мг/л). При определении АЧТВ применялся Патромтин SL 10×5,0 мл/1000 тестов. Состав: гранулы двуокиси кремния, растительные фосфолипиды, хлорид натрия (2,4 г/л), Нерес (14,3 г/л), pH 7,6; консервант: азид натрия (<1 г/л). Для определения параметров тромбинового времени, помимо Тромбореля использовали также Тест тромбин (Siemens, Германия) – реагент, содержащий 10×5 мл тромбина, 1×55 мл буфера 500 тестов. Для исследования уровня фибриногена применялся Мультифибрен "U" (бычий) 10×5,0 мл/400 тестов. Состав: телячий сывороточный тромбин (50 МЕ/мл), пептид, замедляющий агрегацию

фибрина (гли-про-арг-про-ала-амид, 0,15 г/л), хлорид кальция (1,5 г/л), гексадиметрин бромид (15 мг/л), полиэтиленгликоль 6000 (0,8 г/л), хлорид натрия (6,4 г/л), Трис (50 ммоль/л), бычий альбумин (10 г/л); консервант – азид натрия (<1 г/л). АЧТВ дополнительно определяли с использованием реагента Берихром Антитромбин-III (Siemens, Германия). В составе набора 6×5 мл тромбин бычий, 3×3 мл субстрат, 1×30 мл буфер. При определении РФМК применялся РФМК-тест, выполняющий выявление растворимых фибрин мономерных комплексов РФМК в плазме крови (фенантролиновый тест) в комплекте – контрольные плазмы, планшетный вариант №007. Для исследования уровня Д-димера пациенток использовали набор Иннованс Д-Димер (Innovance D-Dimer, Siemens, Германия), который предназначен для количественного определения продукта разложения фибрина (Д-димера) в плазме крови человека при помощи анализаторов коагуляции.

Для сравнения групп пациентов по количественным или порядковым показателям использовались U-критерий Манна-Уитни (далее М-У) и критерий χ^2 Пирсона. Межгрупповые различия считали статистически достоверными при значении $p < 0,05$. Для определения параметров многофакторной модели строились парные регрессии. Качество статистически значимых моделей определялось на основе анализа ROC кривой.

Результаты

Средний возраст беременных основной группы составил $29,7 \pm 4,3$ лет, контрольной группы – $29,4 \pm 5,4$ лет, группы сопоставимы по возрасту (см. рис. 1, 2). Соматический статус у пациенток в I и II группе не

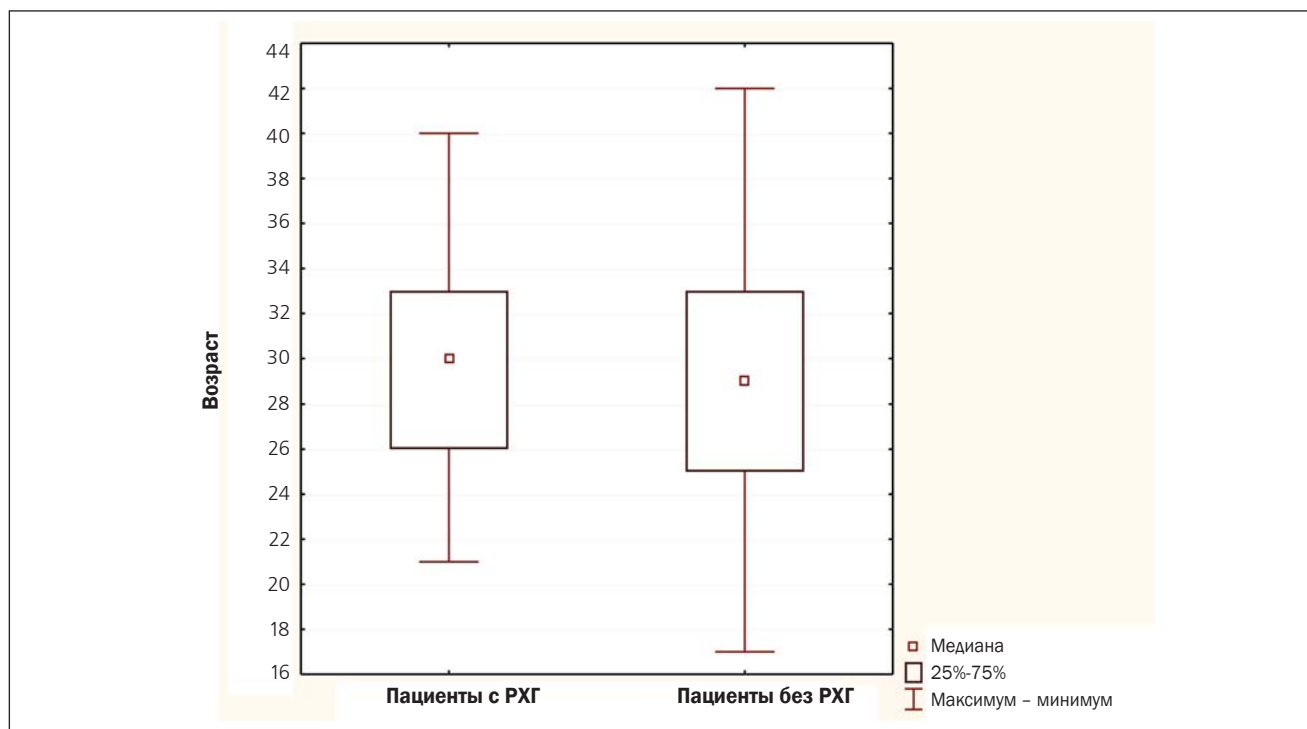


Рисунок 1. Диаграмма размаха для возраста у беременных с ретрохориальной гематомой и в контрольной группе.

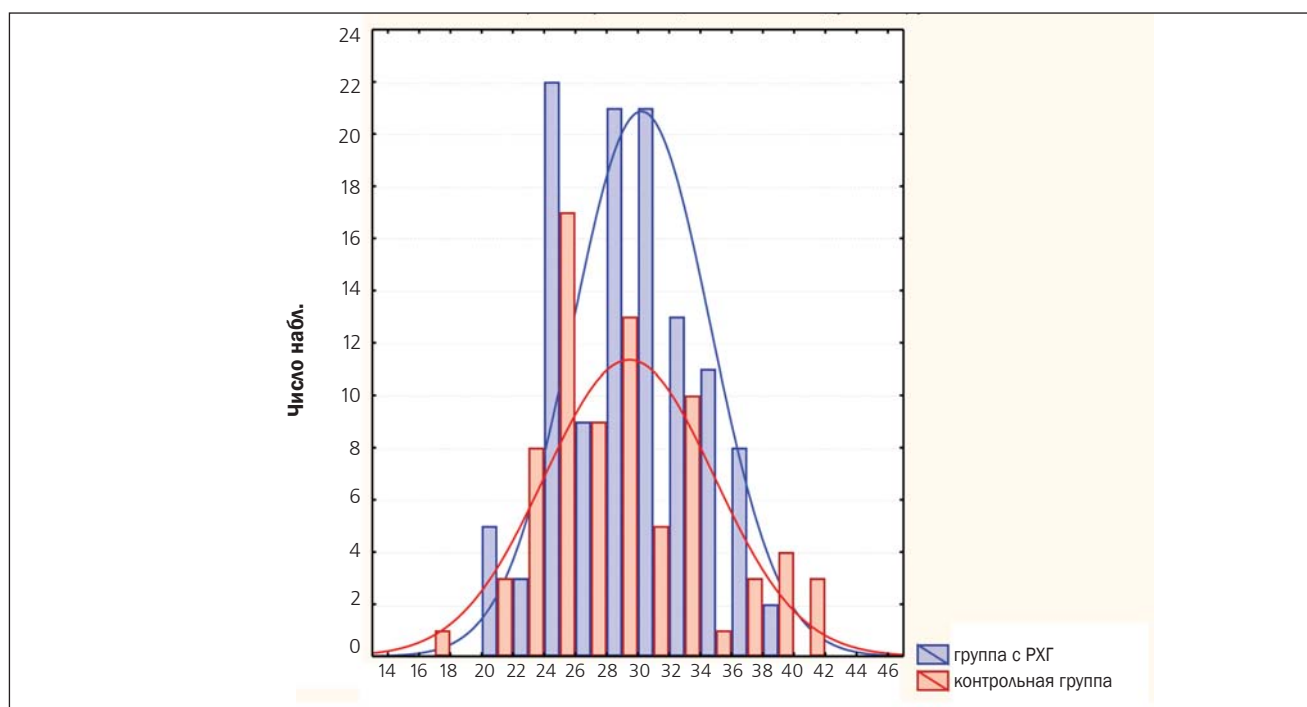


Рисунок 2. Диаграмма возраста у беременных с ретрохориальной гематомой и в контрольной группе.

различался, хронический пиелонефрит, хронический гастрит, хронический панкреатит, артериальная гипертензия, хронический тонзиллит были отмечены в равном проценте случаев.

КТР у пациенток с РХГ, по данным ультразвукового исследования, составил $14,1 \pm 10,2$ мм, в группе контроля – $11,1 \pm 5,9$ мм (NS). Отставание КТР от срока беременности более 7 дней у пациенток с РХГ отмечено у 26 (29%) беременных, в то время как в контрольной группе этот признак не встречался ($p < 0,001$). Средне-внутренний диаметр желточного мешка у женщин в группе с РХГ составил $4,1 \pm 0,96$, а в группе контроля – $4,6 \pm 0,78$ ($p < 0,05$). Объем гематомы, являющийся одним из ключевых характеристик, с которым большинство авторов связывают прогноз беременности, в нашем исследовании составил $0,027\text{--}3,68$ см³, медиана (Me) – $0,605$ см³, интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиля) – от $0,225$ до $1,254$ см³ у пациенток I группы. Время образования РХГ оценивали по эхографическим признакам организации гематомы, у 19 (21%) отмечены не организованные гематомы, у 30 (33%) – с признаками организации, у 46% – организованные гематомы.

Для полноценного анализа клинической ситуации мы изучили и сравнили показатели гемостазиограммы беременных с ретрохориальной гематомой (I группа) и условно здоровых (II группа), выполненные в первом триместре. Тромбиновое время, МНО, АЧТВ и фибриноген не имели достоверно значимых различий у пациенток исследуемых групп. Однако обращает на себя внимание достоверно значимая разница между уровнями РФМК и Д-димера у беременных I и II групп (см. табл. 1).

Концентрация фибриногена плазмы в норме начинает повышаться с 12-й недели гестации и увеличивается к родам на 80% с его постепенным снижением к 5-му дню [4]. Параллельно повышению концентрации фибриногена и активности внешнего пути коагуляции во II и III триместрах беременности повышается и активность внутреннего механизма свертывания крови, что находит отражение в укорочении параметров активированного времени рекальцификации и активированного парциального тромбопластинового времени, что, возможно, связано с ростом активности XII, XI, IX, VIII и X факторов, участвующих в образовании фактора Ха по внутреннему пути [1,4,16,15]. Результаты нашего исследования, выявившие отсутствие достоверной разницы в показателях фибриногена у беременных с ретрохориальной гематомой и без гематомы, могут свидетельствовать о сохранившейся компенсации для I фактора свертывания в случаях развития геморрагического осложнения в виде отслойки хориона в I триместре (см. табл. 1).

Информативным критерием процесса фибринолиза является концентрация Д-димера. Клиническое значение определения Д-димера достаточно велико. Вместе с тем, несмотря на все более частое использование, нередко анализ назначается «вслепую», а его результаты трактуются не совсем адекватно. Таким образом, вопросы использования Д-димера в клинической практике, особенностей интерпретации результатов теста и его клинического применения остаются актуальными [5,7,14].

Доказано, что значительное (в 5-10 раз) повышение уровня Д-димера наблюдается у женщин с патологически протекающими беременностью и родами

Показатель	Основная группа N=90	Контрольная группа N=63	p-value (Mann-Whitney)
	I	II	
Фибриноген, г/л	3,24±0,74 (1,6-5,7)	3,14±0,8 (2,1-5,2)	>0,05
Тромбиновое время (ТВ), с	19,05±1,58 (14,5-22,8)	18,86±1,3 (14,0-22,4)	>0,05
Международное нормализованное отношение (МНО), %	1,0±0,098 (0,81-1,39)	0,99±0,06 (0,88-1,24)	>0,05
Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), с	31,2±4,1 (22,6-51,9)	31,2±3,7 (25,0-43,0)	>0,05
Растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК), мг %	4,1±1,39 (3,0-11,0)	3,3±0,59 (2,0-4,5)	0,000003
Д-димер, нг/мл	533,0±226,6 (195,0-960,0)	360,5±179,0 (92,0-753,0)	0,000038

Таблица 1. Показатели гемостаза у пациенток клинических групп.

(привычное невынашивание, преэклампсия, преждевременная отслойка плаценты), в основе которых могут лежать механизмы повышенного фибринообразования [3,10,15,17].

Результаты нашего исследования показывают, что такое осложнение ранних сроков, как отслойка хориона с формированием ретрохориальной гематомы, сопровождается повышением Д-димера (см. табл.1), 533,0±226,6 (195,0-960,0) нг/мл у беременных с ретрохориальной гематомой и 360,5±179,0 (92,0-753,0) нг/мл у беременных в контрольной группе ($p=0,000038$). Это может свидетельствовать об активации фибринолиза в ответ на активацию фибринообразования.

Маркером тромбинемии, наряду с Д-димером, является РФМК. Повышенный уровень тромбообразования нарушает процесс формирования и дальнейшего функционирования плаценты, что клинически проявляется невынашиванием беременности, преэклампсией,

преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, синдромом задержки развития и гипоксией плода [2,3,13]. Средний уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов у беременных с ретрохориальной гематомой составил 4,1(3,0-11,0) мг%, что больше допустимого предела и превышает аналогичные значения в контрольной группе – 3,3 (2,0-4,5) мг% в 1,2 раза ($p=0,000003$) (см. табл. 1).

С помощью регрессионного анализа было обнаружено наличие связи между повышенными значениями РФМК и Д-димера и образованием ретрохориальной гематомы ($p=0,000084$ и $p=0,003948$ соответственно), при этом полученная регрессионная модель (см. рис. 3, 4) достаточно адекватно описывает эту взаимосвязь (показатели AUC ROC-кривой для РФМК и Д-димера соответственно равны 0,7435 и 0,6254 – хорошее и среднее качество модели). Полученные результаты позволяют нам говорить о том, что повы-

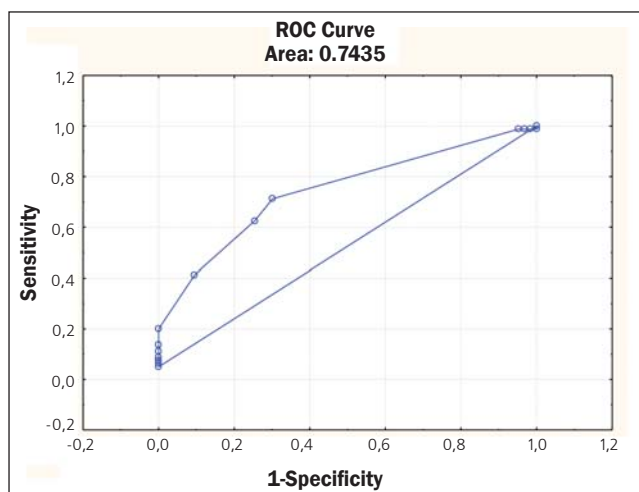


Рисунок 3. ROC-кривая регрессионной модели взаимосвязи значений РФМК и образования ретрохориальной гематомы (показатель AUC=0,7435 – хорошее качество модели).

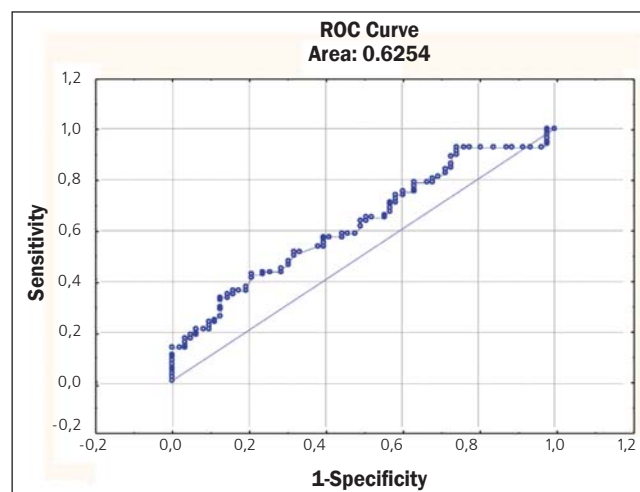


Рисунок 4. ROC-кривая регрессионной модели взаимосвязи значений Д-димера и образования ретрохориальной гематомы (показатель AUC=0,6254 – среднее качество модели).

шенные значения РФМК и Д-димера с большой долей вероятности являются предикторами образования ретрохориальной гематомы и имеют большое значение для доклинической диагностики ретрохориальной гематомы.

Полученные в проведенном нами исследовании данные свидетельствуют об аномальной активации системы гемостаза (в частности, этапа фибринолиза) у женщин с РХГ с повышением риска внутрисосудистого тромбообразования. Основываясь на анализе полученных данных, можно сделать вывод о нарушении плазменно-коагуляционного гемостаза как о следствии, а не о причине гестационной патологии. Несмотря на малый срок гестации, и, казалось бы, минимальные локальные изменения – участок отслойки хориона с формированием ретрохориальной гематомы объемом 0,027-3,68 см³, это геморрагическое осложнение отражается на системном гемостазе повышением коагуляционного потенциала. В свою очередь, нарастающие изменения гемостаза приводят к прогрессированию гестационной патологии

(в данном случае РХГ). Таким образом, возникает «патологическое кольцо»: аномальная активация фибринолиза – формирование РХГ – активация плазменного гемостаза – дальнейшее усиление фибринолиза – прогрессивное увеличение РХГ.

Заключение

Беременность является особым состоянием организма, для которого активация свертывающей системы является не патологией, а адаптацией к нарастающим нагрузкам на все органы и системы. Аномальная активация фибринолиза может являться как причиной, так и следствием образования РХГ за счет вторичной активации плазменно-коагуляционного звена гемостаза. Плазменно-коагуляционный гемостаз на начальных этапах формирования РХГ не страдает. Повышенные значения РФМК и Д-димера с большой долей вероятности являются предикторами образования ретрохориальной гематомы и имеют большое значение для доклинической диагностики ретрохориальной гематомы.

Литература:

1. Баркаган З.С. Уроки ДВС-синдрома: основные закономерности патогенеза, развития ведущих субсиндромов и обоснование однонаправленной контролируемой терапии. Проблемы физиологии и патологии системы гемостаза: Труды проблемной комиссии при межведомственном научном совете по гематологии и трансфузиологии РАМН. Барнаул. 2000: 143-147.
2. Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Д.Х., Макацария Н.А., Яшенина Е.В. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности. Практическая медицина. 2012; 3 (58):22-29.
3. Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Д.Х., Макацария Н.А., Яшенина Е.В. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности. Практическая медицина. 2012; 3 (58): 22-29.
4. Бондарь Т.П., Муратова А.Ю., Цатурян Е.О. Динамика показателей плазменного гемостаза у женщин с тромбогенными осложнениями беременности и родов. Саратовский научно-медицинский журнал. 2012; 8(3): 720-723.
5. Герасименко В.А., Оганесян Н.А. Оценка концентрации Д-димера в клинико-лабораторной практике. Справочник заведующего клинико-диагностической лабораторией. 2011: 75-77.
6. Епи́махов Н.Г. Состояние системы гемостаза у женщин в условиях операционного стресса. Автореф. дис. ... канд. мед.наук. Архангельск. 2003. 16 с.
7. Ефремов А.П., Самсонова Е.Н., Пустоветова М.Г., Сафронов И.Д. Патология системы гемостаза. Новосибирск. 2011; 6-7.
8. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве. М. 2006. 442 с.
9. Макацария А.Д., Панфилова О.Ю. К вопросу о ДВС-синдроме: новое о старом. Практическая медицина. 2010; 4 (43): 25-37.
10. Макацария А.Д. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике: руководство для врачей. М. 2011; 1056 с.
11. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В., Андреева М.Д. Патогенез и профилактика осложнений беременности, обусловленных тромботической микроангиопатией. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2013; 12 (6): 63-73.
12. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Мищенко А.Л. Нарушения гемостаза и массивные послеродовые кровотечения. Акушерство, гинекология и репродукция. 2014; 8 (2): 17-26.
13. Chunilal S.D., Bates S.M. Venous thromboembolism in pregnancy: diagnosis, management and prevention. Thrombosis and Haemostasis. 2009; 101: 428-438.
14. Klajnbard A., Szecsi P.B., Colov N.P., et al. Laboratory reference intervals during pregnancy, delivery and the early postpartum period. ClinChem Lab Med. 2010; 48: 237-248.
15. Kline J.A., Williams G.W., Hernandez-Nino J. D-Dimer Concentrations in Normal Pregnancy: New Diagnostic Thresholds Are Needed. Hemostasis and Thrombosis. Clinical Chemistry. 2005; 51 (5): 825-829.
16. Liu X.H., Jiang Y.M., Shi H., Yue X.A., Wang Y.F., Yang H. Prospective, sequential, longitudinal study of coagulation changes during pregnancy in Chinese women. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2009 Jun; 105 (3): 240-243.
17. Morse M. Establishing a normal range for D-dimer levels through pregnancy to aid in the diagnosis of pulmonary embolism and deep vein thrombosis. J Thrombosis and Haemostasis. 2004; 2: 1202-4.
18. Szecsi P.B., Jørgensen M., Klajnbard A., Andersen M.R., Colov N.P., Stender S. Haemostatic reference intervals in pregnancy. Thrombosis and Haemostasis. 2010; 103.4: 718-727.

References:

1. Barkagan Z.S. Lessons DIC: the basic laws of the pathogenesis, development and justification of the leading subsyndromov unidirectional controlled therapy. Problems of physiology and pathology of hemostasis: Proceedings of the Problem Commission at Interdepartmental Scientific Council on Hematology and Blood Transfusion Medical Sciences. [Uroki DVS-sindroma: osnovnye zakonomernosti patogeneza, razvitiya vedushchikh subsindromov i obosnovanie odnonapravlenno i kontroliruemoi terapii. Barnaul. 2000: 143-147.
2. Bitsadze V.O. Makatsariya A.D., Khizroeva D.Kh., Makatsariya N.A., Problemy fiziologii i patologii sistemy gemostaza: Trudy problemnoi komissii pri mezhdovedstvennom nauchnom sovete po gematologii i transfuziologii RAMN]. Barnaul. 2000: 143-147.

- Yashenina E.V. *Prakticheskaya meditsina*. 2012; 3 (58): 22-29.
3. Bitsadze V.O., Makatsariya A.D., Khizroeva D.Kh., Makatsariya N.A., Yashenina E.V. *Prakticheskaya meditsina*. 2012; 3 (58): 22-29.
4. Bondar' T.P., Muratova A.Yu., Tsaturyan E.O. *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal*. 2012; 8 (3): 720-723.
5. Gerasimenko V.A., Oganessian N.A. *Spravochnik zaveduyushchego kliniko-dagnosticheskoi laboratorii*. 2011: 75-77.
6. Epimakhov N.G. The hemostatic system in women in operational stress. Phd. Diss. [Sostoyaniyesistemygemostaza u zhenshchin v usloviyakhoperatsionnogostressa. Avtoref.dis. ... kand.med. nauk]. Arkhangel'sk. 2003. 16 s.
7. Efremov A.P., Samsonova E.N., Pustovetova M.G., Safronov I.D. Pathology of hemostasis [Patologiya sistemy gemostaza]. Novosibirsk. 2011; 6-7.
8. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Akin'shina S.V. Systemic inflammatory response syndrome in obstetrics [Sindrom sistemnogo vospalitel'nogo otveta v akusherstve]. Moscow. 2006. 442 s.
9. Makatsariya A.D., Panfilova O.Yu. *Prakticheskaya meditsina*. 2010; 4 (43): 25-37.
10. Makatsariya A.D. Thrombohemorrhagic complications in obstetric practice: a guide for physicians [Trombogemorragicheskie oslozheniya v akushersko-ginekologicheskoi praktike: rukovodstvo dlya vrachei]. Moscow. 2011; 1056 s.
11. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Akin'shina S.V., Andreeva M.D. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2013; 12 (6): 63-73.
12. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Mishchenko A.L. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2014; 8 (2): 17-26.
13. Chunilal S.D., Bates S.M. Venous thromboembolism in pregnancy: diagnosis, management and prevention. *Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 101: 428-438.
14. Klajnbar A., Szecsi P.B., Colov N.P., et al. Laboratory reference intervals during pregnancy, delivery and the early postpartum period. *Clin Chem Lab Med*. 2010; 48: 237-248.
15. Kline J.A., Williams G.W., Hernandez-Nino J. D-Dimer Concentrations in Normal Pregnancy: New Diagnostic Thresholds Are Needed. Hemostasis and Thrombosis. *Clinical Chemistry*. 2005; 51 (5): 825-829.
16. Liu X.H., Jiang Y.M., Shi H., Yue X.A., Wang Y.F., Yang H. Prospective, sequential, longitudinal study of coagulation changes during pregnancy in Chinese women. *Int. J. Gynaecol. Obstet*. 2009 Jun; 105 (3): 240-243.
17. Morse M. Establishing a normal range for D-dimer levels through pregnancy to aid in the diagnosis of pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *J Thrombosis and Haemostasis*. 2004; 2: 1202-4.
18. Szecsi P.B., Jørgensen M., Klajnbar A., Andersen M.R., Colov N.P., Stender S. Haemostatic reference intervals in pregnancy. *Thrombosis and Haemostasis*. 2010; 103.4: 718-727.

Сведения об авторах:

Буштырева Ирина Олеговна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии №4. Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России. Адрес: Нахичеванский пер., 29, Ростов-на-Дону, 344022, Россия. E-mail: kio4@mail.ru

Кузнецова Наталья Борисовна – к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии №4. Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России. Адрес: Нахичеванский пер., 29, Ростов-на-Дону, 344022, Россия. E-mail: lauranb@inbox.ru

Каплина Анна Анатольевна, врач гематолог. ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница». Адрес: ул. Благодатная, 170, Ростов-на-Дону, 344085, Россия. E-mail: kaplina.a@gmail.com

Ковалева Анна Владимировна – врач акушер-гинеколог. Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Перинатальный центр». Адрес: ул. Бодрая, 90, Ростов-на-Дону 344068, Россия. E-mail: kovaleva-kav11@yandex.ru

Дмитриева Мария Петровна, врач акушер-гинеколог. Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Перинатальный центр». Адрес: ул. Бодрая, 90, Ростов-на-Дону 344068, Россия. E-mail: dr.dmitriev@inbox.ru

Бордаева Оксана Юрьевна, заведующая лабораторией. Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Перинатальный центр». Адрес: ул. Бодрая, 90, Ростов-на-Дону 344068, Россия. E-mail: bordaeva@mail.ru

Купряева Мария Сергеевна, врач клинической лаборатории. Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Перинатальный центр». Адрес: ул. Бодрая, 90, Ростов-на-Дону 344068, Россия. E-mail: mganaga@yandex.ru

About the authors:

Bushtyрева Irina Olegovna – MD, Professor, the Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproduction №4 of Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia. Address: Nakhichevanskii per., 29, Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: kio4@mail.ru.

Kuznetsova Natalia Borisovna – PhD, the associate professor of Department of Obstetrics, Gynecology and Reproduction №4, Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia. Address: Nakhichevanskii per., 29, Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: lauranb@inbox.ru

Kaplina Anna Anatolievna, the hematologist. State Budget Establishment of Rostov Region «Rostov Regional Hospital». Address: Blagodatnaya str., 170, Rostov-on-Don, 344015, Russia. E-mail: kaplina.a@gmail.com

Kovaleva Anna Vladimirovna – the obstetrician-gynecologist. State Budget Establishment of Rostov Region «Perinatal Centre». Address: Bodraya str., 90, 344068, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: kovaleva-kav11@yandex.ru

Dmitrieva Mariya Petrovna – the obstetrician-gynecologist. State Budget Establishment of Rostov Region «Perinatal Centre». Address: Bodraya str., 90, 344068, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: dr.dmitriev@inbox.ru

Bordaeva Oksana Yurevna – the Head of the Laboratory. State Budget Establishment of Rostov Region «Perinatal Centre». Address: Bodraya str., 90, 344068, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: bordaeva@mail.ru

Kupryaeva Mariya Sergeevna – the physician clinical laboratory. State Budget Establishment of Rostov Region «Perinatal Centre». Address: Bodraya str., 90, 344068, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: mganaga@yandex.ru

ГАЛАВИТ® – ИММУНОМОДУЛЯТОР С ДОКАЗАННЫМ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

ГАЛАВИТ® входит в TOP-3 препаратов, назначаемых гинекологами¹

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:

Иммуномодулирующее и противовоспалительное средство

ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ПРЕПАРАТА ГАЛАВИТ®

1. ГАЛАВИТ РАБОТАЕТ В ОЧАГЕ ВОСПАЛЕНИЯ
2. ПЕРВИЧНАЯ ТОЧКА ПРИЛОЖЕНИЯ ПРЕПАРАТА - МАКРОФАГ (КЛЮЧЕВАЯ КЛЕТКА ИММУННОГО ОТВЕТА)
3. ГАЛАВИТ ИЗБИРАТЕЛЬНО РЕГУЛИРУЕТ АКТИВНОСТЬ КЛЕТОК ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

ПОКАЗАНИЯ В ГИНЕКОЛОГИИ

- Инфекционно-воспалительные урогенитальные заболевания (острый и хронический сальпингоофорит, эндометрит, уретрит хламидийной и трихомонадной этиологии)
- Заболевания, вызванные вирусом папилломы
- Хронические рецидивирующие заболевания, вызванные вирусом герпеса
- Гнойно-воспалительные заболевания органов малого таза
- Послеоперационная реабилитация больных с миомой матки
- Осложнения послеоперационного периода у женщин репродуктивного возраста
- Послеоперационные гнойно-септические осложнения и их профилактика (в том числе у онкологических больных)

ФОРМЫ ВЫПУСКА ПРЕПАРАТА ГАЛАВИТ®

- Порошок для приготовления раствора для в\м введения - 100 мг №5
- Суппозитории ректальные - 100 мг №10



МЕСЯЦ						
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30	31				

СХЕМА ЛЕЧЕНИЯ «ТРИ ПЯТЕРКИ» КУРС 15 ДОЗ НА ОДИН МЕСЯЦ

- 5 доз. Первые 5 дней по 100 мг/сут ежедневно
- 5 доз. Следующие 10 дней по 100 мг/сут через день
- 5 доз. Следующие 15 дней по 100 мг/сут через каждые два дня

Одна из схем, рекомендованных в Инструкции по применению препарата Галавит, другие схемы смотрите в разделе Способ применения.

www.galavit.ru

1. Галавит входит в TOP-3 препаратов назначаемых гинекологами в группе Иммуномодуляторы (L03A) и Противовирусные препараты прямого действия (J05A). Настоящая информация основана на исследованиях, проводимых ООО "Синовейт Комкон", и действительна по состоянию на весну 2015 года.

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ОСЛОЖНЕННОЙ ЭКТОПИИ ШЕЙКИ МАТКИ

Михеева Ю.В., Хворостухина Н.Ф., Новичков Д.А.

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России

Резюме

Цель – разработка эффективного способа лечения осложненной эктопии шейки матки, позволяющего значительно снизить частоту рецидивов заболевания. **Материалы и методы.** Проведено комплексное обследование 86 женщин с осложненной эктопией шейки матки. В основной группе (n=45) был использован предложенный нами способ лечения эктопии шейки матки, который, помимо непосредственного выполнения коагуляции, включает в себя два последовательных этапа: подготовка к коагуляции и ведение послеоперационного периода с использованием иммуномодуляторов, в т.ч. Галавит (патент на изобретение № 2568768). В группе сравнения (n=41) коагуляции эктопии шейки матки предшествовала эмпирическая антибактериальная и противовирусная терапия. **Диагностические мероприятия** включали в себя: бактериологическое и цитологическое исследования, ВПЧ-тестирование, расширенную кольпоскопию, ПЦР-диагностику и иммуноферментный анализ крови на обнаружение возбудителей урогенитальных инфекций. **Результаты.** Анализ течения послеоперационного периода и контрольное проведение кольпоскопии показали, что в большинстве наблюдений в основной группе репаративный процесс заканчивался к концу 3-й недели (62,2%), полный эффект у всех пациенток зафиксирован на 5-й неделе после коагуляции (100%), рецидива заболевания в течение двух лет не выявлено. В группе сравнения отмечено замедление сроков эпителизации раневой поверхности шейки матки после коагуляции, недостаточный эффект лечения констатирован у 9,8% больных, а рецидив заболевания в течение двух лет – у 17,1% женщин. **Заключение.** Разработанный способ позволяет повысить эффективность лечения за счет последовательного сочетанного воздействия на причину и следствие патологических изменений на шейке матки: ликвидация этиопатогенетических факторов эктопии шейки матки, коагуляция патологического участка, стимуляция иммунной системы и репаративных процессов.

Ключевые слова

Эктопия шейки матки, урогенитальная инфекция, комплексное лечение.

Статья поступила: 11.02.2016 г.; **в доработанном виде:** 29.04.2016 г.; **принята к печати:** 10.06.2016 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Михеева Ю.В., Хворостухина Н.Ф., Новичков Д.А. Современный подход к лечению осложненной эктопии шейки матки. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 2: 24-31.

A MODERN APPROACH TO THE TREATMENT OF COMPLICATED ECTOPIA OF THE CERVIX

Mikheeva Y.V., Khvorostukhina N.F., Novichkov D.A.

Saratov state medical university named after V.I. Razumovsky

Summary

Objective. The research objective is the development of effective method for the treatment of complicated ectopia of the cervix, allowing to reduce the frequency of relapses. **Materials and methods.** A comprehensive examination of 86 women with complicated ectopia of the cervix has been undertaken. In the main group (n=45) our proposed method of treatment of ectopia of the cervix has been applied, which, in addition to the performance of coagulation, involves two successive stages: preparing for coagulation and treatment in the postoperative period including Galavit (patent for invention № 2568768). In the comparison group (n=41) coagulation ectopia of uterine cervix was preceded by empirical antibiotic and antiviral therapy. Diagnostic measures included bacteriological and cytological examination, HPV testing, extended colposcopy, PCR diagnostic and ELISA blood test for the detection of causative agents of urogenital infections. **Results.** The analysis of the postoperative period and control the colposcopy showed that in the majority of cases in the main group the reparative process ended by the end of the 3rd week (62.2%), the full impact of all the patients was recorded at the 5th week after the treatment (100%), the relapse has not been revealed within 2 years. In the comparison group the slowing down of terms of epithelialization of the wound surface of the uterus after coagulation has been noted, the lack of treatment effect has been found in 9.8% of patients, and the relapse within 2 years and 17.1% of women has been stated. **Conclusion.** The developed method allows to increase the efficiency of treatment by sequential combined effects on cause and effect of pathological changes on the cervix: the elimination of etiopathogenetic factors ectopia of the cervix, coagulation of the pathological section, stimulation of the immune system and reparative processes.

Key words

Ectopia of the cervix, urogenital infection, comprehensive treatment.

Received: 11.02.2016; in the revised form: 29.04.2016; accepted: 10.06.2016.

Conflict of interests

The authors declared that they do not have anything to disclosure regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Mikheeva Y.V., Khvorostukhina N.F., Novichkov D.A. A modern approach to the treatment of complicated ectopia of the cervix. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2016; 2: 24-31 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Bolshaya Kazachya, 112, Saratov, Russia, 410012.

E-mail address: calipso22081986@yandex.ru (Mikheeva Y.V.).

Введение

Распространенность доброкачественных заболеваний шейки матки, по данным научной медицинской литературы, варьирует от 38,8% – среди женского населения – до 70% – от контингента гинекологических больных [2,13]. Наибольшего внимания, по мнению многих авторов, заслуживает эктопия шейки матки, которая, с одной стороны, чаще всего диагностируется при профилактических осмотрах (до 70%), а с другой – продолжает считаться вариантом нормального гистофизиологического состояния шейки матки [9,10,17,25]. В то же время доказано, что при эктопии цилиндрический эпителий шейки матки с его криптами является основным и идеальным местом для внедрения инфекций, передаваемыми половым путем [16,17,24]. Ослож-

ненное течение эктопии на фоне воспалительного процесса, которое наблюдается в 67,7-71,2% наблюдений, способствует нарушению процессов пролиферации эпителия и может привести к развитию дисплазии и атипии клеток [9,18]. Кроме того, по данным L.Y. Hwang и соавт. (2012), активная метаплазия в переходной зоне увеличивает риск инфицирования ВПЧ 16-го типа даже у здоровых молодых женщин [22].

Несмотря на длительные дискуссии о необходимости хирургического вмешательства при эктопиях и большое количество работ, посвященных вопросам повышения эффективности лечения патологических состояний шейки матки, частота рецидивирующего течения заболевания остается достаточно высокой, достигая 40% [5].

В клинической практике акушера-гинеколога в настоящее время наиболее распространенными остаются методы хирургического лечения доброкачественных заболеваний шейки матки (электрокоагуляция, радиоволновая хирургия, лазерная и криодеструкция, диатермоконизация) [21]. По данным литературы, эффективность лечения при использовании радиоволнового метода составляет 79,4%, при криодеструкции – 54,8-92,6%, лазеровапоризации – 60-90%, а при диатермокоагуляции – 55% [3,7,8]. В то же время неоднократное использование различных методов коагуляции при лечении патологии шейки матки может стать причиной нарушений репродуктивной и менструальной функций у женщин, а в 3,6-9,0% случаев – способствовать возникновению рака в органе [1,6,11].

Следует подчеркнуть, что все используемые способы лечения доброкачественных заболеваний шейки матки направлены только на локальное устранение измененного участка. Отсутствует, как правило, системное воздействие на причинный фактор развития патологических изменений на шейке матки. Источники литературы убедительно доказывают немаловажную роль урогенитальных инфекций в возникновении и рецидивах эктопии шейки матки [9,11,14,16,19,20]. Однако при лечении доброкачественных заболеваний шейки матки, в лучшем случае вмешательству на шейке матки, предшествует санация влагалища (местное применение вагинальных свечей) или, редко, проводится эмпирическая антибактериальная и противовирусная терапия, или используются средства в послеоперационном периоде для ускорения процессов эпителизации [15,23].

Цель исследования – разработка эффективного способа лечения осложненной эктопии шейки матки, позволяющего значительно снизить частоту рецидивов заболевания.

Материалы и методы

Проведено комплексное обследование 86 женщин с осложненной эктопией шейки матки, из них у 39 имел место рецидив заболевания после предшествующей коагуляции (от 6 мес. до 2 лет). В основной группе (n=45) был использован предложенный нами способ лечения эктопии шейки матки, который, помимо непосредственного выполнения коагуляции (любым из известных методов), включает два последовательных этапа: подготовка к коагуляции и ведение послеопера-

ционного периода [12]. На первом этапе, за 1 мес. до проведения коагуляции, на 3-й день менструального цикла назначался курс иммуностимулирующей терапии препаратом «Пирогенал».

Пирогенал – это молекулярный индуктор реакций врожденного иммунитета. Его действие реализуется через соединение липополисахарида, получаемого от *S. typhae*, с Толл-распознающими рецепторами иммунокомпетентных клеток, что, в свою очередь, вызывает экспрессию свыше 38 тысяч генов врожденного иммунитета. Активация этих генов приводит к выработке цитокинов, хемокинов, интерферонов и запускает каскад иммунного ответа на инфекцию. Курс начинали с дозы 25 мкг внутримышечно каждые 48 ч с последовательным увеличением дозы на 25 мкг до повышения температуры тела больной не ниже 38°C или до максимальной дозы Пирогенала 150 мкг. Затем проводили антибактериальную и противовирусную терапию в сочетании с иммуномодулятором и противовоспалительным препаратом аминодигидрофталатом натрия (Галавит) в форме ректальных свечей в дозе 100 мг в течение 10 дней. На втором этапе, после коагуляции обрабатывали шейку матки препаратом Галавит в виде 100 мг сухого вещества, растворенного в 5 мл Мирамистина с последующим подведением тампона, смоченного в этом растворе, на 5 ч на 3-и, 5-е и 7-е сут. после коагуляции. В группе сравнения (n=41) коагуляции эктопии шейки матки предшествовала эмпирическая антибактериальная терапия и санация влагалища в течение 10 дней.

Всем пациенткам проводился стандартный объем диагностических мероприятий, включая бактериологическое и цитологическое исследования, ВПЧ-тестирование, расширенную кольпоскопию. Дополнительно в план обследования были включены ПЦР-диагностика и иммуноферментный анализ крови (ИФА) на обнаружение антител IgG и IgM к возбудителям урогенитальных инфекций.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием пакета прикладных программ Statgraphics (Statistical Graphics System), разработанного фирмой «STSC Inc.», США.

Результаты и их обсуждение

Пациентки обеих групп были сопоставимы по возрасту, имеющейся соматической и генитальной патологии, а также удельному весу в группах рецидивирующих эктопий шейки матки (см. табл. 1).

Исследуемый показатель	Основная группа (n=45)		Группа сравнения (n=41)	
	Абс. количество	%	Абс. количество	%
Рецидивирующая эктопия шейки матки	21	46,7	19	46,3
Впервые выявленная эктопия шейки матки	24	53,3	22	53,7

Таблица 1. Удельный вес рецидивирующих эктопий шейки матки в группах обследуемых женщин.

Проведенными ранее исследованиями было установлено, что рецидивирующая эктопия шейки матки ассоциируется с дисбиотическими нарушениями вагинальной микрофлоры на фоне хронических вялотекущих инфекций урогенитального тракта, что диктует необходимость более детального обследования женщин с данной патологией с целью совершенствования способов подготовки к проведению последующей деструкции [19,20].

Результаты цитологического исследования мазков с шейки матки при проведении первичного осмотра свидетельствовали о воспалительной реакции (II тип мазка по Папаниколау) у 68,9% больных основной группы (n=31) и у 68,3% – группы сравнения (n=28). III тип мазка был выявлен соответственно в 3 (6,7%) и 1 (2,4%) случаях, а I тип мазка отмечен в группах лишь в 24,4% и 29,3% наблюдений. При микроскопии мазков в основной группе диагностированы: кольпит – у 16 женщин (35,6%), бактериальный вагиноз – у 26 (57,7%), нормоценоз – у 3 (6,7%). Аналогичные результаты бактериоскопии мазков были получены в группе сравнения (см. табл. 2). Возбудители специфических инфекций при бактериоскопическом исследовании в группах не были выявлены ни в одном случае. По

данным литературы, при эктопии шейки матки часто отмечается воспалительный тип мазка, что приводит к многократному применению вагинальных препаратов с антибактериальным или антисептическим действием, но только с временным эффектом [17].

При проведении скрининга на обнаружение вируса папилломы человека (ВПЧ) положительные результаты получены в основной группе у 26 женщин (57,8%), в группе сравнения – у 23 (56,1%). Методом ПЦР-диагностики хламидийная, уреаплазменная и микоплазменная инфекции были диагностированы в группах в небольшом проценте наблюдений (см. табл. 2). В то же время дополнительное исследование крови на обнаружение специфических антител IgG и IgM к возбудителям урогенитальных инфекций методом ИФА позволило выявить хронический хламидиоз более чем у 80% обследованных женщин в обеих группах; уреаплазмоз и герпетическую инфекцию – в 100% случаев; хронический трихомоназ – более чем у 90% больных, а различные ассоциации возбудителей констатированы во всех случаях (100%). При этом частота определения IgM к хламидиям и уреаплазмам в группах совпала с полученными результатами ПЦР-диагностики (см. табл. 2).

Исследуемый показатель	Основная группа (n=45)			Группа сравнения (n=41)		
	До лечения	После лечения	10-е сутки после коагуляции	До лечения	После лечения	10-е сутки после коагуляции
<i>Бактериоскопическое исследование мазков</i>						
Нормоценоз	6,7	100	97,8	7,3	100	4,9
Бактериальный вагиноз	57,7	0	0	58,6	0	4,9
Неспецифический кольпит	35,6	0	2,2	34,1	0	90,2
<i>Цитологическое исследование мазков с шейки матки</i>						
I тип мазка	24,4	100	97,8	29,3	100	7,3
II тип мазка	68,9	0	2,2	68,3	0	92,7
III тип мазка	6,7	0	0	2,4	0	0
<i>ПЦР-диагностика на ИППП</i>						
ВПЧ	57,8	0	0	56,1	0	0
Хламидии	17,8	0	0	14,6	0	19,5
Уреаплазмы	15,6	0	0	12,2	0	26,8
Микоплазмы	35,6	0	0	31,7	0	56,1
Трихомонады	0	0	0	0	0	0
<i>ИФА на ИППП</i>						
Хламидии IgG	82,2	82,2	82,2	82,9	82,9	82,9
Хламидии IgM	17,8	0	0	14,6	0	48,8
Уреаплазмы IgG	100	100	100	100	100	100
Уреаплазмы IgM	15,6	0	0	12,2	0	24,4
Трихомонады IgG	93,3	0	0	92,7	0	92,7
Вирус простого герпеса IgG	100	100	100	100	100	100
Вирус простого герпеса IgM	97,8	0	0	92,7	43,9	95,1

Таблица 2. Динамика лабораторных показателей в группах обследуемых женщин (%).

При проведении расширенной кольпоскопии в основной группе нормальная зона трансформации 1-го типа констатирована у 14 женщин (31,1%), из них в 10 случаях отмечено сочетание эктопии с цервицитом; в семи – с наботовыми кистами; в одном – с эндометриодными гетеротопиями. В группе сравнения нормальная зона трансформации I типа отмечена у 13 женщин (31,7%). Высокоатипическая зона трансформации I типа была выявлена у 31 пациентки основной группы (68,9%) и 28 (68,3%) – группы сравнения, при этом часто имели место атипическая васкуляризация, немая йоднегативная зона, наботовы кисты, цервицит, мозаика, пунктация, лейкоплакия. Сочетание различных атипических кольпоскопических признаков отмечено более чем в 50% наблюдений в обеих группах (основная группа: $n=26$, 57,8%; группа сравнения: $n=24$, 58,5%). По результатам исследования С.Е. Вагановой доказана связь аномальных и неудовлетворительных кольпоскопических картин при доброкачественных заболеваниях шейки матки с длительно существующими воспалительными процессами, стимулирующими процессы клеточного атипии [4].

Динамический контроль лабораторных методов исследования после проведенного консервативного лечения до коагуляции в группах показал выраженную положительную динамику: при микроскопии в обеих группах констатировали нормоценоз, при цитологическом исследовании мазков с шейки матки – выявление I типа мазка по Папаниколау, скрининг на ИППП методом ПЦР-диагностики в обеих группах был отрицательным, однако при ИФА, на фоне сохранения IgG к ИППП, в группе сравнения частота обнаружения IgM к вирусу простого герпеса (ВПГ) оставалась высокой,

несмотря на отсутствие клинических признаков активизации герпес-вирусной инфекции (см. табл. 2).

Для коагуляции эктопии шейки матки в группах были использованы два способа: радиоволновой метод с помощью молекулярно-резонансного хирургического аппарата VESALIUS LX 80 (РВК) и электрохирургический метод с помощью электрохирургического высокочастотного аппарата "ФОТЕК EA142" (ЭХК). Использование различных методов коагуляции в группах было равномерным (см. табл. 3).

Сравнительный анализ лабораторных показателей на 10-е сут. после выполнения коагуляции эктопии шейки матки (см. табл. 2) свидетельствовал о превалировании в группе сравнения признаков воспалительного процесса на шейке матки: по данным бактериоскопического исследования – неспецифический кольпит в 90,2%, при цитологическом исследовании – II тип мазка в 92,7%, а также активация ИППП по результатам ПЦР-диагностики и ИФА, что требовало дополнительного назначения лекарственных препаратов (антибактериальных и противовирусных) и санации влагалища. Кроме того, в группе сравнения среди осложнений в послеоперационном периоде отмечены: кровотечение на 10-е сут. после электрохирургической коагуляции (ЭХК) у одной женщины, воспалительный процесс органов малого таза на 7-14-е сут. после операции – у четырех больных, а у трех больных группы сравнения через месяц после ЭХК шейки матки выявлена стриктура цервикального канала (см. табл. 3). Напротив, в основной группе, получавших Галавит, на 10-е сут. после коагуляции наблюдался стойкий противовоспалительный эффект у подавляющего большинства пациенток: в 97% случаев нормоценоз и I тип мазка,

Исследуемый показатель	Основная группа ($n=45$)		Группа сравнения ($n=41$)	
	РВК $n=23 / 51,1\%$	ЭХК $n=22 / 48,9\%$	РВК $n=21 / 51,2\%$	ЭХК $n=20 / 48,8\%$
<i>Осложнения после коагуляции</i>				
Кровотечение	0	0	0	5
Воспалительный процесс органов малого таза	0	0	4,8	15
Стриктура цервикального канала	0	0	0	15
<i>Эффективность лечения</i>				
Полный эффект через 3 нед.	65,2	63,6	23,8	15
Полный эффект через 5 нед.	100	100	61,9	50
Полный эффект через 8 нед.			95,2	80
Частичный эффект через 8 нед.	0	0	4,8	20
Сроки эпителизации (дни)	$27,3 \pm 5,1^*$	$28,6 \pm 4,2^*$	$39,4 \pm 5,7$	$44,8 \pm 6,3$
<i>Рецидив эктопии после коагуляции</i>				
В течение одного года	0	0	4,8	10
В течение двух лет	0	0	14,3	20

Таблица 3. Сравнительная оценка эффективности используемых методов лечения эктопии шейки матки (%).

* $P < 0,05$; различия показателей основной группы и группы сравнения.

что обеспечивалось отсутствием признаков ИППП в 100%, по данным ПЦР-диагностики (см. табл. 2), а также отсутствием каких-либо осложнений после вмешательства (см. табл. 3).

Контрольное кольпоскопическое исследование проводилось через 3, 5 и 8 нед. после хирургических манипуляций на шейке матки. Было установлено, что у пациенток основной группы в большинстве наблюдений репаративный процесс заканчивался к концу 3-й нед., а полный эффект у всех пациенток зафиксирован на 5-й нед. послеоперационного периода (см. табл. 3). В группе сравнения констатированы более длительные сроки эпителизации операционной раны: через 3 нед. после использования РВК полный эффект был выявлен лишь у 23,8% женщин, через 5 нед. – у 61,9%, через 8 нед. – у 95,2%. У одной пациентки группы сравнения после применения РВК была выполнена повторная коагуляция после дополнительного проведения курса специфической противовоспалительной, антибактериальной и противовирусной терапии. Более медленная эпителизация раневой поверхности наблюдалась в группе сравнения после применения ЭХК, а частичный эффект (наличие участка слизистой, покрытого цилиндрическим эпителием величиной более 5 мм вокруг цервикального канала, на фоне неизмененного многослойного плоского эпителия влажной части шейки матки) в этой подгруппе сравнения отмечен у четырех пациенток (см. табл. 3), тогда как в основной группе средние сроки эпителизации после РВК и ЭХК существенно не различались (27,3 и 28,6 дней соответственно).

Таким образом, в основной группе на фоне комплексного лечения с применением иммуномодулятора с противовоспалительным действием Галавита было установлено клинически и статистически значимое сокращение сроков эпителизации раневой поверхности шейки матки: после РВК – в 1,4 раза, а после ЭХК – в 1,6 раза ($P < 0,05$). Такой выраженный клинический эффект, по нашему мнению, обусловлен проведением адекватной, комплексной предоперационной подготовки (воздействие на этиопатогенетический фактор возникновения эктопии шейки матки), а также восста-

новлением локального иммунного статуса в послеоперационном периоде, потенцированием эффективности противомикробной терапии и дополнительным регенераторным эффектом на процессы заживления на шейке матки с помощью иммуномодулирующего препарата Галавит.

Динамический контроль пациенток в течение двух лет позволил констатировать отсутствие рецидивов заболевания у пациенток основной группы, получавших дополнительно Галавит. В группе сравнения рецидив эктопии шейки матки диагностирован у трех пациенток в течение одного года, а к концу 2-го года после коагуляции – уже у 7 (17,1%) пациенток.

Заключение

Проведенное нами комплексное исследование и сравнительный анализ в группах показал, что при лечении осложненной эктопии шейки матки и стандартном проведении предоперационной подготовки (эмпирическая антибактериальная и противовирусная терапия) на 10-е сут. после коагуляции эктопии отмечается активизация хронических воспалительных процессов гениталий, что способствует развитию осложнений в послеоперационном периоде, замедлению сроков эпителизации раневой поверхности шейки матки, недостаточному эффекту лечения (9,8%) и рецидиву заболевания в течение двух лет (17,1%). Включение в состав комплексной терапии иммуномодулирующего препарата с противовоспалительным действием Галавит позволяет повысить эффективность лечения как в период регенеративного процесса, так и в отдаленный период наблюдения по предупреждению рецидивов заболевания. Разработанный способ по изобретению позволяет повысить эффективность комплексного лечения за счет последовательного сочетанного воздействия на причину и следствие патологических изменений на шейке матки: ликвидации этиопатогенетических факторов эктопии шейки матки, стимуляции иммунной защиты и потенцирования репаративных процессов патологического участка после коагуляции и достижения устойчивой длительной ремиссии.

Литература:

1. Бадретдинова Ф.Ф., Картунова В.В. Репродуктивная функция женщин после деструктивных операций на шейке матки. Акушерство, гинекология и репродукция. 2015; 1: 54-58.
2. Басова Т.А. Оценка эффективности клинико-лабораторной диагностики и повышение качества лечения хронического цервицита у женщин репродуктивного возраста в амбулаторно-поликлинических условиях. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Саратов. 2012.
3. Буртушкина Н.К., Куперт А.Ф. Эффективность радиоволнового метода лечения доброкачественных заболеваний шейки матки. Сибирский медицинский журнал. 2011; 2: 74-76.
4. Ваганова С.Е. Комбинированное лечение доброкачественных заболеваний шейки матки. Акушерство и гинекология. 2010; 5: 116-120.
5. Вишнякова С.В. Состояние шейки матки после деструктивных методов лечения. Материалы XIV Всероссийского научного форума «Мать и дитя». М., 2013; 271-272.
6. Козаченко В.П. Онкогинекология: руководство для врачей. М. 2006.
7. Логинова Е.О., Айзикович И.В., Тревиш Л.С. Применение аргонплазменной коагуляции при лечении патологии шейки матки. Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая

- медицина. 2010; 8 (4): 201-202.
8. Минкина Г.Н., Русакевич П.С. Заболевания шейки матки. Минск. 2000.
 9. Огризко И.Н., Семенов Д.М. Распространенность и клинические формы эктопии шейки матки среди женщин репродуктивного возраста. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2013; 12 (3): 72-77.
 10. Огризко И.Н. Экономические аспекты осложненного течения эктопии шейки матки. Охрана материнства и детства. 2014; 2 (24): 43-47.
 11. Панченко В.В., Брюхина Е.В., Казачков Е.Л. Медико-социальный портрет женщины с осложненной эктопией шейки матки, изучение состояния гормонально-рецепторной системы до и после лечения радиоволновым методом. Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура. 2014; 14 (1): 102-107.
 12. Пат. 2568768 Российская Федерация, МПК А 61 В 17/42, А 61 К 31/502, А 61 К 35/74, А 61 Р 15/00. Способ лечения эктопии шейки матки. Хворостухина Н.Ф., Новичков Д.А., Михеева Ю.В., Столярова У.В., Степанова Н.Н.; заявитель и патентообладатель Саратовский ГМУ. № 2014145405/14; заявл. 11.11.2014; опубл. 20.11.2015, Бюл. № 32.
 13. Прилепская В.Н. Патология шейки матки и генитальные инфекции. М. 2008.
 14. Роговская С.И., Михеева И.В., Шипулина О.Ю., и др. Распространенность папилломавирусной инфекции в России. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2012; 1 (62): 25-33.
 15. Роговская С.И., Теребнёва Л.А., Подзолкова Н.М. Комплексная терапия заболеваний шейки матки с применением препаратов депантол и лавомакс. Акушерство и гинекология. 2014; 10: 95-103.
 16. Роговская С.И. Микробиоценоз влагалища и цервикальная патология. Consilium Medicum. 2014; 16 (6): 51-55.
 17. Фириченко С.В., Манухин И.Б., Минкина Г.Н. и др. Некрасивая шейка матки. Что делать? (Кольпоскопическая картина без признаков ВПЧ-ассоциированного поражения). Гинекология. 2013; 15 (4): 39-44.
 18. Хайридиноva Д., Хусаинова М.Б., Хабирова С.З. Опыт клинического применения препарата «Метакрезол» в терапии женщин с цервицитами на фоне доброкачественной патологии шейки матки. Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. 2011; 3: 35-37.
 19. Хворостухина Н.Ф., Михеева Ю.В., Новичков Д.А. и др. Анализ причин рецидивирования эктопии шейки матки после коагуляции. Фундаментальные исследования. 2014; 10 (3): 562-566.
 20. Хворостухина Н.Ф., Михеева Ю.В., Новичков Д.А. Значение хронических урогенитальных инфекций в генезе рецидива эктопии шейки матки. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2014; 5 (1): 155-156.
 21. Чуруксаева О.Н., Коломиец Л.А. Физиохимиургические методы лечения вирус-ассоциированной патологии шейки матки. Сибирский онкологический журнал. 2011; 3 (45): 11-15.
 22. Hwang L.Y., Ma Y., Shiboski S.C. et al. Active squamous metaplasia of the cervical epithelium is associated with subsequent acquisition of human papillomavirus 16 infection among healthy young women. J. Infect. Dis. 2012; 206 (4): 504-11.
 23. Petersen E.E., Genet M., Caserini M., Palmieri R. Efficacy of vitamin C vaginal tablets in the treatment of bacterial vaginosis: a randomised, double blind, placebo controlled study. Arzneimit-telforschung. 2011; 61 (4): 260-5.
 24. Vanrompay D., Hoang T.Q., De Vos L. et al. Specific-pathogen-free pigs as an animal model for studying Chlamydia trachomatis genital infection. Infect. Immunol. 2005; 73 (12): 8317-21.
 25. Walker P. et al. International terminology of colposcopy: an updated report from the International Federation for cervical pathology and colposcopy. Obstet. and Gynecol. 2003; 101 (1): 1775-1777.

References:

1. Badredinova F.F., Kortunova V.V. Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction. 2015; 1: 54-58.
2. Basova T.A. Evaluation of the clinical and laboratory diagnosis and quality treatment of chronic cervicitis in women of reproductive age in the outpatient. Dr. diss. [Ocenka jeffektivnosti kliniko-laboratornoj diagnostiki i povysenie kachestva lecheniya hronicheskogo cervicita u zhenshhin reproduktivnogo vozrasta v ambulatorno-poliklinicheskikh usloviyah. Avtoref. Diss. ... kand. med. nauk (in Russian)]. Saratov. 2012.
3. Burtushkina N.K., Kupert A.F. Sibirskij medicinskij zhurnal. 2011; 2: 74-76.
4. Vaganova S.E. Akusherstvo i ginekologija. 2010; 5: 116-120.
5. Vishnjakova S.V. Cervical condition after destructive treatments. Articles XIV All-Russian Scientific Forum "Mother and Child" [Materialy HIV Vserossijskogo nauchnogo foruma «Mat' i ditja» (in Russian)]. Moscow. 2013; 271-272.
6. Kozachenko V.P. Cancers: a guide for physicians [Onkoginekologija: rukovodstvo dlja vrachej (in Russian)]. Moscow. 2006.
7. Loginova E.O., Ajzikovich I.V., Trejvish L.S. i dr. Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologija, klinicheskaja medicina. 2010; 8 (4): 201-202.
8. Minkina G.N., Rusakevich P.S. Cervical Disease [Zabolevanija shejki matki (in Russian)]. Minsk, 2000.
9. Ogrizko I.N., Semenov D.M. Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. 2013; 12 (3): 72-77.
10. Ogrizko I.N. Ohrana materinstva i detstva. 2014; 2 (24): 43-47.
11. Panchenko V.V., Brjuhina E.V., Kazachkov E.L. Vestnik Juzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Obrazovanie, zdavoohranenie, fizicheskaja kul'tura. 2014; 14 (1): 102-107.
12. Pat. 2568768 Russian Federation, MPK A 61 V 17/42, A 61 K 31/502, A 61 K 35/74, A 61 R 15/00. A method of treating cervical ectopia. Khvorostukhina NF, Novichkov DA, Mikheev YV, Stoljarova UV, Stepanova NN; the applicant and the patentee Saratov State. Number 2014145405/14; appl. 11/11/2014; publ. 20.11.2015, Bull. Number 32. [Sposob lechenija jektopii shejki matki. Hovorostuhina N.F., Novichkov D.A., Miheeva Ju.V., Stoljarova U.V., Stepanova N.N.; zjavitel' i patentoobladatel' Saratovskij GМУ. № 2014145405/14; zjavl. 11.11.2014; opubl. 20.11.2015, Bjul. № 32 (in Russian)].
13. Prilepskaja V.N. Cervical Pathology and genital infections [Patologija shejki matki i genital'nye infekcii (in Russian)]. Moscow. 2008.
14. Rogovskaja S.I., Miheeva I.V., Shipulina O.Ju. Jependiologija i vakcinoprofilaktika. 2012; 1 (62): 25-33.
15. Rogovskaja S.I., Terebnjova L.A., Podzolokova N.M. Akusherstvo i ginekologija. 2014; 10: 95-103.
16. Rogovskaja S.I. Consilium Medicum. 2014; 16 (6): 51-55.
17. Firichenko S.V., Manuhin I.B., Minkina G.N. i dr. Ginekologija. 2013; 15 (4): 39-44.
18. Hajridinova D., Husainova M.B., Habirova S.Z. Vestnik poslediplomnogo obrazovanija v sfere zdavoohranenija. 2011; 3: 35-37.
19. Hovorostuhina N.F., Miheeva Ju.V., Novichkov D.A. i dr. Fundamental'nye issledovanija. 2014; 10 (3): 562-566.
20. Hovorostuhina N.F., Miheeva Ju.V., Novichkov D.A. Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij. 2014; 5 (1): 155-156.
21. Churuksaeva O.N., Kolomiec L.A. Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2011; 3 (45): 11-15.
22. Hwang L.Y., Ma Y., Shiboski S.C. et al. Active squamous metaplasia of the cervical epithelium is associated with subsequent acquisition of human papillomavirus 16 infection among healthy young women. J. Infect. Dis. 2012; 206 (4): 504-11.
23. Petersen E.E., Genet M., Caserini M., Palmieri R. Efficacy of vitamin C vaginal tablets in the treatment of bacterial vaginosis: a randomised, double blind, placebo controlled study. Arzneimit-telforschung. 2011; 61 (4): 260-5.
24. Vanrompay D., Hoang T.Q., De Vos L. et al. Specific-pathogen-free pigs as an animal model for studying Chlamydia trachomatis genital infection. Infect. Immunol. 2005; 73 (12): 8317-21.
25. Walker P. et al. International terminology of colposcopy: an updated report from the International Federation for cervical pathology and colposcopy. Obstet. and Gynecol. 2003; 101 (1): 1775-1777.

Сведения об авторах:

Михеева Юлия Вадимовна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава РФ. Адрес: ул. Большая Казачья, 112, Саратов, Россия, 410012. E-mail: calipso22081986@yandex.ru.

Хворостухина Наталия Федоровна – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава РФ. Адрес: ул. Большая Казачья, 112, Саратов, Россия, 410012. Тел.: +7(8452)393155. E-mail: Khvorostukhina-NF@yandex.ru.

Новичков Денис Анатольевич – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава РФ. Адрес: ул. Большая Казачья, 112, Саратов, Россия, 410012. E-mail: dnovichkov@mail.ru

About the authors:

Mikheeva Yulia Vadimovna – postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology, faculty of Pediatrics of Saratov Medical University n. a. V.I. Razumovsky. Address: ul. Bolshaya Kazachya, 112, Saratov, Russia, 410012. E-mail: calipso22081986@yandex.ru.

Khvorostukhina Nataliya Fedorovna – PhD, associate professor, head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics of Saratov Medical University n. a. V.I. Razumovsky. Address: ul. Bolshaya Kazachya, 112, Saratov, Russia, 410012. Tel.: +7(8452)393155. E-mail: Khvorostukhina-NF@yandex.ru.

Novichkov Denis Anatolevich – candidate of medical sciences, associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics of Saratov Medical University n. a. V.I. Razumovsky. Address: ul. Bolshaya Kazachya, 112, Saratov, Russia, 410012. E-mail: dnovichkov@mail.ru.

Филиал

МЕДГАМАЛ

ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи



ПИРОГЕНАЛ

**Высокоэффективный молекулярный индуктор
реакций врожденного иммунитета
для выявления и лечения
скрытых инфекций**

- активизирует врожденный иммунитет
- проверен длительной и успешной клинической практикой
- имеет широкий спектр применения:
инфекционные болезни
иммунология
урология
гинекология
хирургия
дерматовенерология



МЕДГАМАЛ

*Единство традиций
и прогресса*

www.medgamal.ru

ПРЕДРАК ЭНДОМЕТРИЯ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ, ТАКТИКА

Табакман Ю.Ю.¹, Солопова А.Г.², Биштави А.Х.³, Идрисова Л.Э.²

¹ ГБУЗ «Онкологический клинический диспансер №1 Департамента здравоохранения города Москвы»

² ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России

³ ГБОУ ВПО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова» Минздрава России

Резюме

Цель – обосновать показания к дифференцированному подходу при лечении больных с атипической гиперплазией эндометрия (АГЭ). **Материал и методы.** Изучены результаты хирургического лечения 132 больных с предоперационным диагнозом АГЭ. **Результаты.** При патоморфологическом исследовании операционного материала у 25 (19%) больных обнаружен рак эндометрия (РЭ), у 46 (35%) – АГЭ, у 43 (33%) – простая гиперплазия эндометрия (ПГЭ) и сложная гиперплазия эндометрия (СГЭ) без атипии, у 18 (13%) больных – только атрофические изменения эндометрия. Из 25 больных РЭ шесть были в возрасте до 50 лет, пять – от 51 до 55 лет, 14 больных – старше 55 лет. У пяти больных РЭ опухоль была в пределах эндометрия, у восьми имелась инвазия миометрия на 1–2 мм, у девяти – до половины толщины миометрия, у трех – более половины. **Заключение.** Обсуждаются вопросы тактики ведения больных.

Ключевые слова

Предрак эндометрия, атипическая гиперплазия эндометрия, тактика лечения.

Статья поступила: 15.01.2016 г.; в доработанном виде: 15.03.2016 г.; принята к печати: 13.06.2016 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Табакман Ю.Ю., Солопова А.Г., Биштави А.Х., Идрисова Л.Э. Предрак эндометрия: определение понятия, тактика. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 2: 32–36.

ENDOMETRIAL PRECANCER: DEFINITION OF CONCEPTS, TACTICS

Tabakman Yu.Yu.¹, Solopova A.G.², Bishtavi A.Kh.³, Idrisova L.E.²

¹ Clinical Oncology Dispensary number 1 Department of Health in Moscow

² First Moscow State Medical Sechenov University of the Ministry of Health Russian Federation

³ Moscow state University of Medical and Dentistry named after Evdokimov of the Ministry of Health Russian Federation

Summary

Objective. To substantiate indications for a differential approach in the treatment of patients with atypical endometrial hyperplasia. **Materials and Methods.** The results of surgical treatment in 132 patients with atypical endometrial hyperplasia have been studied. **Results.** Post-operative diagnosis was: endometrial cancer – in 19%, atypical hyperplasia – in 35%,

simple and complex hyperplasia – in 33%, only atrophic endometrial changes – in 13% of patients. The tumor was within the endometrium in 5 patients, the superficial invasion of the myometrium (1-2 mm) were in 8 patients, invasion to half of the myometrium – in 9 patients, invasion of more than half of the myometrium – in 3 patients. Conclusion. The questions of tactics of treatment of atypical endometrial hyperplasia is under discussion.

Key words

Atypical endometrial hyperplasia, endometrial precancer, tactics of treatment

Received: 15.01.2016; in the revised form: 15.03.2016; accepted: 13.06.2016.

Conflict of interests

The authors declared that they do not have anything to disclosure regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Tabakman Yu.Yu., Solopova A.G., Bishtavi A.Kh., Idrisova L.E. Endometrial precancer: definition of concepts, tactics. Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction. 2016; 2: 32-36 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Baumanskaya, 17/1, Moscow, Russia, 105005.

E-mail address: tabakman37@mail.ru (Tabakman Yu.Yu.).

Введение

Употребление термина «предрак эндометрия» во врачебной практике не всегда обосновано. Известные данные о вероятности прогрессирования в рак различных патологических пролиферативных изменений эндометрия – это усредненные статистические показатели. Наибольшим риском перехода в рак эндометрия (РЭ) отличается атипическая гиперплазия эндометрия (АГЭ). Расширение понятия «предрак эндометрия» с включением в него, помимо АГЭ, также и других патологических изменений эндометрия (железисто-кистозная гиперплазия, полипоз), особенно рецидивирующих, возникающих на фоне выраженных эндокринно-обменных нарушений, представляет определенный научный интерес и стимулирует поиск широкого спектра гипотетических механизмов патогенеза и путей профилактики предрака и рака эндометрия. Однако такое расширение представления о предраке эндометрия не может быть эквивалентом нозологического диагноза, который предполагает четко определенный морфологический субстрат патологического процесса и конкретную лечебную тактику. Считается общепризнанным относить к предраку эндометрия АГЭ. При установлении диагноза АГЭ по результатам диагностического выскабливания (ДВ) или аспирационной биопсии эндометрия (БЭ) имеется вероятность сосуществования АГЭ и РЭ, но очаги РЭ могли быть не выявленными из-за того, что не попали в материал соскоба (аспирата) или были пропущены

при обработке материала в процессе приготовления гистологических препаратов. По данным литературы частота обнаружения РЭ в операционном материале у больных с предоперационным диагнозом АГЭ колеблется в пределах 10-50% [6,3,4]. Приводятся данные и о более широком разбросе показателей: от 6 до 63% [9]. Такой разброс данных может быть связан с различными причинами. Имеет значение возраст больных, степень выраженности атипических изменений в архитектонике эндометриальных желез и в эпителии, выстилающем железы, локализация очагов АГЭ – в эндометриальном полипе, среди простой или сложной гиперплазии (ПГЭ, СГЭ) без атипии, на фоне атрофического эндометрия, ошибки в интерпретации изменений эндометрия. При слабой и умеренной степени атипических изменений РЭ обнаружен у 13% больных с предоперационным диагнозом АГЭ, а при тяжелой форме АГЭ – у 50% [9]. Если АГЭ имеется только в полипе, вероятность обнаружения РЭ в операционном материале невысокая. Однако при этом следует иметь в виду, что не обнаруженные при биопсии очаги АГЭ и РЭ могут располагаться вне полипа. По данным Mittal K., Da Costa D. (2008), у 19 из 29 больных с предоперационным диагнозом АГЭ внутри эндометриального полипа при гистерэктомии обнаружены очаги АГЭ и вне полипа, а у 9 из 29 больных – РЭ также вне полипа [8]. Имеет значение и метод первичного установления диагноза АГЭ. Если диагноз установлен с помощью биопсии эндометрия, вероятность

«пропустить» РЭ выше, чем при гистероскопии с прицельной резекцией эндометрия. Диагностическая гистероскопия (только осмотр) не является адекватным методом уточнения диагноза. Таким образом, если диагноз АГЭ установлен с помощью биопсии и не планируется гистерэктомия, необходимо произвести дополнительное исследование – так называемую оперативную гистероскопию.

В гистологических диагнозах возможны ошибки как в сторону гипердиагностики АГЭ, когда изменения эндометрия соответствуют сложной гиперплазии без атипии, так и гиподиагностики, когда по сумме критериев следовало поставить диагноз РЭ. Ошибочный диагноз АГЭ может быть вызван трудностью интерпретации очага гиперплазии на фоне полипа, эндометрита, артефакта, вызванного нарушением техники приготовления гистологического препарата, очагом плоскоклеточной метаплазии на фоне ПГЭ или СГЭ без атипии. Известные трудности возникают в оценке атипии эндометриального эпителия, в то время как цитологические признаки атипии имеют более важное значение, чем нарушение архитектоники эндометриальных желез. Наличие группы расширенных эндометриальных желез приводит к увеличению отношения «железы/строма», но это еще не является основанием для диагноза гиперплазии эндометрия, если в других участках не обнаруживается сгущения эндометриальных желез без кистозных изменений. Подобная картина может быть расценена как предшественник последующей кистозной атрофии [1,2,4,7,10].

Надо иметь в виду, что до принятия классификации гиперплазии эндометрия «ВОЗ-94» аденоматозные изменения эндометрия, основными признаками которых являются очаговое «сгущение» желез и нарушение их формы, считались синонимом АГЭ. Поэтому очаги сложной гиперплазии без атипии диагностировались как АГЭ слабой или умеренной степени выраженности. Приходится констатировать, что и по сей день ряд патоморфологов (и их не мало) при СГЭ без атипии ставят диагноз АГЭ.

В результате длительного контролируемого наблюдения за больными было установлено, что у 80% больных ПГЭ и СГЭ без атипии (суммарно) не рецидивируют. При АГЭ также возможен длительный безрецидивный период без проведения гормонотерапии (ГТ). Однако всегда остается неясным, имеет ли место истинная регрессия АГЭ или при предшествовавшем выскабливании матки (или биопсии Э) очаг АГЭ был полностью удален, а новый еще не успел сформироваться? Необходимо сознавать, что те причины, которые вызвали АГЭ, не устранены в результате выскабливания/биопсии, и патологический процесс может возникнуть вновь [5,6]. Terakawa и соавт., 1997, провели контролируемое наблюдение в течение 6 мес. за 51 больной с ГЭ [12]. Образцы эндометрия получали с помощью биопсии каждые 4 нед. в течение первых 3 мес., а затем в конце наблюдения. У 35 из 51 больной никаких патологических изменений не было

обнаружено. Но у 17% из больных с ПГЭ, у 25% с СГЭ без атипии, у 14% больных с простой АГЭ, у 80% больных со сложной АГЭ отмечена персистенция процесса уже при исследовании через 3 мес. Не вызывает сомнения, что именно у этих больных при первичном исследовании патологический очаг не был удален полностью. Но у 20% больных при контрольном исследовании через 3 и 6 мес. АГЭ не была обнаружена. Вероятность полного удаления очагов АГЭ при выскабливании матки и длительного безрецидивного периода у части больных дает повод обсудить вопрос о допустимости консервативного ведения ограниченного контингента больных с АГЭ при наличии высокого риска радикального хирургического вмешательства или настойчивом желании женщин сохранить репродуктивную функцию.

Цель исследования – обосновать показания к дифференцированному подходу при лечении больных АГЭ.

Материалы и методы

Мы изучили результаты хирургического лечения больных с предоперационным диагнозом АГЭ в хирургическом гинекологическом отделении Онкологического клинического диспансера № 1 Департамента здравоохранения города Москвы за период 2005-2008 гг. До операции гистологические препараты всех больных были пересмотрены в патоморфологическом отделении диспансера. Всего были изучены 132 истории болезни. Помимо АГЭ у больных были и другие гинекологические заболевания, установленные до операции (миома матки, эндометриоз), или имевшиеся в анамнезе (полипоз, простая и сложная гиперплазия), нередко сочетание указанных изменений. Эти изменения и сами по себе могли быть причиной аномальных маточных кровотечений, что послужило поводом для обследования, позволившего выявить АГЭ. У 18 больных, помимо АГЭ, развившейся на фоне атрофических изменений эндометрия, других патологических изменений половых органов не было. Возрастной состав больных был следующим: до 45 лет – 21 больная, 46-50 лет – 28 больных, 51-55 лет – 21 больная, 56-60 лет – 18 больных, 61-65 лет – 17 больных, 66-70 лет – 17 больных, 71 год и старше – 10 больных. Всем больным была произведена операция в объеме экстирпации матки с придатками.

Результаты

При патоморфологическом исследовании операционного материала (матки с придатками) были выявлены следующие изменения эндометрия: РЭ – 25 (19%) больных, АГЭ – 46 (35%), ПГЭ и СГЭ без атипии – 43 (33%), только атрофические изменения эндометрия – 18 (13%) больных (см. табл. 1). У всех 25 больных РЭ опухоль имела строение высокодифференцированной аденокарциномы. У пяти больных опухоль была обнаружена только в пределах эндометрия, у восьми больных имелась поверхностная инвазия миометрия (1-2 мм), у девяти больных – глубокая

Послеоперационный диагноз	До 50 лет	51-55 лет	Более 55 лет	Всего
Рак эндометрия	6 (12%)	5 (25%)	14 (23%)	25 (19%)
Атипическая ГЭ	14 (28%)	7 (33%)	25 (40%)	46 (35%)
Простая и сложная ГЭ без атипии	27 (55%)	6 (28%)	10 (16%)	43 (33%)
Атрофические изменения эндометрия	2 (5%)	3 (14%)	13 (21%)	18 (13%)
Итого	49 (100%)	21 (100%)	62 (100%)	132 (100%)

Таблица 1. Результаты гистологического исследования операционного материала у больных с предоперационным диагнозом атипическая гиперплазия эндометрия (ГЭ).

инвазия до ½ толщины миометрия, а у трех – более ½ толщины стенки матки. РЭ и АГЭ чаще были обнаружены у больных старше 50 лет, тогда как ПГЭ и СГЭ без атипии – у больных в возрасте до 50 лет.

Как видно из представленных в таблице данных, у 43 больных в операционном материале имела простая или сложная гиперплазия без атипических изменений, а у 18 больных обнаружен только атрофичный эндометрий без гиперпластических изменений. Таким образом, у 61 (46%), то есть у каждой второй больной с установленным диагнозом АГЭ имеется высокая вероятность того, что очаг АГЭ был полностью удален при выскабливании матки.

Однако отсутствие рака в соскобе или аспирате не позволяет полностью исключить диагноз рака. Поэтому, с учетом симптоматики, данных УЗИ и гистологического исследования, а также в случаях неинформативности полученного материала (скудный соскоб, не содержащий фрагментов эндометрия, выраженные признаки распада тканей) следует произвести повторное исследование под контролем гистероскопии с тщательным прицельным удалением эндометрия.

Заключение

При наличии АГЭ вероятность сосуществования РЭ, не выявленного при ДВ или аспирационной биопсии,

достаточно высокая даже у больных моложе 50 лет. Поэтому всем больным следует считать оправданным радикальное хирургическое лечение в объеме экстирпации матки с придатками. При этом необходимо предусмотреть возможность срочного гистологического исследования для решения вопроса о необходимости лимфаденэктомии, если в удаленной матке будет обнаружена глубокая инвазия миометрия и лимфоваскулярных пространств. В то же время вероятность полного удаления АГЭ при выскабливании предоставляет возможность выбора между радикальным хирургическим вмешательством и консервативной тактикой ведения больной. В первую очередь это относится к женщинам детородного возраста, категорически настроенным на осуществление детородной функции. Другая группа больных – это женщины с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, имеющие высокий риск операционных осложнений. При выборе консервативной тактики следует прежде всего убедиться в отсутствии «пропущенного» РЭ. Для чего необходимо произвести контрольное выскабливание эндометрия обязательно с гистероскопией. Наиболее благоприятным результатом исследования является отсутствие и РЭ и АГЭ, что дает основание отказаться от радикального хирургического лечения. Если же выявляется РЭ, имеющиеся противопоказания к операции должны быть пересмотрены.

Литература:

1. Перельмутер В.М. Морфологические изменения эндометрия при гиперплазии и эндометриальной интраэпителиальной неоплазии. Сибирский онкологический журнал. 2008; 5 (29): 5-10.
2. Allison K.H., Reed S.D., Voigt L.F., Jordan C.D., Newton K.M., Garcia R.L. Diagnosing endometrial hyperplasia: why is it so difficult to agree? Am J Surg Pathol. 2008 May; 32 (5): 691-8.
3. Horn L.C., Schnurbusch U., Bilek K., Hentschel B., Eienkel J. Risk of progression in complex and atypical endometrial hyperplasia: clinicopathologic analysis in cases with and without progestogen treatment. Int J Gynecol Cancer. 2004 Mar-Apr; 14 (2): 348-53.
4. Kimura T., Kamiura S., Komoto T., Seino H., Tenma K., Ohta Y., Yamamoto T., Saji F. Clinical over- and under-estimation in patients who underwent hysterectomy for atypical endometrial hyperplasia diagnosed by endometrial biopsy: the predictive value of clinical parameters and diagnostic imaging. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2003 Jun 10; 108 (2): 213-6.
5. Kurman R.J., Kaminski P.F., Norris H.J. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. Cancer 1985 Jul 15; 56 (2): 403-12.
6. Lacey J.V., Sherman M.E., Rush B.B. Absolute Risk of Endometrial Carcinoma During 20-Year Follow-Up Among Women With Endometrial Hyperplasia. J Clin Oncol. 2010 February 10; 28 (5): 788-792.
7. Masur M.T. Endometrial hyperplasia / adenocarcinoma, a conventional approach. Ann Diagn Pathol. 2005 Jun; 9 (3): 174-81.
8. Mittal K., Da Costa D. Endometrial hyperplasia

and carcinoma in endometrial polyps: clinicopathologic and follow-up findings. *Int J Gynecol Pathol.* 2008 Jan; 27 (1): 45-8.

9. Rakha E., Wong S.C., Soomro I., Chaudry Z., Sharma A., Deen S., Chan S., Abu J., Nunns D., Williamson K., McGregor A., Hammond R., Brown L. Clinical outcome of atypical endometrial hyperplasia diagnosed on an endometrial biopsy: institutional experience and review of literature. *Am J Surg Pathol.*

2012 Nov; 36 (11): 1683-90.

10. Silverberg S.C. Problems in the differential diagnosis of endometrial hyperplasia and carcinoma. *Mod Pathol.* 2000 Mar; 13 (3): 309-27.
11. Suh-Burgmann E., Hung Yu., Armstrong M. Complex Atypical Endometrial Hyperplasia. The Risk of Unrecognized Adenocarcinoma and Value of Preoperative Dilatation and Curettage. *J Obstet Gynaecol.* 2009;

114: 523-9.

12. Terakawa N., Kigawa J., Taketani Y., Yoshikawa H., Yajima A., Noda K., Okada H., Kato J., Yakushiji M., Tanizawa O., Fujimoto S., Nozawa S., Takahashi T., Hasumi K., Furuhashi N., Aono T., Sakamoto A., Furusato M. The behavior of endometrial hyperplasia: a prospective study. *Endometrial Hyperplasia Study Group. J Obstet Gynecol Res.* 1997 Jun; 23 (3): 223-30.

References:

1. Perel'muter V.M. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal.* 2008; 5 (29): 5-10.
2. Allison K.H., Reed S.D., Voigt L.F., Jordan C.D., Newton K.M., Garcia R.L. Diagnosing endometrial hyperplasia: why is it so difficult to agree? *Am J Surg Pathol.* 2008 May; 32 (5): 691-8.
3. Horn L.C., Schnurbusch U., Bilek K., Hentschel B., Eienkel J. Risk of progression in complex and atypical endometrial hyperplasia: clinicopathologic analysis in cases with and without progestogen treatment. *Int J Gynecol Cancer.* 2004 Mar-Apr; 14 (2): 348-53.
4. Kimura T., Kamiura S., Komoto T., Seino H., Tenma K., Ohta Y., Yamamoto T., Saji F. Clinical over- and under-estimation in patients who underwent hysterectomy for atypical endometrial hyperplasia diagnosed by endometrial biopsy: the predictive value of clinical parameters and diagnostic imaging.

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.

2003 Jun 10; 108 (2): 213-6.

5. Kurman R.J., Kaminski P.F., Norris H.J. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer.* 1985 Jul 15; 56 (2): 403-12.
6. Lacey J.V., Sherman M.E., Rush B.B. Absolute Risk of Endometrial Carcinoma During 20-Year Follow-Up Among Women With Endometrial Hyperplasia. *J Clin Oncol.* 2010 February 10; 28 (5): 788-792.
7. Masur M.T. Endometrial hyperplasia / adenocarcinoma, a conventional approach. *Ann Diagn Pathol.* 2005 Jun; 9 (3): 174-81.
8. Mittal K., Da Costa D. Endometrial hyperplasia and carcinoma in endometrial polyps: clinicopathologic and follow-up findings. *Int J Gynecol Pathol.* 2008 Jan; 27 (1): 45-8.
9. Rakha E., Wong S.C., Soomro I., Chaudry Z., Sharma A., Deen S., Chan S., Abu J., Nunns D., Williamson K., McGregor A., Hammond R., Brown L. Clinical outcome of atypical

endometrial hyperplasia diagnosed on an endometrial biopsy: institutional experience and review of literature. *Am J Surg Pathol.* 2012 Nov; 36 (11): 1683-90.

10. Silverberg S.C. Problems in the differential diagnosis of endometrial hyperplasia and carcinoma. *Mod Pathol.* 2000 Mar; 13 (3): 309-27.
11. Suh-Burgmann E., Hung Yu., Armstrong M. Complex Atypical Endometrial Hyperplasia. The Risk of Unrecognized Adenocarcinoma and Value of Preoperative Dilatation and Curettage. *J Obstet Gynaecol.* 2009; 114: 523-9.
12. Terakawa N., Kigawa J., Taketani Y., Yoshikawa H., Yajima A., Noda K., Okada H., Kato J., Yakushiji M., Tanizawa O., Fujimoto S., Nozawa S., Takahashi T., Hasumi K., Furuhashi N., Aono T., Sakamoto A., Furusato M. The behavior of endometrial hyperplasia: a prospective study. *Endometrial Hyperplasia Study Group. J Obstet Gynecol Res.* 1997 Jun; 23 (3): 223-30.

Сведения об авторах:

Табакман Юрий Юрьевич – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Заслуженный врач РФ, врач-радиолог высшей квалификационной категории, зав. лабораторией радиоизотопной диагностики Онкологического клинического диспансера №1 ДЗ г. Москвы. Адрес: ул. Бауманская, д. 17/1, Москва, Россия, 105005. Тел.: +7(499)2676672. E-mail: tabakman37@mail.ru.

Солопова Антонина Григорьевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, дом 8, стр. 1, 119991, Москва, Россия, Тел.: +7(499)2480553. E-mail: antoninasolopova@yandex.ru.

Биштави Алла Халед – к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии МГМСУ имени А.И. Евдокимова. Адрес: ул. Делегатская, 20, стр. 1, Москва, Россия, 127473. E-mail: haled72@mail.ru

Идрисова Лариса Эмиевна – к.м.н., научный сотрудник кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Земляной Вал, 62, стр. 1, Москва, Россия, 109004. Тел.: +7(495)7885840. E-mail: gemostasis@mail.ru.

About the authors:

Tabakman Yuriy Yuryevich – MD, professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical and Preventive Medicine First Moscow Medical Sechenov University, Honoured Doctor of the Russian Federation, radiologist of the highest qualification category, manager radioisotope laboratory diagnostics, Cancer clinical dispensary №1 Department of Health of Moscow. Address: ul. Baumanskaya, 17/1, Moscow, Russia, 105005. Tel.: +74992676672. E-mail: tabakman37@mail.ru.

Solopova A.G. – MD, Professor of Department of Obstetrics and Gynecology, First Moscow State Medical Sechenov University of the Ministry of Health Russian Federation. Address: Trubetskaya str., 8, p. 1, Moscow, Russia, 119991. Tel: +7(499)2480553. E-mail: antoninasolopova@yandex.ru.

Bishtavi Alla Khaled – PhD, Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Moscow State University of Medicine and Dentistry, ul. Delegatskaya, 20/1, Moscow, Russia, 127473. E-mail: haled72@mail.ru.

Idrisova Larisa Emievna – PhD, researcher at the Department of the Ob/Gyn Department of The First Moscow State Medical Sechenov University Address: ul. Zemlyanoi Val, 62-1, Moscow, Russia, 109004. Tel.: +7(495)7885840. E-mail: gemostasis@mail.ru.

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН С УГРОЖАЮЩИМИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМИ РОДАМИ

Малышкина А.И.^{1,2}, Назарова А.О.²,
Козырина А.А.¹, Жолобов Ю.Н.¹, Назаров С.Б.¹

¹ ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства
и детства имени В.Н. Городкова» Минздрава России

² ГБУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России

Резюме

Цель – изучение медико-социальных факторов, приводящих к возникновению угрожающих преждевременных родов. **Материалы и методы.** В исследовании участвовали 117 беременных женщин с симптомами угрожающих преждевременных родов и 74 беременные женщины с физиологически протекающей беременностью. Беременность у всех пациенток была спонтанной и одноплодной. Диагноз «угрожающих преждевременных родов», классифицируемый по МКБ X O47.0, устанавливался при наличии абдоминального болевого синдрома и структурных изменений шейки матки (размягчение и укорочение менее 2 см). Проведен сравнительный анализ социально-бытовых условий жизни, профессиональных и материальных факторов, акушерско-гинекологического и соматического анамнеза, особенностей течения данной беременности и родов между группами. Рассчитано отношение шансов и произведено ранжирование факторов риска возникновения угрожающих преждевременных родов. **Результаты.** Наиболее значимыми факторами риска возникновения угрожающих преждевременных родов являются: общее образование женщины не выше среднего, признаки угрозы прерывания данной беременности во 2-м триместре, курение во время беременности, бессимптомная бактериурия и выявленные IgG к цитомегаловирусу (ЦМВ) при беременности. **Заключение.** Женщинам, имеющим вышеперечисленные неблагоприятные факторы, необходимо проводить прегравидарную подготовку, а также мероприятия, направленные на элиминацию управляемых факторов риска, с целью снижения вероятности возникновения угрожающих преждевременных родов.

Ключевые слова

Беременность, угрожающие преждевременные роды, факторы риска, ЦМВ.

Статья поступила: 18.02.2016 г.; **в доработанном виде:** 21.04.2016 г.; **принята к печати:** 17.06.2016 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Малышкина А.И., Назаров С.Б. – концепция и дизайн исследования, редактирование; Назарова А.О. – написание текста; Козырина А.А., Жолобов Ю.Н. – сбор и обработка материала, статистическая обработка данных.

Для цитирования

Малышкина А.И., Назарова А.О., Козырина А.А., Жолобов Ю.Н., Назаров С.Б. Медико-социальная характеристика женщин с угрожающими преждевременными родами. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 2: 37-43.

THE SOCIO-MEDICAL CHARACTERISTICS OF WOMEN WITH THREATENED PRETERM LABOR

Malyshkina A.I.^{1,2}, Nazarova A.O.², Kozyrina A.A.¹, Zholobov Yu.N.¹, Nazarov S.B.¹

¹ Federal State Budgetary Institution "Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood named after V.N. Gorodkov" Ministry of Health of the Russian Federation.

² State Budgetary Educational Institution of higher education "Ivanovo State Medical Academy" Ministry of Health of the Russian Federation

Summary

Objective: to investigate health and social factors leading to the emergence of threatening preterm birth. **Material and methods:** This study was designed to evaluate the significance of social conditions, professional and material factors, obstetric and somatic history in 191 singleton spontaneous gestations, included 117 women with threatened preterm labor (O47.0 in ICD) and 74 women with physiological pregnancy. Inclusion criteria for the main group were abdominal pain and structural changes in the cervix (maturation and shortening less than 2 cm). Medical records were also a source of information about the complications and the outcome of pregnancy. We calculated odds ratio and produced a ranking number of risk factors threatened preterm labor. **Results:** average general education, signs of a threatened abortion in the second trimester, smoking during pregnancy, asymptomatic bacteriuria and the presence of immunoglobulin G (IgG) antibody to Cytomegalovirus (CMV) are the most significant risk factors for threatened preterm labor. **Conclusion.** It is necessary to conduct preconception preparation of women with above mentioned poor factors, as well as measures aimed at elimination of controllable risk factors, to reduce the likelihood of threatened preterm birth.

Key words

Pregnancy, threatened preterm labor, risk factors, CMV.

Received: 18.02.2016; **in the revised form:** 21.04.2016; **accepted:** 17.06.2016.

Conflict of interests

The authors declared that they do not have anything to disclosure regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

Malyshkina A.I. – study concept, study design, text edition; Nazarova A.O. – medical writing; Kozyrina A.A., Zholobov Yu.N. – data collection, statistical analysis.

For citation

Malyshkina A.I., Nazarova A.O., Kozyrina A.A., Zholobov Yu.N., Nazarov S.B. The socio-medical characteristics of women with threatened preterm labor. Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction. 2016; 2: 37-43 (in Russian).

Corresponding author

Address: Sheremet'evskii proezd, 8, Ivanovo, Russia, 153000.

E-mail address: annakozyrina@yandex.ru (Kozyrina A.A.).

Введение

Проблема охраны здоровья матери и ребенка в настоящее время рассматривается как важнейшая составная часть здравоохранения, имеющая первостепенное значение для формирования здорового поколения. Одной из наиболее актуальных проблем в современном акушерстве являются преждевременные роды (ПР), частота которых, по данным мировой литературы, составляет от 5 до 18% [1,3-5,17].

Роды до 37 нед. беременности являются ведущей причиной неонатальной смертности и второй по частоте причиной смерти детей в течение первых 5 лет жизни [16]. Угрожающие ПР – синдром, обусловленный патологическими процессами, приводящими в 70% случаев к ПР, половина из которых возникают самопроизвольно, 30% – в результате преждевременного разрыва плодных оболочек и 20% индуцированы по медицинским показаниям. Практическое значение

научных исследований по данной теме обусловлено наличием многочисленных факторов риска недонашивания беременности и отдаленными последствиями нарушения здоровья детей [3-5,17].

Несмотря на многочисленные исследования, применение новых технологий и лекарственных препаратов, лечение угрожающих ПР остается недостаточно эффективным [1,3,5]. В связи с этим в настоящее время большое внимание уделяется разработке методов первичной и вторичной профилактики данного синдрома. Факторы риска самопроизвольных ПР могут быть разделены на несколько групп: социально-гигиенические (социальный статус, образ жизни), популяционные (этническая или расовая принадлежность женщины), плодовые (пол плода, многоплодная беременность), отягощенный акушерский анамнез (ПР в исходе предыдущих беременностей), биохимические и ультразвуковые маркеры [19]. Несмотря на многочисленные исследования по выявлению факторов, приводящих к развитию ПР, лишь некоторые из них можно своевременно скорректировать. В связи с этим **целью** нашего исследования явилось изучение медико-социальных факторов, приводящих к возникновению и развитию угрожающих ПР.

Материалы и методы

В соответствии с поставленной целью исследования была обследована 191 беременная женщина в сроках гестации 22-36 нед. Из них 74 женщины с физиологически протекающей беременностью и своевременными родами, наблюдавшихся с ранних сроков гестации в женских консультациях г. Иваново (контрольная группа), и 117 женщин с клиническими признаками угрожающих ПР, госпитализированных в акушерский стационар ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова» МЗ РФ (основная группа). Диагноз «угрожающие преждевременные роды», классифицируемый по МКБ X O47.0, устанавливался при наличии абдоминального болевого синдрома и структурных изменений шейки матки (размягчение и укорочение менее 2 см). Критериями включения в исследование являлась одноплодная самопроизвольно наступившая беременность, добровольное информированное согласие женщины и разрешение локального этического комитета. Обследование и лечение женщин основной группы проводилось согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ «Преждевременные роды» от 17 декабря 2013г. №15-4/10/2-9480. Социальные и клинические данные регистрировались в специально разработанных акушерских картах, включающих социально-бытовые данные, профессиональные и материальные факторы, акушерско-гинекологический и соматический анамнез, особенности течения данной беременности и родов.

Математические методы обработки полученных данных включали статистический анализ с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc, США), методы клинической эпидемиологии (расчет отноше-

ния шансов с использованием системы OpenEpi). Различия относительных показателей определялись с использованием непараметрических критериев Стьюдента, Фишера, χ^2 и считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Средний возраст обследованных женщин составил в контрольной группе $27,5 \pm 0,47$ лет, женщин с угрожающими преждевременными родами – $26,6 \pm 0,47$ лет. Возраст отца будущего ребенка не отличался среди обследованных женщин и составил в среднем $30,2 \pm 0,61$ лет. Женщины основной группы по сравнению с контрольной группой в 6 раз чаще имели среднее образование (38,5%; 6,76%; $p = 0,000$ соответственно) и в 2 раза реже высшее образование (38,5%; 70,3%; $p = 0,000$ соответственно). Женщины основной группы в 39,3% случаев принадлежали к социальной категории рабочих, достоверно реже относились к категории служащих (34,2%) по сравнению с женщинами контрольной группы (67,6%; $p = 0,000$) или были безработными (8,55%; $p = 0,000$). По данным литературы известно неблагоприятное влияние стрессовой работы, хронического воздействия шума, в т.ч. ассоциированных с дефицитом магния, а также низкого социального статуса на течение беременности [2,8,9,11,18]. С учетом трудовой занятости обследуемых женщин были проанализированы основные неблагоприятные профессиональные факторы. Женщины основной группы чаще отмечали негативное стрессовое влияние шума (30,8%). Пациентки с физиологически протекающей беременностью по сравнению с основной группой чаще указывали на повышенный электромагнитный фон на рабочем месте (50%; 23,9%; $p = 0,000$), частое нервно-психическое напряжение (56,8%; 29,1%; $p = 0,000$), малоподвижную деятельность и вынужденное положение (40,5%; 26,7%; $p = 0,045$). Полученные данные, вероятно, связаны с большей долей представительниц умственного труда среди обследованных женщин и отсутствием значимого влияния данных факторов на возникновение угрозы ПР. Женщины обеих групп одинаково часто оценивали бытовые условия семьи как удовлетворительные. У большинства представительниц обеих групп среднемесячный доход на одного члена семьи был выше прожиточного минимума. Однако в основной группе доход, равный прожиточному минимуму, встречался в 2 раза чаще по сравнению с группой контроля (23,9%; 10,8%; $p = 0,019$), а у 5,13% женщин был ниже прожиточного минимума. Женщины основной группы по сравнению со здоровыми беременными достоверно чаще курили табачные изделия до беременности (35,0%; 14,9%; $p = 0,002$), во время беременности (68,3%; 27,3%; $p = 0,016$) или были пассивными «курильщиками» (49,6%; 35,1%; $p = 0,049$).

ОРЗ более 4 раз в год в детском возрасте (44,4%; 21,6%; $p = 0,001$), обострения хронического синусита (3,42%; $p = 0,013$) и хронического пиелонефрита (8,55%; $p = 0,016$) чаще встречались у женщин с угро-

жающими ПР. С одинаковой частотой в обеих группах встречались ветряная оспа, коревая краснуха, эпидемический паротит, корь. Только женщины основной группы в репродуктивном возрасте среди экстрагенитальных заболеваний указывали на анемию (3,42%; $p=0,013$), хронический цистит (6,84%; $p=0,000$) и нефроптоз (3,42%; $p=0,013$). По другим соматическим заболеваниям женщины обеих групп не отличались.

Данные литературы о значении антропометрических характеристик женщин в прогнозировании ПР весьма противоречивы. В систематическом обзоре, опубликованном в 2005 г., Honest и соавт. показали, что антропометрия беременных не имела достоверной связи с развитием родов до 37 нед. гестации [10]. Однако Cnattingius и соавт. обнаружили, что в популяции шведских женщин риск спонтанных ПР, особенно очень ранних, кратно увеличивался пропорционально увеличению индекса массы тела (ИМТ) среди женщин, страдающих ожирением ($\text{ИМТ} \geq 30$) [7]. По нашим данным, пациентки основной группы имели достоверно большие значения ИМТ в начале беременности ($22,8 \pm 0,39 \text{ кг/м}^2$) и толщины кожной складки на уровне пупка на момент обследования ($20,9 \pm 0,78 \text{ мм}$) по сравнению с контрольной группой ($\text{ИМТ } 21,1 \pm 0,36 \text{ кг/м}^2$; $p=0,000$; толщина кожной складки $17,8 \pm 0,61 \text{ мм}$; $p=0,000$).

Возраст менархе не имел достоверных отличий в обследованных группах, однако скудные менструации встречались только у женщин основной группы (2,56%; $p=0,032$), а нерегулярный характер менструаций чаще встречался в контрольной группе (16,2%) по сравнению с группой угрожающих ПР (5,27%; $p=0,006$). В основной группе женщины чаще по сравнению с контрольной группой были не замужем (4,27%; 1,35%; $p=0,000$) или состояли в незарегистрированном браке (22,2%; 6,76%; $p=0,002$). Пациентки контрольной группы чаще состояли в первом браке в отличие от женщин с угрожающими ПР (85,1%; 62,4%; $p=0,000$). Более раннее начало половой жизни отмечено у представительниц основной группы ($17,3 \pm 0,19$ лет) по сравнению с контролем ($18,3 \pm 0,25$ лет; $p=0,000$). Средний возраст наступления первой беременности в основной группе составил $21,0 \pm 0,37$ лет, у женщин контрольной группы – $23,8 \pm 0,58$ лет. Первая беременность у женщин основной группы чаще заканчивалась самопроизвольным ранним выкидышем (5,98%; $p=0,001$), преждевременными родами (7,69%; $p=0,000$) или погибшей беременностью (5,13%; $p=0,002$). Женщины основной группы чаще были повторнобеременными (70,1%; 40,5%; $p=0,000$), имели в анамнезе погибшие беременности (14,6%; $p=0,000$) и в 2 раза большее количество аборт. Только представительницы основной группы имели воспалительные заболевания матки и придатков после перенесенных медицинских абортов. У всех женщин контрольной группы, указавших на перенесенный эндометрит в анамнезе, воспалительный процесс носил первичный характер. Тогда как в основной группе на первичный характер воспалительного процесса в

матке указала лишь половина женщин, перенесших заболевание ($p=0,003$).

В нашем исследовании женщины с угрожающими преждевременными родами достоверно чаще были повторнородящими (49,6%; 31,1%; $p=0,011$) и чаще имели преждевременные роды в исходе предыдущих беременностей (32,8%; 4,35%; $p=0,002$).

Перенесенные до настоящей беременности венерические заболевания редко встречались у представительниц обеих исследуемых групп. Однако женщины с угрожающими ПР достоверно чаще имели в анамнезе воспалительные процессы влагалища (45,3%; 25,7%; $p=0,006$). До беременности обследование на инфекции, передаваемые преимущественно половым путем (ИППП), прошли более половины женщин контрольной группы (62,2%), в то время как в основной группе лишь 29,1% ($p=0,000$). ПЦР-диагностика влагалищной микрофлоры до настоящей беременности показала большую частоту обнаружения маркеров микоплазм (16,1%) по сравнению с контрольной группой (2,50%; $p=0,037$) и меньшую частоту маркеров уреоплазм (9,68%; 30,0%; $p=0,031$ соответственно). Частота выявления антигенов других возбудителей (хламидий, ВПГ, ЦМВ) была низкой у представительниц обеих групп. В основной группе эрадикационную терапию по результатам обследования на ИППП получили 32,4% женщин, а в контрольной группе – 39,1%.

Все обследованные женщины встали на учет по беременности в женскую консультацию в 1-м триместре беременности. Однако срок первой явки у женщин с физиологическим течением беременности был более ранним ($8,78 \pm 0,22$ нед.) по сравнению с беременными основной группы ($9,67 \pm 0,38$ нед., $p=0,043$). Это свидетельствует о более низкой медицинской активности женщин основной группы.

Одной из основных причин ПР считается инфекция [14]. Как известно, риск ПР увеличивается при бактериальном вагинозе, хламидиозе и бессимптомной бактериурии. В систематическом обзоре Leitich и соавт. показали, что бактериальный вагиноз двукратно увеличивает риск ПР [15]. Патогенная флора половых путей в 26-32 нед. гестации ассоциируется с удвоением риска ПР, в то время как подобное состояние биоценоза в 7-16 нед. беременности связано с пятикратным увеличением риска недонашивания [13]. Мочеполовые инфекции, вызванные хламидиями, также ассоциированы с ПР [6].

В нашем исследовании большинство женщин были обследованы на ИППП в течение настоящей беременности. Частота выявления маркеров таких инфекционных агентов, как хламидии, уреоплазмы и микоплазмы, в обследованных группах отличий не имела. Однако у женщин с угрожающими ПР в 4,2 раза чаще были обнаружены Ig G к ЦМВ по сравнению с контрольной группой (64,7%; 15,4%, $p=0,000$) и в 15 раз чаще Ig G к ВПГ (56,9%; 3,85%; $p=0,000$ соответственно). У женщин основной группы по сравнению с контрольной в 2 раза чаще имели место явления кольпита при беременности

(39,3%; 17,6%; $p=0,001$). Клинические проявления назолабиальной герпетической инфекции чаще отмечали женщины контрольной группы (21,6%; 9,40%; $p=0,022$). У представительниц основной группы проявления герпеса преимущественно наблюдались в 3-м триместре беременности. На клинические проявления генитальной герпетической инфекции при беременности указали пять женщин контрольной группы и одна женщина в основной группе.

Известно, что УЗ-признак взвеси в околоплодных водах связан с микробной инвазией амниотической полости и развитием хориоамнионита у женщин со спонтанными ПР без преждевременного разрыва плодных оболочек [12]. Интраамниотическая инфекция является важным фактором риска ПР, поэтому профилактика интраамниотической инфекции и инфекции нижних отделов половых путей имеет первостепенное значение для улучшения исходов беременностей [19]. По результатам нашего исследования, УЗ-признаки ВУИ встречались в два раза чаще у женщин с угрожающими ПР (32,5%; 14,9%; $p=0,005$).

При проведении биохимического скрининга на маркеры врожденных пороков развития плода во 2-м триместре беременности у женщин с угрожающими ПР в 7,41% был выявлен повышенный уровень ХГЧ ($p=0,011$). У каждой второй обследованной женщины обеих групп были выявлены патологические изменения на скрининговом УЗИ во 2-м триместре. В основной группе в два раза чаще встречался гипертонус матки по сравнению с контрольной группой (36,4%;

18,0%; $p=0,035$), в 5 раз чаще признаки ЗРП (13,0%; 2,56%; $p=0,037$), а также были найдены эхо-признаки отслойки плаценты (5,19%; $p=0,021$), маловодия (6,49%, $p=0,010$) или толщина плаценты не достигала гестационной нормы (7,79%; $p=0,005$). В основной группе в 2 раза чаще были выявлены патологические изменения на скрининговом УЗИ в третьем триместре (78,2%; 43,2%; $p=0,000$), в т.ч. достоверно чаще был отмечен гипертонус матки (31,4%; 3,13%; $p=0,000$), расширение межворсинчатых пространств в плаценте (30,2%; 12,5%; $p=0,035$).

Женщины с угрожающими ПР чаще имели бессимптомную бактериурию (23,1%; 4,05%; $p=0,000$), гестационный пиелонефрит или обострение хронического пиелонефрита (11,1%; 2,70%; $p=0,020$), гестационную артериальную гипертензию (6,84%; 1,35%; $p=0,048$), ОРЗ в 3-м триместре (23,4%; 8,16%; $p=0,025$). Низкая плацентация, по данным УЗИ во 2-м триместре беременности, достоверно чаще была выявлена у женщин основной группы (84,9%; 60,0%; $p=0,049$). Признаки фето-плацентарной недостаточности, по данным УЗИ, чаще встречались у представительниц основной группы (92,1%; 69,7%; $p=0,007$). Внутриутробная задержка роста плода в основной группе встречалась в два раза чаще по сравнению с контрольной группой (22,2%; 10,8%; $p=0,037$). Женщины с угрожающими ПР в 3 раза чаще имели маловодие (13,7%; 4,05%; $p=0,019$).

Сводные данные об отдельных факторах риска угрожающих ПР, упорядоченных в соответствии с их значимостью, приведены в таблице 1.

Факторы риска	Отношение шансов (ОШ)	Ранг
Признаки угрозы прерывания беременности во 2-м триместре	10,9 [3,74-32,0]	1
Среднее образование	8,63 [3,23-23,0]	2
Курение во время беременности	7,45 [2,18-25,5]	3
Бессимптомная бактериурия при беременности	7,1 [2,07-24,4]	4
Выявление Ig G к ЦМВ при беременности	6,88 [2,32-20,4]	5
УЗ-признаки ФПН	5,04 [1,55-16,4]	6
Незарегистрированный брак	3,94 [1,44-10,8]	7
Маловодие	3,75 [1,05-13,4]	8
Низкая плацентация во 2-м триместре беременности	3,73 [1,01-13,8]	9
Повторная беременность	3,44 [1,87-6,32]	10
ОРЗ в 3-м триместре беременности	3,44 [1,06-11,2]	11
Курение до беременности	3,09 [1,47-6,51]	12
Кольпит при беременности	3,04 [1,50-6,15]	13
ОРЗ более 4 раз в год в детском возрасте	2,9 [1,50-5,63]	14
УЗ-признаки внутриутробного инфицирования при беременности	2,76 [1,30-5,82]	15
Гипертонус матки при II УЗ скрининге	2,61 [1,02-6,69]	16
Среднемесячный доход на одного члена семьи равен или ниже прожиточного минимума	2,60 [1,11-6,06]	17

Таблица 1. Факторы риска угрожающих преждевременных родов.

Средний гестационный срок родов у женщин основной группы составил $36,0 \pm 0,35$ нед., в контрольной группе – $39,2 \pm 0,12$ нед. Из 117 беременных с угрожающими ПР в 62 случаях (53,0%) сохраняющая терапия была эффективной, и роды произошли своевременно. Своевременные роды у женщин основной группы происходили в более раннем сроке гестации по сравнению с женщинами контрольной группы ($38,7 \pm 0,15$ нед.; $39,2 \pm 0,12$ нед., $p=0,005$ соответственно). Частота оперативного родоразрешения в контрольной группе составила 31,1%, в основной группе – 23,1%. Основными показаниями к операции кесарева сечения служили тазовое предлежание плода, крупный плод, клинический узкий таз, острая гипоксия плода. Только у женщин основной группы роды осложнились слабостью родовой деятельности (3,42%; $p=0,013$), выявлена короткая пуповина (2,56%; $p=0,032$), чаще имело место тугое обвитие плода пуповиной по сравнению с контрольной группой (12,0%; 4,05%; $p=0,044$). В основной группе 47% детей родились недоношенными. Из них четверо, родившихся в сроках гестации 23-29 нед., умерли в течение первого месяца жизни. Беременность, осложненная угрожающими ПР, чаще приводила к рождению детей с признаками внутриутробного инфицирования (33,3%; 12,2%; $p=0,001$) [ОШ 3,61 с ДИ 95% 1,63-8,01], церебральной ишемии (49,6%; 25,7%; $p=0,001$) [ОШ 2,85 с ДИ 95% 1,51-5,37], с синдромом угнетения (56,9%; 15,8%; $p=0,001$), гемодинамически значимыми функционирующими фетальными коммуникациями (16,2%; 5,41%; $p=0,016$) [ОШ 3,39 с ДИ 95% 1,11-10,4], конъюгационной желтухой (28,2%; 13,5%; $p=0,014$) [ОШ 2,51 с ДИ 95% 1,15-5,48].

У детей в основной группе чаще встречались внутрижелудочковые кровоизлияния (23,9%; 1,35%; $p=0,000$), врожденная пневмония (18,0%; 2,70%; $p=0,000$). Новорожденные основной группы в 21,4% случаев требовали наблюдения и лечения в отделении детской реанимации, в 43,8% случаев были переведены для реабилитации на 2-й этап выхаживания. Вскармливание в течение первых 6 мес. жизни у доношенных новорожденных в обеих группах было преимущественно грудным (71,0%; 75,7%). Каждый третий недоношенный ребенок находился на искусственном или смешанном вскармливании. В послеродовом периоде у женщин основной группы чаще встречалась субинволюция матки (6,84%; 1,35%; $p=0,048$), что, вероятно, связано с инфекционной этиологией данного осложнения.

Заключение

Таким образом, нами установлено, что наиболее значимыми факторами риска возникновения угрожающих преждевременных родов являются: профессиональный фактор – стрессовое шумовое воздействие на рабочем месте, общее образование женщины не выше среднего, признаки угрозы прерывания данной беременности во 2-м триместре, курение во время беременности, бессимптомная бактериурия и выявленные IgG к ЦМВ при беременности. Женщинам, имеющим вышеперечисленные неблагоприятные факторы, необходимо проводить прегравидарную подготовку, а также мероприятия, направленные на элиминацию управляемых факторов риска во время беременности, с целью снижения вероятности возникновения угрожающих преждевременных родов.

Литература:

- Баранов И.И., Скрипниченко Ю.П., Токова З.З., Кузьмич И.Н. Медицинские и социальные аспекты преждевременных родов. Гинекология. 2014; 5: 90-93.
- Дадак К., Макацария А.Д., Блинов Д.В., Зимовина У.В. Клинические и биохимические аспекты применения препаратов магния в акушерстве, гинекологии и перинатологии. Акушерство, гинекология и репродукция. 2014; 2: 69-78.
- Кокрановское руководство. Беременность и роды. Пер. с англ. Под ред. Г.Т. Сухих. М. 2010; 152-184.
- Макаров О.В., Бахарева И.В., Кузнецов П.А., Романовская В.В. Современные подходы к прогнозированию преждевременных родов. Росс. вестник акушерства и гинекологии. 2007; 7: 10-15.
- Радзинский В.Е., Костин И.Н. Преждевременные роды. Акушерство и гинекология. 2009; 4: 16-19.
- Andrews W., Goldenberg R., Mercer B. et al. The Preterm Prediction Study: Association of second-trimester genitourinary chlamydia infection with subsequent spontaneous preterm birth. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2000; 183 (3): 662-668.
- Cnattingius S., Villamor E., Johansson S. et al. Maternal Obesity and Risk of Preterm Delivery. JAMA. 2013; 309 (22): 2362.
- Cohen S., Doyle W., Baum A. Socioeconomic Status Is Associated With Stress Hormones. Psychosomatic Medicine. 2006; 68 (3): 414-420.
- Fujiwara K., Tsukishima E., Kasai S. et al. Urinary catecholamines and salivary cortisol on workdays and days off in relation to job strain among female health care providers. Scand J Work Environ Health. 2004; 30 (2): 129-138.
- Honest H., Bachmann L., Ngai C., Gupta J., Kleijnen J., Khan K. The accuracy of maternal anthropometry measurements as predictor for spontaneous preterm birth – a systematic review. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2005; 119 (1): 11-20.
- Katz V.L., Jenkins T., Haley L. et al. Catecholamine levels in pregnant physicians and nurses: a pilot study of stress and pregnancy. Obstet Gynecol. 1991; 77 (3): 338-342.
- Kusanovic J., Espinoza J., Romero R. et al. Clinical significance of the presence of amniotic fluid 'sludge' in asymptomatic patients at high risk for spontaneous preterm delivery. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2007; 30 (5): 706-714.
- Lamont R. Infection in the prediction and antibiotics in the prevention of spontaneous preterm labour and preterm birth. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2003; 110: 71-75.
- Langenveld J., Jansen S., van der Post J., Wolf H., Mol B., Ganzevoort W. Recurrence Risk of a Delivery before 34 Weeks of Pregnancy Due to an Early Onset Hypertensive Disorder: A Systematic Review. Amer J Perinatol. 2010; 27 (7): 565-571.
- Leitch H., Bodner-Adler B., Brunbauer M., Kaider A., Egarter C., Husslein P. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: A meta-analysis. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2003; 189 (1): 139-147.
- Liu L., Johnson H., Cousens S. et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. The Lancet. 2012; 379 (9832): 2151-2161. DOI:10.1016/s0140-6736(12)60560-1.
- Romero R., Dey S., Fisher S. Preterm labor: One syndrome, many causes. Science. 2014; 345 (6198): 760-765.
- Van der Beek A.J., Meijman T.F., Frings-Dresen M.H. et al. Lorry drivers' work stress evaluated by catecholamines excreted in urine. Occup Environ Med.

1995; 52 (7): 464-469.
19. Van Os M., van der Ven J., Kazemier B. et al.

Individualizing the risk for preterm birth: an overview of the literature. *Expert Review*

of Obstetrics & Gynecology. 2013; 8 (5): 435-442.

References:

- Baranov I.I., Skripnichenko Yu.P., Tokova Z.Z., Kuz'mich I.N. *Ginekologiya*. 2014; 5: 90-93.
- Dadak K., Makacarija A.D., Blinov D.V., Zimovina U.V. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2014; 2: 69-78.
- The Cochrane Manual. Pregnancy and childbirth. Trans. from English. Ed. GT Sukhikh [Kokranovskoe rukovodstvo. Beremennost' i rody. Per. s angl. Pod red. G.T. Sukhikh (in Russian)]. Moscow. 2010; 152-184.
- Makarov O.V., Bakhareva I.V., Kuznetsov P.A., Romanovskaya V.V. *Ros. vestnik akusherstva i ginekologii*. 2007; 7: 10-15.
- Radzinskii V.E., Kostin I.N. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2009; 4: 16-19.
- Andrews W., Goldenberg R., Mercer B. et al. The Preterm Prediction Study: Association of second-trimester genitourinary chlamydia infection with subsequent spontaneous preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2000; 183 (3): 662-668.
- Cnattingius S., Villamor E., Johansson S. et al. Maternal Obesity and Risk of Preterm Delivery. *JAMA*. 2013; 309 (22): 2362.
- Cohen S., Doyle W., Baum A. Socioeconomic Status Is Associated With Stress Hormones. *Psychosomatic Medicine*. 2006; 68 (3): 414-420.
- Fujiwara K., Tsukishima E., Kasai S. et al. Urinary catecholamines and salivary cortisol on workdays and days off in relation to job strain among female health care providers. *Scand J Work Environ Health*. 2004; 30 (2): 129-138.
- Honest H., Bachmann L., Ngai C., Gupta J., Kleijnen J., Khan K. The accuracy of maternal anthropometry measurements as predictor for spontaneous preterm birth – a systematic review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2005; 119 (1): 11-20.
- Katz V.L., Jenkins T., Haley L. et al. Catecholamine levels in pregnant physicians and nurses: a pilot study of stress and pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1991; 77 (3): 338-342.
- Kusanovic J., Espinoza J., Romero R. et al. Clinical significance of the presence of amniotic fluid 'sludge' in asymptomatic patients at high risk for spontaneous preterm delivery. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2007; 30 (5): 706-714.
- Lamont R. Infection in the prediction and antibiotics in the prevention of spontaneous preterm labour and preterm birth. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2003; 110: 71-75.
- Langenveld J., Jansen S., van der Post J., Wolf H., Mol B., Ganzevoort W. Recurrence Risk of a Delivery before 34 Weeks of Pregnancy Due to an Early Onset Hypertensive Disorder: A Systematic Review. *Amer J Perinatol*. 2010; 27 (7): 565-571.
- Leitch H., Bodner-Adler B., Brunbauer M., Kaider A., Egarter C., Husslein P. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: A meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2003; 189 (1): 139-147.
- Liu L., Johnson H., Cousens S. et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *The Lancet*. 2012; 379 (9832): 2151-2161. DOI:10.1016/s0140-6736(12)60560-1.
- Romero R., Dey S., Fisher S. Preterm labor: One syndrome, many causes. *Science*. 2014; 345 (6198): 760-765.
- Van der Beek A.J., Meijman T.F., Frings-Dresen M.H. et al. Lorry drivers' work stress evaluated by catecholamines excreted in urine. *Occup Environ Med*. 1995; 52 (7): 464-469.
- Van Os M., van der Ven J., Kazemier B. et al. Individualizing the risk for preterm birth: an overview of the literature. *Expert Review of Obstetrics & Gynecology*. 2013; 8 (5): 435-442.

Сведения об авторах:

Малышкина Анна Ивановна – д.м.н., доцент, директор ФГБУ «ИвНИИ М и Д им. В.Н. Городкова» МЗ РФ. Адрес: ул. Победы, д. 20, г. Иваново, Россия, 153045; зав. кафедрой акушерства и гинекологии, медицинской генетики ГБОУ «ИвГМА» МЗ РФ. Адрес: пр. Шереметевский, д. 8, г. Иваново, Россия, 153000. Тел.: 8(4932)336263. E-mail: ivniimid@ivnet.ru.

Назарова Алла Олеговна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, медицинской генетики ГБОУ «ИвГМА» МЗ РФ, Адрес: пр. Шереметевский, д. 8, г. Иваново, Россия, 153000. E-mail: ivniimid@ivnet.ru.

Козырина Анна Александровна – аспирант ФГБУ «ИвНИИ М и Д им. В.Н. Городкова» МЗ РФ. Адрес: ул. Победы, д. 20, г. Иваново, Россия, 153045. E-mail: ivniimid@ivnet.ru.

Жолобов Юрий Николаевич – аспирант ФГБУ «ИвНИИ М и Д им. В.Н. Городкова» МЗ РФ. Адрес: ул. Победы, д. 20, г. Иваново, Россия, 153045. E-mail: ivniimid@ivnet.ru.

Назаров Сергей Борисович – д.м.н., профессор, зам. директора по науке ФГБУ «ИвНИИ М и Д им. В.Н. Городкова» МЗ РФ. Адрес: ул. Победы, д. 20, г. Иваново, Россия, 153045. E-mail: ivniimid@ivnet.ru.

About the authors:

Malyshkina Anna Ivanovna – MD, Associate professor, Director, Federal State Budgetary Institution "Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood named after V.N. Gorodkov" Ministry of Health of the Russian Federation. Address: ul. Pobedy, 20, Ivanovo, Russia, 153045; Head of the department of obstetrics and gynecology, medical genetics, State Budgetary Educational Institution of higher education «Ivanovo State Medical Academy» Ministry of Health of the Russian Federation. Address: Sheremet'evskii proezd, 8, Ivanovo, Russia, 153000. Tel.: 8(4932)336263. E-mail: ivniimid@ivnet.ru.

Nazarova Alla Olegovna – PhD, Associate professor of the department of obstetrics and gynecology, medical genetics, State Budgetary Educational Institution of higher education «Ivanovo State Medical Academy» Ministry of Health of the Russian Federation. Address: Sheremet'evskii proezd, 8, Ivanovo, Russia, 153000. E-mail: ivniimid@ivnet.ru.

Kozyrina Anna Aleksandrovna – Doctoral student, Federal State Budgetary Institution "Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood named after V.N. Gorodkov" Ministry of Health of the Russian Federation. Address: ul. Pobedy, 20, Ivanovo, Russia, 153045. E-mail: ivniimid@ivnet.ru.

Zholobov Yuri Nikolaevich – Doctoral student, Federal State Budgetary Institution "Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood named after V.N. Gorodkov" Ministry of Health of the Russian Federation. Address: ul. Pobedy, 20, Ivanovo, Russia, 153045. E-mail: ivniimid@ivnet.ru.

Nazarov Sergey Borisovich – MD, Professor, assistant Director on science, Federal State Budgetary Institution "Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood named after V.N. Gorodkov" Ministry of Health of the Russian Federation. Address: ul. Pobedy, 20, Ivanovo, Russia, 153045. E-mail: ivniimid@ivnet.ru.

НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ. СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И КРИТЕРИИ ОТБОРА ПАЦИЕНТОВ

Солопова А.Е.¹, Чашин А.А.¹, Солопова А.Г.¹, Гуров С.Н.², Макацария А.Д.¹

¹ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России

² ГБУЗ «Онкологический клинический диспансер №1 Департамента здравоохранения города Москвы»

Резюме

Рак яичников занимает 3-е место в структуре онкогинекологической заболеваемости в России, демонстрируя при этом наиболее высокие показатели летальности среди злокачественных новообразований женской репродуктивной системы. В связи со стертой клинической картиной и отсутствием эффективных методов ранней диагностики и скрининга, а также сложностями дифференциальной оценки более 60% случаев заболевания диагностируются на III-IV стадиях, после распространения опухолевого процесса за пределы малого таза. Стандартная схема лечения для данной категории пациенток включает на первом этапе хирургическое вмешательство с последующей адьювантной полихимиотерапией. Основным прогностическим маркером заболевания является остаточный объем опухолевого поражения после проведения циторедуктивной операции, при этом оптимальной считается резекция всех макроскопических очагов заболевания. Попытка проведения хирургического лечения в оптимальном объеме диктует необходимость выполнения сложных, многокомпонентных операций, сопровождающихся высокой послеоперационной морбидностью и летальностью. Кроме того, у значительного количества больных выполнение резекции всех макроскопических очагов заболевания является технически невозможным. Применение неоадьювантной химиотерапии призвано снизить частоту послеоперационных осложнений и добиться оптимальной циторедукции у максимального числа больных. Проведенный авторами анализ литературы позволил сделать вывод, что вопрос о месте неоадьювантной химиотерапии в лечении распространенных форм рака яичников в настоящий момент не может быть решен окончательно. Основываясь на результатах клинических исследований, немедленное выполнение циторедуктивной операции после установки диагноза остается основным методом лечения для данной категории пациенток. Однако среди больных с признаками нерезектабельности процесса, по результатам лучевых методов исследования, а также находящихся в тяжелом состоянии, значительно повышающем риски проведения оперативного лечения, применение неоадьювантной химиотерапии является разумным методом выбора.

Ключевые слова

Рак яичников, неоадьювантная химиотерапия, оптимальная циторедукция.

Статья поступила: 15.02.2016 г.; в доработанном виде: 26.04.2016 г.; принята к печати: 16.06.2016 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Солопова А.Е., Чашчин А.А., Солопова А.Г., Гуров С.Н., Макасария А.Д. Неoadъювантная химиотерапия рака яичников. Современные возможности и критерии отбора пациенток. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 2: 44-54.

NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY FOR EPITHELIAL OVARIAN CANCER. MODERN METHODS AND PATIENTS SELECTION CRITERIA

Solopova A.E.¹, Chashchin A.A.¹, Solopova A.G.¹, Gurov S.N.², Makatsariya A.D.¹

¹ Medical Sechenov University of the Ministry of Health Russian Federation

² Cancer clinical dispensary №1 Department of Health of Moscow

Summary

Ovarian cancer is the 3rd most common cancer among women with gynecological neoplasms in Russia, at the same time, it have the highest mortality rate among malignant tumors of the female reproductive system. Because of vague clinical picture and the lack of effective methods for early detection and screening, more than 60% of cases are diagnosed at stage III-IV, after the spread of tumor beyond the pelvis. Standard treatment for this category of patients includes debulking surgery on the first stage, followed by adjuvant chemotherapy. The main predictor of the prognosis is the residual volume of disease after debulking surgery. Nowadays, complete resection of all macroscopic disease is considered as optimal cytoreduction. Trying to perform surgical treatment in the optimal volume dictates the need for complex, multi-component operations, accompanied by significant postoperative morbidity and mortality. In addition, in many cases, resection of all macroscopic foci of the disease is technically impossible. The use of neoadjuvant chemotherapy is designed to reduce the incidence of postoperative complications and to achieve optimal cytoreduction in the maximum number of patients. After an analysis of literature the authors could make up a conclusion that the place of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of advanced forms of ovarian cancer is still arguable. Based on data from clinical trials, the primary debulking surgery after the diagnosis is the best treatment for this category of patients. However, among patients with markers of unresectability according to the radiologic methods, as well as patients with poor performance status, that significantly increases the risk of surgery, use of neoadjuvant chemotherapy is a reasonable method of choice.

Key words

Ovarian cancer, neoadjuvant chemotherapy, optimal debulking surgery.

Received: 15.02.2016; **in the revised form:** 26.04.2016; **accepted:** 16.06.2016.

Conflict of interests

The authors declared that they do not have anything to disclosure regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Solopova A.E., Chashchin A.A., Solopova A.G., Gurov S.N., Makatsariya A.D. Neoadjuvant chemotherapy for epithelial ovarian cancer. Modern methods and patients selection criteria. Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction. 2016; 2: 44-54 (in Russian).

Corresponding author

Address: Trubetskaya, 8, str. 2, Moskva, Russia, 119991.

E-mail: dr.solopova@mail.ru (Solopova A.E.).

Введение

Рак яичников занимает восьмое место (4,6%) в структуре онкологической заболеваемости женщин в РФ [2]. При этом 62,4% случаев заболевания диагностируется на III-IV стадии опухолевого процесса [1]. В

2013 г. классификация рака яичников была пересмотрена, что необходимо учитывать при анализе работ, опубликованных до этой даты. Ниже приведены старая (см. табл. 1) и новая (см. табл. 2) формы классификации рака яичников по FIGO [18,25].

I стадия	Опухоль ограничена тканью яичника
IA-стадия	Опухоль ограничена одним из яичников, отсутствует асцит, содержащий злокачественные клетки. Опухоль не прорастает капсулу яичника
IB-стадия	Опухоль ограничена обоими яичниками, отсутствует асцит, содержащий злокачественные клетки. Опухоль не прорастает капсулу яичника
IC-стадия	Распространение опухоли соответствует стадии IA или IB, но с прорастанием капсулы яичника или с наличием злокачественных клеток в асцитической жидкости или перитонеальных смывах
II-стадия	Опухоль поражает один или оба яичника, с распространением, ограниченным полостью таза
IIA-стадия	Распространение или метастазы на матку или маточные трубы
IIB-стадия	Распространение на другие ткани тазовой области
IIC-стадия	Опухоль соответствует стадии IIA или IIB с опухолью, прорастающей капсулу яичника, разрывом стенки опухоли или обнаружением злокачественных клеток в асцитической жидкости или перитонеальных смывах
III-стадия	Опухоль вовлекает один или оба яичника с гистологически подтвержденными метастазами на брюшине вне полости таза или метастазирование в регионарные лимфатические узлы. Поверхностные метастазы на капсуле печени. Опухоль ограничена полостью малого таза, но присутствует гистологически подтвержденное распространение на тонкую кишку или сальник
IIIA-стадия	Макроскопическая опухоль ограничена полостью малого таза, отсутствует поражение регионарных лимфоузлов, однако имеются гистологически подтвержденные микрометастазы на абдоминальной брюшине или гистологически подтвержденное распространение на тонкую кишку или ее брыжейку
IIIB-стадия	Опухоль вовлекает один или оба яичника с гистологически подтвержденными метастазами на брюшине вне полости таза, не превышающими 2 см в диаметре, отсутствует поражение регионарных лимфоузлов
IIIC-стадия	Перитонеальные метастазы вне полости таза более 2 см в диаметре и/или поражение регионарных лимфоузлов
IV стадия	Опухоль вовлекает один или оба яичника с наличием отдаленных метастазов. Паренхиматозные метастазы в печени. Без положительного результата цитологического исследования плевральной жидкости злокачественная природа гидроторакса не может быть подтверждена, и такой выпот не может быть причиной отнесения заболевания к стадии IV

Таблица 1. Старая форма классификации рака яичников по FIGO [18].

I стадия	Опухоль ограничена тканью яичника
IA-стадия	Опухоль ограничена одним из яичников/стенкой маточной трубы, отсутствует асцит, содержащий злокачественные клетки. Опухоль не прорастает капсулу яичника
IB-стадия	Опухоль ограничена одним или двумя яичниками/маточными трубами, без прорастания капсулы яичника/поверхности маточной трубы; в асцитической жидкости (или перитонеальных смывах) отсутствуют злокачественные клетки
IC-стадия	Опухоль ограничена одним или двумя яичниками/маточными трубами в сочетании с одним из следующих признаков:
IC1-стадия	- Повреждение капсулы опухоли во время операции
IC2-стадия	- Прорастание опухолью капсулы или распространение опухоли на поверхности яичника/маточной трубы
IC3-стадия	- Обнаружение злокачественных клеток в асцитической жидкости/перитонеальных смывах
II-стадия	Опухоль поражает один или оба яичника/маточные трубы или первичный рак брюшины, с распространением по брюшине, ограниченным полостью таза
IIA-стадия	Распространение опухоли и/или имплантаты на матке и/или маточных трубах и/или яичниках
IIB-стадия	Распространение на другие органы таза
III-стадия	Опухоль поражает один или два яичника/маточные трубы/первичная карцинома брюшины с цитологическим или гистологическим подтверждением распространения по брюшине за пределы таза и/или метастазы в забрюшинные лимфатические узлы
IIIA1-стадия	Метастазы только в забрюшинные лимфатические узлы
IIIA1i-стадия	Метастазы в лимфатических узлах размерами до 10 мм
IIIA1ii-стадия	Метастазы в лимфатических узлах размерами более 10 мм

IIIA2-стадия	Микроскопически установленное поражение брюшины за пределами таза с или без метастазов в забрюшинные лимфатические узлы
IIIB-стадия	Макроскопически видимый метастаз вне таза до 2 см с/без метастазов в забрюшинные лимфатические узлы
IIIC-стадия	Макроскопически видимый метастаз вне таза более 2 см, с/без метастазов в забрюшинные лимфатические узлы, включая распространение опухоли на капсулу печени и селезенки без поражения паренхимы органов
IV-стадия	Отдаленные метастазы, за исключением метастазов на брюшине
IVA-стадия	Плевральный выпот со злокачественными клетками
IVB-стадия	Метастазы в паренхиматозные и другие органы брюшной полости, а также паховые лимфатические узлы и лимфатические узлы за пределами брюшной полости

Таблица 2. Новая форма классификации рака яичников по FIGO [25].

Классический подход к лечению рака яичников, независимо от стадии, подразумевает выполнение на первом этапе радикальной (стадии I-II) или циторедуктивной (стадии III-IV) операции с проведением хирургического стадирования заболевания с обязательным проведением адъювантной химиотерапии у пациенток II-IV стадии, а также у отдельных категорий больных I стадии, высокого риска рецидива. При лечении «раннего» рака яичников (I-II стадии) подобный подход доказал свою высокую эффективность и позволяет добиться длительной ремиссии заболевания (клинического выздоровления) у значительного числа больных. В то же время при лечении распространенных форм рака яичников (III-IV стадии) 5-летняя выживаемость большинства больных остается невысокой, и относительно длительного безрецидивного промежутка удастся добиться лишь при выполнении хирургической циторедукции в оптимальном объеме. В настоящее время таковой может считаться только операция, сопровождающаяся резекцией всех макроскопических очагов заболевания [28]. При этом хирургическое лечение распространенного рака яичников представляет собой серьезную проблему. Помимо стандартной операции в объеме экстирпации матки с придатками и оментэктомии, в сочетании с тазовой и парааортальной лимфодиссекцией, зачастую, требуется выполнение сложных расширенных хирургических вмешательств, сопровождающихся перитонеальным стриппингом, резекцией тонкой кишки, диафрагмы, а также спленэктомией. Технические трудности, зачастую не позволяющие выполнить циторедуктивную операцию в оптимальном объеме, высокая доля пациенток, находящихся в тяжелом состоянии на момент постановки диагноза в связи с соматической патологией или распространенностью опухолевого процесса, а также высокая морбидность и летальность больных после расширенных резекций органов брюшной полости обусловили интерес к внедрению неоадъювантной химиотерапии в практику лечения распространенного рака яичников [25].

Для неоадъювантной химиотерапии применяются те же схемы, что и в послеоперационном периоде.

Наиболее часто используется комбинация паклитаксела в дозировке 175 мг/м² и карбоплатина AUC (Area Under the Curve – площадь под кривой) 5 или AUC 6, вводимые внутривенно с интервалом в 3 нед. Рекомендованное число циклов при назначении в неоадъювантном режиме – три до операции и три после выполнения оперативного вмешательства [27].

В литературе описаны многообещающие попытки использовать в неоадъювантном режиме альтернативные методики химиотерапии, такие как внутрибрюшинная химиотерапия таксанами, как в режиме монотерапии, так и в сочетании с одновременным внутривенным введением карбоплатина. Применение вышеописанных схем лечения, по данным авторов, сопровождается значительной регрессией опухолевого процесса, позволяет выполнить циторедуктивную операцию в оптимальном объеме и обеспечить медианный безрецидивный промежуток в 68 и 38 мес. соответственно, в то время как медианный безрецидивный промежуток среди пациенток, получавших неоадъювантную внутривенную химиотерапию, в классическом исследовании Vergote составил лишь 12 мес. Однако, учитывая недостаточный объем выборки (10 пациенток, страдающих раком яичников IIIc стадии), опубликованные результаты не позволяют рекомендовать данный метод к широкому применению без проведения дополнительных клинических испытаний [29,38].

Цель исследования – обобщить существующий в литературе материал и выделить группы пациенток, для которых проведение предоперационной химиотерапии является методом выбора в лечении распространенных форм рака яичников.

Эффективность неоадъювантной химиотерапии рака яичников по результатам клинических исследований

Первые попытки внедрения неоадъювантной химиотерапии в практику лечения распространенного рака яичников не показали своей эффективности в клинических исследованиях. В 2006 г. был опубликован крупный метаанализ 21 когортного исследования,

проведенного в 1989-2005 гг. и включавшего в совокупности 835 больных, страдающих раком яичников III-IV стадии. По результатам работы авторы данного метаанализа сделали вывод, что применение неоадьювантной химиотерапии ухудшает прогноз заболевания в сравнении со стандартной схемой лечения, снижая общую выживаемость для данной категории пациенток, и поэтому не может быть рекомендовано [5]. Однако уже в 2010 г. были опубликованы результаты крупного рандомизированного проспективного исследования, включавшего 632 пациентки, и доказавшего, что показатели выживаемости в группе неоадьювантной химиотерапии оказались не хуже чем среди больных, которым на первом этапе было проведено хирургическое лечение: отношение рисков (ОР) для смерти составило 0,98 с доверительным интервалом (ДИ) 90% 0,84-1,13; ОР для прогрессии заболевания составило соответственно 1,01 с ДИ 90% 0,89-1,15 [38]. При этом послеоперационные осложнения и летальность были ниже в группе пациенток, которым циторедуктивная операция была выполнена после проведения неоадьювантной химиотерапии. Оптимальной циторедукции, которая определялась авторами как наличие резидуальной опухоли менее одного сантиметра, удалось достигнуть у 41,6% пациенток в группе немедленного хирургического лечения и 80,6% в группе неоадьювантной химиотерапии. Причины, по которым значимое повышение числа оптимальных циторедуктивных вмешательств не сопровождалось ростом общей и безрецидивной выживаемости, остаются не ясными [38]. Метаанализ, выполненный в 2012 г. специалистами группы по изучению онкогинекологических заболеваний Cochrane, подтверждает сопоставимость показателя общей выживаемости среди больных, получивших неоадьювантную химиотерапию и больных, подвергнутых конвенционному лечению в объеме циторедуктивной операции с последующей адьювантной химиотерапией (см. табл. 3) [28]. Следует учитывать, что эти выводы справедливы для пациенток, страдающих раком яичников IV и IIIc стадии, и не могут быть экстраполированы на больных с раком яичников IIIa и IIIb стадии.

Однако, несмотря на вышеизложенные данные, вопрос о месте неоадьювантной химиотерапии в

лечении распространенных форм рака яичников нельзя считать решенным. В клинических рекомендациях по диагностике и лечению впервые выявленного и рецидивного рака яичников, выпущенных ESMO (Европейское общество по медицинской онкологии) в 2013 г., неоадьювантная химиотерапия рассматривается как метод выбора для пациенток, находящихся в тяжелом состоянии на момент постановки диагноза, имеющих низкие показатели сывороточного альбумина или имеющих очень высокий показатель распространенности процесса. [25] В то же время, NCCN (National Comprehensive Cancer Network), единая национальная онкологическая сеть США, в своем клиническом руководстве по раку яичников 2015 г. не рекомендует использовать неоадьювантную химиотерапию у пациенток с потенциально резектабельным опухолевым процессом до тех пор, пока не будут получены данные дополнительных клинических исследований. Причинами такого подхода являются существенные недостатки, выявленные в ходе исследования Vergote, на которое, в основном, опираются сторонники неоадьювантного системного лечения. Заявленный медианный период общей выживаемости в данном исследовании составил 29 мес. для группы, получившей на первом этапе хирургическое лечение и 30 мес. для группы неоадьювантной химиотерапии. При этом медианный период безрецидивной выживаемости в обеих группах составил 12 мес. В то же время в исследованиях Armstrong (2006) и Chi (2012), проведенных в США, медиана выживаемости составила около 50 мес. [3,7,27,34].

Учитывая нерешенность вопроса о неоадьювантной химиотерапии распространенного рака яичников, данная тема продолжает оставаться объектом многих клинических исследований. В 2015 г. были опубликованы результаты рандомизированного, контролируемого исследования CHORUS, которое проводилось в Великобритании и Новой Зеландии в 2004-2010 гг. В исследовании приняли участие 552 пациентки, страдающие раком яичников III-IV стадии, случайным образом распределенные в группы первичного хирургического лечения с последующими шестью курсами химиотерапии, и группу неоадьювантной химиотерапии, с последующим выполнением циторедуктивной операции и тремя курсами адьювантной химиотера-

Общая выживаемость	Безрецидивная выживаемость	Достижение оптимальной циторедукции	Послеоперационные осложнения 3-4-й категории
Отношение рисков – 0,98; 95% Доверительный интервал (ДИ) – 0,82-1,18	Отношение рисков – 1,01; 95% ДИ – 0,86-1,17	Относительный риск – 2,56; 95% ДИ – 2,00-3,28	Относительный риск: 0,5; ДИ 95% – 0,25-0,99 для послеоперационных кровотечений 0,06; ДИ 95% – 0,00-0,98 для тромбозомболических осложнений 0,19; ДИ 95% – 0,07-0,50 для инфекционных осложнений 0,32; ДИ 95% – 0,03-3,07 для осложнений со стороны ЖКТ 0,96; ДИ 95% – 0,06-15,32 для осложнений со стороны мочевыводящей системы

Таблица 3. Неоадьювантная химиотерапия относительно хирургического лечения [28].

пии. Медиана выживаемости в данном исследовании составила 22,6 мес. в группе первичного хирургического лечения и 24,1 мес. — в группе неоадьювантной химиотерапии. Вероятность послеоперационных осложнений 3–4-й степени, а также послеоперационная летальность была ниже в группе неоадьювантного лечения: 14 и 24% соответственно. Основываясь на данных исследования, авторы рекомендуют использование неоадьювантной химиотерапии в качестве стандартного метода лечения пациенток с раком яичников III–IV стадии [23].

Несмотря на энтузиазм авторов исследования, следует обратить внимание на то, что показатели выживаемости как в группе неоадьювантной терапии, так и первичного хирургического лечения, оказались хуже результатов исследований, проведенных в США.

Критерии отбора пациенток для проведения неоадьювантной химиотерапии

Учитывая противоречивые данные о влиянии неоадьювантной химиотерапии на выживаемость больных, страдающих распространенным раком яичников, хирургическая циторедукция с последующей химиотерапией остается стандартом лечения таких пациенток. Однако в случаях нерезектабельности опухолевого процесса в брюшной полости, а также при тяжелом общем состоянии пациентки на момент постановки диагноза, неоадьювантная химиотерапия является методом выбора.

Для предоперационного определения резектабельности опухолевого процесса в брюшной полости были предложены различные методы, которые можно разделить на следующие группы [19]:

1. Оценка уровня сывороточных опухолевых маркеров;
2. Данные методов лучевой диагностики;
3. Диагностическая лапароскопия;
4. Комбинированные методы.

CA 125 (раковый антиген 125) на протяжении многих лет используется в диагностике и оценке эффективности лечения рака яичников эпителиального происхождения. Так как уровень маркера повышается с увеличением опухолевой массы в организме, была выдвинута гипотеза о том, что существует «пороговая» концентрация данного вещества в крови, указывающая на низкую вероятность выполнения хирургического вмешательства в оптимальном объеме. В большинстве исследований за пороговую точку была принята концентрация CA 125 в крови равная 500 ЕД/мл. [19] Несмотря на то, что в отдельных исследованиях уровень маркера выше 500 ЕД/мл показал достаточно высокую чувствительность и специфичность (78,5 и 89,6% в исследовании Vorgias, 80 и 88,5% в исследовании Brockbank), данный метод не может быть рекомендован для достоверной оценки резектабельности опухоли. Основным недостатком вышеуказанных исследований является низкий

процент достижения оптимальности циторедуктивной операции у больных (41,5; 40,2% соответственно). При внедрении в практику расширенных вариантов хирургических вмешательств, включающих многокомпонентные резекции органов брюшной полости, частота выполнения операций в оптимальном объеме существенно возрасла даже в группе пациенток с высоким уровнем маркера CA 125 [6,19,39]. Помимо CA 125, для оценки резектабельности опухолевого процесса на основании уровня сывороточных онкомаркеров предложено использовать HE 4 (человеческий эпидидимальный белок 4). В 2014 г. группа авторов под руководством А.М. Chudecka-Glaz опубликовала данные ретроспективного исследования, по результатам которого пороговое значение уровня HE 4 в крови было определено в 218,43 пкмоль/л. При использовании избранной пороговой точки чувствительность маркера в определении нерезектабельности опухоли составила 86,6%, при специфичности, прогностической значимости позитивного и негативного результата в 91,3%; 92,9%; 84% соответственно [8]. К недочетам данного исследования можно отнести недостаточный объем выборки (56 пациенток) и несоответствие полученных результатов данным других исследователей. В частности, в исследовании Yang чувствительность и специфичность HE4 в оценке резектабельности эпителиального рака яичников составили лишь 77 и 32% соответственно [40]. В связи с противоречивостью и недостаточностью данных использование маркера HE4 с целью прогнозирования резектабельности опухолевого процесса при распространенном раке яичников не может быть рекомендовано.

В соответствии с рекомендациями Европейского сообщества по медицинской онкологии (ESMO), Европейского сообщества по урогенитальной радиологии (ESUR) и Национальной онкологической сети США (NCCN) основным методом дооперационного стадирования и, как следствие, оценки резектабельности рака яичников является компьютерная томография с внутривенным контрастированием [14, 25,27]. Преимуществами данного метода являются: широкая доступность, быстрота выполнения и высокая точность, подтвержденная результатами клинических исследований.

Чувствительность компьютерной томографии с контрастным усилением для прогнозирования достижения оптимальной циторедукции колеблется от 79 до 92,3% в зависимости от центра, где проводится исследование, и избранных критериев нерезектабельности. Специфичность исследования достигает 75% [4,16].

Основной областью применения МРТ в диагностике эпителиального рака яичников является дифференциальная диагностика образований яичников «неопределенной степени злокачественности» по данным УЗИ. Однако для пациенток с аллергическими реакциями на внутривенные йодсодержащие контрастные препараты в анамнезе, а также при наличии легкой или среднетяжелой почечной недостаточности, МРТ является методом выбора для оценки резектабельности процесса и



Рисунок 1. КТ органов верхнего этажа брюшной полости у пациентки, страдающей серозной карциномой яичников.

Асцит. Множественное метастатическое поражение брюшины субдиафрагмального пространства, диаметр образований превышает 2 см [22].



Рисунок 2. КТ органов верхнего этажа брюшной полости у пациентки, страдающей серозной карциномой яичников.

Овоидный метастаз в воротах печени, размером более 2 см [22].

проведения предоперационного стадирования заболевания с точностью, составляющей, по данным различных исследований, от 70 до 96% [15,24].

КТ- и МР-признаками нерезектабельности заболевания являются следующие [26]:

- 1) Обнаружение метастазов размерами более 2 см в корне брыжейки тонкой кишки, гастродуоденальной связке, малом сальнике, в воротах печени, междолевой борозде печени, на куполе диафрагмы или в паренхиме легких;
- 2) Признаки вовлечения парааортальных лимфоузлов на уровне и выше уровня отхождения чревного ствола;
- 3) Поражение забрюшинного пресакрального пространства;
- 4) Инвазия стенок полости таза.

В настоящее время большое внимание привлекают современные функциональные методики МРТ, в частности протокол МРТ-перфузии диффузионно-взвешенного МРТ, позволяющие снизить операторозависимость исследования за счет использования в протоколе автоматизированного количественного анализа первичных данных, и обеспечить более качественную визуализацию перитонеальных метастазов заболевания [37]. В исследовании Espada (2013) использование DWIMRI показало чувствительность, равную 87,5%, при общей точности, равной 88,2%, в качестве предиктора субоптимальности хирургической циторедукции. Оценить преимущества методики диффузионно-взвешенного МРТ в визуализации паренхиматозных и перитонеальных метастазов распространенного рака яичников позволяет рисунок 3.

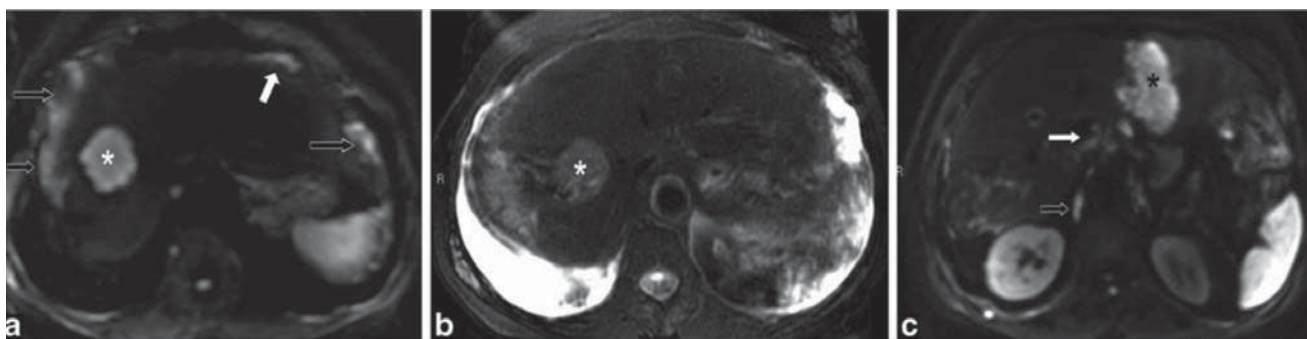


Рисунок 3. Возможности МРТ в определении резектабельности опухолевого процесса при распространенном раке яичников [12].

Рак яичников IV стадии по FIGO:

a – диффузионно-взвешенное МРТ. Визуализируется паренхиматозный метастаз в печени (звездочка), метастатическое поражение печеночной капсулы (белая стрелка) и опухолевая инфильтрация диафрагмы (черные стрелки);
b – T2-взвешенное изображение. Визуализируется паренхиматозный метастаз в печени (звездочка);
c – диффузионно-взвешенное МРТ. Визуализируется крупный опухолевый узел в проекции малого сальника (звездочка), метастатическое поражение лимфатических узлов в воротах печени (белая стрелка) и перитонеальные депозиты (черные стрелки).

Еще одной перспективной методикой, позволяющей прогнозировать ответ пациентки на неоадьювантную химиотерапию, и, как следствие, отбирать больных для проведения системного лечения на первом этапе, является МР-спектроскопия. Патогенетической основой данного метода является нарушение метаболизма холина в эпителиальных клетках карциномы яичника. В результате содержание фосфохолина в цитоплазме клеток возрастает в 3-8 раз относительно неизмененных клеток яичника и достигает 3,6-12,7 фемтомоль/мкм³ ткани. [20] Отмечено, что высокое содержание холина в опухолевой ткани яичника является предиктором отсутствия ответа на химиотерапию [33].

В связи с высокой частотой ложноположительных результатов ПЭТ не является методикой выбора для диагностики ранних стадий рака яичников, в то же время применение ПЭТ в сочетании с КТ позволяет значительно повысить чувствительность и специфичность последней при проведении предоперационного стадирования опухолевого процесса. Основным преимуществом метода является визуализация раннего метастатического поражения лимфатических узлов до начала изменения их размера, за счет накопления в них 18F-фтордезоксиглюкозы (18F-ФДГ) [21,30].

Важно отметить, что обязательным условием для начала проведения неоадьювантной химиотерапии является получение гистологического образца опухоли. С целью снижения морбидности пациенток в настоящее время широко используются минимально инвазивные методики получения биоптатов, такие как пункционная биопсия образований яичников под УЗ-или КТ-контролем. Проведенные исследования показывают, что данная методика является безопасной и в большинстве случаев обеспечивает получение достаточного количества материала для проведения морфологического исследования [17, 36].

Методом, позволяющим сочетать возможность прямой визуальной оценки распространенности опухолевого процесса и получение образца новообразования для гистологического исследования, является лапароскопия. Данный метод позволяет выявить нерезектабельность процесса с чувствительностью 70% и специфичностью, приближающейся к 100%. Несмотря на высокую точность, лапароскопия пока не может быть рекомендована к рутинному применению в связи с недостаточностью доказательной базы, а также опасениями по поводу нежелательных эффектов, связанных с вхождением в живот и анестезиологическим обеспечением [32].

Примером комплексного подхода к отбору пациенток для проведения неоадьювантной химиотерапии служит проведенное в Дании мультицентровое исследование, охватившее университетские госпитали по всей стране, результаты которого были опубликованы группой авторов под руководством С.Л. Fagö-Olsen в 2014 г.:

1. Стадии заболевания IIIc и IV по FIGO;
2. Признаки нерезектабельности процесса, по данным МРТ и ПЭТ-КТ (распространенное пора-

жение серозного покрова кишки, опухолевый узел более 2 см в воротах печени, массивное поражение лимфатических узлов выше уровня отхождения левой почечной вены);

3. Тяжелое состояние пациентки (сочетание следующих факторов: возраст более 75-80 лет, уровень альбумина плазмы крови менее 3,0 г/дл, уровень анестезиологического риска по шкале американской ассоциации анестезиологов более 2).

В ходе исследования было доказано, что проведение неоадьювантной химиотерапии в группе, отобранной на основании вышеприведенных критериев, позволяет добиться результатов, не уступающих показателям для больных, которым на первом этапе лечения была выполнена хирургическая циторедуктивная операция [13].

Оценка ответа на неоадьювантную химиотерапию

Вопрос об оптимальном количестве циклов химиотерапии в неоадьювантном режиме остается нерешенным. В классической работе Vergote (2010) хирургическое циторедуктивное вмешательство выполнялось после завершения трех курсов химиотерапии по схеме карбоплатин – паклитаксел [5]. В последние годы появились работы, указывающие на то, что проведение «поздней» циторедуктивной операции (после шести курсов химиотерапии) не ухудшает прогноз больных и позволяет добиться более высокой частоты выполнения хирургической циторедукции в полном объеме [10,35]. Однако мнение о безопасности длительной неоадьювантной химиотерапии признается не всеми авторами, так, Colombo (2014) опубликовал данные, указывающие на ухудшение прогноза у пациенток, получивших более четырех курсов химиотерапии в неоадьювантном режиме [9]. В связи с существующей неопределенностью большие надежды возлагаются на внедрение в практику функциональных методик МРТ с целью прогнозирования и оценки ответа на проводимую системную терапию. К настоящему моменту получены данные о том, что рост показателя ADC (apparent diffusion coefficient – коэффициент кажущейся диффузии) для новообразования яичников (но не для метастатических очагов на брюшине) при диффузионно-взвешенной МРТ коррелирует с ответом пациентки на проводимую химиотерапию [33]. Предпочтительным методом оценки ответа на проводимую терапию эпителиального рака яичников является комбинация данных лучевых методов исследования (в соответствии с критериями RECIST – критерии оценки ответа солидных опухолей) и результатов мониторинга уровня сывороточного маркера СА125.

Критерием ответа на проводимую терапию служит снижение уровня СА 125 в сыворотке крови не менее чем на 50% по сравнению с показателями, полученными до начала лечения, сохраняющееся в течение

28 дней и более. Критерием полного ответа является снижение показателя CA 125 до нормальных значений [31].

В соответствии с RECIST 1.1 существует возможность оценки ответа на терапию, основываясь на изменениях «таргетных» (целевых) и «нетаргетных» (нецелевых) опухолевых очагов. К целевым образованиям относят очаги диаметром более 1 см (при использовании в качестве метода исследования КТ или МРТ с толщиной среза 5 мм и менее). Всего для оценки может быть использовано не более пяти образований (из которых не более двух находятся в пределах одного органа), отвечающих вышеприведенным критериям. Признаками полного ответа является: исчезновение всех «таргетных» опухолевых образований и уменьшение всех пораженных лимфатических узлов до размеров менее 1 см по короткой оси или исчезновение всех «нетаргетных» образований в сочетании с нормализацией уровня сывороточных маркеров и нормальными размерами лимфатических узлов. Частичный ответ на терапию может быть констатирован лишь при уменьшении суммы диаметров «таргет-

ных» образований не менее чем на 30% по сравнению с исходным показателем. Признаками прогрессирующего заболевания являются увеличение суммы диаметров «таргетных» образований не менее чем на 20% от наименьшей, зарегистрированной у данного больного, или несомненное прогрессирующее, а также появление новых «нетаргетных» образований. О стабилизации процесса следует говорить в случаях, когда динамика заболевания не соответствует критериям вышеперечисленных категорий [11].

Заключение

Вопрос о месте неоадьювантной химиотерапии в лечении распространенных форм рака яичников до настоящего времени остается нерешенным. Данные клинических исследований противоречивы и не позволяют рекомендовать эту методику как стандарт в лечении пациенток. Однако при использовании у избранных категорий больных, которые не являются кандидатами для оперативного лечения в момент постановки диагноза, проведение неоадьювантной химиотерапии является методом выбора.

Литература:

1. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы. Онкогинекология. 2012; 1: 18-23.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). М. 2015; 250 с.
3. Armstrong D.K., Bundy B., Wenzel L., Huang H.Q. et al. Intraperitoneal Cisplatin and Paclitaxel in Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2006; 354: 34-43.
4. Axtell A.E., Lee M.H., Bristow R.E., Dowdy S.C. Multi-Institutional Reciprocal Validation Study of Computed Tomography Predictors of Suboptimal Primary Cytoreduction in Patients With Advanced Ovarian Cancer. J Clin Oncol. 2007; 25: 384-389.
5. Bristow R.E., Chi D.S. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: A meta-analysis. Gynecologic Oncology. 2006; 103: 1070-1076.
6. Brockbank E.C., Ind T.E.J., Barton D.P.J. et al. Preoperative predictors of suboptimal primary surgical cytoreduction in women with clinical evidence of advanced primary epithelial ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer. 2004; 14: 42Y50.
7. Chi D.S., Musa F., Dao F., Zivanovic O., et al. An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT). Gynecol Oncol. 2012 Jan; 124 (1): 10-4.
8. Chudecka-Glazi A.M., Cymbaluk-Ploska A.A., Menkiszak J.L., Sompolska-Rzechula A.M. et al. Serum HE4, CA125, YKL-40, bcl-2, cathepsin-L and prediction optimal debulking surgery, response to chemotherapy in ovarian cancer. Journal of Ovarian Research. 2014; 7: 62.
9. Colombo P.E., Labaki M., Fabbro M., Bertrand M. et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy cycles prior to interval surgery in patients with advanced epithelial ovarian cancer. Gynecologic Oncology. 2014; 135: 223-230.
10. da Costa Miranda V., de Souza Fede A.B., Dos Anjos C.H., da Silva J.R. et al. Neoadjuvant chemotherapy with six cycles of carboplatin and paclitaxel in advanced ovarian cancer patients unsuitable for primary surgery: safety and effectiveness. Gynecol Oncol. 2014; 132: 287-91.
11. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., Schwartz L.H. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). European Journal Of Cancer. 2009; 45: 228-247.
12. Espada M., Garcia-Flores J.R., Jimenez M., Alvarez-Moreno E. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging evaluation of intra-abdominal sites of implants to predict likelihood of suboptimal cytoreductive surgery in patients with ovarian carcinoma. Eur Radiol. 2013; 23: 2636-2642.
13. Fagó-Olsen C.L., Ottesen B., Kehlet H., Antonsen S.L. et al. Does neoadjuvant chemotherapy impair long-term survival for ovarian cancer patients? A nationwide Danish study. Gynecologic Oncology. 2014; 132: 292-298.
14. Forstner R., Sala E., Kinkel K., Spencer J.A. ESUR guidelines: ovarian cancer staging and follow-up. Eur Radiol. 2010; 20: 2773-2780.
15. Forstner R., Meissnitzer M.W., Schlattau A., Spencer J.A. MRI in ovarian cancer. Imaging Med. 2012; 4 (1): 59-75.
16. Gómez-Hidalgo N.R., Martínez-Cannon B.A., Nick A.M., Lu K.H. Predictors of optimal cytoreduction in patients with newly diagnosed 3 advanced-stage epithelial ovarian cancer: Time to incorporate laparoscopic assessment into the standard of care. Gynecol Oncol. 2015; 137 (3): 553-8.
17. Griffin N., Grant L.A., Freeman S.J., Jimenez-Linan M. et al. Image-guided biopsy in patients with suspected ovarian carcinoma: a safe and effective technique? Eur Radiol. 2009; 19: 230-235.
18. Höhn A.K., Eichenkel J., Wittekind C., Horn L.-C. Neue FIGO-Klassifikation des Ovarial-, Tuben und primären Peritoneal karzinoms Pathologie. 2014; 35 (4): 322-6.
19. Ibeanu A.O., Bristow R.E. Predicting the Outcome of Cytoreductive Surgery for Advanced Ovarian Cancer. A Review. Int J Gynecol Cancer. 2010; 20: 1-11.
20. Iorio E., Mezzananza D., Alberti P., Spadaro F. Alterations of choline phospholipid metabolism in ovarian tumor progression. Cancer Res. 2005 Oct 15; 65 (20): 9369-76.
21. Iyer V.R., Lee S.I. MRI, CT, and PET/CT for Ovarian Cancer Detection and Adnexal Lesion Characterization. American Journal of Roentgenology. 2010; 194 (2): 311-21.
22. Jung D.C., Kang S., Kim M.J., Park S.Y. et al. Multidetector CT predictors of incomplete resection in primary cytoreduction of patients with advanced ovarian cancer. Eur Radiol. 2010; 20: 100-107.
23. Kehoe S., Hook J., Nankivell M., Jayson G.C. et al. Primary chemotherapy versus primary

- surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2015; 386: 249-257.
24. Kyriazi S., Kaye Stan B., Nandita M. de Souza Imaging ovarian cancer and peritoneal metastases-current and emerging techniques. *Nature reviews*. 2010 Jul; 7 (7): 381-93.
 25. Ledermann J.A., Raja F.A. et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up 2013. *Ann Oncol*. 2013; 24 (6): vi24-vi32.
 26. Mitchell D.G., Javitt M.C., Glanc P., Bennet G.L. et al. ACR Appropriateness Criteria: Staging and Follow-up of Ovarian Cancer. *J Am Coll Radiol*. 2013; 10: 822-827.
 27. Morgan R.J., Armstrong D.K., Alvarez R.D., Bakkum-Gamez J.N. et al NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian Cancer, Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 2. 2015.
 28. Morrison J., Haldar K., Kehoe S., Lawrie T. A Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer (Review). *The Cochrane Collaboration*. Published by JohnWiley & Sons, Ltd. 2012.
 29. Muñoz-Casares F.C., Rufián S., Arjona-Sánchez Á., Rubio M.J. Neoadjuvant intraperitoneal chemotherapy with paclitaxel for the radical surgical treatment of peritoneal carcinomatosis in ovarian cancer: a prospective pilot study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011 Jul; 68 (1): 267-74.
 30. Nougaret S., Adde H.C., Colombo P.E., Fujii S. Ovarian Carcinomatosis: How the Radiologist Can Help Plan the Surgical Approach Radio Graphics. 2012; 32: 1775-1800.
 31. Rustin G.J.S., Vergote I., Eisenhauer E., Pujade-Lauraine E. et al. Definitions for Response and Progression in Ovarian Cancer Clinical Trials Incorporating RECIST 1.1 and CA 125 Agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIg). *Int J Gynecol Cancer*. 2011; 21: 419- 423.
 32. Rutten M.J., Leeftang M.M.G., Kenter G.G., Mol B.W.J., Buist M. Laparoscopy for diagnosing resectability of disease in patients with advanced ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014; Issue 2. Art. No.: CD009786.
 33. Sala E., Kataoka M.Y., Priest A.N., Gill A.B., et al Advanced Ovarian Cancer: Multiparametric MR Imaging Demonstrates Response- and Metastasis-specific Effects. *Radiology*. 2012; 263 (1): 149-159.
 34. Seward S.M., Winer I. Primary Debulking surgery and neoadjuvant chemotherapy in the treatment of advanced epithelial ovarian carcinoma. *Cancer Metastasis Rev*. 2015.
 35. Stoeckle E., Boubli B., Floquet A., Brouste V. et al. Optimal timing of interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: yet to be defined? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011; 159: 407-12.
 36. Thabet A., Somarouthu B., Oliva E., Gervais D.A. et al. Image-Guided Ovarian Mass Biopsy: Efficacy and Safety. *J Vasc Interv Radiol*. 2014; 25: 1922-1927.
 37. Thomassin-Naggara I., Balvay D., Aubert E., Darai E. Quantitative dynamic contrast-enhanced MR imaging analysis of complex adnexal masses: a preliminary study. *Eur Radiol*. 2012; 22: 738-745.
 38. Vergote I., Tropé C.G., Amant F. et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2010; 363: 943-953.
 39. Vorgias G., Iavazzo C., Savvopoulos P. et al. Can the preoperative CA-125 level predict optimal cytoreduction in patients with advanced ovarian carcinoma? A single institution cohort study. *GynecolOncol*. 2009; 112: 11Y15.
 40. Yang Z., Luo Z., Zhao B., Zhang W. et al. Diagnosis and preoperative predictive value of serum HE4 concentrations for optimal debulking in epithelial ovarian cancer. *Oncology Letters*. 2013; 6: 28-34.

References:

1. Aksel' E.M. *Onkoginekologiya*. 2012; 1: 18-23.
2. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. Malignancies in Russia in 2013 (morbidity and mortality) [*Zlokhachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2013 godu (zabolevaemost' i smernost') (in russian)*]. Moscow. 2015; 250 s.
3. Armstrong D.K., Bundy B., Wenzel L., Huang H.Q. et al. Intraperitoneal Cisplatin and Paclitaxel in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2006; 354: 34-43.
4. Axtell A.E., Lee M.H., Bristow R.E., Dowdy S.C. Multi-Institutional Reciprocal Validation Study of Computed Tomography Predictors of Suboptimal Primary Cytoreduction in Patients With Advanced Ovarian Cancer. *J ClinOncol*. 2007; 25: 384-389.
5. Bristow R.E., Chi D.S. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: A meta-analysis. *Gynecologic Oncology*. 2006; 103: 1070-1076.
6. Brockbank E.C., Ind T.E.J., Barton D.P.J. et al. Preoperative predictors of suboptimal primary surgical cytoreduction in women with clinical evidence of advanced primary epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2004; 14: 42Y50.
7. Chi D.S., Musa F., Dao F., Zivanovic O., et al. An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT). *GynecolOncol*. 2012 Jan; 124 (1): 10-4.
8. Chudecka-Gláz A.M., Cymbaluk-Płoska A.A., Menkiszak J.L., Sompolska-Rzechuła A.M. et al. Serum HE4, CA125, YKL-40, bcl-2, cathepsin-L and prediction optimal debulking surgery, response to chemotherapy in ovarian cancer. *Journal of Ovarian Research*. 2014; 7: 62.
9. Colombo P.E., Labaki M., Fabbro M., Bertrand M. et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy cycles prior to interval surgery in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. 2014; 135: 223-230.
10. da Costa Miranda V., de Souza Fede A.B., Dos Anjos C.H., da Silva J.R. et al. Neoadjuvant chemotherapy with six cycles of carboplatin and paclitaxel in advanced ovarian cancer patients unsuitable for primary surgery: safety and effectiveness. *Gynecol Oncol*. 2014; 132: 287-91.
11. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., Schwartz L.H. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal Of Cancer*. 2009; 45: 228-247.
12. Espada M., Garcia-Flores J.R., Jimenez M., Alvarez-Moreno E. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging evaluation of intra-abdominal sites of implants to predict likelihood of suboptimal cytoreductive surgery in patients with ovarian carcinoma. *EurRadiol*. 2013; 23: 2636-2642.
13. Fagö-Olsen C.L., Ottesen B., Kehlet H., Antonsen S.L. et al. Does neoadjuvant chemotherapy impair long-term survival for ovarian cancer patients? A nationwide Danish study. *Gynecologic Oncology*. 2014; 132: 292-298.
14. Forstner R., Sala E., Kinkel K., Spencer J.A. ESUR guidelines: ovarian cancer staging and follow-up. *Eur Radiol*. 2010; 20: 2773-2780.
15. Forstner R., Meissnitzer M.W., Schlattau A., Spencer J.A. MRI in ovarian cancer. *Imaging Med*. 2012; 4 (1): 59-75.
16. Gómez-Hidalgo N.R., Martínez-Cannon B.A., Nick A.M., Lu K.H. Predictors of optimal cytoreduction in patients with newly diagnosed 3 advanced-stage epithelial ovarian cancer: Time to incorporate laparoscopic assessment into the standard of care. *Gynecol Oncol*. 2015; 137 (3): 553-8.
17. Griffin N., Grant L.A., Freeman S.J., Jimenez-Linan M. et al. Image-guided biopsy in patients with suspected ovarian carcinoma: a safe and effective technique? *Eur Radiol*. 2009; 19: 230-235.
18. Höhn A.K., Eichenkel J., Wittekind C., Horn L.-C. Neue FIGO-Klassifikation des Ovarial-, Tuben und primären. *Peritoneal karzinoms Pathologe*. 2014; 35 (4): 322-6.
19. Ibeanu A.O., Bristow R.E. Predicting the Outcome of Cytoreductive Surgery for Advanced Ovarian Cancer. A Review. *Int J Gynecol Cancer*. 2010; 20: 1-11.
20. Iorio E., Mezzanzanica D., Alberti P., Spadaro F. Alterations of choline phospholipid metabolism in ovarian tumor progression. *Cancer Res*. 2005 Oct 15; 65 (20): 9369-76.
21. Iyer V.R., Lee S.I. MRI, CT, and PET/CT for Ovarian Cancer Detection and adnexal Lesion Characterization. *American Journal of Roentgenology*. 2010; 194 (2): 311-21.
22. Jung D.C., Kang S., Kim M.J., Park S.Y. et al. Multidetector CT predictors of incomplete resection in primary cytoreduction of patients with advanced ovarian cancer. *Eur Radiol*. 2010; 20: 100-107.
23. Kehoe S., Hook J., Nankivell M., Jayson G.C. et al. Primary chemotherapy versus primary

- surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2015; 386: 249-257.
24. Kyriazi S., Kaye Stan B., Nandita M. de Souza Imaging ovarian cancer and peritoneal metastases-current and emerging techniques. *Nature reviews*. 2010 Jul; 7 (7): 381-93.
 25. Ledermann J.A., Raja F.A. et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up 2013. *Ann Oncol*. 2013; 24 (6): vi24-vi32.
 26. Mitchell D.G., Javitt M.C., Glanc P., Bennet G.L. et al. ACR Appropriateness Criteria: Staging and Follow-up of Ovarian Cancer. *J Am Coll Radiol*. 2013; 10: 822-827.
 27. Morgan R.J., Armstrong D.K., Alvarez R.D., Bakkum-Gamez J.N. et al NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian Cancer, Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 2. 2015.
 28. Morrison J., Haldar K., Kehoe S., Lawrie T. A Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer (Review). The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley& Sons, Ltd. 2012.
 29. Muñoz-Casares F.C., Rufián S., Arjona-Sánchez Á., Rubio M.J. Neoadjuvant intraperitoneal chemotherapy with paclitaxel for the radical surgical treatment of peritoneal carcinomatosis in ovarian cancer: a prospective pilot study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011 Jul; 68 (1): 267-74.
 30. Nougaret S., Addie H.C., Colombo P.E., Fujii S. Ovarian Carcinomatosis: How the Radiologist Can Help Plan the Surgical Approach Radio Graphics. 2012; 32: 1775-1800.
 31. Rustin G.J.S., Vergote I., Eisenhauer E., Pujade-Lauraine E. et al. Definitions for Response and Progression in Ovarian Cancer Clinical Trials Incorporating RECIST 1.1 and CA 125 Agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIg). *Int J Gynecol Cancer*. 2011; 21: 419- 423.
 32. Rutten M.J., Leeflang M.M.G., Kenter G.G., Mol B.W.J., Buist M. Laparoscopy for diagnosing resectability of disease in patients with advanced ovarian cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014; Issue 2. Art. No.: CD009786.
 33. Sala E., Kataoka M.Y., Priest A.N., Gill A.B., et al Advanced Ovarian Cancer: Multiparametric MR Imaging Demonstrates Response- and Metastasis-specific Effects. *Radiology*. 2012; 263 (1): 149-159.
 34. Seward S.M., Winer I. Primary Debulking surgery and neoadjuvant chemotherapy in the treatment of advanced epithelial ovarian carcinoma. *Cancer Metastasis Rev*. 2015.
 35. Stoeckle E., Boubli B., Floquet A., Brouste V. et al. Optimal timing of interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: yet to be defined? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011; 159: 407-12.
 36. Thabet A., Somarouthu B., Oliva E., Gervais D.A. et al. Image-Guided Ovarian Mass Biopsy: Efficacy and Safety. *J Vasc Interv Radiol*. 2014; 25: 1922-1927.
 37. Thomassin-Naggara I., Balvay D., Aubert E., Daraï E. Quantitative dynamic contrast-enhanced MR imaging analysis of complex adnexal masses: a preliminary study. *Eur Radiol*. 2012; 22: 738-745.
 38. Vergote I., Tropé C.G., Amant F. et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2010; 363: 943-953.
 39. Vorgias G., Iavazzo C., Savvopoulos P. et al. Can the preoperative CA-125 level predict optimal cytoreduction in patients with advanced ovarian carcinoma? A single institution cohort study. *GynecolOncol*. 2009; 112: 11Y15.
 40. Yang Z., Luo Z., Zhao B., Zhang W. et al. Diagnosis and preoperative predictive value of serum HE4 concentrations for optimal debulking in epithelial ovarian cancer. *Oncology Letters*. 2013; 6: 28-34.

Сведения об авторах:

Солопова Алина Евгеньевна – к.м.н., доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119991. E-mail: dr.solopova@mail.ru

Чашин Александр Андреевич – интерн кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119991. E-mail: alexchashchin@gmail.com

Солопова Антонина Григорьевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, дом 8, стр. 1, 119991, Москва, Россия, Тел.: +7(499)2480553. E-mail: antoninasolopova@yandex.ru.

Гуров Сергей Николаевич – к.м.н., заведующий отделением химиотерапии ГБУЗ Онкологический клинический диспансер №1 ДЗМ. Адрес: ул. Бауманская, д.17/1, Москва, Россия, 105005. Тел.: +7(499)2613042.

Макацария Александр Давидович – д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119048. Тел.: +7(495)7885840. E-mail: gemostasis@mail.ru.

About the authors:

Solopova Alina Evgenievna – docent at the Department of Radiology of the First Moscow Medical Sechenov University. Address: Trubetskaya, 8, str. 2, Moskva, Russia, 119991. E-mail: dr.solopova@mail.ru

Chashchin Alexander Andreevich – intern of Department of Obstetrics and Gynecology, First Moscow State Medical Sechenov University of the Ministry of Health Russian Federation. Address: Trubetskaya str., 8, p. 1, Moscow, Russia, 119991. E-mail: alexchashchin@gmail.com

Solopova Antonina Grigorevna – MD, Professor of Department of Obstetrics and Gynecology, First Moscow State Medical Sechenov University of the Ministry of Health Russian Federation. Address: Trubetskaya str., 8, p. 1, Moscow, Russia, 119991. Tel: +7(499)2480553. E-mail: antoninasolopova@yandex.ru.

Gurov Sergey Nikolaevich – PhD, Head of the department of chemotherapy, Cancer clinical dispensary №1 Department of Health of Moscow. Address: ul. Baumanskaya, 17/1, Moscow, Russia, 105005. Tel.: +7(499)2613042.

Makatsariya Aleksandr Davidovich – MD, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical and Preventive, First Moscow State Medical Sechenov University. Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moskva, Russia, 119048. Tel.: +7(495)7885840. E-mail: gemostasis@mail.ru.

БЕЛКОВЫЕ МАРКЕРЫ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦНС В ПЕРИНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Блинов Д.В.

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Резюме

Преэклампсия (гестоз) и эклампсия, а также острая интранатальная гипоксия нередко ведут к развитию перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС. Характерными структурными изменениями при этом являются перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ) и внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК). Последствиями гипоксически-ишемического поражения ЦНС в перинатальном периоде могут быть гидроцефалия, микроцефалия, детский церебральный паралич (ДЦП), эпилепсия и задержка психомоторного развития. Степень тяжести и прогноз заболевания не всегда представляется возможным точно определить рутинными методами клинического, инструментального и лабораторного обследования. Так как доказано, что перинатальному гипоксически-ишемическому поражению ЦНС всегда сопутствует нарушение проницаемости гемато-энцефалического барьера (ГЭБ), то забарьерные нейроспецифические белки (НСБ) могут рассматриваться в качестве маркеров данного патологического процесса. На сегодня более или менее подробно описано свыше 120 НСБ, в частности неферментные нейроспецифические Ca^{2+} -связывающие белки; неферментные НСБ, ответственные за процессы адгезии и межклеточного узнавания; сократительные и цитоскелетные белки нервной ткани; секретируемые регуляторные и транспортные НСБ; белки миелина и НСБ глии. Для оценки состояния гематоэнцефалического барьера целесообразно из множества известных НСБ выбрать наиболее изученные протеины, являющиеся маркерами нейронов и астроцитов. Такими НСБ являются глиофибрилярный кислый протеин (glial fibrillary acid protein, GFAP) и нейроспецифическая енолаза (neuron-specific enolase, NSE). В обычных условиях данные НСБ не выходят за ГЭБ и могут практически не определяться в сыворотке крови. При нарушении проницаемости ГЭБ НСБ проникают в периферический кровоток и могут быть определены. Динамическое определение содержания НСБ в сыворотке крови может быть целесообразным для оценки резистентности ГЭБ, определения степени тяжести поражения ЦНС и прогноза течения заболевания у детей с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС.

Ключевые слова

ЦНС, НСБ, NSE, GFAP, ГЭБ, гипоксия, ишемия.

Статья поступила: 29.10.2015 г.; в доработанном виде: 17.12.2015 г.; принята к печати: 14.01.2016 г.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Для цитирования

Блинов Д.В. Белковые маркеры гипоксически-ишемического поражения ЦНС в перинатальном периоде. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 2: 55-63.

PROTEIN MARKERS OF THE HYPOXIC-ISCHEMIC INJURY OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN THE PERINATAL PERIOD

Blinov D.V.

The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Summary

Preeclampsia (gestosis) and eclampsia, as well as the acute intranatal hypoxia often act as trigger for the development of the perinatal hypoxic-ischemic brain injury. That is accompanied by such typical structural changes as periventricular leukomalacia (PVL) and intraventricular hemorrhages (IVH). The hypoxic-ischemic brain injury in the perinatal period can have such consequences as hydrocephaly, microcephaly, infantile cerebral paralysis (ICP), epilepsy and motor retardation. It is not always possible to determine the disease gravity and forecast of the disease by routine methods of clinical, instrumental and laboratory examination. As it is proved, that the perinatal hypoxic-ischemic brain injury is always accompanied by the disruption of Blood-Brain-Barrier (BBB) permeability for neuron-specific proteins (NSP). NSP can be considered as markers of this pathologic process. Nowadays there are more or less details on 120 NSP, namely, non-enzyme neurospecific Ca²⁺-binding proteins; non-enzyme NSP, responsible for adhesion and intercellular recognition processes; contractile and cytoskeletal nervous tissue proteins; secreted regulatory and transport NSP; myeline proteins and glial NSP. To evaluate BBB status it is expedient to select from the variety of known NSP most studied proteins, being neurons' and astrocytes' markers. Such NSP are gliofibrillary acid protein, GFAP and neuron-specific enolase, NSE. In normal conditions the NSP are within BBB and can be almost undeterminable in the blood serum. In case of the BBB permeability disruption NSP penetrate to the peripheral blood flow and can be determined. The dynamic determination of the NSP in the blood serum can be expedient to evaluate the BBB resistance, to determine the degree of the CNS injury and the disease state forecast at children with perinatal hypoxic-ischemic brain injury.

Key words

CNS, NSP, NSE, GFAP, hypoxia, ischemia.

Received: 29.10.2015; **in the revised form:** 17.12.2015; **accepted:** 14.01.2016.

Conflict of interests

The author declares no financial support or conflict of interest with respect to this publication.

For citation

Blinov D.V. Protein markers of the hypoxic-ischemic injury of the central nervous system in the perinatal period. Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction. 2016; 2: 55-63 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Ostrovitianova, 1, Moscow, Russia, 117997.

E-mail address: blinov2010@gmail.com.

Введение

Гипоксически-ишемическое поражение мозга в перинатальном периоде является одной из основных причин смертности новорожденных, а также развития тяжелой патологии ЦНС с исходом в инвалидизацию [3,4,5]. В свете последних тенденций в сфере акушерства и перинатологии, когда снижаются меди-

цинские критерии регистрации новорожденных (в т.ч. срок беременности, масса при рождении и т.п.) [2,10], данная проблема становится все более актуальной. Ведь обратной стороной значительного прогресса технологий в выхаживании таких новорожденных, выходивших которых представлялось невозможным еще 5-10 лет назад, в части случаев является

увеличение встречаемости стойких неврологических расстройств.

По различным данным, в последующем морфо-функциональные нарушения со стороны ЦНС имеют от 20 до 50% новорожденных, имевших острую интранатальную гипоксию, или чьи матери имели преэклампсию и различной степени тяжести эклампсию. Нарушения деятельности ЦНС могут клинически проявляться в виде различных форм гидроцефалии, вторичной микроцефалии, детского церебрального паралича (ДЦП), судорожных (эпилептиформных) синдромов, а также задержкой психомоторного развития [3,5,43]. Большой методической проблемой продолжает оставаться адекватное и своевременное определение степени тяжести гипоксически-ишемического поражения ЦНС у новорожденных. Это, в свою очередь, определяет трудности в оценке течения и исхода [4,13,43].

Характерными структурными изменениями при перинатальном гипоксически-ишемическом поражении ЦНС являются перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ) и внутримозговые кровоизлияния (ВЖК) [8,35,36,43]. ПВЛ представляет собой коагуляционный некроз белого вещества, расположенного вокруг боковых желудочков мозга. Поражение может быть фокальным, с эволюцией во множественные экзонегативные полости, и реже – диффузным, с формированием псевдокист [35,36]. Основным повреждением при ВЖК является кровоизлияние в субэпендимальный герминативный матрикс, наиболее выраженный на 26-32-й неделе гестации и инволюционирующий к 38-40-й неделе (область плюрипотентных клеток-предшественников нейронов и глиальных клеток, расположенная вентролатерально по отношению к боковому желудочку). Разрыв стенок сосудов герминативного матрикса и развитие ВЖК является следствием сочетанного воздействия таких сосудистых, интра- и экстраваккулярных факторов, как увеличенная скорость мозгового кровотока при реперфузии, системная гипертензия, нарушение свертывания крови, отсутствие поддерживающей стромы вокруг сосудов, повышение фибринолитической активности [35,43].

Нейроспецифические белки: идентификация и классификация

Ряд исследователей патогенеза гипоксически-ишемических поражений ЦНС полагает, что после первичного повреждения нервной ткани запускаются аутоиммунные процессы, определяющие последующее нарушение резистентности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [1,3,6,11]. Важную роль в развитии данного механизма могут играть нейроспецифические белки (НСБ), которые в норме не определяются в сыворотке крови, но выходят в периферический кровоток при нарушении резистентности ГЭБ [4,11,12,20].

Идентификация НСБ проводится различными способами. Наиболее часто применяются следующие методы [4,7,11,38]:

1. Сравнение белкового спектра мозга с белковыми спектрами других органов, в т.ч. путем наложения электрофореграмм после двумерного электрофореза; при этом могут быть выявлены как новые НСБ, так и их изоэлектрические точки, молекулярные массы, субъединичный состав и даже примерное количество;
2. Иммунохимические методы, позволяющие определить нейроспецифические антигенные детерминанты (метод моноклональных антител; метод с использованием истощенных антисывороток: обработанные таким образом антисыворотки содержат антитела только к нейроспецифическим антигенным детерминантам);
3. Направленный поиск НСБ в различных участках и отделах мозга, в клеточных популяциях и в субклеточных структурах;
4. Направленный поиск нейроспецифических изоферментов путем выявления ферментативной активности уже известных ферментов у вновь выделенных НСБ;
5. Методы генной инженерии, когда в качестве исходного материала применяется м-РНК мозга, с которой транскрибируется характерный НСБ;
6. «Дедуктивное» определение аминокислотных последовательностей белков нервной ткани – по нуклеотидным последовательностям генетической ДНК и м-РНК.

На сегодняшний день описаны строение и функции более чем 120 нейроспецифических белков (хотя и с различной степенью детализации). Продолжают появляться публикации, посвященные открытию новых НСБ [11,39]. Специфичность белков для нервной ткани определяется наличием их в ней в количестве, существенно превышающем таковое в других органах и тканях. Не менее важно участие данных белков в реализации функций нервной системы, таких как процессы генерации и проведения нервного импульса, установление межклеточных контактов, регуляции проницаемости ионных каналов, а также в механизмах обучения и формировании памяти. Из этого следует, что НСБ тесно связаны с функциональным состоянием нервной системы.

В разные годы предпринимались попытки классификации НСБ, однако на сегодня ни одна из предложенных классификаций не является общепринятой [1,11]. НСБ можно классифицировать по их функциональным и химическим характеристикам:

Неферментные нейроспецифические Ca²⁺-связывающие белки. По особенностям структуры различают аннексины, содержащие длинные консервативные последовательности преимущественно дикарбоновых аминокислот. К аннексинам относится группа белков

S100 [18,30,37,40]. S100 был первым НСБ, открытым в 1965 г. Б. Муром и Мак-Грегором при сравнении белковых карт водорастворимых белков мозга и печени [11]. Другими белками данной группы являются кальмодулин (важнейший регулятор и посредник эффектов Са), кальцийнейрин, фосфомиристин и группа синаптических белков (синаптобревин, синаптофизин, синтаксин, синаптогамин и др.).

Неферментные нейроспецифические белки, ответственные за процессы адгезии и межклеточного узнавания. В эту группу преимущественно входят гликопротеины. Это довольно гетерогенная группа антигенов. Гликопротеины играют ключевую роль в построении межклеточных контактов, участвуют в синаптической передаче, рецепторных реакциях, реализации механизмов памяти.

Сократительные и цитоскелетные белки нервной ткани. Данные белки обеспечивают пластичность и механическую подвижность нервной ткани, находясь в составе микротрубочек, нейрофиламентов и других пре- и постсинаптических образований. Они также участвуют в переносе соединений между разными областями нейрона, в поддержании пространственного расположения различных частей нейрона. Далеко не все антигены данной группы являются специфичными для нервной ткани. Так, миозин и актин нервной ткани не отличаются от сократительных белков других тканей. Нейротубулин (α-тубулин и β-тубулин) в составе микротрубочек, актомиозиноподобные антигены нейрин, стенин, сократительный белок нейронов кинезин, белок 14-3-2, или нейроспецифическая енолаза (neuron-specific enolase – NSE) – наиболее распространенные сократительные и цитоскелетные белки нервной ткани [11,18,30,37].

Секретируемые регуляторные и транспортные нейроспецифические белки. Данные НСБ выполняют функцию транспорта и защиты от разрушения пептидных регуляторов, вырабатываемых ЦНС. Из них наиболее изучены нейрофизины (имеются три фракции этих нейроспецифических белков – НФ1, НФН, НФС, а также четыре минорные фракции) и нейротрофины (факторы роста и трофики нервов, стимулирующие дифференциацию нейронов, поддерживающие их выживание, индуцирующие рост дендритов и аксонов). К настоящему времени наиболее изучены три нейротрофина, близких друг другу по структуре: NGF, BDNF и NT3. NGF поддерживает нейроны периферических симпатических ганглиев, а также холинергические нейроны переднего мозга; BDNF – часть моторных и сенсорных нейронов, а NT3 – нейроны гиппокампа. Трофическая функция и стимуляция роста аксонов нейротрофинами имеют особое значение в онтогенезе, при повреждениях ЦНС, а также в некоторых критических состояниях, например, при эпилептических приступах.

Белки миелина. К настоящему времени известно несколько десятков белков миелина. Основной белок миелина (Myelin basic protein – MBP), по-видимому,

определяет быстрое проведение нервного импульса по аксонам, которые он окружает [28]. Роль протеолипидного белка Фолча, белка Вольфграма, миелинассоциированного гликопротеина до конца еще не выяснена.

Нейроспецифические белки глии. В качестве специфических маркеров астроглии можно рассматривать выделенный из α₂-глобулинов мозга нейроспецифический α₂-гликопротеин с молекулярной массой 45 кД. В мозге человека он появляется на 16-й неделе эмбрионального развития. Другим таким белком является глиофибриллярный кислый протеин (glial fibrillary acid protein – GFAP) [21,26,34]. Молекулярная масса GFAP составляет 40-54 кД. Глиальная локализация этого белка также позволяет использовать его как «маркерный» белок для этих клеток. В качестве белков, специфичных для микроглии, можно расценивать многие из белков миелина, рецепторные и ферментные белки, участвующие в синтезе вторичных мессенджеров, предшественников нейромедиаторов и других регуляторных соединений, которые могут быть отнесены к нейроспецифическим.

Для оценки состояния гематоэнцефалического барьера целесообразно из множества известных НСБ выбрать наиболее изученные протеины, являющиеся маркерами для различных клеточных структур, определяющих функцию нервной системы – нейронов и астроцитов. Одними из наиболее изученных среди НСБ являются глиофибриллярный кислый протеин GFAP, структурный белок промежуточных филаментов астроцитов, и NSE – гликолитический цитоплазматический фермент нейронов, катализирующий превращение 2-фосфоглицерата в 2-фосфоенолпируват [11,21,26,40].

Содержание НСБ в биологических жидкостях как критерий оценки проницаемости ГЭБ при гипоксическо-ишемическом поражении ЦНС

НСБ в биологических жидкостях в норме не обнаруживаются и попадают в системный кровоток лишь при нарушении проницаемости ГЭБ. Определение содержания НСБ в сыворотке крови и спинномозговой жидкости сегодня признано одним из наиболее перспективных методов изучения проницаемости ГЭБ [3,4,11,33]. Иммунохимическое изучение антигенного состава ткани мозга позволило описать свыше 120 различных НСБ. Среди них наиболее изученными и адекватно характеризующими собственно мембранные функции ГЭБ сегодня являются NSE и GFAP [20,29,31].

NSE и GFAP – тканеспецифические и видонеспецифические маркеры нейронов и астроцитов

По своим физико-химическим свойствам NSE представляет собой одноцепочечный протеин с молекулярной массой 50±4,5 кД с электрофоретической подвижностью в области α₂-глобулинов [4,11]. Биологическая

роль этого белка в клетках не совсем ясна, хотя упрочняется точка зрения о существовании в нейронах своего собственного специфического гликолитического пути [11,18,30].

При исследовании уровня NSE в различных отделах мозга мыши в онтогенетическом периоде с 1-го дня жизни по 30-й месяц было выявлено его измеряемое количество с первого дня постнатального периода в переднем мозге, стволе и мозжечке. Начиная с 14-го дня уровень NSE быстро нарастал во всех отделах, за исключением переднего мозга, где активность его синтеза немного запаздывала по отношению к другим отделам мозга. В последующем концентрация NSE незначительно линейно увеличивалась практически до 6-месячного возраста, а в период между 6-30 месяцами уровень NSE стабилизировался в мозжечке, гипоталамусе, гиппокампе; наблюдалась тенденция к снижению уровня NSE в подкорковых узлах и коре. В работах M. Cimino с соавт. на основании различной способности синтезировать NSE в различные периоды жизни организма было выделено три класса нейронов. Практически все исследователи отмечают резкое увеличение биосинтеза этого белка, начиная со второй недели жизни животного, что соответствует усиленной дифференцировке нейронов в коре и подкорковых структурах [4,11,13,41]. Эти данные, выполненные на высоком методическом уровне, позволяют рассматривать NSE в качестве относительно высокоспецифического маркера нейронов и проницаемости ГЭБ.

GFAP является мономерной субъединицей глиальных филаментов (нейрофиламентов) дифференцированных астроцитов ЦНС [4,11,20,26]. GFAP представляет собой белок с молекулярным весом, по различным данным, от 40,5 до 54 kD, с изоэлектрической точкой 5,48 – 6,28 [11,26]. Содержание GFAP в эмбриональном мозге человека резко возрастает на поздних сроках развития плода, хотя экспрессия данного белка в мозге эмбриона выявлена уже на 7-8-й неделе беременности (в количестве менее 0,05% по сравнению с мозгом взрослого человека). Иммуногистологически GFAP в этот период времени выявляется в клетках радиальной глии. Помимо астроглии ЦНС, GFAP обнаруживается в большинстве типов периферической глии [4,11,12,26]. Таким образом, GFAP может считаться маркером глиальных клеток [24,32,42].

Клинико-диагностическое значение исследования NSE и GFAP при гипоксически-ишемическом поражении ЦНС

Анализу нейробиохимических маркеров повреждения мозга в оценке проницаемости ГЭБ при различных поражениях нервной системы в последнее время уделяется пристальное внимание. Так, в клинической практике проводится все больше исследований NSE и GFAP в биологических жидкостях. Оба белка расцениваются как маркеры повреждения мозга при инсульте, остановке сердца, травматических повреждениях, после хирургических вмеша-

тельств, требующих искусственного кровообращения, в нейроонкологии и т.п.

Хотя исследований корреляции между тяжестью поражения ЦНС и концентрациями НСБ в биологических жидкостях у взрослых пациентов стало проводиться все больше [17,30,37], количество научных работ по определению уровня НСБ у новорожденных с перинатальными гипоксически-ишемическими поражениями ЦНС и другой патологией продолжает оставаться ограниченным [4,9]. Nagduman с соавт. [27] провел сравнительный анализ нескольких нейроспецифических антигенов, в т.ч. и NSE, в сыворотке крови у детей с тяжелой перинатальной асфиксией, взятой через 2, 6, 12, и 24 ч после рождения. Статистически значимые различия в содержании NSE по сравнению с контрольной группой наблюдались в пробах, взятых через 12 и 24 ч, в то время как на 6 и 12 ч после рождения различий еще не было. Результаты других исследователей соответствуют этим данным [41]. Berger с соавт. в своем исследовании проводили анализ концентрации NSE в спинномозговой жидкости детей с травматическим повреждением мозга [14]. Авторы отмечают значительное повышение уровня NSE в СМЖ на первый день после травмы. Также был зарегистрирован новый пик концентрации NSE на 63-м ч после травмы, который Berger с соавт. объясняют отсроченной смертью нейронов. Похожие данные были получены и в других клинических исследованиях с использованием экспериментальных моделей повреждения ЦНС [4,16].

A. Elimian [19] с соавт. исследовали уровень NSE в амниотической жидкости, взятой у беременных женщин на 24-32-й неделях гестации. Исследователи подтвердили, что содержание NSE в ней может использоваться в качестве маркера повреждения нейронов и коррелирует с развитием таких расстройств, как внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК) и перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ). При развитии данной патологии средняя концентрация NSE в амниотической жидкости составила 9,5 нг/мл, в то время в группе контроля уровень NSE был 2,0 нг/мл. Авторы сделали вывод, что при повышении уровня NSE выше 6,0 нг/мл риск развития ВЖК и ПВЛ возрастает до 89%.

A. Garcia-Alix [22] с соавт. выявили прямую взаимосвязь концентрации NSE в спинномозговой жидкости у доношенных новорожденных с асфиксией в родах через 12 и 72 ч после рождения и моторных расстройств в возрасте до 1 года. По их данным, уровень NSE на этих сроках прямо коррелирует как с размером повреждения ЦНС, так и с моторными расстройствами в течение 1-го года жизни.

Количество публикаций, посвященных определению уровня GFAP у новорожденных с различной патологией, ограничено. Blennow с соавт. опубликовали серию статей, посвященных содержанию GFAP в спинномозговой жидкости у новорожденных с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением

ЦНС [15]. Исследователи наблюдали повышение уровня GFAP в СМЖ в первые 24-48 ч после перинатальной асфиксии. Профиль высвобождения при этом был подобен профилю высвобождения GFAP при фокальной ишемии у взрослых. Авторы заключили, что повышение GFAP выше «критического» уровня 659 нг/мл указывает на неблагоприятный прогноз. При сравнительном анализе уровней NSE и GFAP у 22 доношенных новорожденных с перинатальной асфиксией в пробах СМЖ, взятых на 2-3-й день после рождения, наблюдалось значительное (в сравнении с группой контроля) повышение уровня обоих НСБ: для NSE значения составили 10,9 (4,6-460) нг/мл в группе с перинатальной асфиксией и 5,8 (3,0-8,2) нг/мл в контрольной группе, для GFAP – 1428 (427-49706) нг/мл и 538 (458-1051) нг/мл соответственно. Авторами отмечено, что у новорожденных с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС уровень NSE и GFAP в СМЖ выше, чем уровень этих же протеинов у взрослых с инсультом. Это может быть объяснено тем, что у новорожденных патологический процесс носит глобальный, а не фокальный характер.

Таким образом, возможности использования НСБ (в частности, GFAP и NSE) в качестве маркеров состояния ГЭБ широко используются в современных клинических исследованиях различных заболеваний и патологических состояний, в т.ч. и в изучении гипоксически-ишемических поражений ЦНС. Однако в большинстве исследований изучаются только аспекты острого периода развития нарушения мозгового кровообращения и сопутствующей ему гипоксии и ишемии нервной ткани. Вместе с тем, в относительно отдаленном периоде патологического процесса функциональное состояние ГЭБ изучено недостаточно, не до конца изученными остаются причины, приводящие к хроническому течению нейродегенеративного процесса, являющегося определяющим моментом для течения и исходов гипоксически-ишемического поражения ЦНС. Очевидно, что при долговременных клинических исследованиях возникают ограничения, обусловленные частотой взятия проб крови и ликвора у детей с ГИППГМ. Поэтому важной задачей представляется исследование данной патологии на адекватных экспериментальных моделях [4]. Кроме этого, обычно исследования ограничиваются сроками в 5-10 суток с момента гипоксически-ишемического повреждения. Данные о динамике высвобождения НСБ в течение более длительного периода весьма немногочисленны [4,9,11,12]. Также лишь небольшая часть исследователей проводит анализ содержания нескольких нейроспецифических белков [3,12]. Но, по мнению ряда исследователей, точно оценить тяжесть процесса и спрогнозировать исход путем анализа одного антигена не представляется возможным, так как перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС – это комплексный процесс, который затрагивает все

клеточные структуры мозга, и методически обосновано делать выводы на основе сопоставления показателей содержания в крови как нейрональных, так и глиальных нейробиохимических маркеров [3,4,11,12].

Такие исследования были предприняты в прошлом десятилетии. Был выполнен количественный иммунохимический анализ NSE и GFAP как критериев проницаемости ГЭБ в динамике гипоксически-ишемического перинатального поражения головного мозга в клинике и эксперименте. Иммунохимический мониторинг NSE и GFAP в сыворотке крови детей с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС различной степени тяжести в течение 24 недель постнатального развития выявил феномен устойчивого (в течение 6 месяцев, то есть до конца исследования) и достоверного повышения в сыворотке крови уровня обоих НСБ с наличием двух пиков – на 1-й неделе и в конце 1-го месяца жизни. Также было установлено, что концентрации NSE в образцах сыворотки крови детей с внутрижелудочковыми кровоизлияниями (ВЖК) существенно (в 3-8 раз) превышают таковые у детей с перивентрикулярной лейкомаляцией (ПВЛ), что может быть использовано при оценке особенностей патологических изменений в ткани мозга при перинатальном гипоксически-ишемическом поражении ЦНС. В ходе работы была подтверждена связь концентраций NSE и GFAP в сыворотке крови и ликворе с тяжестью поражения ЦНС, а также с процессами нейродегенерации после перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС. Таким образом, доказано, что динамический иммуноферментный анализ GFAP и NSE может быть рекомендован для объективной оценки резистентности ГЭБ в постнатальном периоде у детей, перенесших перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС. Увеличение концентрации данных НСБ в сыворотке крови свидетельствует о повышении проницаемости ГЭБ гипоксически-ишемического генеза [3,4,9,12].

Вполне закономерна обратная зависимость уровня содержания NSE и GFAP в сыворотке крови от тяжести состояния после перенесенной перинатальной ишемии, характеризующейся при помощи шкалы Апгар. У детей с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС с наиболее низкой оценкой по шкале Апгар уровень NSE и GFAP остается наиболее высоким. При этом на 1-й неделе после ишемии уровень NSE у детей с оценкой по шкале Апгар 1-6 баллов существенно превосходит таковой у детей с оценкой по шкале Апгар 7-9 баллов. Вместе с тем уровень GFAP в обеих группах существенно не различался, поэтому авторы делают вывод о том, что повышение содержания NSE может свидетельствовать в пользу наличия процессов массивной очаговой некротической нейродегенерации, преобладающих в течение первых 5-7 суток после тяжелой ишемии.

Согласно классификации последствий перинатальных поражений нервной системы у новорожденных

[8] следствием перенесенной в перинатальном периоде ишемии могут являться внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) и перивентрикулярные лейкомаляции (ПВЛ), верифицируемые при нейросонографии. В ходе исследований показано, что у детей с ВЖК концентрация обоих НСБ в сыворотке крови выше, чем при ПВЛ. Возможно, что при геморрагической деструкции ткани мозга повреждение и гибель клеток в очаге кровоизлияния происходит значительно раньше и носит необратимый характер в отличие от ишемического инсульта, где деструктивные процессы развиваются гораздо медленнее, и при восстановлении кровотока часть клеток продолжает оставаться жизнеспособной. Кроме того, развитие интракраниальных кровоизлияний происходит, как правило, вследствие выраженной гиперперфузии церебральных сосудов на фоне срыва ауторегуляции мозгового кровотока [3,4], что также способствует высвобождению НСБ в системный кровоток. Отсроченное повышение концентрации после перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС (NSE – на 4-й неделе, а GFAP – на 3-й неделе) может указывать на возможное вторичное повреждение клеточных структур мозга и нарушение проницаемости ГЭБ, обусловленное включением аутоиммунных механизмов [3,4,12].

В большинстве зарубежных исследований оценивалось состояние ГЭБ для НСБ только в течение нескольких первых суток жизни [15,22]. В меньшем количестве научных исследований была изучена динамика проницаемости ГЭБ при гипоксически-ишемическом поражении ЦНС одновременно для нескольких НСБ и/или в отдаленном периоде патологического процесса (через 1 месяц и более после гипоксически-ишемического поражения ЦНС). Это позволило охарактеризовать динамику дегенеративного процесса, а также детали патологических изменений и в глиальном и в нейрональном компонентах ткани мозга [4,9,12]. В качестве субстрата для оценки концентрации НСБ может служить не только сыворотка крови, но и другие биологические жидкости, например, спинномозговая жидкость [1,22]. Однако клинические данные изменения содержания НСБ при гипоксически-ишемическом поражении ЦНС в ликворе оценивались преимущественно в первые несколько суток жизни. Кроме того, нет клинических данных о результатах сопоставления содержания НСБ в ликворе с уровнем НСБ в сыворотке крови. Это связано с техническими и этическими проблемами получения биологических материалов: с этих точек зрения невозможно брать образцы крови и спинномозговой жидкости у детей с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС для выполнения анализа содержания НСБ с достаточной периодичностью (когда это не обусловлено необходимостью). Также применение интенсивной медикаментозной терапии затрудняет интерпретацию полученных

результатов. В условиях эксперимента, где перечисленные факторы минимизированы, были получены интересные данные о динамике концентрации ряда НСБ в сыворотке крови и спинномозговой жидкости в течение длительного периода после перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС [4,11,12].

Исходя из этого, анализ различных маркеров ГЭБ (НСБ), отражающих как состояние ГЭБ, так и степень ишемического повреждения нейронов, бесспорно, имеет важное значение для понимания патогенеза, в частности – выяснения роли нарушения проницаемости ГЭБ для НСБ в хронизации нейродегенеративного процесса после перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС [6,11,23,25].

Таким образом, перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС – это процесс, который не ограничивается первыми месяцами жизни: перенесшие его дети в дальнейшем могут иметь заметные неврологические нарушения и структурные нарушения в ЦНС, выявляемые методами нейровизуализации. Считается, что определенную роль при этом может играть развитие аутоиммунных процессов вследствие элиминации НСБ в системный кровоток и спинномозговую жидкость. В свою очередь, выход нейроспецифических антигенов из ткани мозга в кровь обусловлен нарушением проницаемости ГЭБ для крупномолекулярных соединений, к каковым относятся белки.

Заключение

Приведенные в обзоре данные клинических и экспериментальных исследований доказывают, что иммуноферментный анализ НСБ в системном кровотоке позволяет выявить нарушение проницаемости ГЭБ и хронически протекающий процесс нейродегенерации у детей с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС, а также прогнозировать его тяжесть и исход. Также это дает основания связать хронизацию нейродегенеративных процессов в мембранах нейронов и астроцитов при перинатальном гипоксически-ишемическом поражении ЦНС с выходом НСБ в системный кровоток, что может сопровождаться образованием антител к ним и последующим развитием аутоиммунных процессов в ЦНС. Повторные повышения концентраций NSE и GFAP, по-видимому, обусловлены особенностями аутоенсибилизации организма и аутоиммунным повреждением нервных клеток, в том числе астроцитов, формирующих ГЭБ. Проведение исследования концентрации НСБ в сыворотке крови может быть целесообразным для оценки резистентности ГЭБ, определения степени тяжести поражения ЦНС и прогноза течения заболевания у детей с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС, что может найти применение при разработке новых подходов к профилактике, терапии и реабилитации.

Литература:

- Ашмарин И.П., Стукалов П.В. Нейрохимия. 1996; 470 с.
- Блинов Д.В. Акушерство, гинекология и репродукция. 2011; 2: 5-12.
- Блинов Д.В. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2011; 2: 28-33
- Блинов Д.В. Иммуноферментный анализ нейроспецифических антигенов в оценке проницаемости гематоэнцефалического барьера при перинатальном гипоксическо-ишемическом поражении ЦНС (клинико-экспериментальное исследование). Дисс. ... канд. мед. наук. М. 2004; 153 с.
- Блинов Д.В., Сандуковская С.И. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2010; 2 (4): 12-22.
- Бредбери М. Концепция гематоэнцефалического барьера. М. 1983; 480 с.
- Гурина О.И., Дмитриева Т.Б., Лебедев С.В., Блинов Д.В., Рябухин И.А., Петров С.В., Семенова А.В., Рогаткин С.О., Володин Н.Н., Чехонин В.П. Глава в книге: Чехонин В.П., Гурина О.И., Дмитриева Т.Б. Моноклональные антитела к нейроспецифическим белкам. М. 2007; 344 с.
- Классификация последствий перинатальных поражений нервной системы у новорожденных. Методические рекомендации. М. 2005; 40 с.
- Мухтарова С.Н. Медицинские Новости Грузии. 2010; 4 (181): 49-54.
- Приказ Минздравсоцразвития России № 1687н от 27 декабря 2011 г.
- Чехонин В.П., Дмитриева Т.Б., Жирков Ю.А. Иммунохимический анализ нейроспецифических антигенов. М. 2000; 416 с.
- Чехонин В.П., Лебедев С.В., Блинов Д.В., Гурина О.И., Семенова А.В., Лазаренко И.П., Петров С.В., Рябухин И.А., Рогаткин С.О., Володин Н.Н. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2004; 3 (2) 50-56.
- Якунин Ю.А., Перминов В.С. Рос. Вест. перинат. и пед. 1993; 38 (2): 20-24.
- Berger R., Pierce M., Wisniewski S., Adelson P., Clark R., Ruppel R., Kochanek P. Pediatrics. 2002; 109 (2): 34-38.
- Blennow M., Savman K., Ilves P., Thoresen M., Rosengren L. Acta Paediatr. 2001; 90: 1171-1175.
- Clark R., Kochanek P., Adelson P. J. Pediatr. 2000; 137: 197-204.
- Di Domenico F., Coccia R., Butterfield D.A., Perluigi M. Biochimica Et Biophysica Acta. 2011; 1814 (12): 1785-1795.
- Einav S., Kaufman N., Algur N., Kark J.D. J Am Coll Cardiol. 2012; 60 (4): 304-311.
- Elimian A., Figueroa R., Verma U., Visintainer P., Sehgal P., Tejani N. Obst. Gynecol. 1998; 92 (1): 546-55.
- Eng L.F., Ghirnikar R.S., Lee Y.L. Neurochem. Res. 2000; 9-10: 1439-1451.
- Ennen C.S., Huisman T.A., Savage W.J., Northington F.J., Jennings J.M., Everett A.D., Graham E.M. Am J Obstet Gynecol. 2011; 205 (3): 251-257.
- Garcia-Alix A., Cabanas F., Pellicer A., Hernandez A., Stiris T.A., Quero J. Pediatrics. 1994; 93: 234-240.
- Greishen G. Biol. Neonate. 1992; 62: 243-247.
- Kamphuis W., Mamber C., Moeton M., Kooijman L., Sluijs J.A., Jansen A.H., Verveer M., de Groot L.R., Smith V.D., Rangarajan S., Rodriguez J.J., Orre M., Hol E.M. PLoS One. 2012; 7 (8): e42823.
- Levene M. Biol Neonate. 1992; 62: 248-251.
- Middeldorp J., Hol E.M. Prog Neurobiol. 2011; 93 (3): 421-443.
- Nagdyman N., Kömen W., Ko H., Muller C., Obladen M. Pediatric Research. 2001; 49 (4): 133-139.
- Ngankam L., Kazantseva N.V., Gerasimova M.M. Zh Nevrol Psikiatr Im S S Korsakova. 2011; 111 (7): 61-65.
- Oh S.H., Lee J.G., Na S.J., Park J.H., Choi Y.C., Kim W.J. Arch. Neurol. 2003; 60 (1): 37-41.
- Palmio J., Huuhka M., Laine S., Huhtala H., Peltola J., Leinonen E., Suhonen J., Keränen T. Psychiatry Res. 2010; 177 (1-2): 97-100.
- Paulus W. Acta Neuropathol. 2009; 118 (5): 603-604.
- Rai A., Maurya S.K., Sharma R., Ali S. Toxicol Mech Methods. 2012; DOI: 10.3109/15376516.2012.721809.
- Ramaswamy V., Horton J., Vandermeer B., Buscemi N., Miller S., Yager J. Pediatr Neurol. 2009; 40 (3): 215-226.
- Schiff L., Hadker N., Weiser S., Rausch C. Mol Diagn Ther. 2012; 16 (2): 79-92.
- Sehba F.A., Hou J., Pluta R.M., Zhang J.H. Prog Neurobiol. 2012; 97 (1): 14-37.
- Sehba F.A., Pluta R.M., Zhang J.H. Mol Neurobiol. 2011; 43 (1): 27-40.
- Shinozaki K., Oda S., Sadahiro T., Nakamura M., Abe R., Nakada T.A., Nomura F., Nakanishi K., Kitamura N., Hirasawa H. Resuscitation. 2009; 80 (8): 870-875.
- Siegel G., Schratz G. Identification of novel microRNA regulatory proteins in neurons using RNAi-based screening. 2012. <http://www.sfn.org/siteobjects/published/3Schratz.pdf>. Дата обращения: 13.02.2012.
- Steinacker P., Aitken A., Otto M. Semin Cell Dev Biol. 2011; 22 (7): 696-704.
- Streitbürger D.P., Arelin K., Kratzsch J., Thiery J., Steiner J., Villringer A., Mueller K., Schroeter M.L. PLoS One. 2012; 7 (8): e43284.
- Thomberg E., Thiringer K., Hagberg H., Kjellmer I. Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. 1995; 72: 39-42.
- van den Berge S.A., Middeldorp J., Zhang C.E., Curtis M.A., Leonard B.W., Mastroeni D., Voorn P., van de Berg W.D., Huitinga I., Hol E.M. Aging Cell. 2010; 9 (3): 313-326.
- Volpe J.J. Neurology of the Newborn. Saunders Elsevier. 2008; p. 1120.

References:

- Ashmarin I.P., Stukalov P.V. *Neirokhimiya*. 1996; 470 s.
- Blinov D.V. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2011; 2: 5-12.
- Blinov D.V. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2011; 2: 28-33
- Blinov D.V. Enzyme immunoassay of neuron-specific antigens in evaluation of blood-brain-barrier permeability in perinatal hypoxic-ischemic lesion of CNS (clinical and experimental study). PhD Thesis. [Immuofermentnyi analiz
- neirospetsificheskikh antigenov v otsenke pronitsaemosti gematoentsefalicheskogo bar'era pri perinatal'nom gipoksicheskoi-ishemicheskom porazhenii TsNS (kliniko-eksperimental'noe issledovanie)*. Diss. ...kand. med. nauk (in Russian)]. Moscow. 2004; 153 s.
- Blinov D.V., Sandukovskaya S.I. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2010; 2 (4): 12-22.
- Bredberi M. The concept of blood-brain barrier [Kontsepsiya gematoentsefalicheskogo bar'era (in Russian)]. Moscow. 1983; 480 s.
- Gurina O.I., Dmitrieva T.B., Lebedev S.V., Blinov D.V., Ryabukhin I.A., Petrov S.V., Semenova A.V., Rogatkin S.O., Volodin N.N., Chekhonin V.P. Chapter in the book: Chekhonin V.P., Gurina O.I., Dmitrieva T.B. Monoclonal antibodies to proteins neurospecific [Monoklonal'nye antitela k neirospetsificheskim belkam (in Russian)]. Moscow. 2007; 344 s.
- Classification of the effects of perinatal lesions of the nervous system in newborns. Guidelines [Klassifikatsiya posledstviy perinatal'nykh porazhenii nervnoi sistemy u novorozhdennykh. Metodicheskie rekomendatsii]. Moscow. 2005; 40 s.
- Mukhtarova S.N. *Meditsinskie Novosti Gruzii*. 2010; 4 (181): 49-54.
- Order of the Health Ministry of Russia № 1687n from December 27, 2011

- [Prikaz Minzdravotsrazvitiya Rossii № 1687n ot 27 dekabrya 2011 g. (in Russian)]
11. Chekhonin V.P., Dmitrieva T.B., Zhirkov Yu.A. Immunochemical analysis of antigens neurospecific [Immunokhimicheskii analiz neirospetsificheskikh antigenov (in Russian)]. Moscow. 2000; 416 s.
 12. Chekhonin V.P., Lebedev S.V., Blinov D.V., Gurina O.I., Semenova A.V., Lazarenko I.P., Petrov S.V., Ryabukhin I.A., Rogatkin S.O., Volodin N.N. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2004; 3 (2) 50-56.
 13. Yakunin Yu.A., Perminov V.S. *Ros. Vest. perinat. i ped.* 1993; 38 (2): 20-24.
 14. Berger R., Pierce M., Wisniewski S., Adelson P., Clark R., Ruppel R., Kochanek P. *Pediatrics*. 2002; 109 (2): 34-38.
 15. Blennow M., Savman K., Ilves P., Thoresen M., Rosengren L. *Acta Paediatr.* 2001; 90: 1171-1175.
 16. Clark R., Kochalek P., Adelson P. J. *Pediatr.* 2000; 137: 197-204.
 17. Di Domenico F., Coccia R., Butterfield D.A., Perluigi M. *Biochimica Et Biophysica Acta*. 2011; 1814 (12): 1785-1795.
 18. Einav S., Kaufman N., Algur N., Kark J.D. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60 (4): 304-311.
 19. Elimian A., Figueroa R., Verma U., Visintainer P., Sehgal P., Tejani N. *Obst. Gynecol.* 1998; 92 (1): 546-55.
 20. Eng L.F., Ghirnikar R.S., Lee Y.L. *Neurochem. Res.* 2000; 9-10: 1439-1451.
 21. Ennen C.S., Huisman T.A., Savage W.J., Northington F.J., Jennings J.M., Everett A.D., Graham E.M. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 205 (3): 251-257.
 22. Garcia-Alix A., Cabanas F., Pellicer A., Hernanz A., Stiris T.A., Quero J. *Pediatrics*. 1994; 93: 234-240.
 23. Greishen G. *Biol. Neonate*. 1992; 62: 243-247.
 24. Kamphuis W., Mamber C., Moeton M., Kooijman L., Sluijs J.A., Jansen A.H., Verveer M., de Groot L.R., Smith V.D., Rangarajan S., Rodríguez J.J., Orre M., Hol E.M. *PLoS One*. 2012; 7 (8): e42823.
 25. Levene M. *Biol Neonate*. 1992; 62: 248-251.
 26. Middeldorp J., Hol E.M. *Prog Neurobiol.* 2011; 93 (3): 421-443.
 27. Nagdyman N., Kömen W., Ko H., Muller C., Obladen M. *Pediatric Research*. 2001; 49 (4): 133-139.
 28. Ngankam L., Kazantseva N.V., Gerasimova M.M. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2011; 111 (7): 61-65.
 29. Oh S.H., Lee J.G., Na S.J., Park J.H., Choi Y.C., Kim W.J. *Arch. Neurol.* 2003; 60 (1): 37-41.
 30. Palmio J., Huuhka M., Laine S., Huhtala H., Peltola J., Leinonen E., Suhonen J., Keränen T. *Psychiatry Res.* 2010; 177 (1-2): 97-100.
 31. Paulus W. *Acta Neuropathol.* 2009; 118 (5): 603-604.
 32. Rai A., Maurya S.K., Sharma R., Ali S. *Toxicol Mech Methods*. 2012; DOI: 10.3109/15376516.2012.721809.
 33. Ramaswamy V., Horton J., Vandermeer B., Buscemi N., Miller S., Yager J. *Pediatr Neurol.* 2009; 40 (3): 215-226.
 34. Schiff L., Hadker N., Weiser S., Rausch C. *Mol Diagn Ther.* 2012; 16 (2): 79-92.
 35. Sehba F.A., Hou J., Pluta R.M., Zhang J.H. *Prog Neurobiol.* 2012; 97 (1): 14-37.
 36. Sehba F.A., Pluta R.M., Zhang J.H. *Mol Neurobiol.* 2011; 43 (1): 27-40.
 37. Shinozaki K., Oda S., Sadahiro T., Nakamura M., Abe R., Nakada T.A., Nomura F., Nakanishi K., Kitamura N., Hirasawa H. *Resuscitation*. 2009; 80 (8): 870-875.
 38. Siegel G., Schrat G. Identification of novel microRNA regulatory proteins in neurons using RNAi-based screening. 2012. <http://www.sfn.org/siteobjects/published/3Schratt.pdf>. Accessed: 13.02.2012.
 39. Steinacker P., Aitken A., Otto M. *Semin Cell Dev Biol.* 2011; 22 (7): 696-704.
 40. Streitbürger D.P., Arelin K., Kratzsch J., Thiery J., Steiner J., Villringer A., Mueller K., Schroeter M.L. *PLoS One*. 2012; 7(8): e43284.
 41. Thomborg E., Thiringer K., Hagberg H., Kjellmer I. *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal*. 1995; 72: 39-42.
 42. van den Berge S.A., Middeldorp J., Zhang C.E., Curtis M.A., Leonard B.W., Mastroeni D., Voorn P., van de Berg W.D., Huitinga I., Hol E.M. *Aging Cell*. 2010; 9 (3): 313-326.
 43. Volpe J.J. *Neurology of the Newborn*. Saunders Elsevier. 2008; p. 1120.

Сведения об авторе

Блинов Дмитрий Владиславович – к.м.н., ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова». Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. E-mail: blinov2010@gmail.com.

About the author:

Blinov Dmitry Vladislavovich – PhD, Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU). Address: ul. Ostrovitianova, 1, Moscow, Russia, 117997. E-mail: blinov2010@gmail.com.

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОК С ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Леваков С.А., Боровкова Е.И., Шешукова Н.А., Боровков И.М.

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

Резюме

В статье представлен обзор литературы, посвященный методам диагностики, терапии и тактики ведения пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью (ИЦН). Факторами риска развития истмико-цервикальной недостаточности являются приобретенные и врожденные аномалии шейки матки. Диагноз может быть поставлен только во время беременности. Укорочение длины шейки матки <25 мм до 24 нед. свидетельствует о наличии ИЦН и значимом риске невынашивания беременности. Первичная оценка длины шейки матки проводится с 14 нед. При выявлении укорочения длины сомкнутой части цервикального канала менее 25 мм методом выбора является хирургическая коррекция и вагинальный прогестерон. При выявлении ИЦН в сроки после 24 нед. методом выбора является назначение микронизированного прогестерона и установка разгрузочного акушерского pessaria. Применение дифференцированного алгоритма ведения пациенток с ИЦН снижает вероятность нежелательных преждевременных родов и неонатальной заболеваемости и смертности.

Ключевые слова

Беременность, истмико-цервикальная недостаточность, преждевременные роды, невынашивание беременности.

Статья поступила: 22.01.2016 г.; в доработанном виде: 30.03.2016 г.; принята к печати: 08.06.2016 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Леваков С.А., Боровкова Е.И., Шешукова Н.А., Боровков И.М. Ведение пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 2: 64-69.

MANAGEMENT OF PATIENTS WITH CERVICAL INSUFFICIENCY

Levakov S.A., Borovkova E.I., Sheshukova N.A., Borovkov I.M.

First Moscow State Medical Sechenov University of the Ministry of Health Russian Federation

Summary

The article presents a literature review on methods of diagnosis, therapy and management of patients with isthmic-cervical insufficiency. Risk factors for the development of isthmic-cervical insufficiency are the acquired and congenital anomalies of the cervix. The diagnosis can be made only during pregnancy. Shortening of cervical length <25 mm before 24 weeks indicates the presence of ICN and the significant risk of miscarriage. Initial evaluation of the cervical length is from 14 weeks. When finding a shortening of the length of the closed part of the cervical canal is less than 25 mm the treatment of choice is surgical correction. When the cervical length more than 25 mm prophylactically from 19 to 32 weeks assigned to micronized progesterone 200 mg vagina. In identifying ICN after 24 weeks, the method of choice is the appointment of

micronized progesterone and the installation of an unloading obstetric pessary. The use of a differentiated algorithm of management of patients with ICN reduces the chance of unexpected premature birth and neonatal morbidity and mortality.

Key words

Pregnancy, isthmio-cervical insufficiency, preterm labor, miscarriage.

Received: 22.01.2016; **in the revised form:** 30.03.2016; **accepted:** 08.06.2016.

Conflict of interests

The authors declared that they do not have anything to disclosure regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Levakov S.A., Borovkova E.I., Sheshukova N.A., Borovkov I.M. Management of patients with cervical insufficiency. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2016; 2: 64-69 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Trubetskaya, 8, p. 2, Moscow, 119048, Russia.

E-mail address: Levakoff@yandex.ru (Levakov S.A.).

Введение

Термин «истмико-цервикальная недостаточность» подразумевает нарушение запирающей способности шейки матки, проявляющееся ее безболезненным укорочением и открытием, приводящим к прерыванию беременности или преждевременным родам.

Факторами риска развития истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН) являются приобретенные (разрывы в родах или при хирургических манипуляциях, конизация шейки, инфекционное поражение) или врожденные аномалии шейки, связанные с нарушением синтеза коллагена (синдром Элерса-Данлоса) [13,16,19,20].

Диагноз ИЦН правомочен только во время беременности. Оценка замыкающей функции шейки матки с использованием расширителей или во время гистероскопии недостоверна. Однако УЗИ, магнитно-резонансная томография или гистеросальпингография позволяют выявить аномалии матки, являющиеся самостоятельным фактором риска развития ИЦН при беременности.

Клинически формирование ИЦН может сопровождаться чувством тяжести в малом тазу и болями в поясничной области. Кроме того, возможно изменение цвета влагалищных выделений (с прозрачного, белого или светло-желтого на розовый, темный или сукровичный), их объема и консистенции. Данные симптомы обычно развиваются между 14-й и 20-й нед. беременности [2,8,14,17].

Диагностика ИЦН

Диагноз ИЦН основывается на совокупности результатов гинекологического осмотра и трансвагинального УЗИ. Укорочение длины шейки матки <25 мм

в сроках до 24 нед. свидетельствует о наличии ИЦН и значимом риске невынашивания беременности. Ведущие международные организации по пренатальной медицине (Fetal Medicine Foundation и International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG)) рекомендуют оценивать длину шейки матки начиная с 14 нед. При этом обязательно должны соблюдаться правила исследования: проводится только трансвагинальным доступом, с пустым мочевым пузырем и без надавливания датчиком на шейку матки (это искусственно удлиняет шейку матки), измеряется длина закрытой части шейки матки (см. рис. 1) [4,5,12].

При многоплодной беременности длина шейки матки не является критерием оценки риска невынашивания, поскольку патогенез преждевременных родов при многоплодии не связан с ИЦН [6,15].

Положительный тест на фибронектин и укорочение шейки матки, по данным ультразвукового исследования, могут говорить о повышенном риске преждевременных родов, особенно у женщин, сталкивавшихся с ними раньше. Получение двух подряд отрицательных результатов теста свидетельствует о крайне малой вероятности (~1%) преждевременных родов ближайших две недели [7,9].

Ведение беременных с ИЦН

Тактика ведения беременных с ИЦН определяется данными анамнеза, сроком беременности и длиной шейки матки.

Женщинам с преждевременными родами в анамнезе или с потерей беременности во втором триместре показано проведение УЗИ и цервикометрии в сроки 12-14 нед. При выявлении укорочения длины сомкнутой части



Рисунок 1. Цервикометрия.



цервикального канала менее 25 мм методом выбора является хирургическая коррекция (церкляж) и вагинальный прогестерон (см. табл. 1). При длине шейки матки более 25 мм с профилактической целью с 19 до 32 нед. назначается микронизированный прогестерон 200 мг во влагалище (Утрожестан).

Назначение вагинального прогестерона женщинам с укороченной шейкой матки снижает вероятность неожиданных преждевременных родов и неонатальной заболеваемости и смертности, а также является экономически эффективным [11,18].

Пациенткам безотягощенного анамнеза согласно Приказу Минздрава России от 12 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» ультразвуковая оценка длины шейки матки проводится в сроки скринингового морфологического исследования плода (18-24 нед.) [1,3]. При выявлении укорочения шейки матки до 26-30 мм показано проведение еженедельной

цервикометрии и теста на фетальный фибронектин. При укорочении шейки матки менее 25 мм в сроках до 24 нед. беременности целесообразно проведение хирургической коррекции ИЦН с последующей терапией прогестероном. После 24 нед. беременности швы на шейку матки не накладывают и методом выбора становится применение прогестерона и использование акушерского пессария (см. рис. 2).

По результатам систематического обзора, включающего небольшое независимое исследование, два проспективных когортных исследования и семь ретроспективных когортных исследований, было выяснено, что наложения церкляжа пациенткам с расширенной шейкой матки и видимыми оболочками увеличивает вероятность благоприятного исхода беременности по сравнению с беременностью без наложения церкляжа (неонатальная выживаемость с церкляжем 71% против 43% с применением выжидательной тактики) [10]. Наложение швов на шейку матки не проводится при выявлении субклинических признаков внутриутробной инфекции, так как наличие инфекции явля-

Анамнез	Сроки проведения УЗИ	Частота исследований, церкляж, вагинальный прогестерон
Потери беременности с 14 до 27 нед.	С 14 до 24 нед.	Каждые две недели. При длине шейки матки 25-29 мм – 1 раз в неделю. При длине шейки матки <25 мм до 24 нед. – церкляж и/или ваг. прогестерон. При длине <20 мм после 24 нед. – прогестерон во влагалище.
Преждевременные роды в 28-36 нед.	С 16 до 24 нед.	Каждые две недели. При длине шейки матки 25-29 мм – 1 раз в неделю. При длине шейки матки <25 мм до 24 нед. – церкляж и/или ваг. прогестерон. При длине <20 мм после 24 нед. – прогестерон во влагалище.
Без преждевременных родов в анамнезе	Однократное исследование в сроке 18-24 нед.	Однократно.

Таблица 1. Кратность проведения цервикометрии.

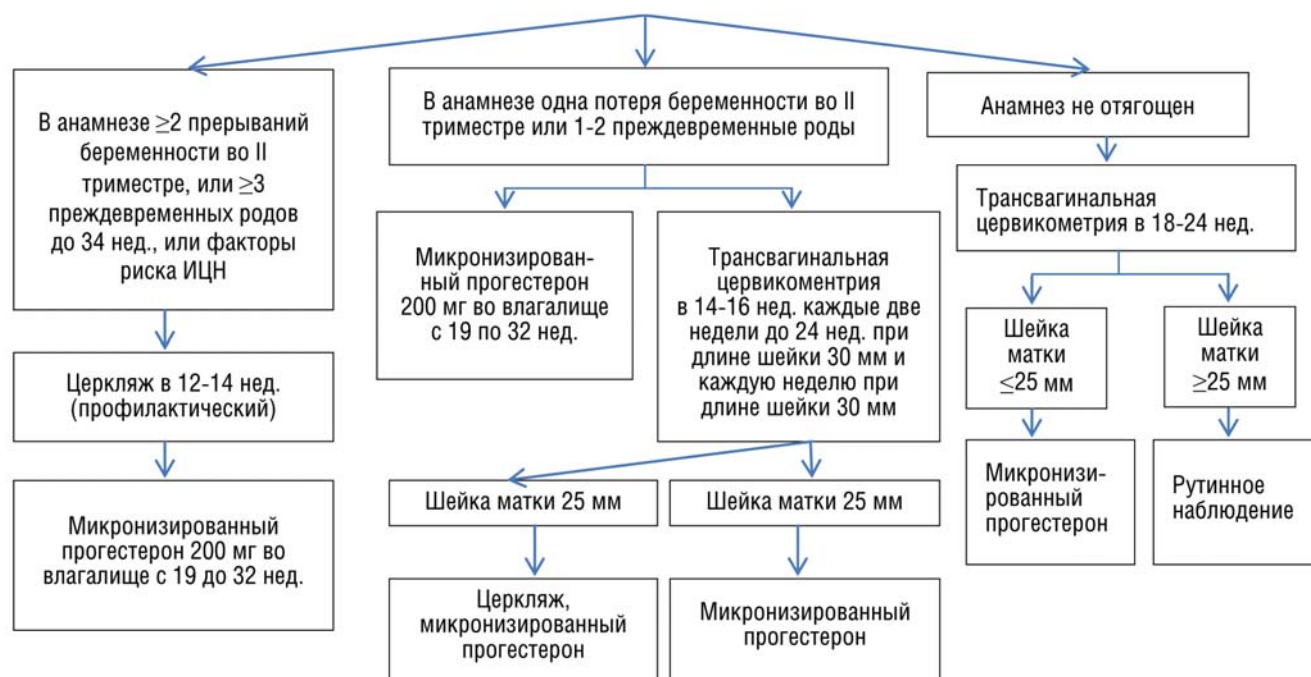


Рисунок 2. Алгоритм ведения пациенток с отягощенным анамнезом.

ется самостоятельным фактором риска преждевременных родов [11].

Вагинальные пессарии. Пессарии предназначены для изменения оси цервикального канала и смещения веса содержимого матки с шейки. Изменяя угол шейки матки, пессарий также препятствует раскрытию внутреннего зева и, таким образом, обеспечивает защиту от инфекции.

В 2012 г. было доказано, что эффективность пессария схожа с эффективностью церкляжа и вагинального прогестерона [3]. Исследование включало 385 женщин с укороченной шейкой матки (≤ 25 мм) в сроках от 20 до 23 нед. с пессарием или без него [10]. У 89% раньше не наблюдалось преждевременных родов и им не накладывали церкляж и не назначали прогестерон. Группа женщин с пессарием имела меньший процент преждевременных родов до 28 нед. (4 из 190 (2%) с пессарием против 16 из 190 (8%)) и до 34 нед. (12 из 190 (6%) против 51 из 190 (27%)). Не было отмечено никаких побочных эффектов, кроме выделений из влагалища и легкого дискомфорта при введении. Использование пессария женщинами с укороченной шейкой матки может увеличить продолжительность беременности. Однако не рекомендуется использовать пессарий вместо церкляжа или прогестерона, так как исследования 2013 г. не подтвердили его большую эффективность [3,10].

Нестероидные противовоспалительные средства. В ходе трех независимых исследований было выявлено, что использование индометацина при укорочении шейки матки в сроках 14-27 нед. не снижает вероятность преждевременных родов до 35 нед., но снижает их вероятность до 24 нед. [18].

Образ жизни. Изменение образа жизни пациенток с ИЦН не показало должного результата, все же рекомендуется придерживаться постельного режима, ограничить физические упражнения и воздерживаться от половых контактов.

Заключение

Истмико-цервикальная недостаточность является самостоятельным и значимым фактором риска невынашивания беременности. ИЦН может быть врожденной или приобретенной. В группу риска входят женщины с врожденными аномалиями шейки матки и травмами шейки матки. Диагноз ИЦН ставится либо на основе истории протекания предыдущей беременности, либо на основании исследований, проводимых на фоне беременности (трансвагинальное УЗИ для выяснения длины шейки матки). Диагноз ИЦН ставится, если две предыдущие беременности окончились преждевременными родами или прерыванием беременности во втором триместре. После УЗИ и физиологического обследования диагноз ИЦН ставится в том случае, если длина шейки матки меньше 25 мм до 24 нед. беременности.

Для пациенток с одноплодной беременностью и ИЦН показано наложение швов на шейку матки (при ее укорочении до 25 мм) и применение вагинального прогестерона до 34 нед. Альтернативным способом лечения является установка пессария.

Для женщин с многоплодной беременностью не рекомендуется проведение хирургической коррекции ИЦН, а также нет доказательств эффективности вагинального применения прогестерона.

Литература:

1. Приказ Минздрава России от 12 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/5828-prikaz>. Дата обращения: 15.01.16.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No.142: Cerclage for the management of cervical insufficiency. *Obstet Gynecol.* 2014; 123: 372.
3. Alfrevic Z., Owen J., Carreras Moratons E. et al. Vaginal progesterone, cerclage or cervical pessary for preventing preterm birth in asymptomatic singleton pregnant women with a history of preterm birth and a sonographic short cervix. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; 41: 146.
4. Berghella V., Rafael T.J., Szychowski J.M. et al. Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2011; 117: 663.
5. Berghella V., Mackeen A.D. Cervical length screening with ultrasound-indicated cerclage compared with history-indicated cerclage for prevention of preterm birth: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2011; 118: 148.
6. Berghella V., Figueroa D., Szychowski J.M. et al. 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate for the prevention of preterm birth in women

with prior preterm birth and a short cervical length. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 202: 351.e1.

7. Conde-Agudelo A., Romero R., Nicolaides K. et al. Vaginal progesterone vs. cervical cerclage for the prevention of preterm birth in women with a sonographic short cervix, previous preterm birth, and singleton gestation: a systematic review and indirect comparison metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2013; 208: 42.e1.
8. Chan Y.Y., Jayaprakasan K., Tan A. et al. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 38: 371.
9. Ehsanipoor R.M., Seligman N.S., Saccone G. et al. Physical Examination-Indicated Cerclage: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2015; 126: 125.
10. Goya M., Pratorcorona L., Merced C. et al. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2012; 379: 1800.
11. Gorski L.A., Huang W.H., Iriye B.K., Hancock J. Clinical implication of intra-amniotic sludge on ultrasound in patients with cervical cerclage. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010; 36: 482.
12. Iams J.D., Cebrik D., Lynch C. et al. The rate of cervical change and the phenotype of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 205: 130.
13. Rackow B.W., Arici A. Reproductive performance of women with müllerian anomalies. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007; 19: 229.
14. Romero R., Lockwood C.J. Pathogenesis of spontaneous preterm labor. In: Creasy & Resnik's Maternal Fetal Medicine / Creasy R.K., Resnik R., Iams J.D., Lockwood C.J., Moore T.R. (Eds). Saunders. 2009.
15. Rafael T.J., Mackeen A.D., Berghella V. The effect of 17 α -hydroxyprogesterone caproate on preterm birth in women with an ultrasound-indicated cerclage. *Am J Perinatol.* 2011; 28: 389.
16. Shah P.S., Zao J., Knowledge Synthesis Group of Determinants of preterm / LBW births. Induced termination of pregnancy and low birthweight and preterm birth: a systematic review and meta-analyses. *BJOG.* 2009; 116: 1425.
17. Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee, with assistance of Vincenzo Berghella. Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trials data into clinical practice. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 206: 376.
18. Voudsen N., Hezelgrave N., Carter J. et al. Prior ultrasound-indicated cerclage: how should we manage the next pregnancy? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015; 188: 129.
19. Vyas N.A., Vink J.S., Ghidini A. et al. Risk factors for cervical insufficiency after term delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 195: 787.
20. Warren J.E., Silver R.M., Dalton J. et al. Collagen 1Alpha1 and transforming growth factor-beta polymorphisms in women with cervical insufficiency. *Obstet Gynecol.* 2007; 110: 619.

References:

1. The Ministry of Health of Russia Order dated November 12, 2012 № 572n "On approval of the provision of medical care on the profile of Obstetrics and Gynecology (except for the use of assisted reproductive technologies)" [*Prikaz Minzdrava Rossii ot 12 noyabrya 2012 g. № 572n «Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya meditsinskoi pomoshchi po profilu «akusherstvo i ginekologiya (za isklucheniem ispol'zovaniya vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologii)» (in Russian)*]]. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/5828-prikaz>. Accessed: 15.01.16.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No.142: Cerclage for the management of cervical insufficiency. *Obstet Gynecol.* 2014; 123: 372.
3. Alfrevic Z., Owen J., Carreras Moratons E. et al. Vaginal progesterone, cerclage or cervical pessary for preventing preterm birth in asymptomatic singleton pregnant women with a history of preterm birth and a sonographic short cervix. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; 41: 146.
4. Berghella V., Rafael T.J., Szychowski J.M. et al. Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2011; 117: 663.
5. Berghella V., Mackeen A.D. Cervical length screening with ultrasound-indicated cerclage compared with history-indicated cerclage for prevention of preterm birth: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2011; 118: 148.
6. Berghella V., Figueroa D., Szychowski J.M. et

al. 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate for the prevention of preterm birth in women with prior preterm birth and a short cervical length. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 202: 351.e1.

7. Conde-Agudelo A., Romero R., Nicolaides K. et al. Vaginal progesterone vs. cervical cerclage for the prevention of preterm birth in women with a sonographic short cervix, previous preterm birth, and singleton gestation: a systematic review and indirect comparison metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2013; 208: 42.e1.
8. Chan Y.Y., Jayaprakasan K., Tan A. et al. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 38: 371.
9. Ehsanipoor R.M., Seligman N.S., Saccone G. et al. Physical Examination-Indicated Cerclage: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2015; 126: 125.
10. Goya M., Pratorcorona L., Merced C. et al. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2012; 379: 1800.
11. Gorski L.A., Huang W.H., Iriye B.K., Hancock J. Clinical implication of intra-amniotic sludge on ultrasound in patients with cervical cerclage. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010; 36: 482.
12. Iams J.D., Cebrik D., Lynch C. et al. The rate of cervical change and the phenotype of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 205: 130.
13. Rackow B.W., Arici A. Reproductive performance of women with müllerian anomalies. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007; 19: 229.
14. Romero R., Lockwood C.J. Pathogenesis of spontaneous preterm labor. In: Creasy & Resnik's Maternal Fetal Medicine / Creasy R.K., Resnik R., Iams J.D., Lockwood C.J., Moore T.R. (Eds). Saunders. 2009.
15. Rafael T.J., Mackeen A.D., Berghella V. The effect of 17 α -hydroxyprogesterone caproate on preterm birth in women with an ultrasound-indicated cerclage. *Am J Perinatol.* 2011; 28: 389.
16. Shah P.S., Zao J., Knowledge Synthesis Group of Determinants of preterm / LBW births. Induced termination of pregnancy and low birthweight and preterm birth: a systematic review and meta-analyses. *BJOG.* 2009; 116: 1425.
17. Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee, with assistance of Vincenzo Berghella. Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trials data into clinical practice. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 206: 376.
18. Voudsen N., Hezelgrave N., Carter J. et al. Prior ultrasound-indicated cerclage: how should we manage the next pregnancy? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015; 188: 129.
19. Vyas N.A., Vink J.S., Ghidini A. et al. Risk factors for cervical insufficiency after term delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 195: 787.
20. Warren J.E., Silver R.M., Dalton J. et al. Collagen 1Alpha1 and transforming growth factor-beta polymorphisms in women with cervical insufficiency. *Obstet Gynecol.* 2007; 110: 619.

Сведения об авторах:

Леваков Сергей Александрович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ИПО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119048. Тел.: +7(499)2072763. E-mail: Levakoff@yandex.ru.

Боровкова Екатерина Игоревна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ИПО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119048. Тел.: +7(499)2072763. E-mail: Katyanikitina@mail.ru.

Шешукова Наталия Алексеевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ИПО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119048. Тел.: +74992072763. E-mail: dr.sheshukova@mail.ru.

Боровков Иван Максимович – студент Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119048. Тел.: +7(499)2072763. E-mail: bigchanc97@gmail.com.

About the authors:

Levakov Sergei Aleksandrovich – MD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology IPO First MG MU named after IM Sechenov. Address: ul. Trubetskaya, 8, p. 2, Moscow, Russia, 119048. Tel.: +7(499)2072763. E-mail: Levakoff@yandex.ru.

Borovkova Ekaterina Igorevna – MD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology IPO First MG MU named after IM Sechenov. Address: ul. Trubetskaya, 8, p. 2, Moscow, Russia, 119048. Tel.: +7(499)2072763. E-mail: Katyanikitina@mail.ru.

Sheshukova Natalia Altkseevna – MD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology IPO First MG MU named after IM Sechenov. Address: ul. Trubetskaya, 8, p. 2, Moscow, Russia, 119048. Tel.: +7(499)2072763. E-mail: dr.sheshukova@mail.ru

Borovkov Ivan Maksimovich – student of the First MG MU named after IM Sechenov. Address: ul. Trubetskaya, 8, p. 2, Moscow, Russia, 119048. Tel.: +7499)2072763. E-mail: bigchanc97@gmail.com.



- ★ Прогестерон, биоидентичный эндогенному
- ★ Эффективное сохранение беременности*
- ★ Зарегистрированные показания от ранних до поздних сроков
- ★ Безопасен для матери и плода



Краткая инструкция по применению лекарственного препарата Утрожестан*

Лекарственная форма: капсулы. **Действующее вещество:** прогестерон (прогестерон натуральный микронизированный 100 или 200 мг). **Показания:** Перорально: бесплодие вследствие лютеиновой недостаточности, предменструальный синдром, нарушения менструального цикла, ЗГТ в пери- и постменопаузе (в сочетании с эстрогенсодержащими препаратами). Вагинально: поддержка лютеиновой фазы во время подготовки к экстракорпоральному оплодотворению, предупреждение преждевременных родов у женщин с укорочением шейки матки и/или преждевременными родами и/или преждевременным разрывом плодных оболочек в анамнезе, угрожающий аборт или предупреждение привычного аборта вследствие недостаточности прогестерона, ЗГТ в сочетании с эстрогенсодержащими препаратами, бесплодие вследствие лютеиновой недостаточности, ЗГТ (в случае дефицита прогестерона при нефункционирующей яичниках (донорство яйцеклеток)). **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к компонентам препарата, тромбоз глубоких вен, тромбофлебит, тромбоэмболические нарушения (тромбозы легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт), внутреннее кровоизлияние или наличие данных состояний/заболеваний в анамнезе; кровотечения из влагалища неясного генеза; неполный аборт; порфирия. Установленные или подозреваемые злокачественные

новообразования молочных желез и половых органов, тяжелые заболевания печени (в том числе холестатическая желтуха, гепатит, синдром Дубина-Джонсона, Ротора, злокачественные опухоли печени) в настоящее время или в анамнезе. **Способ применения:** Перорально в большинстве случаев суточная доза составляет 200-300 мг, 2 раза в день. Вагинально 200-300 мг в сутки, с 17-го дня цикла. Угроза аборта или профилактика привычных абортов – 200-400 мг ежедневно в 2 приема в I и II триместрах беременности. С осторожностью: Заболевания сердечно-сосудистой системы, артериальная гипертензия, хроническая почечная недостаточность, сахарный диабет, бронхиальная астма, эпилепсия, мигрень, депрессия, гиперлипидемия, период лактации. **Побочное действие:** Аллергические реакции. При приеме внутрь – сонливость, проходящее головокружение (через 1-3 ч после приема препарата), крайне редко – межменструальное кровотечение. **Регистрационное удостоверение** № ЛС-000186. Отпускается по рецепту. Название и адрес владельца регистрационного удостоверения: Безен Хелска С.А. Авенно Луиз 287, 1050 Брюссель, Бельгия.

Подробная информация содержится в инструкции по применению лекарственного препарата.

*по показаниям



Россия, 123557, г. Москва, ул. Сергея Макеева, д.13. Тел.: (495) 980 10 67; факс: (495) 980 10 68.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

SURROGACY – LEGAL AND BIOETHICAL ISSUES

Ponkina A.A.¹, Ponkin I.V.²

¹ *Institute of Church-State Relations and Law, Moscow*

² *Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow*

Summary

The article investigates the essence of the phenomenon of surrogacy (surrogate motherhood) from the standpoint of Bioethics and moral foundations of Law. Shows a selection of reference regulations of foreign Legislation. The authors present a Bioethical considerations of surrogacy and the most important issues related to the legal provision for surrogacy. Represented by the sample reference provisions of acts of a number of states (United States, Canada, Australia, United Kingdom, France, Russian Federation). The article suggests measures for improvement of the legislation of the Russian Federation in the context of restrictions to be imposed on the use of the surrogate motherhood technology.

Key words

Medical law, surrogacy (surrogate motherhood), mother rights, women's rights, children's rights, health care, right to health, public health management, comparative law, medicine.

Received: 08.02.2016; **in the revised form:** 29.04.2016; **accepted:** 24.06.2016.

Conflict of interests

The authors declared that they do not have anything to disclosure regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Ponkina A.A., Ponkin I.V. Surrogacy – legal and bioethical issues. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2016; 2: 70-76.

Corresponding author

Address: pr. Vernadskogo, 84, Moscow, Russia, 119606.

E-mail address: i@lenta.ru (Ponkin I.V.).

СУРРОГАТНОЕ МАТЕРИНСТВО — ПРАВОВЫЕ И БИОЭТИЧЕСКИЕ РЕФЛЕКСИИ

Понкина А.А.¹, Понкин И.В.²

¹ Институт государственно-конфессиональных отношений и права, Москва

² ФГБОУ ВПО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», Москва

Резюме

Статья посвящена исследованию сути феномена суррогатного материнства с позиций биоэтики и нравственных оснований права. Представлена выборка референтных положений зарубежного законодательства. Представлена выборка положений актов ряда государств (США, Канада, Австралия, Великобритания, Франция, Россия). В статье предложены меры по совершенствованию законодательства Российской Федерации в контексте ограничений, налагаемых на использование технологий суррогатного материнства.

Ключевые слова

Медицинское право, суррогатное материнство, права матери, права женщины, права ребенка, здравоохранение, право на охрану здоровья, государственное управление в области здравоохранения, сравнительное право, медицина.

Статья поступила: 08.02.2016 г.; в доработанном виде: 29.04.2016 г.; принята к печати: 24.06.2016 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Понкина А.И., Понкин И.В. Суррогатное материнство – правовые и биоэтические рефлексии. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 2: 70-76.

Introduction

Over the past decade, a network of organizations has been established and is now actively developing in Russia that provide mediation services on a commercial basis for the arrangement of surrogate motherhood and related services for medical support of surrogate mothers. There is a whole industry the “production output” of which is only restricted by financial abilities of service consumers. However, the whole industry is more oriented to foreigners from countries where surrogacy is prohibited or highly restricted.

A lot of issues of legal regulation of surrogacy and related relations have not yet been convincingly substantiated, especially in terms of and for the purposes of bioethical imperatives and ethical bases for human rights and freedoms.

Surrogacy legal regulation in the Russian Federation

In the Russian Federation the legal provision for possible surrogacy was indirectly set out in Article 35 “Artificial Insemination and Embryo Implantation” of the Basic of Legislation of the Russian Federation for Health Protection dated July 22, 1993, as well as in Articles 51 and 52 of the Family Code of the Russian Federation dated December 29, 1995 (regarding embryo implantation into a surrogate mother for carrying the embryo), since there

were no direct restrictions (or prohibitions) on surrogacy in these articles.

Today the application of the surrogacy method in the Russian Federation is governed by Article 55 “Application of Assisted Reproductive Technologies” of the Federal Law No. 323-FZ “On the Fundamentals of health protection in the Russian Federation” dated November 21, 2011 (hereinafter – Federal Law No. 323-FZ), according to which surrogacy is related to “assisted reproductive technologies” and “infertility treatment methods”, and by Regulations of the Ministry of Public Health of the Russian Federation No.107n dated August 30, 2012.

As set out in paragraph 9 of Article 55 of the Federal Law No. 323-FZ “surrogacy means bearing and delivery of a child (including premature delivery) under a contract to be signed between the surrogate mother (the woman bearing the fetus after transfer of donor embryo) and the prospective parents, whose germ cells have been used for fertilization, or the single woman, who is unable to carry and deliver a child due to medical reasons”. According to paragraph 10 of Article 55, “a woman aged from twenty to thirty five, having at least one healthy child of her own, who has obtained a medical certificate of good health, who has given written informed voluntary consent to medical intervention, may be a surrogate mother. A married woman, whose marriage is registered according to the procedure established by the legislation of the

Russian Federation, may be a surrogate mother only upon written consent of her spouse. A surrogate mother cannot be simultaneously the ovule donor."

Analysis of the Federal Law No. 323-FZ, in conjunction with other regulatory acts, shows that the Russian legislation contains no restrictions on surrogate motherhood on a remuneration basis, thus making it legally possible to arrange the system of provision of commercial surrogacy services and develop the industry of these services, as evidenced by numerous facts of existence and development of this business. Advertisements specify the price of 15-20 thousand US dollars for surrogacy services. The price of 1,3 mln. rubles can also be found – for so called 'turnkey surrogacy'.

Thus, the Federal Law No. 323-FZ (paragraphs 1, 9 and 10 of Article 55) objectively establishes legal conditions for organization of system of surrogacy industry.

Bioethical considerations of surrogacy

Though the issue of surrogacy, which may be provided 'in good faith' and on a non-commercial basis in exceptional cases, is very complex and ambiguous, it would be reasonable to give rational comments as to legal regulation in this area, including those of technical nature, as well as comments in terms of bioethics and the protection of public morality.

The term describing the relations in question is characteristic. Surrogate is a subject that only partially, by some properties, substitutes another subject.

Below we consider the most important issues related to the legal provision for surrogacy.

1. Surrogacy (especially if provided on a commercial basis, i.e. for remuneration to the surrogate mother and her mediator) is based on immoral and grossly infringing on the rights of women reduction, bringing down the value and role of the surrogate woman as a mother to the significance and role of a paid living incubator in the surrogacy industry, essentially – of means of production, transformation of a woman into a commercially operated 'human incubator'.

A number of foreign authors reasonably call surrogacy immoral business 'based on a woman's womb', 'uterus leasing', and 'womb for rent' technology [4,11].

In one of the publications of the World Health Organization, a surrogate mother is called 'gestational carrier' and defined as follows: "gestational carrier is a woman in whom a pregnancy resulted from fertilization with third party sperm and oocytes. She carries the pregnancy with the intention or agreement that the offspring will be parented by one or both of the persons that produced the gametes" [9].

This situation is absolutely unacceptable, since it grossly infringes on the human dignity of a woman and her right to be a mother, contradicts with Articles 3 and 14 of the European Convention for the Protection of Human Rights and Fundamental Freedoms dated November 4, 1950, Articles 5 and 7 of the Universal Declaration of Human Rights dated December 10, 1948, Article 7 of the

International Covenant on Civil and Political Rights dated December 19, 1966, the Convention on the Elimination of All Forms of Discrimination against Women dated December 18, 1979, and a number of other international instruments on women's rights.

2. Surrogacy is based on the positioning of the child (to whose coming to life surrogate motherhood is oriented) as a legal object, a type of transaction subject matter rather than a person, in fact, as an inanimate object to which the attributes of goods and consumer properties of goods are assigned.

Not by chance in 1992 the Michigan Court of Appeals (USA), in the case No. 487 N.W.2d 484 "Doe v. Attorney General", in which a number of potential parties to surrogacy contracts tried to challenge the legislation of the State of Michigan that prohibited to enter into such contracts, emphasized that the prohibition on surrogacy aimed to protect several important state interests: first, prevention of a child from becoming an item of goods; second, adherence to the best interests of the child; and, third, prevention of the exploitation of women [10].

A number of foreign lawyers consider this type of commercial relations as distorting the nature of parental relations between mother and the child and as illegally infringing on the human dignity of women; they prove the validity of using the term 'child trafficking' to describe such commercial relations (See, for example: [4,11]).

3. Surrogacy is one of the types of sexual exploitation of women; this activity can be reasonably considered and evaluated as an analogue of prostitution while mediation in such activity as an analogue of trading in prostitution. These analogy can be substantiated by the fact that defenders "of the women's right to freely use their body" in prostitution are trying to influence public opinion in the same way saying that a woman can, at her sole discretion, choose how to use her own body and that it is a work that is on a par with other types of work activities and the woman shall be remunerated for these services just as for any other services.

4. Surrogacy flagrantly violates the rights of the child, particularly the right of the child to personal and family identity and related specific communication with his/her birthmother, since, according to numerous scientific researches, the infant child has a stable psychophysiological connection to his/her mother (who carried and gave birth to the child), and this connection is established as early as the prenatal stage of development of the child (in utero of his/her mother). Interruption of this connection causes significant stress and other adverse impacts for the child.

References to opposite conclusions made by other researches are unjustified since the results of such researches cannot be scientifically confirmed in a suitable manner in view of their fragmentary nature, non-referential case sampling such researches are based on, and, frequently, ideologically motivated biased (fitted) results. However, even the most objective researches of the effects of giving away the child who was born to a surrogate

mother today do not give and, in principle, cannot give an overall picture of issues caused by surrogate motherhood.

The Basis of the Social Concept of the Russian Orthodox Church states that “‘surrogate motherhood’, that is, the bearing of a fertilized ovule by a woman who after the deliver returns the child to the ‘customers’, is unnatural and morally inadmissible even in those cases where it is realized on a non-commercial basis. This method involves the violation of the profound emotional and spiritual intimacy that is established between mother and child already during the pregnancy. ‘Surrogate motherhood’ traumatizes both the bearing woman, whose mother’s feelings are trampled upon, and the child who may subsequently experience an identity crisis (BSC XII.4) [5].

5. Surrogacy that implies the exploitation of somebody else’s body deprives the child of his/her own family and is generally destructive to the moral foundations of the family institution and the fundamental moral foundations of the society. In addition to the above analogy, this practice is also contingently comparable, actually and morally, with the admission of free commercial sales of human internals.

6. If the child born by a surrogate mother is sick (with physical defects, abnormalities, severe internal diseases, etc.), customers of surrogacy services have the right (which is usually included in standard terms and conditions of the contract for surrogacy services) to resign such child (as some ‘defective item’ not meeting the initial agreements), which flagrantly violates the rights of the child and humiliates his/her dignity. In this situation the surrogate mother is also not protected at all and has no rights: the customers not only take away the child but, again according to the standard terms and conditions of the agreement, have the right to claim for ‘compensation’ to be paid by her, saying that she (the surrogate mother) is the only one guilty in that the child was born sick. In this case it would be extremely difficult (almost impossible) for the surrogate mother (given that her social standing is lower than that of customers of her services) to prove her innocence.

7. Commercial surrogacy business is immoral and inhuman and can be defined as an arrangement of child trafficking and mediation in such trafficking. The argument of surrogacy defenders, trying to substantiate social acceptability of commercial surrogacy services, that the compensation made by the surrogate mother is only the reimbursement of expenses incurred by her during pregnancy and in connection with bearing of someone else’s child, has no basis since there is a significant difference between the surrogate motherhood on a commercial basis and non-commercial surrogate motherhood: the surrogate mother and, more importantly, the mediator are get paid (in fact, gain income) carrying on business.

8. Referring surrogacy to ‘infertility treatment methods’ has neither legal, nor logical, nor factual basis, taking into account the established semantic meaning of the term ‘treatment’. Infertility cannot be treated by surrogacy since this method does not help get rid of infertility, while there is only contingent ‘compensation’ of adverse effects of infertility through delivery of the child using this technol-

ogy. However, the woman customer of surrogacy services is still considered infertile, from a medical point of view, after the birth of the child to the surrogate mother.

We believe that the above reasons determine that the arrangement and implementation of surrogacy on a commercial basis as well as mediation in the arrangement of surrogacy are prohibited in most countries of the world, including in many US states. In many countries surrogacy is strictly prohibited.

It should also be noted that the current trend of growing interest to use the surrogacy technology by homosexual couples in order to ‘get’ children raises the issue of gross violation of children’s rights in such situations.

Legal regulation of surrogacy abroad: absolute prohibition on surrogacy

In **France** the prohibition of surrogate motherhood is set out in Article 16-7 of the Civil Code of France [7]: “*Any agreement relative to procreation or gestation on account of a third party is void*” and is based on a number of regulations. For example, Article 227-12 of the French Penal Code [8] implies criminal responsibility for mediation and even for attempted mediation in such dealings (a penalty of up to 15 thousand Euro or imprisonment for 1 year; in some cases the penalty may be doubled).

According to article 541 of the Civil Code of Quebec (Canada) [6], “*any agreement whereby a woman undertakes to procreate or carry a child for another person is absolutely nul*”.

According to Article 4 of the Federal Act of Switzerland “On Medically Assisted Reproduction” dated December 18, 1998 [12], “*ovum and embryo donation and surrogate motherhood are prohibited*”.

In 1988 the Surrogate Parenting Act [16] was adopted in Michigan (USA) (Article 722.851-722.863 of the Michigan Compiled Laws) in order to recognize surrogacy contracts as conflicting with the national policy and void and to prohibit entering into surrogacy contracts for commercial purposes. As set out in Article 722.855 of the Michigan Compiled Laws (USA), “*a surrogate parentage contract is void and unenforceable as contrary to public policy*” [16]. Moreover, paragraph 1 of Article 722.857 of the Michigan Compiled Laws (USA) states that “*a person shall not enter into, induce, arrange, procure, or otherwise assist in the formation of a surrogate parentage contract under which an unemancipated minor female or a female diagnosed as being intellectually disabled or as having a mental illness or developmental disability is the surrogate mother or surrogate carrier*” [16].

Violation of the prohibition specified in paragraph 1 of Article 722.857 of the Michigan Compiled Laws (USA), according to paragraph 2 of this Article, is a felony and is punishable by a maximum fine of \$50,000 or imprisonment for up to 5 years, or both penalties shall apply [16].

According to § 122 of Article 8 of the New York State Domestic Relations Law (USA) [13], “*surrogate parenting contracts are hereby declared contrary to the public policy of this state, and are void and unenforceable*”. Part

1 of § 123 of Article 8 of the New York State Domestic Relations Law (USA) [13] sets out that no one shall knowingly request, accept, receive, pay or give any fee, compensation or other remuneration, directly or indirectly, in connection with any surrogate parenting contract, or induce, arrange or otherwise assist in arranging a surrogate parenting contract for a fee, compensation or other remuneration, except for some cases. According to paragraph 'a' of part 2 of § 123 of Article 8 of the New York State Domestic Relations Law (USA) [13], a birth mother or her husband, a genetic father and his wife, and, if the genetic mother is not the birth mother, the genetic mother and her husband who violate this section shall be subject to a civil penalty not to exceed five hundred dollars.

Legal regulation of surrogacy abroad: direct prohibition on any offer to provide and provision of mediation services for the arrangement and implementation of surrogacy services as well as advertising such services

In the Netherlands, Belgium and many other countries any mediation (even on a non-commercial basis) in the arrangement and implementation of surrogacy is prohibited [3].

In particular, this prohibition is in force in Switzerland and Australia.

The Surrogacy Act 2010 No. 2 of Queensland (Australia) establishes the responsibility of third parties. For example, according to paragraph 1 of Article 58 of the Act, a person must not intentionally provide a technical, professional or medical service to another person if the person knows the other person is, or intends to be, party to a commercial surrogacy arrangement; or if the person provides the service with the intention of assisting the other person to become pregnant for the purpose of the arrangement. Any violation of this rule is punishable by a fine of up to 100 penalty units or imprisonment for up to three years. However, paragraph 2 of Article 58 sets out that a person does not commit an offence if the person provides a technical, professional or medical service to a woman after she has become pregnant [14].

Paragraph 1 of article 10 of the Surrogacy Act 2010 No. 102 of New South Wales (Australia) directly prohibits advertising of surrogacy arrangements and states following:

"a person must not publish any advertisement, statement, notice or other material that:

- (a) states or implies that a person is willing to enter into, or arrange, a surrogacy arrangement, or*
- (b) seeks a person willing to act as a birth mother under a surrogacy arrangement, or*
- (c) states or implies that a person is willing to act as a birth mother under a surrogacy arrangement, or*
- (d) is intended, or is likely, to induce a person to act as a birth mother under a surrogacy arrangement.*

Maximum penalty:

(a) in the case of a commercial surrogacy arrangement – 2,500 penalty units in the case of a corporation or 1,000 penalty units or imprisonment for 2 years (or both) in any other case, or

(b) in any other case – 200 penalty units in the case of a corporation or 100 penalty units in any other case" [15].

Article 31 of the Federal Act of Switzerland "On Medically Assisted Reproduction" dated December 18, 1998 sets out the following:

"1. Any person who uses an assisted reproductive technique in a surrogate mother shall be liable to a term of imprisonment or to a fine.

2. The same penalty shall apply to any person who acts as an intermediary for surrogate motherhood" [12].

Legal regulation of surrogacy abroad: prohibition on commercial surrogacy relations

According to part 1 of paragraph 2 of the Surrogacy Arrangements Act of the United Kingdom "An Act to regulate certain activities in connection with arrangements made with a view to women carrying children as surrogate mothers" dated July 16, 1985 [1], "no person shall on a commercial basis do any of the following acts in the United Kingdom, that is –

- (a) initiate or take part in any negotiations with a view to the making of a surrogacy arrangement,*
- (b) offer or agree to negotiate the making of a surrogacy arrangement, or*
- (c) compile any information with a view to its use in making, or negotiating the making of, surrogacy arrangements ;*

and no person shall in the United Kingdom knowingly cause another to do any of those acts on a commercial basis".

Parts 2- 9 of paragraph 2 of this Act of the United Kingdom complete the above statement making it more precise and establishing the responsibility for violation of the above prohibitions, thus creating legal obstacles to various tricks that evade such prohibitions.

The Surrogacy Act 2010 No. 102 of New South Wales (Australia) [15] was adopted in order to legitimate certain types of surrogacy contracts and to define the status of children born as a result of surrogate motherhood. Article 8 of the Act of New South Wales prohibits entering into a commercial surrogacy arrangement under the threat of maximum penalty of 2,500 penalty units, in the case of a corporation, or 1,000 penalty units or imprisonment for 2 years (or both), in any other case. However, this Article also implies such sanctions for an offer to conclude the surrogacy contract for commercial purposes. This article contains no indication as to who shall be punished for these actions, thus extending the prohibition to all potential parties to such a contract. According to paragraph 1 of Article 9 of the Surrogacy Act 2010 No. 102 of New South Wales (Australia), "the surrogacy contract" is a commer-

cial surrogacy arrangement if the arrangement involves the provision of a fee, reward or other material benefit or advantage to a person for the person or another person agreeing to enter into or entering into the surrogacy arrangement, or giving up a child of the surrogacy arrangement to be raised by the intended parent or intended parents, or consenting to the making of a parentage order in relation to a child of the surrogacy arrangement. However, part 2 of this Article sets out that a surrogacy arrangement is not a commercial surrogacy arrangement if the only fee, reward or other material benefit or advantage provided for is the reimbursement of a birth mother's surrogacy costs [15].

Article 56 of the Surrogacy Act 2010 No. 2 of Queensland (Australia) No. 2 2010 [14] establishes that a person must not enter into or offer to enter into a commercial surrogacy arrangement. Maximum penalty for this consists of 100 penalty units or 3 years imprisonment. According to paragraph 1 of Article 57 of the Act of Queensland, a person must not give a payment, reward or other material benefit or advantage (other than the reimbursement of the birth mother's surrogacy costs) for a surrogate mother. Maximum penalty for this consists of 100 penalty units or 3 years imprisonment.

Part 2 of Article 57 of the Surrogacy Act 2010 No. 2 of Queensland (Australia) prohibits surrogate mothers from receiving any remuneration for the performance of their obligations under the relevant contract, which is punishable by a fine of up to 100 penalty units or imprisonment for up to three years.

According to Article 6 of the Assisted Human Reproduction Act of Canada in force since 2004 [2], *"1. No person shall pay consideration to a female person to be a surrogate mother, offer to pay such consideration or advertise that it will be paid. 2. No person shall accept consideration for arranging for the services of a surrogate mother, offer to make such an arrangement for consideration or advertise the arranging of such services. 3. No person shall pay consideration to another person to arrange for the services of a surrogate mother, offer to pay such consideration or advertise the payment of it. 4. No person shall counsel or induce a female person to become a surrogate mother, or perform any medical procedure to assist a female person to become a surrogate mother, knowing or having reason to believe that the female person is under 21 years of age"*.

These acts (which represent only a small part of a large amount of examples) absolutely clearly show that a legal state that respects and protects the rights of its citizens, values its international reputation and the trust of its citizens shall neither legitimate immoral business 'based on a woman's womb' nor legitimate the arrangement of prostitution or human trafficking.

Some conclusions

Continued legal possibilities of commercial surrogate motherhood in the Russian Federation are only provided

for the benefit of a limited number of wealthy Russian citizens and foreigners who come to Russia for this purpose as well as very influential surrogacy business representatives, including mediators who actually exploit women being in a bad financial situation.

Parts 1, 9 and 10 of Article 55 of the Federal Law No. 323-FZ "On the Foundations of the Protection of Citizen's Health in the Russian Federation" dated November 21, 2011 do not meet the national interests of the Russian Federation and create conditions for immoral industry of surrogate motherhood services, which is based on the positioning of the child as a legal object, a type of transaction subject matter rather than a person. In fact, the child is positioned as an inanimate object having the attributes of goods and consumer properties of goods, while the role of a woman as a mother is reduced to the role of a paid living incubator in the surrogacy industry. In fact, the woman becomes a means of production.

We consider it necessary to take the following measures for improvement of the legislation of the Russian Federation in the context of restrictions to be imposed on the use of the surrogate motherhood technology:

- prohibition on making any offer and any advertisement as well as providing mediation services for arrangement, implementation and support of surrogate motherhood;
- prohibition on entering into surrogacy contracts on a commercial basis;
- exclusion of surrogate motherhood from 'infertility treatment methods'; enshrining in law that only a legally married opposite-sex couple surrogacy can use surrogate motherhood as one of 'assisted reproductive technologies' in exceptional cases, with medical support provided only in a state or municipal health organization of the relevant profile;
- prohibition on the use of surrogate motherhood for those who are not married (first of all, prohibition on the use of surrogacy services for single men);
- prohibition on any advertisement of surrogate motherhood services;
- establishment of the procedures for recognition of the relations between 'parents' who made use of surrogate motherhood services abroad and the children they get in this way as adopted (but not native-born);
- enshrining the right of the surrogate mother to refuse to give the child she carried and gave birth to, without remuneration of funds spent on her by third parties who decided to take advantage of surrogacy;
- admission (in the long term) of surrogate motherhood relations only between relatives (no further than cousins of one of the spouses who want to take advantage of surrogate motherhood).

In the future, surrogacy shall be absolutely prohibited in the Russian Federation (alternatively, surrogate motherhood shall only be possible in highly exceptional cases to be clearly defined in law).

References:

1. Act to regulate certain activities in connection with arrangements made with a view to women carrying children as surrogate mothers (Surrogacy Arrangements Act 1985). URL: <http://www.legislation.gov.uk/ukpga/1985/49>. Accessed: 01.02.16.
2. Assisted Human Reproduction Act. URL: <http://laws-lois.justice.gc.ca/eng/acts/a-13.4/FullText.html>. Accessed: 01.02.16.
3. Avis de Comité Consultatif de Bioéthique № 30 du 5 juillet 2004 relatif à la gestation-pour-autrui. URL: <http://www.health.belgium.be>. Accessed: 01.02.16.
4. Banda Vergara A. Dignidad de la persona y reproducción humana asistida. Revista de Derecho. 1998; IX: 7-42.
5. Basis of the Social Concept of the Russian Orthodox Church. URL: <http://www.patriarchia.ru/db/text/419128.html>. Accessed: 01.02.16.
6. Civil Code of Québec. URL: <http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca>. Accessed: 01.02.16.
7. Code civil de la France. URL: <http://www.legifrance.gouv.fr>. Accessed: 01.02.16.
8. Code pénal de la France. URL: <http://www.legifrance.gouv.fr>. Accessed: 01.02.16.
9. Current Practices and Controversies in Assisted Reproduction / Report of a meeting on «Medical, Ethical and Social Aspects of Assisted Reproduction» held at WHO Headquarters in Geneva, Switzerland 17-21 September 2001 / Edited by Effy Vayena, Patrick J. Rowe, P. David Griffin. Geneva: World Health Organization, 2002.
10. Doe vs. Attorney General / Decision of the Michigan Court of Appeals of 1992 № 487 N.W.2d 484. URL: <http://www.leagle.com>. Accessed: 01.02.16.
11. Gómez de la Torre Vargas M. La fecundación in vitro y la filiación. Santiago de Chile: Editorial Jurídica de Chile, 1993.
12. Loi fédérale sur la procréation médicalement assistée du 18 décembre 1998. URL: <http://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/20001938/index.html>. Accessed: 01.02.16.
13. New York Domestic Relations. URL: <http://law.onecle.com/new-york/domestic-relations/article8.html>. Accessed: 01.02.16.
14. Surrogacy Act № 2 of 2010. URL: <http://www.austlii.edu.au>. Accessed: 01.02.16.
15. Surrogacy Act 2010 № 102. URL: <http://www.legislation.nsw.gov.au>. Accessed: 01.02.16.
16. Surrogate parenting Act № 199 of 1988. URL: <http://www.legislature.mi.gov>. Accessed: 01.02.16.

About the authors:

Ponkina Alexandra Alexandrovna – PhD (Law), Deputy Director of the Institute of relations between the State and religious denominations and Law, expert of the Consortium of experts on patients' rights (Moscow). Address: PO box 49, Moscow, 117525. E-mail: droit.du.patient@gmail.com.

Ponkin Igor Vladislavovich – doctor of science (Law), professor of the Institute of Public Administration and Management of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration; professor of the Kutafin Moscow State Law University, State Professor. Address: pr. Vernadskogo, 84, Moscow, Russia, 119606. E-mail: i@lenta.ru.

Сведения об авторах:

Понкина Александра Александровна – к.ю.н., заместитель председателя правления Института государственно-конфессиональных отношений и права, эксперт Консорциума специалистов по защите прав пациентов. Адрес: 117525, Москва, а/я 49. E-mail: droit.du.patient@gmail.com.

Понкин Игорь Владиславович – д.ю.н., профессор кафедры государственного и муниципального управления Института государственной службы и управления РАНХиГС при Президенте РФ, профессор Московского государственного юридического университета им. О.Е. Кутафина (МГЮА). Адрес: 119606, Россия, г. Москва, проспект Вернадского, 84. E-mail: i@lenta.ru.

ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНОЕ БЕСПЛОДИЕ И ЛАПАРОСКОПИЯ. АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Абашидзе А.А., Аракелян В.Ф.

ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», Москва

Резюме

Бесплодие в браке, которое наблюдается у 7-8 млн женщин в России, является важным фактором, снижающим репродуктивный потенциал населения страны. В последнее время для диагностики бесплодия у женщин все шире используются эндоскопические методы обследования, которые позволяют в короткие сроки установить причину бесплодия и провести соответствующее лечение. Наиболее современными методами лечения трубно-перитонеального бесплодия являются оперативные вмешательства на органах малого таза и вспомогательные репродуктивные технологии.

Ключевые слова

Трубно-перитонеальное бесплодие, лапароскопия, гистероскопия.

Статья поступила: 03.03.2016 г.; в доработанном виде: 20.04.2016 г.; принята к печати: 09.06.2016 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Абашидзе А.А., Аракелян В.Ф. Трубно-перитонеальное бесплодие и лапароскопия. Актуальность проблемы. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 2: 77-79.

TUBO-PERITONEAL INFERTILITY AND LAPAROSCOPY. RELEVANCE OF THE PROBLEM

Abashidze A.A., Arakelyan V.F.

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Summary

Infertility in marriage, which is encountered by 7-8 million of women in Russia, is an important factor reducing the reproductive potential of the country's population. The endoscopic methods of examination, allowing to determine the cause of infertility and conduct the respective treatment, have been used lately wider and wider for diagnosis of female infertility. The most advanced methods of treatment of tubo-peritoneal infertility are surgeries on the pelvic organs and assisted reproductive technologies.

Key words

Tubo-peritoneal infertility, laparoscopy, hysteroscopy.

Received: 03.03.2016; in the revised form: 20.04.2016; accepted: 09.06.2016.

Conflict of interests

The authors declared that they do not have anything to disclosure regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Abashidze A.A., Arakelyan V.F. Tube-peritoneal infertility and laparoscopy. Relevance of the problem. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2016; 2: 77-79 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Miklukho-Maklaya, d. 6, 117198, Moscow, Russia.

E-mail address: anna_aslanovna@mail.ru (Abashidze A.A.).

Бесплодие в браке, которое наблюдается у 7-8 млн женщин в России, является важным фактором, снижающим репродуктивный потенциал населения страны [4,9,12].

Проблема бесплодия остается наиболее актуальной в гинекологии [7,10]. В России в структуре бесплодного брака преобладают сочетанные нарушения репродуктивной системы, что значительно затрудняет выбор необходимых методов диагностики и лечения. Восстановление репродуктивной функции растягивается во времени и негативно отражается на эффективности лечения [2]. В последнее время для диагностики бесплодия у женщин все шире используются эндоскопические методы обследования, которые позволяют в короткие сроки установить причину бесплодия и провести соответствующее лечение [8]. По данным В.И. Кулакова, внедрение в повседневную клиническую практику методов эндоскопического обследования (лапаро- и гистероскопии) позволило объективно проанализировать структуру причин женского бесплодия и определить, что ведущее место (37-38%) в генезе нарушений репродуктивной функции занимает трубно-перитонеальный фактор, несколько реже (27-30%) встречается генитальный эндометриоз, далее – эндокринное бесплодие (18-30%), доброкачественные новообразования органов малого таза (8-12%) [4]. Трубно-перитонеальный фактор является основой 40-60% случаев женского бесплодия [3]. Это наиболее трудная для коррекции форма бесплодия у женщин. Современными методами лечения трубно-перитонеального бесплодия являются оперативные вмешательства на органах малого таза и вспомогательные репродуктивные технологии [7,11]. По данным многих авторов, результативность операций при трубно-перитонеальном бесплодии колеблется в широких пределах – от 10 до 80%. Даже при реабилитационной терапии в раннем послеоперационном периоде спайки возникают у 51% оперированных больных, что снижает эффективность операции в 2 раза [4,9,13]. По мнению Г.М. Савельевой, главным препятствием в восстановлении фертильности хирур-

гическим методом является послеоперационный рецидив спаечного процесса [9].

По мнению В.И. Кулакова, при лечении трубного бесплодия не следует ограничиваться только мероприятиями, направленными на восстановление проходимости труб, необходимо вначале устранить анатомические изменения, затем функциональные [4]. Вопрос, какому методу отдать предпочтение при лечении бесплодия, обусловленного непроходимостью маточных труб, до сих пор обсуждается отечественными и зарубежными авторами [1,5]. По данным Н.В. Яковлева, важным фактором повышения эффективности хирургического лечения данного контингента больных является строгий отбор пациенток для проведения оперативных вмешательств, а также выработка балльной системы оценки состояния маточных труб и сальпингоскопических показателей. Оценка дистального отдела маточной трубы менее 14 баллов, сальпингоскопические показатели менее 16 баллов и I-II степень тяжести спаечного процесса в полости малого таза являются благоприятными факторами для наступления маточной беременности после хирургического лечения пациенток с трубным бесплодием.

При выявлении тяжелой патологии маточных труб при эндоскопическом исследовании (отсутствии фимбрий, толстой стенке маточной трубы, атрофии складок эндосальпинкса, наличии внутриматочных спаек в маточной трубе) прогноз для проведения реконструктивно-пластических операций является неблагоприятным. В этом случае при желании пациентки более целесообразно проведение сальпингэктомии и направление ее на проведение вспомогательных репродуктивных технологий [6,13].

Согласно данным ряда авторов лапароскопия является одним из самых приемлемых методов при лечении трубно-перитонеального бесплодия. Эффективность этого метода достигает 35% и выше [14,15,17,18]. Nayak, Mahapatra, Ноу утверждают, что совместное применение лапароскопии и гистероскопии повышает эффективность данного метода до 43,5% наступления беременности за 24 мес. [19].

Литература:

1. Гаспарян С.А., Ионова Р.М., Попова О.С., Хрипунова А.А. Эндометриоз и фертильность. Ключевые моменты лечения.
2. Гончарова Н.Н., Адамян Л.В., Мартышкина Е.Ю. и др. Структура бесплодия в супружеской паре. Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. Матер. XXV Междунар. конгр. с курсом эндоскопии. М. 2012; 116 с.
3. Кулаков В.И. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике

Акушерство, гинекология и репродукция. 2015; 4: 66-72.

в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. Матер. XXV Междунар. конгр. с курсом эндоскопии. М. 2012; 116 с.

и лечению. М. 2005; 616 с.

4. Кулаков В.И. Новые технологии и научные приоритеты в акушерстве и гинекологии. Акушерство и гинекология. 2002; 5: 34-42.
5. Кулаков В.И. Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия (теоретические и практические подходы). М. 2000; 16-19.
6. Макаров И.О., Овсянникова Т.В., Шеманаева Т.В., Куликов И.А., Гуриев Т.Д. УЗ-диагностика при бесплодии. Акушерство, гинекология и репродукция. 2013; 2: 20-22.
7. Момот А.П., Молчанова И.В., Семенова Н.А., Томилина О.П., Елыкомов В.А., Борисова О.Г. Экономическая оценка эффективности применения низкомолекулярного гепарина и перемежающей пневматической компрессии у женщин в цикле экстракорпорального оплодотворения. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2013; 6 (3): 27-30.
8. Маргиани, Ф.А. Роль лапароскопии в диагностике и лечении некоторых форм

женского бесплодия. Вестник акуш. и гинекол. 2001; 1: 59-63.

9. Савельева Г.М., Федорова И.В. Лапароскопия в гинекологии. М. 2000.
10. Сухих Г.Т. Улучшение репродуктивного здоровья – стратегическая задача здравоохранения России. Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. Матер. XXV Междунар. конгр. с курсом эндоскопии. М. 2012; 2-12.
11. Ускова М.А. Рациональные подходы к лечению трубно-перитонеального бесплодия (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2009; 4: 24-27.
12. Хусаинова В.Х., Федорова Т.А., Волков Н.И. Диагностика, лечение и профилактика спаечного процесса в малом тазу у женщин с трубно-перитонеальной формой бесплодия. Гинекология. 2003; 5: 58 с.
13. Яковлева Н.В. Значение эндоскопических технологий в диагностике и выборе метода лечения пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием. Мать и дитя в Кузбассе. 2013; 2 (53): 31-37.
14. Fatnassi R., Kaabia O., Laadhari S., Briki R.,

Dimassi Z., Bibi M., Hidar S., Ben Regaya L., Khairi H. Interest of laparoscopy in infertile couple with normal hysterosalpingography. Gynecol Obstet Fertil. 2013; 264-266.

15. Göçmen A., Atak T. Diagnostic laparoscopy findings in unexplained infertility cases. Clin Exp Obstet Gynecol. 2012; 39 (4):452-453.
16. Hou H.Y., Chen Y.Q., Li T.C., Hu C.X., Chen X., Yang Z.H. The outcome of laparoscopy guided hysteroscopic tubal catheterization for infertility due to proximal tubal obstruction. J Minim Invasive Gynecol. 2013;16-19.
17. Ikechebelu JI. Experience with diagnostic laparoscopy for gynecological indications. Niger J Clin Pract. 2013; 16 (2): 155-158.
18. Lee H.J., Lee J.E., Ku S.Y., Kim S.H., Kim J.G., Moon S.Y., Choi Y.M. Natural conception rate following laparoscopic surgery in infertile women with endometriosis. Clin Exp Reprod Med. 2013; 40 (1): 29-32.
19. Nayak P.K., Mahapatra P.C., Mallick J., Swain S., Mitra S., Sahoo J. Role of diagnostic hystero-laparoscopy in the evaluation of infertility: A retrospective study of 300 patients. J Hum Reprod Sci. 2013; 6 (1): 32-4.

References:

1. Gasparjan S.A., Ionova R.M., Popova O.S., Hripunova A.A. Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction. 2015; 4: 66-72.
2. Goncharova N.N., Adamyan L.V., Martyshkina E.Yu. i dr. Structure of infertility in the couple. New technologies in the diagnosis and treatment of gynecological diseases. Mater. XXV Intern. Congreve. with the course of endoscopy [Struktura besplodiya v supruzheskoi pare. Novye tekhnologii v diagnostike i lechenii ginekologicheskikh zabolevanii. Mater. XXV Mezhdunar. kongr. s kursom endoskopii]. Moscow. 2012; 116 s.
3. Kulakov V.I. Sterile marriage. Current approaches to diagnosis and treatment [Besplodnyi brak. Sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu]. Moscow. 2005; 616 s.
4. Kulakov V.I. Akusherstvo i ginekologiya. 2002; 5: 34-42.
5. Kulakov V.I. in vitro fertilization and new directions in the treatment of male and female infertility (theoretical and practical approaches) [Ekstrakorporal'noe oplodotvorenie i ego novye napravleniya v lechenii zhenskogo i muzhskogo besplodiya (teoreticheskie i prakticheskie podkhody)]. Moscow. 2000; 16-19.
6. Makarov I.O., Ovsjannikova T.V., Shemanaeva

T.V., Kulikov I.A., Guriev T.D. Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction. 2013; 2: 20-22.

7. Momo A.P., Molchanova I.V., Semenova N.A., Tomilina O.P., Elykomov V.A., Borisova O.G. FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoeepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. 2013; 6 (3): 27-30.
8. Margiani, F.A. Vestnik akush. i ginek. 2001; 1: 59-63.
9. Savel'eva G.M., Fedorova I.V. Laparoscopy in Gynecology [Laparoskopiya v ginekologii]. Moscow. 2000.
10. Sukhikh G.T. Improving Reproductive Health - a strategic task of Health of Russia. New technologies in the diagnosis and treatment of gynecological diseases. Mater. XXV Intern. Congreve. with the course of endoscopy [Uluchshenie reproduktivnogo zdorov'ya – strategicheskaya zadacha zdnavookhraneniya Rossii. Novye tekhnologii v diagnostike i lechenii ginekologicheskikh zabolevanii. Mater. XXV Mezhdunar. kongr. s kursom endoskopii]. Moscow. 2012; 2-12.
11. Uskova M.A. Problemy reproduksii. 2009; 4: 24-27.
12. Khusainova V.Kh., Fedorova T.A., Volkov N.I.

Ginekologiya. 2003; 5: 58 s.

13. Yakovleva N.V. Mat' i ditya v Kuzbasse. 2013; 2 (53): 31-37.
14. Fatnassi R., Kaabia O., Laadhari S., Briki R., Dimassi Z., Bibi M., Hidar S., Ben Regaya L., Khairi H. Interest of laparoscopy in infertile couple with normal hysterosalpingography. Gynecol Obstet Fertil. 2013; 264-266.
15. Göçmen A., Atak T. Diagnostic laparoscopy findings in unexplained infertility cases. Clin Exp Obstet Gynecol. 2012; 39 (4):452-453.
16. Hou H.Y., Chen Y.Q., Li T.C., Hu C.X., Chen X., Yang Z.H. The outcome of laparoscopy guided hysteroscopic tubal catheterization for infertility due to proximal tubal obstruction. J Minim Invasive Gynecol. 2013;16-19.
17. Ikechebelu JI. Experience with diagnostic laparoscopy for gynecological indications. Niger J Clin Pract. 2013; 16 (2): 155-158.
18. Lee H.J., Lee J.E., Ku S.Y., Kim S.H., Kim J.G., Moon S.Y., Choi Y.M. Natural conception rate following laparoscopic surgery in infertile women with endometriosis. Clin Exp Reprod Med. 2013; 40 (1): 29-32.
19. Nayak P.K., Mahapatra P.C., Mallick J., Swain S., Mitra S., Sahoo J. Role of diagnostic hystero-laparoscopy in the evaluation of infertility: A retrospective study of 300 patients. J Hum Reprod Sci. 2013; 6 (1): 32-4.

Сведения об авторах:

Абашидзе Анна Аслановна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии, с курсом перинатологии РУДН. Адрес: ул. Миклухо-Маклая, д. 6, 117198, Москва, Россия. E-mail: anna_aslanovna@mail.ru

Аракелян Вероника Феликсовна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии, с курсом перинатологии РУДН. Адрес: ул. Миклухо-Маклая, д. 6, 117198, Москва, Россия.

About the authors:

Abashidze Anna Aslanovna – graduate department of obstetrics and gynecology with course of Perinatology People's Friendship University. Address: ul. Miklukho-Maklaya, d. 6, 117198, Russia. E-mail: anna_aslanovna@mail.ru.

Arakelyan Veronica Feliksovna – graduate department of obstetrics and gynecology with course of Perinatology RUDN. Address: ul. Miklukho-Maklaya, d. 6, 117198, Russia.

СТАНОВЛЕНИЕ МЕДИЦИНЫ В ЮЖНОЙ ПАЛЬМИРЕ

Линников С.В.

Одесский национальный медицинский университет, Украина

Резюме

В статье рассматривается история становления и развития медицины в Одессе за сто лет со дня основания.

Ключевые слова

Одесса, история медицины XIX в.

Статья поступила: 22.03.2016 г.; в доработанном виде: 26.05.2016 г.; принята к печати: 27.06.2016 г.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Для цитирования

Линников С.В. Становление медицины в Южной Пальмире. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 2: 80-83.

FORMATION OF MEDICINE IN SOUTH PALMYRA

Linnikov S.V.

Odessa National Medical University

Summary

The article discusses the history of formation and development of medicine in Odessa for hundred years since its foundation.

Key words

Odessa, history of medicine of XIX century.

Received: 22.03.2016; in the revised form: 26.05.2016; accepted: 27.06.2016.

Conflict of interests

The author declares no financial support or conflict of interest with respect to this publication.

For citation

Linnikov S.V. Formation of medicine in South Palmyra. Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya / Obstetrics, gynecology and reproduction. 2016; 2: 80-83 (in Russian).

Corresponding author

Address: Valichovsky per., 2, Odesa, Ukraine, 65026.

E-mail address: linnikovsyava@gmail.com (Linnikov S.V.).

*Есть город, который я вижу во сне...
В цветущих акациях город...*

С. Кирсанов

Сразу же оговоримся, что речь пойдет не о сирийском античном городе, а южном городе Российской империи – Одессе. Северной Пальмирой, начиная с царствования Екатерины II, называли столицу империи Санкт-Петербург. Саму Екатерину II, при которой продолжилось бурное, начатое Петром I, развитие столицы, стали называть Семирамидой Севера.

Так вот, Одесса на географической карте мира появилась почти через 100 лет после Санкт-Петербурга по велению и давшей ей имя Екатерины II в 1794 г. И те, кто дал Одессе аналогичное, но с определением «Южная» почетное прозвище-комплимент, проводили аналогию не с потерянной в сирийских песках Пальмирой (в переводе с арамейского – «Город пальм»), а с процветающим Санкт-Петербургом, подчеркивая значение Одессы как южного центра имперской внешней торговли.

Иными словами, если дословно переводить популярный титул Одессы, то означает он не что иное, как «южные ворота Российской империи». И все положительные аспекты этого прозвания (европейская архитектура, бурный экономический рост, положение международного культурного центра и т.п.) – всего лишь следствия этого уникального и очень выгодного статуса.

После победоносного штурма русскими войсками под командованием А. Суворова турецких крепостей Измаил на реке Дунай, а затем Хаджибей на Черном море и подписания мирного договора с Турцией территории от Буга до Днестра отошли во владение Российской империи. Генерал-губернатором новых земель был назначен фаворит Екатерины II граф Платон Зубов. Согласно его поручению адмиралом Иосифом де-Рибасом в 1794 г. по указу Екатерины II были основаны на месте крепости Хаджибей военная база и торговый порт Одесса. [3,6] Необходимо заметить, что к этому времени де-Рибас, бывший подданный Италии (испанец по национальности), уже перешел более 20 лет назад на русскую службу, участвовал во многих победоносных сражениях с турками и выполнил ряд деликатных поручений. Так, ему было поручено вернуть в Петербург из пансионата в Лейпциге 10-летнего мальчика Алексея Бобринского – внебрачного сына Екатерины II и Григория Орлова. Де-Рибас успешно выполнил поручение и, согласно распоряжению императрицы, был опекуном Алексея. В дальнейшем он участвовал в поисках княжны Таракановой [4].

На момент основания города в нем проживало около тысячи жителей: русских, греков, украинцев, евреев. При этом евреи составляли почти 30% населения, в основном переселенцы из Волыни, Подолии,

Литвы, и были наиболее организованной общиной. В первые же годы своего существования они начали создавать учреждения, необходимые для полноценной еврейской жизни: синагоги, Талмуд-Тора (школа для бедных еврейских детей), Хендеш – сочетание странноприимного дома и богадельни. Рассчитанный на шесть коек Хендеш стал основой будущей Еврейской больницы [2,4].

Правительство Екатерины II было крайне заинтересовано в быстрейшем заселении вновь присоединенного к империи Северного Причерноморья. В Петербурге зародилась идея переселить в эти края огромные массы евреев, издавна проживавших в Польше, и в результате ее разделов перешедших в российское подданство. На новых землях предоставлялись значительные льготы, в то время как на местах старого проживания евреи облагались повышенным налогом, так что новые российские подданные в больших количествах стали переселяться на юг. Этими факторами и объясняется быстрый рост еврейского населения нового черноморского порта [4,6].



Памятник Екатерине II.

В 1829 г., когда население Одессы составляло уже более 55 тыс., по инициативе правления еврейской общины был приобретен дом на теперешней Мясоедovской улице и открыта Еврейская больница на 60 коек.

Кстати, в правление входил прадед Леонида Пастернака – известного русского художника и отца будущего советского поэта и писателя, Нобелевского лауреата Бориса Пастернака. Леонид Осипович Пастернак родился в Одессе в 1862 г. Будучи уже зрелым художником (его картины приобретал П.М. Третьяков для своей галереи), он в 1889 г. переехал в Москву, где на следующий год после женитьбы родился его старший сын Борис [2,6].

Во второй половине XIX в. после завершения строительства нового корпуса в 1865 г. больница стала одним из самых солидных лечебных заведений Одессы. «Одесский Вестник» тогда писал: «В Одессе существует еврейская больница, обстановке и устройству которой позавидовал бы не только любой уездный город, но и, пожалуй, многие губернские. Больница содержится на специально еврейские суммы и предназначена для евреев, особенно того класса еврейского населения, который по религиозным причинам не пойдет в другую больницу, разве в самом крайнем случае. Тем не менее, больница принимает всех страждущих без различия вероисповедания и оказывает всему населению громадную услугу...». За перевязочные средства с некоторых больных, и то более имущих, взималось по 10-20 коп. Естественно, такая обширная деятельность требовала значительных денежных затрат. Бюджет больницы формировался за счет банковских процентов на неприкосновенный капитал в 52 тыс. рублей, сумм коробочного сбора (налог на кошерные мясные продукты), в меньшей степени – за счет городского дохода, оплаты за лечение и лекарства. В Еврейскую больницу шли и большие пожертвования.

Жизнь больницы была самым тесным образом связана со всеми перипетиями еврейской жизни Одессы. Когда город потряс погром 1905 г., огромный двор Еврейской больницы превратился в палаточный лагерь множества семей, чьи квартиры были уничтожены погромщиками. Тогда около 50 тыс. человек лишились крова и были выброшены на улицу. Пострадавшие получили здесь бесплатную медицинскую помощь и питание за счет средств специально сформированного одесской еврейской общиной Комитета помощи пострадавшим от погрома.

Нынешнее поколение одесситов и поныне знают и называют ее как Еврейская, несмотря на официальное название – ГКБ № 1.

Еще ранее распоряжением генерал-губернатора Новороссии и Бессарабии герцога Ришелье (правнучатого племянника легендарного кардинала Ришелье, впоследствии с переездом в родную Францию ставшим преемником знаменитого Талейрана, ее премьер-министром и министром иностранных дел правительства Людовика XVIII в 1815-1821 гг.) была построена в 1806 г. больница за городской бюджет на 50 пациентов: больных, рожениц – при населении Одессы около 15 тыс. К 1845 г. уже при генерал-губернаторе князе М.С. Воронцове, герое войны с Наполеоном и кавказских войн, больница значительно расширилась, число коек выросло до 850 при населении Одессы около 100 тыс [1].

В 1865 г. по инициативе тогдашнего попечителя Одесского и Киевского учебных округов великого хирурга Н.И. Пирогова одесский Ришельевский лицей был преобразован в Императорский Новороссийский университет с медицинским факультетом.

Диплом доктора медицины в дореволюционной Одессе считался надежным способом приобрести верный «кусочек хлеба с маслом» на всю оставшуюся жизнь – даже в государственных лечебницах начинающий врач получал зарплату не менее 125 рублей в месяц. Между тем средняя зарплата по Одессе 100 лет назад составляла около 45-50 рублей, а за 100 рублей можно было кататься по всей Европе в течение месяца. «Высшим пилотажем» среди желающих стать врачом считалось получение специальности на медицинском факультете Новороссийского университета – его преподаватели слыли лучшими в империи. Имена преподававших в университете Н.И. Пирогова, И.М. Сеченова, Н.Ф. Гамалеи, Н.В. Склифосовского, будущих Нобелевских лауреатов И.И. Мечникова, В.А. Хавкина и других были известны не только в России, но и в Европе. В отличие от остальных факультетов, где нужно было учиться всего 4 года, на «лекарском» факультете учились 5 лет. Интересно, что 100 лет назад коррупции в высшем образовании не существовало – преподавателям платили астрономические по тем временам зарплаты – от 150 рублей в месяц простым преподавателям до 300 – профессорам. Для большинства студентов учеба была платной, однако стоимость годичного обучения составляла всего 60 рублей. А особо талантливым студентам в университете платили стипендию – 500 рублей в год. К слову, на медицинский факультет Новороссийского университета, в отличие от остальных тогдашних вузов России, принимали иноверцев – иудеев и мусульман. Количество желающих поступить на медфак зашкаливало – до 6 претендентов на место, а каждый второй абитуриент был евреем.

Для тех, кому не повезло поступить на медицинский факультет университета, были открыты двери частных школ дантистов, повивальных школ 1-го и 2-го разрядов, повивально-фельдшерского училища. Профессии фельдшера, акушера и «повивальной бабки» тоже считались престижными – средний персонал получал от 60 рублей в месяц, а срок обучения составлял всего 1 год. Стать медсестрой можно было тогда почти бесплатно – 2-годичный курс обучения сестер милосердия стоил всего 10 рублей. Иногородним «девицам и вдовам» в придачу к лекциям предоставлялось жилье «в интернате».

В 1886 г. под руководством профессоров И.И. Мечникова и Н.Ф. Гамалея в Одессе открылась первая в Российской империи и вторая в мире бактериологическая станция. С молниеносной быстротой эта весть облетела все губернии страны. Еще бы: до сих пор бешенство считалось неизлечимым. А здесь, в Одессе, изготавливалась антирабическая вакцина, которая спасала людей от гибели. В том же году на станции были организованы курсы для санитарных и земских врачей по борьбе с холерой, брюшным тифом, сибирской язвой и другими инфекционными заболеваниями [5,6].

В 1903 г. в Одессе появилась первая в России станция скорой помощи – ее на свои деньги открыл «одесский» граф Михаил Толстой. Одесская скорая была оборудована по последнему слову техники – из Вены выписали специальные кареты, которые приезжали по вызову всего за 15-20 минут. Меценат Толстой тратил на финансирование скорой по 30 тыс. рублей ежегодно, однако ни копейки с больных не брал. Запрещалось брать подношения и медперсоналу одесской скорой помощи. В одесских газетах и справочниках столетней давности регулярно публиковались объявления: «Станция просит не утруждать врачей напрасным предложением гонорара, которого они ни в коем случае принять не могут. Санитары и кучера за принятие подачек увольняются немедленно со службы». Интересно, что век назад врачам одесской скорой запрещалось оказывать помощь пьяным.

В 1833 г. построена, а затем в 1840 г. расширена на берегу Куяльницкого лимана грязевая лечебница. В 1880 г. решением городской думы, выделившей 500 тыс. рублей, построен бальнео-грязевой Андреевский (Куяльницкий) курорт с чудодейственными лечебными грязями, морской рапой и минеральной водой, обладающими бесценными лечебными свойствами. По комфорту, оснащенностью и обслуживанию он не уступал известным европейским курортам [6].

Над Одессой тогда развивался флаг Российской империи. И солнце светило ярче, и люди были добрее и отзывчивее. Безусловно, всему в этом лучшем из миров есть начало и конец. Описываемая эпоха кончилась в 1917 г.



Станция скорой помощи, Валиховский пер.



Куяльницкий курорт.

Литература:

1. Алданов М. Дюк Эммануил Осипович де Ришелье. Очерк. Париж. 1929.
2. Лернер Й.И. Евреи в Новороссийском крае – исторические очерки. 1901; 51-58.

3. Маркевич А.И. Город Качибей или Гаджибей – предшественник Одессы. Записки Одесского общества истории и древностей. Одесса. 1894; XVII: 65-89.
4. Скальский А.А. Первое тридцатилетие истории города Одессы. Одесса. 1837; 45-68.

5. Первая всеобщая перепись населения Российской Империи 1897 г.
6. Фонды Одесского областного архива, Одесской национальной научной библиотеки им. М. Горького, еврейского музея города Одессы.

References:

1. Aldanov M. Duke Emmanuel de Richelieu. Study [Dyuk Emmanuil Osipovich de Rishel'e. Ocherk]. Paris. 1929.
2. Lerner I.I. Jewish in Novorossiyskiy region – Historical study (1901) [Evrei v Novorossiis-

- kom krae – istoricheskie ocherki]. 1901; 51-58.
3. Markevich A.I. City of Kachibey or Gadhibey – precursor of Odesa – Notes of Odesa society of history and antiquity [Gorod Kachibei ili Gadzhibei – predshestvennik Odessy. Zapiski Odesskogo obshchestva istorii i drevnostei]. Odessa. 1894; XVII: 65-89.

4. Skal'skii A.A. First thirty years of Odessa history [Pervoe tridsatiletie istorii goroda Odessy]. Odessa. 1837; 45-68.
5. First general census in Russian Empire, 1897.
6. Funds of Odessa regional archive, Library fund of Odessa national science library, Funds of Jewish museum of Odessa.

Сведения об авторе:

Линников Святослав Валериевич – ассистент кафедры социальной медицины, права и медицинского менеджмента Одесского национального медицинского университета. Адрес: Валиховский пер., д. 2., г. Одесса, Украина, 65026. Тел.: 38(093)9366050. E-mail: linnikovsyava@gmail.com.

About the author:

Linnikov Svyatoslav Valerievich – assistant of social medicine and medical management department, Odesa National Medical University. Address: Valichovsky per., 2. Odessa, Ukraine. 65026. Tel.: 38(093)9366050. E-mail: linnikovsyava@gmail.com.

АЛЕКСАНДР КУВЕЛЕР

Макацария Н.А.

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова»
Минздрава России, Москва



Резюме

В статье рассматриваются исторические аспекты жизни, врачебной и научной деятельности французского акушера XIX века Александра Кувелера.

Ключевые слова

История акушерства и гинекологии, Александр Кувелер, французский акушер, история акушерства XIX века.

Статья поступила: 23.03.2016 г.; в доработанном виде: 20.05.2016 г.; принята к печати: 17.06.2016 г.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Для цитирования

Макацария Н.А. Александр Кувелер. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 2: 84-85.

ALEXANDER KUEVELER

Makatsariya N.A.

First Moscow State Medical Sechenov University of the Ministry of Health Russian Federation

Summary

The article highlights historic aspects of medical and research work of the French obstetrician of the XIX century Alexandre Couvelaire.

Key words

History of Obstetrics and Gynecology, Alexandre Couvelaire, French Obstetrician, History of Obstetrics in XIX century.

Received: 23.03.2016; in the revised form: 20.05.2016; accepted: 17.06.2016.

Conflict of interests

The author declares no financial support or conflict of interest with respect to this publication.

For citation

Makatsariya N.A. Alexander Kuveller. Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction. 2016; 2: 84-85 (in Russian).

Corresponding author

Address: Trubetskaya str., 8, p. 2, Moscow, Russia, 119048.

E-mail address: makatsariya@gmail.com (Makatsariya N.A.).

*Когда-нибудь даже в Германии
будут говорить о "Maladie de Couvelaire"*

M. Lacomme

На восьмом месяце беременности у 26-летней первородящей пациентки с преэклампсией появились признаки ретроплацентарного кровоизлияния. Несмотря на произведенное вскрытие плодного пузыря, ее состояние ухудшалось. Шейка матки не размягчалась и не раскрывалась, появились признаки шока. Несмотря на то что плод, как известно, был мертвым, о чем можно было судить по отсутствию его сердцебиения, Александр Кувелер взялся произвести операцию кесарева сечения, чтобы остановить кровотечение. При операции он обнаружил полностью отслоившуюся плаценту, полость матки была наполнена кровью – не только поверхность матки, но и миометрий, и широкие связи, и придатки матки, казалось, полностью пропитаны кровью. Из-за этого Кувелер решил выполнить гистерэктомию и двустороннее удаление придатков матки. Пациентка поправилась. Впервые и точно описанная Кувелером маточно-плацентарная апоплексия впоследствии получила название «матки Кувелера». Фактически, это одни из первых и ярких описаний клиники острой формы синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови почти за полвека до его открытия.

В одной из своих работ на эту тему Кувелер ссылается на нескольких авторов, которые уже описывали субсерозные кровоизлияния в матку у пациенток с преждевременной отслойкой плаценты при кесаревом сечении или аутопсии. Катастрофические и обширные кровоизлияния в миометрий, яичники, широкие связки и брюшину, сопровождающие это осложнение, впервые были подробно описаны Кувелером в 1911 г.

Александр Кувелер родился во Франции в городе Бург в 1873 г. в профессорской семье. В начале его профессиональной деятельности на него повлияла работа Варньера, а в последствии Пинарда. Оба этих французских ученых оказали огромное влияние на чувствительную и восприимчивую натуру Кувелера.

От Варньера он научился доверять только научным методам и точности мысли в медицине, от Пинарда – не пренебрегать социальными и гуманитарными аспектами.

Всю свою профессиональную жизнь Кувелер провел в «Клинике Боделока», которую возглавил в 1901 г. В 1914 г. он был назначен профессором в парижском Университете, а чуть позже – президентом «Общества акушерства и гинекологии».

Александр Кувелер известен не только своими работами на тему отслойки плаценты. Совместно с Марселем Пинардом он организовал амбулаторию по лечению сифилиса у беременных женщин, а также специальное отделение для рожениц, больных туберкулезом. В 1913 г. Кувелер публикует прекрасно иллюстрированную работу по хирургическому акушерству «Introduction a la Chirurgie Uterine Obstetricale». Кувелер предлагал не только радикальное лечение в случае преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, но и был первым предложившим родоразрешать женщин с предлежанием плаценты путем операции кесарева сечения.

Во время Второй мировой войны, когда Германия оккупировала Францию, Кувелер, будучи патриотом, полностью изолировался от происходящего вокруг. После войны он был награжден орденом почетного легиона I степени. И после длительной болезни скончался 14 марта 1948 г. Во времена своей активной профессиональной деятельности он по праву считался одним из величайших французских акушеров своего времени, внесшим огромный вклад в мировое акушерство.

Рекомендации Кувелера занимали центральное место в акушерско-гинекологической практике на протяжении четырех десятилетий. В свете современных знаний о свертывающей системе крови, доступности крови для переливания, кровезаменителей и т.д. его методы в настоящее время кажутся излишне радикальными. Тем не менее, огромная заслуга Александра Кувелера – во множестве спасенных жизней женщин. В мире нет квалифицированного акушера-гинеколога, которому не известно имя Александра Кувелера.

Литература / References:

1. Lacomme M. Alexandre Couvelaire (1873-1948). *Gynec et Obst.* 1948; 47: 603-12.
2. Obstetric and Gynecologic Milestones. Harold Speert. The Parthenon publishing group. New York / London. 1996; 313-5.

Сведения об авторе:

Макацария Наталия Александровна – ассистент кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ имени И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, 119048, Россия. E-mail: makatsariya@gmail.com. Тел.: +7(495)7885840.

About the author:

Makatsariya Nataliya Aleksandrovna – Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of First Moscow State Medical Sechenov University. Address: Trubetskaya str., 8, p. 2, Moscow, 119048, Russia. E-mail: makatsariya@gmail.com. Tel.: +7(495)7885840.

ИСТОРИЯ АКУШЕРСКИХ ШИПЦОВ

Блбулян А.К.

Республиканский институт репродуктивного здоровья, перинатологии, акушерства и гинекологии,
Ереван, Армения

Резюме

Изобретение акушерских шипцов имело колоссальное значение для практического акушерства, однако изобретение Чемберленов долго держалось в тайне, в то время как другие шаг за шагом приближались к ним. Кроме практического, история с акушерскими шипцами таит в себе большой человеческий урок. Урок для поколений.

Ключевые слова

Акушерские шипцы, Чемберлен, Смелли.

Статья поступила: 24.03.2016 г.; в доработанном виде: 29.04.2016 г.; принята к печати: 15.06.2016 г.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Для цитирования

Блбулян А.К. История акушерских шипцов. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 2: 86-88.

HISTORY OF FORCEPS

Blbulyan A.K.

Republican Institute of Reproductive Health, Perinatology, Obstetrics and Gynecology, Yerevan, Armenia

Summary

The invention of forceps was of great importance for practical obstetrics, however, the invention Chamberlains was kept secret for a long time, while the others approached them step by step. In addition to practical importance, the story with forceps carries a great human lesson. A lesson for generations.

Key words

Obstetrical forceps, Chamberlen, Smellie.

Received: 24.03.2016; in the revised form: 29.04.2016; accepted: 15.06.2016.

Conflict of interests

The author declares no financial support or conflict of interest with respect to this publication.

For citation

Blbulyan A.K. History of forceps. Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction. 2016; 2: 86-88 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Markaryan, 6/2, Yerevan, Armenia, 0078

E-mail address: belbulyan@mail.ru (Blbulyan A.K.).

Человеческий интерес не знает границ – этим и определяется ход мировой цивилизации. И в каждом открытии присутствует высокий дух творчества и благородные порывы. Но иногда поступательный ход цивилизации замедляется из-за наличия элементов не столь благородных и не столь возвышенных. Таковым открытием в истории медицины явились акушерские щипцы. Судьба сложная, но поучительная.

Известно, что из всех биологических видов только человек нуждается в пособии в родах. Из-за прямохождения женский таз должен был выполнять две взаимоисключающие функции – опорную и детородную. Природа нашла гениальное решение за счет разнополостной конструкции женского таза. Теперь уже плоду необходимо было проделывать разнообразные движения по типу витиеватой спирали, именуемой биомеханизмом родов! Красиво, но не всегда безопасно! Одна только статистика средневековой материнской смертности бросает в дрожь. Даже скуповатая арифметика женского таза не спасала акушеров того времени от драматического сценария.

Однако любая инновация требует предварительной трансформации мышления, в данном случае – от непосредственного к опосредованному. Как результат – изобретение пинцета и зажима в хирургии, а в акушерстве – щипцов, которые кардинально изменили ход развития практической медицины.

Так уж получилось, что у истоков этих двух открытий стояли люди одной, но преследуемой веры.

Середина XVI века. Францию сотрясают страшные религиозные распри. Однако массовая резня гугенотов в ночь на 24 августа 1572 г., в так называемую Варфоломеевскую ночь, не имела аналогов. Десятки тысяч убитых за одну ночь. Франция за сутки превратилась в страну массовой эмиграции. 200 тысяч гугенотов покинули страну. Среди них и великий Амбруаз Паре, один из отцов современной медицины, изобретатель хирургических инструментов, личный врач французских королей. Другим, правда, не столь известным мучеником стал Уильям Чемберлен – отец семейства Чемберленов, будущих изобретателей акушерских щипцов.

Тайну своего детища эта семья умудрилась сохранить за семью замками в течение двухсот лет и пяти поколений. Искусство таинства, доведенное до гротеска! Очевидцы рассказывают, что только чемодан, где хранились щипцы, был богато инкрустирован драгоценными камнями и золотом. Несли его двое слуг. Главным условием было полное уединение с роженицей, которой завязывали глаза. Даже члены королевской семьи не имели права присутствовать на родах! Интересно, что спустя сто лет после Варфоломеевской ночи, один из отпрысков семьи Чемберленов – Хью, решил продать Франции семейное изобретение за 10 000 крон (большие по тем временам деньги). А для апробации была выбрана клиника

великого Морисо, который, как и его современники, не очень симпатизировал этой семье и дал им заведомо невыполнимую задачу. Пациентка 38 лет, карликового роста, с выраженной деформацией таза, поперечным положением плода, которая пребывала в родах уже шестые сутки... Чемберлен напрасно трудился, ему не удалось спасти ни мать, ни дитя. Говорят, Морисо выгнал его из своей клиники, обозвав жалким жуликом и плутом. Правда, через несколько дней, раздобрев, Морисо подарил ему свой трактат по акушерству... Уже в Англии Чемберлен перевел трактат на английский язык и многократно переиздавал, заработав на этом немалые деньги...

В 1720 г. фламандец Ян Пальфин впервые представил Королевской академии Франции свои щипцы, которые напоминали скорее две отдельные ручки с характерной изогнутостью головного конца. Однако они были не очень удобны и никто не решался их использовать в своей практике. Несмотря на все это, Королевская академия все же решила признать Яна Пальфина первооткрывателем акушерских щипцов.

Следующей вехой стал великий шотландец Уильям Смелли – Человек Ренессанса, практик, ученый, педагог и общественный деятель. Практически он «соединил ручки» Пальфина, в гениально простой английский замок. Великий Смелли служил бедным, хотя его ученики стали богатыми и преуспевающими людьми. Сам же умер в нищете. Такая же участь постигла Яна Пальфина.

Наконец, Андре Левре в Париже предложил придать щипцам еще одну, тазовую, кривизну для большей безопасности, что явилось практически последней инновацией, существенно улучшившей модель Пальфина-Смелли. Потом уже последовала лавина инноваций, и в конечном итоге было предложено около семисот разновидностей акушерских щипцов.

Увлечение щипцами, как это часто бывает, настолько заворожило акушеров, что в начале двадцатого века американец Де-Ли заговорил о профилактических щипцах с целью облегчения потуг.

Маятник науки так устроен – мы увлекаемся до тех пор, пока не дискредитируем метод. Акушерские щипцы ожидала такая же участь. Увлечение щипцами продолжалось до восьмидесятых годов двадцатого века. В девяностых уже маятник сместился к Кесареву сечению, как к наиболее щадящему методу родоразрешения. Доля влагалищного оперативного родоразрешения упала до 5%, из которых 4% приходилось на долю вакуум-экстракции и лишь 1% – акушерскими щипцами. Наконец, в XXI веке вновь взял верх здравый смысл – отход от кесарева сечения.

Не далек тот день, когда вновь заговорят о целесообразности применения акушерских щипцов. Поэтому сейчас уже предлагается в симуляционных центрах тренировать врачей по отработке навыков. Вот так судьба каждый раз испытывает нас.

Хочется еще раз подчеркнуть, что за каждым открытием в истории человечества стоят конкретные люди, судьбы, где переплетаются частное и общее, высокое и низкое, трагическое и возвышенное. Но время всех и вся расставляет по достойным им местам. А что же стало с щипцами Чемберленов? Их случайно нашли на чердаке заброшенного дома среди прочего барахла и мусора спустя 213 лет и передали на хранение в Королевское медицинское общество.

Кажется, драма этой семьи состояла в том, что они так и не поняли, как снисходителен был к ним Всевышний, одарив их озарением. Казалось бы, еще и мудрости им, и они навеки остались бы в анналах истории. Но, не хватило...

«Aliis lucens uxor» – «Светя другим, сгораю сам» – вот та самая мудрость, служить которой готовы были, есть и будут еще многие-многие поколения альтруистов и романтиков, адептов Асклепия.

Литература / References:

1. Bynum W., Porter R. William Hunter and the eighteenth – century medical world. Edinburgh. Cambridge University Press. 2002; 1-429.
2. Hibbard B. The Obstetrician's Armamentarium: Historic Obstetric Instruments and Their Inventors. 2000. Norman Obstetrics & Gynecology Series. № 4. Jeremy Norman Co: 1 edition.
3. Murphy D., Liebling R. Cohort study of maternal views on future mode of delivery following operative delivery I the second stage of labor. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2003; 188 (2): 542-548.
4. Rhodes P. A critical appraisal of the obstetric forceps. *BJOG*. 1958; 65 (3): 353-359.
5. A.J. Wrigley. The Forceps operation. *Lancet*. 1935; 2: 702-705.
6. Young R. Obstetrical forceps: History, Mystery and Morality. 2011.

Сведения об авторе:

Блбулян Армен Кимович – д.м.н., зам. директора по науке, Республиканский институт репродуктивного здоровья перинатологии, акушерства и гинекологии. Адрес: ул. Маркарян, 6/2, Ереван, Армения, 0078. Тел.: (+374)91423375. E-mail: belbulyan@mail.ru.

About the author:

Blbulyan Armen Kimovich – MD, Deputy Director for Science of Reproductive Institute of Reproductive Health, Perinatology, Obstetrics and Gynecology.