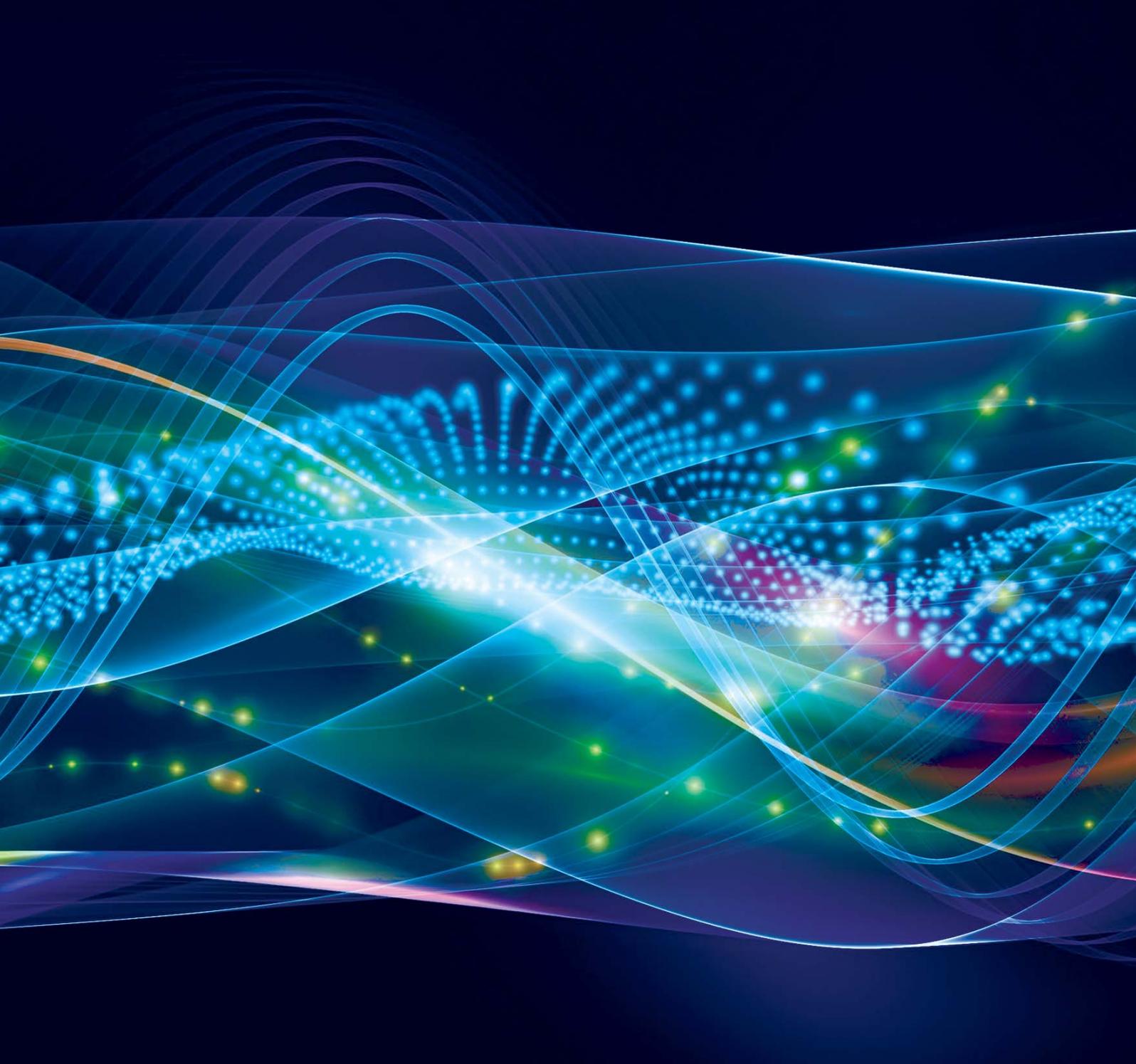


АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2016 • Том 10 • № 3



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2016 Vol. 10 No 3

www.gynecology.su

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор

А.Д. Макацария, член-корр. РАН, профессор, д.м.н.

Заместители главного редактора

В.О. Бицадзе (Москва), профессор, д.м.н.

И.А. Салов (Саратов), заслуженный врач РФ, профессор, д.м.н.

Члены РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА:

Р.А. Абрамян (Армения), член-корр. НАНРА, профессор, д.м.н.

Л.А. Агаркова (Томск), заслуженный врач РФ, профессор, д.м.н.

Э.К. Айламазян (Санкт-Петербург),

академик РАН, профессор

М.Д. Андреева (Краснодар), к.м.н.

А. Антсаклис (Греция), профессор

Л.А. Ашрафян (Москва), член-корр. РАН,

заслуженный врач РФ, профессор, д.м.н.

А.К. Блбулян (Армения), д.м.н.

Б. Брэннер (Израиль), профессор

А.И. Гус (Москва), профессор, д.м.н.

К. Дадак (Австрия), профессор

Ю.Э. Доброхотова (Москва), профессор, д.м.н.

З.М. Дубоссарская (Украина), профессор, д.м.н.

М.С. Зайнуллина (Санкт-Петербург), профессор, д.м.н.

А. Курьяк (Хорватия), профессор

С.А. Леваков (Москва), профессор, д.м.н.

В.И. Линников (Украина), профессор, д.м.н.

А.И. Мальшикина (Иваново), д.м.н.

Л.И. Мальцева (Казань), профессор

И.О. Маринкин (Новосибирск), профессор, д.м.н.

В.Н. Николенко (Москва), профессор, д.м.н.

И.В. Понкин (Москва), профессор, д.юр.н.

К.Н. Пурандарэ (Лондон), д.м.н., президент ФИГО

В.Н. Серов (Москва), академик РАН,

почетный академик АН БР, заслуженный деятель

науки РФ, профессор, д.м.н.

Л.Г. Сичинава (Москва), заслуженный врач РФ,

профессор, д.м.н.

А.Г. Солопова (Москва), профессор, д.м.н.

А.Т. Софаров (Узбекистан), профессор

М. Станович (Хорватия), профессор, д.м.н.

А.Н. Стрижаков (Москва), академик РАН

С.Н. Султанов (Узбекистан), профессор, д.м.н.

Ю.Ю. Табакман (Москва), профессор, д.м.н.

Т.Ф. Татарчук (Украина), член-корр. НАМН

Украины, профессор, д.м.н.

А.М. Торчинов (Москва), профессор, д.м.н.

Д.Ю. Унгиадзе (Грузия), профессор, д.м.н.

Д.Х. Хизроева (Москва), профессор, д.м.н.

А.Г. Хомосуридзе (Грузия), академик НАН Грузии

В.Б. Цхай (Красноярск), профессор, д.м.н.

Ф.А. Червенак (США), профессор

О.В. Шаропова (Москва), заслуженный врач РФ,

профессор, д.м.н.

Журнал включен в базу данных Российского индекса научного цитирования (РИНЦ); сведения о журнале публикуются на интернет-сайте Российской универсальной научной электронной библиотеки (РУНЭБ) www.elibrary.ru

Журнал реферируется Всероссийским институтом научной и технической информации Российской академии наук (ВИНИТИ РАН); сведения о журнале ежегодно публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals Directory»

Издатель: ООО «Ирбис»

Тел. (495) 649-5495

e-mail: info@irbis-1.ru

Адрес редакции: 125190, Москва,

Ленинградский проспект, д. 80, корп. 66

Специализированное рецензируемое издание

для специалистов здравоохранения

Тираж 10 000 экз.

Специализированный журнал для врачей «Акушерство, гинекология и репродукция»

Включен в перечень ведущих

рецензируемых журналов и изданий ВАК

2016 • Том 10 • № 3

Содержание:

Новости 3

Оригинальные статьи

Табакман Ю.Ю., Солопова А.Г., Биштани А.Х., Идрисова Л.Э.
Гиперплазия эндометрия: спорные вопросы патогенеза и терапии 5

Хромылев А.В., Макацария А.Д.
Противотромботическая терапия у родильниц с метаболическим синдромом после абдоминального родоразрешения 11

Дубоссарская З.М., Дука Ю.М.
Опыт ведения беременности при сенсibilизации к хорионическому гонадотропину человека 18

Архипкина Т.Л., Любимова Л.П.
Гипергомоцистеинемия, дисфункция эндотелия и их связи с половыми стероидами при синдроме поликистозных яичников 24

Медведева И.Н., Святченко К.С.
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты: свести риск к минимуму 29

Хромылев А.В., Макацария А.Д.
Структура генетических полиморфизмов у родильниц с метаболическим синдромом и осложненным течением беременности в анамнезе 35

Матыскина Н.В., Таранушенко Т.Е., Зыкова Л.Д.
Сифилитическая инфекция и плацентарная недостаточность 41

Бантьева М.Н.
Состояние проблемы аборт в России в динамике за 2008-2015 гг. 47

Клиническая лекция

Солопова А.Е., Чащин А.А., Солопова А.Г., Макацария А.Д.
Эпителиальный рак яичников. Клиническая лекция 53

Клинические случаи

Хасанов А.Г., Журавлев И.А., Бадретдинова Ф.Ф., Мамедова О.К.
Случай деструктивного аппендицита у беременной со сложной акушерской патологией 66

Стулёва Н.С.
Отсроченный случай тромбоза венозных синусов мозга после программы экстракорпорального оплодотворения у женщины с антифосфолипидным синдромом и гипергомоцистеинемией 70

Научные обзоры

Бицадзе В.О., Хамани Н.М., Макацария Н.А.
Место иммуномодуляторов в контроле ВПЧ-ассоциированных заболеваний: проблемы и перспективы 76

Кунешко Н.Ф.
Значение генетической и приобретенной форм тромбофилии в патогенезе задержки внутриутробного роста плода 86

Из истории

Макацария Н.А. Кристиан Герхард Леопольд 94

XI Всероссийский ежегодный конгресс специалистов перинатальной медицины 97

Руководитель проекта – Е.В. Дижевская

Шеф-редактор – Е.Н. Стойнова

Выпускающий редактор – Н.А. Рамос

Менеджер по рекламе – Ю.Д. Володина

Дизайнеры – Л.Л. Мухамедьярова, А.А. Семин

Корректор – Н.И. Кононова

Интернет версия – В.Н. Костров,

Т.А. Дорошенко

Журнал издается при научной поддержке

ГБОУ ВПО №1 МГМУ им. Сеченова Минздрава России.

Зарегистрирован в Государст-

венном Комитете РФ по печати

Свидетельство о регистрации

СМИ ПИ № ФС77-39270

Отсутствует плата за опубликование

рукописей аспирантов

Редакция не несет ответственности

за достоверность информации, опубликованной

в рекламных материалах.

Подписной индекс в каталоге

«Пресса России» – 42341

Информация о подписке:

тел. (495) 680-90-88, (495) 680-89-87,

e-mail: public@akc.ru

Данное издание, выполненное и опубликованное ООО «ИРБИС», содержит статьи, предназначенные для медицинских работников в России. Все права охраняются. Ни одна часть данной публикации не может быть воспроизведена, сохранена в поисковой системе или передана любым способом в любой форме (электронным, механическим, путем копирования, записи или иным способом) без предварительного письменного

разрешения ООО «ИРБИС» относительно преимущественных прав, только если это специально не разрешено законом.

ООО «ИРБИС» и редакция издания не имеют никакого отношения к упоминающимся торговым маркам, коммерческим продуктам и организациям, а также к включенной в данное издание рекламе. Использование зарегистрированных названий и торговых марок в данном издании не означает,

даже в отсутствие специального положения, что данные названия освобождены от подчинения соответствующим законам и правилам, в связи с чем доступны для всеобщего использования.

Ответственность за использование и дозирование препаратов, информация о которых приводится в данном издании, так же как и за интерпретацию опубликованных материалов, полностью лежит на практикующем враче.

ООО «ИРБИС» и редакция издания не могут нести какой-либо ответственности по возникающим вследствие этого заявлениям об ущербе или другим последствиям. Пожалуйста, информируйте ООО «ИРБИС» и редакцию издания о любых ошибках.

Приводящиеся в опубликованных в данном издании статьях суждения принадлежат авторам статей и не обязательно отражают мнение издателя.

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), prof., d.m.s.

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. Malyskina (Ivanovo), d.m.s.

I.O. Marinkin (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. Stanojevich (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.gynecology.su
10 000 copies ISSN 2313-7347

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

2016 • Vol. 10 • № 3

Contents:

News	3
Original articles	
Tabakman Yu.Yu., Solopova A.G., Bishtavi A.Kh., Idrisova L.E. <i>Endometrial hyperplasia: controversial issues of pathogenesis and therapy</i>	5
Khromylev A.V., Makatsariya A.D. <i>Antithrombotic therapy in patients with metabolic syndrome after abdominal delivery</i>	11
Dubossarskaya Z.M., Duka Y.M. <i>Role of gene polymorphisms in genesis of gestational complications at pregnant women with obesity</i>	18
Arkhykina T.L., Lyubimova L.P. <i>Hyperhomocysteinemia, endothelial dysfunction and their relation to sex steroids in polycystic ovary syndrome</i>	24
Medvedeva I.N., Svyatchenko K.S. <i>Abruptio placentae: to minimize the risk</i>	29
Khromylev A.V., Makatsariya A.D. <i>The structure of the genetic polymorphisms in patients with metabolic syndrome and a complicated pregnancy in history</i>	35
Matyskina N.V., Taranushenko T.E., Zykova L.D. <i>Syphilitic infection and placental insufficiency</i>	41
Bantyeva M.N. <i>The abortion problem situation in Russia in 2008-2015 years</i>	47
Clinical lecture	
Solopova A.E., Chashchin A.A., Solopova A.G., Makatsariya A.D. <i>Epithelial ovarian cancer. Clinical lecture</i>	53
Case study	
Khasanov A.G., Zhuravlev I.A., Badretdinova F.F., Mamedova D.C. <i>The case of destructive appendicitis pregnant with complicated obstetrical pathology</i>	66
Stuleva N.S. <i>Deferred medical case of thrombosis of venous sinuses in woman after IVF with antiphospholipid syndrom and hyperhomocysteinemia</i>	70
Review articles	
Bitsadze V.O., Khamani N.M., Makatsariya N.A. <i>Role of inosine pranobex in management of HPV-associated diseases: problems and prospective</i>	76
Kuneshko N.F. <i>The value of genetic and acquired thrombophilia in the pathogenesis of delay of intrauterine fetus growth</i>	86
From history	
Makatsariya N.A. <i>Christian Gerhard Leopold</i>	94
The 11th Annual Congress of Specialists in Perinatal Medicine	97

Project-manager – E.V. Digevskaaya
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 № ФС77-39270

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.

Подтверждена связь между гормональной контрацепцией и депрессией

Женщины, использующие гормональные методы контрацепции, подвержены повышенному риску развития депрессии, причем девочки-подростки оказались наиболее уязвимыми, о чем свидетельствуют результаты масштабного исследования.

Сотрудники Копенгагенского университета проанализировали медицинские данные более 1 млн женщин в возрасте 15-34 лет. В своем исследовании они использовали информацию, собранную в базе данных национальной системы здравоохранения за 2000-2013 г. Отобранные для наблюдения пациентки не

имели ранее диагностированных депрессивных расстройств, онкологических заболеваний, тромбоза вен и не проходили терапию бесплодия.

За время наблюдения женщины, использовавшие комбинированные гормональные контрацептивы, начинали прием препаратов для лечения депрессии на 23% чаще, чем пациентки, практиковавшие другие методы контрацепции. При этом наиболее высокий риск наблюдался среди подростков 15-19 лет: девочкам этого возраста, использовавшим гормональные пластыри, вагинальные кольца или внутри-

маточные системы, содержащие прогестин, в три раза чаще требовались рецептурные антидепрессанты, чем их сверстницам из контрольной группы. На фоне комбинированных контрацептивов риск начала лекарственной терапии депрессии повышался на 80%, по сравнению с контрольной группой.

Авторы работы заключили, что исходя из полученных ими данных, повышенный риск развития депрессии может рассматриваться как возможный побочный эффект гормональной контрацепции.

По материалам JAMA Psychiatry

Мультивитаминные комплексы оказались беременным не нужны

Прием мультивитаминных комплексов для беременных – пустая трата денег, – считают британские ученые. Они сообщают, что большинству будущих матерей такие витаминные добавки просто не нужны.

Исследователи говорят, что не нашли доказательств того, что мультивитаминные комплексы улучшают здоровье матери и ребенка, но советуют беременным женщинам в обязательном порядке принимать фолиевую кислоту и витамин D, а также придерживаться хорошо сбалансированной диеты.

По данным исследователей, есть четкие доказательства пользы фолиевой кислоты, прием которой всего 0,4 мг в день может защитить от развития аномалий плода, например дефекта нервной трубки. Прием 10 мг витамина D в день поможет развитию и сохранению здоровых костей у матери и ребенка.

Ученые предупреждают об угрозе чрезмерного приема витаминов. Вред плоду может нанести излишнее употребление витамина А.

По материалам Drug and Therapeutics Bulletin

Зачатие после менопаузы возможно, – говорят ученые

Греческим ученым удалось совершить настоящий прорыв. Они обратили менопаузу вспять. После определенных манипуляций у женщин начали вырабатываться яйцеклетки и началась менструация. И это через пять лет после прихода менопаузы.

Идея в том, чтобы использовать обогащенную тромбоцитами плазму, помогающую клеткам расти и стимулирующую регенерацию тканей. Оказалось, плазма способна обновить постаревшие яичники. Когда женщинам с менопаузой вводили обогащенную плазму, начиналась менструация. Это позволило медикам собрать и оплодотворить вырабатываемые яйцеклетки. Получается, теперь женщины имеют возможность зачать даже после прихода менопаузы. Это особенно актуально для тех, у кого менопауза пришла рано.

У методики есть еще один плюс. После того, как плазму ввели в матки шести женщин, до этого много раз сталкивавшихся с выкидышами и неудачными циклами ЭКО, тем женщинам удалось зачать. Сейчас они на втором триместре беременности.

По материалам The Daily Mail

Метформин может предотвратить преждевременные роды

Средство против диабета 2-го типа – метформин – может предотвратить преждевременные роды, по крайней мере, в некоторых случаях. Данные выводы были сделаны на примере грызунов, предрасположенных к преждевременным родам. Средство влияет на децидуальную оболочку – толстую мембрану, выстилающую матку и поддерживающую рост плода.

Препарат восстанавливает нормальную работу оболочки, что способствует вынашиванию плода полный срок. На самом деле, схожие результаты получались при использовании ресвератрола – антиоксиданта из красного винограда. Также ранее было установлено, что рапамицин – агент, подавляющий имму-

нитет, неплохо боролся с преждевременными родами. Но он может быть небезвреден. Метформин безопаснее, а действует по тому же молекулярному пути.

Кстати, не так давно исследователи из Университета Пенсильвании испытали метформин в качестве препарата против рака груди. Они изучили истории болезни 1215 пациентов, которым был поставлен диагноз «рак молочной железы» и проведено хирургическое лечение в период с 1997 по 2013 г. Из всех больных 97 человек принимали метформин перед тем, как у них обнаружили онкологическое заболевание, и 97 пациентов начали использовать препарат после этого. Метформин, как из-

вестно, применяется для лечения сахарного диабета 2-го типа. Исследование показало: пациенты, которые принимали метформин до того, как узнали о раке, умирали более чем в 2 раза чаще, чем люди, никогда не использовавшие это лекарство.

Оказывается, препарат может спровоцировать развитие наиболее агрессивных форм рака. Однако пациенты, которые начали принимать метформин после постановки диагноза «рак молочной железы», умирали на 50% реже, чем те, кто этого не делал. Так, видимо, многое зависит от факторов, вызвавших заболевание.

По материалам The Tribune India

Выяснена причина обильных менструаций

Обильные менструации, во время которых женщина теряет более 80 мл крови, случаются хотя бы раз в жизни примерно у трети женщин. Причина этого до последнего времени была неясна: обильные менструации связывали и с анатомическими особенностями и с некоторыми патологическими состояниями.

Однако ученые из Университета Эдинбурга нашли, возможно, настоящую причину этого явления. Они объяснили, что эндометриоз или фиброма действительно могут вызвать обильные кровотечения при менструации, но нередко такие кровотечения связаны с изменением концентрации белка HIF1.

Он активирует другие гены в условиях падения уровня кислорода. Такое состояние нередко возникает в матке во время менструации. HIF1 участвует в восстановлении целостности выстилки кишечника, а также матки.

Исследователи взяли образцы клеток восьми женщин, четыре из которых страдали обильными менструальными кровотечениями. Они обнаружили, что незадолго до начала менструации в матке начинал экспрессироваться HIF1, однако у тех, у кого выделения были обильными, его концентрация была существенно ниже.

Авторы во главе с Джеки Мейбин провели эксперимент на мышах, у ко-

торых с помощью инъекций гормонов стимулировали менструальный цикл, напоминая человеческий. Оказалось, что у животных, лишенных способности продуцировать HIF1, восстановления выстилки матки не происходило ни через 16, ни через 24 ч, как у здоровых животных.

Это указывает на то, что экспрессия этого белка действительно важна для восстановления выстилки матки и предотвращения больших кровопотерь при менструации. Возможно, что решением проблемы с обильными кровотечениями может стать стимуляция продукции этого белка.

По материалам Medportal.ru

Необходимость ежегодного гинекологического осмотра поставлена под сомнение

Специалисты из США пришли к выводу, что для небеременных женщин, не предъявляющих какие-либо жалобы, ежегодный гинекологический осмотр не является обязательным. При этом они должны проходить скрининг на рак шейки матки: женщинам в возрасте от 21 до 29 лет скрининговый тест назначается каждые три года, а женщинам от 30 до 65 лет – каждые пять лет. Женщины, ведущие половую жизнь, также должны регулярно сдавать анализы на хламидиоз и гонорею.

Специально созданная комиссия пришла к выводу, что в настоящее время отсутствуют какие-либо исследования, подтверждающие тот факт, что регулярные осмотры помогают предотвратить развитие тех или иных гинекологических заболеваний или же снизить вероятность преждевременной смерти. Именно по этой причине в последнее время отказались от проведения ряда анализов, которые ранее входили в список ежегодных.

Американская коллегия акушеров и гинекологов считает же такие осмотры необходимыми. По мнению специалистов, такой осмотр позволяет установить контакт между врачом и пациенткой. Сами же женщины нередко испытывают дискомфорт во время посещения гинеколога, а Американская коллегия терапевтов в 2014 г. заявила о том, что ежегодные гинекологические осмотры стоит отменить из-за их малой эффективности.

По материалам Medportal.ru

Утренняя тошнота во время беременности уменьшает риск выкидыша?

От 50 до 80% беременных женщин жалуются на тошноту или рвоту в первом триместре. Это состояние часто называют утренним недомоганием, хотя оно может начаться в любое время суток. В новом исследовании приняли участие 797 женщин с одним или двумя выкидышами в прошлом.

Участницы вели дневник своих симптомов. Исследователи обнаружили, что тошнота и рвота снижали риск выкидышей на 50-75%. Эксперты полагают: вероятно, из-за тошноты женщины едят меньше. Это защищает плод от воздействия токсинов, снижает уровень инсулина и стимулирует рост плаценты.

Также исследователи из Университета Огайо и Национальных институтов здравоохранения США пришли к выводу о том, что риск выкидыша повышает кофеин. Если женщина и ее партнер перед зачатием ежедневно выпивали две чашки кофе и более, вероятность потери ребенка существенно увеличивалась.

По материалам Prothom Alo

Аспирин повышает вероятность рождения мальчика

В новом исследовании приняли участие 1228 женщин, у которых ранее были выкидыши. Участницы пытались забеременеть. Ученые попросили женщин перед сексом принимать низкие дозы аспирина или плацебо (фолиевую кислоту).

По данным предыдущих исследований, выкидыши связаны с высоким

уровнем воспаления в утробе матери. Предположительно, иммунная система считает развивающийся эмбрион инородным телом и атакует его. Воспаление уменьшает шансы на рождение мальчика, так как эмбрионы мужского пола считаются более уязвимыми.

Новое исследование показало: у женщин, принимавших аспирин перед сек-

сом, мальчики рождались чаще по сравнению с участницами, получавшими плацебо (31% против 23%). Так, аспирин увеличивал вероятность рождения мальчика почти на треть. Также ученые заметили, что у представительниц прекрасного пола, принимавших аспирин, снизился уровень воспаления.

По материалам The Daily Mail

ГИПЕРПЛАЗИЯ ЭНДОМЕТРИЯ: СПОРНЫЕ ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА И ТЕРАПИИ

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

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

² ФГБОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России

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

Резюме

Представление о роли гиперэстрогении в патогенезе гиперплазии эндометрия (Э) можно считать обоснованным только в отношении простой гиперплазии (ПГЭ). При сложной гиперплазии (СГЭ) и атипической гиперплазии (АГЭ) избыточная пролиферация возникает только в железах эндометрия, не диффузно, а в виде очагов. Вне этих очагов в Э нередко отмечаются признаки атрофии, что отражает состояние гипозэстрогении. Цель – обосновать дифференцированный подход к тактике ведения больных с ГЭ. Материалы и методы. Изучены патологические изменения Э, прилегающего к очагам АГЭ, у 274 больных. Результаты. Строение Э вне очагов СГЭ и АГЭ представляет широкий спектр патологических изменений – ПГЭ, пролиферативный и секреторный эндометрий, полипы, атрофический Э, что не подтверждает ведущей роли гиперэстрогении в патогенезе СГЭ и АГЭ. Заключение. ПГЭ, являясь следствием дисбаланса эстрогенов и прогестерона, подлежит циклической гормонотерапии прогестинами с целью профилактики ациклических кровотечений. В случае отсутствия аномальных маточных кровотечений после выскабливания матки при ПГЭ и СГЭ без атипии допустимо только наблюдение с регулярным контролем. При АГЭ показано хирургическое лечение.

Ключевые слова

Гиперплазия эндометрия, патогенез, тактика лечения.

Статья поступила: 21.07.2016 г.; в доработанном виде: 24.08.2016 г.; принята к печати: 12.09.2016 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. Гиперплазия эндометрия: спорные вопросы патогенеза и терапии. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 3: 5-10.

ENDOMETRIAL HYPERPLASIA: CONTROVERSIAL ISSUES OF PATHOGENESIS AND THERAPY

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

¹ Cancer clinical dispensary №1 Department of Health of Moscow

² FSBEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia

³ FSBEI HE A.I. Yevdokimov MSMSU MOH Russia

Summary

Traditional attitude towards the role of hyperestrogenia in endometrial hyperplasia pathogenesis can be considered cogent only in case of simple endometrial hyperplasia (SEH). In case of complex endometrial hyperplasia (CEH) and atypical endometrial hyperplasia (AEH) excessive proliferation occurs only in endometrial glands not diffusely but as pockets. The signs of atrophy are often registered outside these pockets that reflects the state of hypoestrogens. The aim. To justify a differentiated approach to treatment tactics of patients with EH. Material. Pathological changes adjacent to the lesions AEH in 274 patients have been studied. Results. The structure of the endometrium outside the foci of the CEH and the AEH represents a wide spectrum of pathological changes – SEH, proliferative and secretory endometrium, polyps, atrophic endometrium, that's not confirms the role of hyperestrogenic in the pathogenesis of the CEH and AEH. Conclusion. SEH, as a result of imbalance of estrogen and progesterone, is subject to cyclic hormone therapy with progestin for the prevention of acyclic bleeding. In the case of the absence of abnormal uterine bleeding after uterine curettage under SEH and CEH without atypia valid only observation with regular control. At AEH surgical treatment is required.

Key words

Endometrial hyperplasia, pathogenesis, treatment strategy.

Received: 21.07.2016; **in the revised form:** 24.08.2016; **accepted:** 12.09.2016.

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 hyperplasia: controversial issues of pathogenesis and therapy. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2016; 3: 5-10 (in Russian).

Corresponding author

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

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

Введение

Первичный диагноз гиперплазии эндометрия устанавливается, как правило, при исследовании по поводу аномальных маточных кровотечений (АМК), причины которых могут быть разнообразными: нарушение функции яичников, воспалительный процесс, полип эндометрия (Э), рак эндометрия (РЭ), эндометриоз, миома матки, нарушение свертывающей системы крови. Если установлен диагноз гиперплазии эндометрия (ГЭ), то основным видом лечения является гормонотерапия (ГТ).

Особенностью лечения больных с установленным диагнозом ГЭ является то, что не все эти женщины остаются «носителями» данного заболевания после установления диагноза. У многих из них после диагностического выскабливания в матке не остается морфологического субстрата ГЭ. Это зависит от того, насколько тщательным было произведенное выскабливание.

Исходя из существующих представлений о роли гиперэстрогении в патогенезе гиперплазии эндометрия, назначаемое после установления диагноза гормональное лечение имеет общую направленность – это уменьшение эстрогенной стимуляции эндометрия. Для достижения этой цели применяются, как правило, прогестины, назначаемые либо в виде

системного лечения (перорально или парентерально), либо в виде местного воздействия непосредственно на эндометрий (внутриматочные левоноргестрелсодержащие средства). Имеются данные о назначении аналогов гонадотропного рилизинг-гормона.

Гормонотерапия гиперплазии эндометрия рассматривается не только как симптоматическая терапия при АМК, но и как эффективная мера профилактики РЭ. Между тем, анализ результатов многолетних наблюдений за больными с ГЭ, по данным литературы [5,6,7,9], позволяет сделать вывод о том, что при простой гиперплазии эндометрия (ПГЭ) и сложной гиперплазии эндометрия (СГЭ) без атипии риск развития РЭ невысокий, лишь незначительно выше, чем в популяции (см. табл. 1).

При клинико-патологическом и гистологическом изучении так называемого «малого рака» эндометрия, когда опухоль имеет не более 10 мм в диаметре, было установлено, что средний возраст 131 больной с малым раком Э был на 5 лет меньше, чем в контрольной группе, где опухоль была больше 10 мм, бессимптомное течение малого рака отмечено у 20% больных, тогда как в контрольной группе – только у 5%. В 40% малый рак сочетался с ГЭ, в 60% не отмечено ассоциации с ГЭ ни по данным морфологического

Строение эндометрия прилежащего к очагам СГЭ и АГЭ	Количество больных	
	СГЭ	АГЭ
Простая гиперплазия эндометрия	39 23±3%; ДИ 17-30%	10 20±5%; ДИ 9-30%
Эндометрий пролиферативного типа	32 19±3%; ДИ 13-25%	5 10±4%; ДИ 2-8%
Эндометрий с секреторными изменениями	11 7±2%; ДИ 3-10%	2 4±3%; ДИ -1-9%
Полипы и полиповидные структуры	56 33±4; ДИ 26-40%	22 43±7%; ДИ 29-56%
Эндометрий переходного типа и атрофичный	29 17±3%; ДИ 12-23%	12 23±6%; ДИ 12-35%

Таблица 1. Гистологическая характеристика эндометрия, на фоне которого возникли очаги сложной и атипической гиперплазии эндометрия.

Примечание. СГЭ – сложная гиперплазия эндометрия; АГЭ – атипическая гиперплазия эндометрия.

исследования, ни по анамнестическим данным. С учетом полученных результатов авторы данного исследования полагают, что нет основания считать лечение ГЭ главным направлением в профилактике РЭ [4].

Эффективность использования различных видов гормонотерапии не исключает достаточно высокую частоту рецидивирования ГЭ после отмены лечения, которая объективно возрастает по мере увеличения длительности наблюдения. В течение первых нескольких лет после окончания терапии частота рецидивов ГЭ составляет примерно 20%, через 5 лет она достигает 40%, независимо от вида ранее использованного препарата и его дозы [1,2,3,8]. По данным Ciccone M. и соавт. (2014) через два года после системного лечения прогестинами неатипическая гиперплазия редко прогрессирует в рак, но в 11,8% прогрессирует в атипическую гиперплазию, атипическая гиперплазия в 8,9% прогрессирует в рак эндометрия, независимо от проведенного лечения. Таким образом, у одной части больных с установленным диагнозом ГЭ гормонотерапия оказывается направленной на лечение несуществующего патологического процесса, а у другой части – вызывает кратковременный клинический эффект, но не гарантирует длительного излечения. У женщин с АМК репродуктивного и перименопаузального возраста клинический эффект выражается в прекращении или уменьшении кровотечений, восстановлении менструального ритма. Но курсы ГТ, как правило, не превышают 6 мес. по ряду известных причин (побочное действие, стоимость препаратов). После отмены лечения те причины, которые привели к возникновению ГЭ, остаются. У части больных возникает рецидив заболевания, а у части – не возникает. Причем длительный безрецидивный период возможен как после ГТ, так и без таковой. С учетом вышесказанного считаем необходимым изложить новую концепцию (взгляд) на роль ГТ при ГЭ. Лечение должно быть направлено на прекращение АМК, минимально необходимым по

длительности, дозировке и схеме введения препаратов. Последнее подразумевает не постоянный режим прогестинотерапии с целью подавления избыточного эстрогенного влияния, а прерывистый, который по своей сути является не антиэстрогенным, а формой заместительной прогестинотерапии ввиду недостатка эндогенного прогестерона. При этом неотъемлемым условием является регулярный контроль за состоянием эндометрия для того, чтобы своевременно обнаружить рецидив или прогрессирование гиперпластического процесса. Наиболее приемлемыми методами такого контроля являются ультразвуковое исследование и амбулаторная биопсия эндометрия.

С целью обоснования предложенной концепции, помимо обзора данных литературы, мы провели собственные исследования.

Материалы и методы

На материале 274 наблюдений изучены результаты консультативного пересмотра гистологических препаратов больных, направленных на консультацию в поликлинику Онкологического клинического диспансера №1 ДЗ Москвы (ОКД №1) с диагнозом «атипическая гиперплазия эндометрия» (АГЭ). На данной группе больных изучены патологические изменения эндометрия, которые явились фоном для возникновения очаговых форм гиперплазии – сложной неатипической и сложной атипической гиперплазии эндометрия (СГЭ и АГЭ).

Распределение больных по возрасту было следующим:

- 5-50 лет – 153 (56±3%) больных;
- 51-55 лет – 57 (21±3%);
- 56-60 лет – 31 (11±2 %);
- 61-65 лет – 11 (4±1 %);
- 66 лет и старше – 22 (8±1 %) больных.

Показания для проведения диагностического выскабливания у этих больных были следующими:

аномальные маточные кровотечения – у 175 из 274 (63±3%) больных; патологические изменения эндометрия по данным УЗИ – у 32 (12±2%) больных; выяснение состояния эндометрия у больных с другими заболеваниями (полипы шейки матки и цервикального канала, кисты яичников, миома матки, эндометриоз) – у 11 (4±1%).

В результате комиссионного пересмотра гистологических препаратов в патоморфологической лаборатории ОКД №1 у больных были диагностированы и оценены с учетом классификации гиперплазии эндометрия ВОЗ (1994) следующие изменения: атипическая гиперплазия эндометрия – у 51 из 274 (23%) больных; сложная гиперплазия эндометрия – у 167 из 274 (60%) больных. У остальных больных определялись: простая (железистая) гиперплазия эндометрия, эндометрий переходного типа, эндометрий фазы пролиферации, полиповидные и неклассифицируемые изменения эндометрия. Мы изучили характер патологических изменений эндометрия, непосредственно прилежащего к очагам СГЭ и АГЭ, то есть того фона, на котором возникли СГЭ и АГЭ. Оказалось, что из 167 больных фоном для возникновения очагов сложной гиперплазии эндометрия у 39 (23±3%) больных была простая гиперплазия эндометрия, у 32 (19±3%) – эндометрий пролиферативного типа, у 11 (7±2%) – эндометрий с секреторными изменениями, у 56 (33±4%) – полипы или полиповидные фрагменты эндометрия, у 29 (17±3%) – эндометрий переходного типа или атрофический эндометрий. Из 51 больной

фоном для возникновения очагов атипической гиперплазии эндометрия у 10 (20±5%) больных была простая гиперплазия эндометрия, у 5 (10±4%) – эндометрий пролиферативного типа, у 2 (4±3%) – эндометрий с секреторными изменениями, у 22 (43±7%) – полипы или полиповидные фрагменты эндометрия, у 12 (23±6%) – эндометрий переходного типа или атрофический эндометрий. Полученные результаты представлены в таблице и на графике. Очаги СГЭ и АГЭ, чаще в виде микрофокусов, определялись на фоне различных состояний эндометрия, не связанных между собой патогенетически. Понятно, что клиническая симптоматика в виде АМК или патологическая картина при УЗИ были вызваны именно этими фоновыми процессами, а не микроочагами СГЭ и АГЭ. Исходя из этого, есть основания полагать, что обнаружение СГЭ и АГЭ явилось находкой.

Обращает на себя внимание тот факт, что у 167 из 218 больных морфологический диагноз после консультативного пересмотра стеклов-препаратов с первичным диагнозом АГЭ был изменен на диагноз СГЭ. Это объясняется в значительной степени тем, что многие морфологи до настоящего времени все степени аденоматозных изменений классифицируют как АГЭ – слабую или умеренную, если нет явных признаков клеточной атипии, и тяжелую, если имеются убедительные признаки структурной атипии желез и клеточной атипии эндометриального эпителия.

Распространенное представление о закономерном прогрессировании простой ГЭ в СГЭ, далее – в АГЭ и

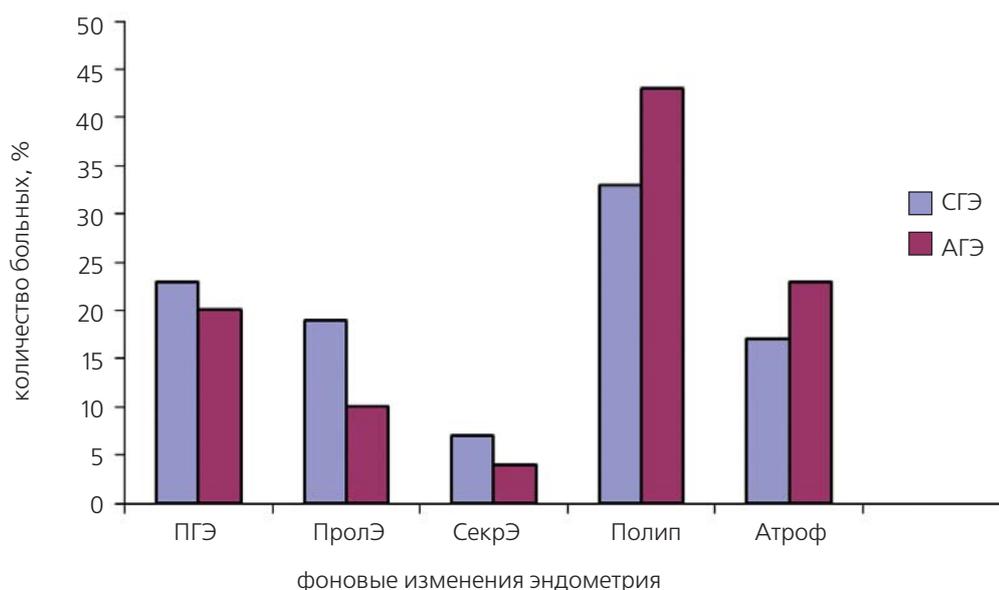


Рисунок 1. Гистологическая характеристика эндометрия, на фоне которого возникли очаги сложной (СГЭ) и атипической гиперплазии эндометрия (АГЭ).

Примечание. ПГЭ – простая гиперплазия эндометрия; ПролЭ – пролиферативный эндометрий; СекрЭ – секреторный эндометрий; Полип – полипы; Атроф – атрофический эндометрий.

РЭ, не является убедительным. Простая ГЭ, представляющая диффузные пролиферативные изменения в железах и строме эндометрия, тесно связана с эстрогенной стимуляцией, не сбалансированной прогестероном. В то время как СГЭ и АГЭ возникают первоначально в виде микрофокусов и на фоне ПГЭ, и на фоне полипа, и просто атрофичного эндометрия. При этом какая-либо существенная роль гиперэстрогении как патогенетического фактора этих изменений совершенно не очевидна. Это, как полагают, моноклональные пролиферативные изменения эндометриальных желез, возникающие под влиянием отличных от эстрогенов стимулирующих факторов.

В то же время между АГЭ и РЭ несомненно имеется четкая патогенетическая связь. Однако дифференциальная диагностика СГЭ без атипии и АГЭ является трудной задачей, обусловленной сложностью оценки выраженности клеточной атипии в гистологических препаратах, зависящей в значительной степени от техники приготовления гистологических срезов на микротоме, а также от механической деформации тканей при выскабливании и процессов деструкции в них, которые и приводят к появлению АМК. Более чем у 1/3 больных, которым ДВ произведено по поводу АМК, в материале соскоба имелись выраженные признаки распада ткани, что делало невозможным установление гистологического диагноза.

Таким образом, очаги СГЭ и АГЭ обнаруживаются, как правило, на фоне различных физиологических и доброкачественных патологических изменений эндометрия (простая ГЭ, полипы, кистозная атрофия и пр.). Четкой патогенетической связи при этом не отмечается. Клиническая симптоматика (АМК) при наличии СГЭ и АГЭ в виде микрофокусов на фоне других патологических изменений эндометрия обусловлена, очевидно, не СГЭ и АГЭ, а фоновыми процессами. Тем не менее возникновение АМК или обнаружение патологического изображения эндометрия при УЗИ обязывает произвести морфологическое исследование эндометрия. У большинства больных при этом выявляются доброкачественные изменения эндометрия, которые требуют специального лечения или только наблюдения. Но вероятность сосуществоющего этим изменениям и не выявленного РЭ при этом существенна, особенно у больных старше 55 лет. Микроскопически малые очаги СГЭ, АГЭ и РЭ могут быть полностью удалены в процессе выскабливания матки. Поэтому при высоком риске радикального хирургического вмешательства в объеме пангистерэктомии, может быть целесообразным проведение контрольного исследования (ДВ под контролем гистероскопии) с целью воздержаться от операции при АГЭЖ и даже РЭ, если при проведенном контрольном обследовании доказано их полное удаление. Представляется, что проведение антиэстрогенной терапии прогестинами у таких больных не оправдано. В тех случаях, когда фоновым процессом являлась простая ГЭ на фоне дисфункции яичников в детород-

ном или перименопаузальном возрасте, целесообразно назначение прогестиннов в циклическом режиме с целью стимуляции менструальноподобной реакции и профилактики кровотечения. В таком режиме прогестинотерапия является, по сути, не антиэстрогенной, а заместительной при дефиците естественной продукции прогестерона.

Заключение

Резюмируя данные литературы и результаты собственных наблюдений, можно высказать некоторые суждения о патогенезе и тактике ведения различных форм гиперплазии эндометрия. Простая ГЭ, по определению, первоначально является диффузным процессом с выраженными признаками пролиферации в железах и строме, тогда как СГЭ и АГЭ изначально возникают как микрофокусы. Можно предположить, что не они являются причиной АМК и выявляются случайно на фоне ПГЭ, пролиферативного, секреторного эндометрия, полипоза, деструктивных изменений атрофичного эндометрия. Простая ГЭ, являясь следствием дисбаланса эстрогенов и прогестерона, подлежит заместительной циклической терапии прогестинами, если она сопровождается ациклическими кровотечениями. В то же время вполне допустимо только наблюдение, если после установления диагноза маточные кровотечения не возобновляются, так как у многих больных патологический процесс (ПГЭ, СГЭ без атипии эпителия) не рецидивирует и без лечения. При этом необходим динамический контроль за состоянием эндометрия (УЗИ, биопсия эндометрия). При АГЭ показано хирургическое лечение, так как у значительного числа больных высока вероятность сосуществования АГЭ и РЭ, не выявленного при первоначальном исследовании. В то же время необходимо учитывать, что у каждой второй больной с предоперационным диагнозом АГЭ в удаленной матке не обнаруживают ни РЭ, ни АГЭ, при том, что эти больные не получали ГТ. Это может быть поводом для рассуждения об эффективности гормонального лечения АГЭ. Не вызывает сомнения, что если бы гормонотерапия проводилась в промежуток времени от момента установления диагноза АГЭ до проведения операции, то отсутствие АГЭ в операционном препарате, скорее всего, было бы истолковано как проявление эффекта гормонотерапии.

Высокая вероятность полного удаления очага АГЭ при ДВ предоставляет возможность выбора между радикальным хирургическим вмешательством и консервативной тактикой ведения больных. Но это будет отступлением от основного правила, которое требует тщательного обоснования. В первую очередь это относится к женщинам детородного возраста, категорически настроенным на осуществление детородной функции. Другая категория больных – это женщины, имеющие высокий риск операционных осложнений из-за сопутствующих заболеваний или преклонного возраста. Однако при выборе консерва-

тивной тактики следует, прежде всего, убедиться в отсутствии «пропущенного» рака эндометрия. Для этого необходимо произвести контрольное исследование с применением гистероскопии. Наиболее благоприятным результатом такого вмешательства является отсутствие и РЭ, и АГЭ. При этом особую значимость приобретает подробное, полностью откровенное информирование больной как о возможных осложнениях радикального лечения, так и о риске консервативного метода, необходимости последующего регулярного обследования. Оформление информированного согласия больной должно быть предельно тщательным.

При АГЭ возможно «обратное развитие» патологического процесса и без лечения, однако при этом

всегда остается неясным, имеет ли место истинная регрессия атипической гиперплазии эндометрия, или в результате предшествовавшего выскабливания, при котором был установлен диагноз АГЭ, этот очаг был удален полностью, а новый очаг еще не успел сформироваться. Хотя необходимо сознавать, что те причины, которые привели к возникновению АГЭ, не устранены в результате выскабливания, и процесс может возобновиться через неопределенное время, предсказать которое невозможно. Поэтому особую роль приобретает контролируемое наблюдение за больными с применением необременительных и надежных методов диагностики – в первую очередь УЗИ и аспирационной биопсии эндометрия.

Литература / References:

1. Agorastos T., Vaitis V., Pantazis K., Efstathiadis E., Vavilis D., Bontis N. Aromatase in-hibitor anastrozole for treating endometrial hyperplasia in obese postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005 Feb 1; 118 (2): 239-40.
2. Ciccone M., Dancz C., Chitayat L., Ozel B. Outcomes of treatment for endometrial hyperplasia in women younger than age 35 years. *Obstet Gynecol.* 2014 May; Suppl 1: 123-4.
3. Clark T.J., Neelakantan D., Gupta J.K. The management of endometrial hyperplasia: an evaluation of current practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006 Apr 1; 125 (2): 259-64.
4. Hasumi K., Sugiyama Y., Sakamoto K., Akiyama F. Small endometrial carcinoma 10 mm or less in diameter: clinicopathologic and histogenetic study of 131 cases for early detection and treatment. *Cancer Med.* 2013 Dec; 2 (6): 827-80.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Orbo A., Baak J.P., Kleivan L. et al. Computerised morphometrical analysis in endometrial hyperplasia for the prediction of cancer development. A long-term retrospective study from northern Norway. *J Clin Pathol.* 2000 Sep; 53 (9): 697-703.
9. 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.

Биштэви 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.: +7(499)2676672. E-mail: tabakman37@mail.ru.

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: ul. Trubetskaya, 8-1, 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.

ПРОТИВОТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У РОДИЛЬНИЦ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПОСЛЕ АБДОМИНАЛЬНОГО РОДРАЗРЕШЕНИЯ

Хромылев А.В., Макацария А.Д.

ФГБОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

Резюме

Цель работы – оценить эффективность и патогенетическую обоснованность комплексной противотромботической терапии с применением низкомолекулярных гепаринов (НМГ) после операции кесарева сечения у родильниц с метаболическим синдромом (МС). Материалы и методы. В исследование были включены 115 родильниц с МС, родоразрешенных путем операции кесарева сечения. В 1-ю группу были включены 64 пациентки с МС, имевшие осложненное течение беременности в анамнезе, во 2-ю группу – 51 пациентка с МС и отсутствием беременностей в анамнезе, группу контроля составили 50 соматически здоровых родильниц. Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование, в т.ч. исследование показателей гемостаза в предоперационном периоде и на 1-е, 3-4-е, 9-10-е сут. послеоперационного периода. Всем пациенткам с метаболическим синдромом через 12 ч после абдоминального родоразрешения с целью профилактики тромбоэмболических осложнений вводился эноксапарин натрия в дозе 40 мг в сут., с проведением дальнейшей коррекции дозы. Результаты исследования. У пациенток с МС уже с 1-х сут. послеоперационного периода наблюдался повышенный протромботический потенциал, нарушения показателей коагуляционного и тромбоцитарного звеньев гемостаза, а также системы естественных антикоагулянтов. На фоне профилактической терапии НМГ ни у одной родильницы с МС не было отмечено тромбоэмболических эпизодов в послеоперационном периоде. Другие осложнения послеоперационного периода были выявлены у 17 (14,78%) родильниц с МС и 7 (14,00%) соматически здоровых родильниц. По частоте развития данных послеоперационных осложнений 1-я и 2-я группы были сопоставимы с 3-й группой. Анализ лабораторных показателей у пациенток с метаболическим синдромом, имеющих осложненное течение послеоперационного периода, показал, что на 9-10-е сут. послеоперационного периода у них не отмечалось статистически достоверного снижения показателя агрегационной способности тромбоцитов с АДФ, а также уровней ТАТ и Д-димера, что свидетельствует о сохраняющихся к 9-10-м сут. у данных пациенток протромботических тенденций и нарушений системы гемостаза, а также указывает на патогенетическую связь данных нарушений с развитием послеоперационных осложнений. Заключение. Проведение профилактической терапии с применением НМГ позволило предотвратить развитие тромбоэмболических осложнений у всех пациенток с МС.

Ключевые слова

Метаболический синдром, ожирение, тромботические осложнения, тромбоз, тромбофилия, противотромботическая терапия.

Статья поступила: 07.07.2016 г.; в доработанном виде: 23.08.2016 г.; принята к печати: 28.09.2016 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

Хромылев А.В., Макасария А.Д. Противотромботическая терапия у родильниц с метаболическим синдромом после абдоминального родоразрешения. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2016; 3: 11-16.

ANTITHROMBOTIC THERAPY IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME AFTER ABDOMINAL DELIVERY

Khromylev A.V., Makatsariya A.D.

FSBEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia

Summary

Objective. To assess the effectiveness for complex antithrombotic therapy with low molecular weight heparins (LMWH) after cesarean section at women with metabolic syndrome (MS). **Materials and Methods.** The study included 115 patients with metabolic syndrome after cesarean section. Group 1 (64 patients) with metabolic syndrome who had a complicated pregnancy in history. Group 2 (51 patient) with metabolic syndrome and no pregnancies in anamnesis. Group 3 (50 patients) – somatically healthy mothers. Comprehensive clinical and laboratory examination was conducted, including a study of indicators of hemostasis in the preoperative period and at 1-th, 3-4-th, 9-10-th day of postoperative period. To prevent thromboembolic complications all patients with metabolic syndrome were injected enoxaparin sodium 12 hours after abdominal delivery in a dose of 40 mg daily, with further dose adjustment. **Results.** According to the results of studies in patients with MS from 1 day of the postoperative period there was an increased prothrombotic potential, violation of indicators of coagulation, platelet hemostasis and the system of natural anticoagulants. Due to the therapy with the use of LMWH the development of thromboembolic episodes was prevented at all patients with MC in the postoperative period. Other complications of the postoperative period were detected in 17 (14.78%) of patients with MS and 7 (14.00%) somatically healthy mothers. The incidence of postoperative complications 1st and 2nd groups were comparable with 3rd group. Analysis of laboratory parameters in patients with metabolic syndrome with complicated postoperative period, showed that the aggregation capacity of platelets with ADP, the levels of TAT and D-dimer on 9-10-th day were comparable with those indices in the 1st and 3-4th day. The results show prothrombotic tendencies and violations of the hemostatic system continued to 9-10 days in these patients and also indicate a pathogenetic relationship of these tendencies in the development of postoperative complications. **Conclusion.** The development of thromboembolic complications in patients with MC was prevented due to the therapy of LMWH.

Key words

Metabolic syndrome, obesity, thromboembolic complications, thrombosis, thrombophilia, antithrombotic therapy.

Received: 07.07.2016; **in the revised form:** 23.08.2016; **accepted:** 28.09.2016.

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

Khromylev A.V., Makatsariya A.D. Antithrombotic therapy in patients with metabolic syndrome after abdominal delivery. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2016; 3: 11-16 (in Russian).

Corresponding author

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

E-mail address: khromilev@mail.ru (Khromylev A.V.).

Введение

В научных работах последних лет неоднократно продемонстрирована ассоциация метаболического синдрома (МС) с гиперкоагуляцией, при этом отмечалось повышение активности плазматического звена гемостаза, снижение фибринолиза, эндотелиальная дисфункция, повышение активности тромбоцитов [10,12]. Известно, что у пациентов с МС, особенно при наличии нарушенной толерантности к углеводам и

абдоминального ожирения, отмечается повышение агрегации и адгезивной способности тромбоцитов [2,5].

Ряд клинических исследований показал увеличенную активность комплексов «тканевой фактор (TF) – фактор коагуляции VII» и обусловленную тканевым фактором гиперкоагуляцию у пациентов с ожирением [3]. Также при МС наблюдается повышенный уровень и других компонентов коагуляционного каскада, таких как фибриноген, фактор коагуляции

VIII, комплексы тромбин – антитромбин III, фактор фон Виллебранда [7,9].

Результаты большого числа клинических исследований подтверждают повышенный уровень PAI-1 и снижение фибринолитической активности у пациентов с ожирением, в особенности на фоне беременности. [11]. У беременных с метаболическим синдромом высокий уровень PAI-1 влияет не только на процесс имплантации плодного яйца, повышает риск ранних и поздних самопроизвольных выкидышей, развития тяжелых форм гестоза, а также является независимым фактором тромбофилии, повышающим риск тромботических осложнений на протяжении всего гестационного процесса. А сочетание метаболического синдрома, генетических дефектов гемостаза, гипергомоцистеинемии, циркуляции антифосфолипидных антител значительно увеличивает эти риски [1].

Неоднократно была описана связь МС и тромбоэмболических эпизодов, причинами развития которой являются характерные для МС провоспалительный и протромботический статусы, способствующие дисфункции эндотелия и развитию атеросклероза [3,4,8]. Родоразрешение путем операции кесарева сечения удваивает риск тромбоэмболических осложнений. В группах высокого риска развития тромбоэмболических осложнений при операции кесарева сечения рекомендовано проводить комплексную профилактику, включающую в себя, помимо эластической компрессии и приема антиагрегантов, применение терапии низкомолекулярными гепаринами [6].

Цель настоящего исследования – оценить эффективность комплексной противотромботической терапии с применением низкомолекулярных гепаринов (НМГ) после операции кесарева сечения у родильниц с МС.

Материалы и методы

В исследование было включено 115 родильниц (средний возраст – 30,5±6,4 года) с метаболическим синдромом (ИМТ 31,8±5,6 кг/м²), родоразрешенных путем операции кесарева сечения. Из них 1-я группа (64 пациентки) имели осложненное течение беременности в анамнезе и 2-я группа (51 пациентка) – с отсутствием беременностей в анамнезе. Группу контроля составили 50 соматически здоровых родильниц. Критериями исключения являлись: многоплодная беременность, сахарный диабет 1-го типа и 2-го типа, тяжелая форма экстрагенитальной патологии, применение НМГ в течение четырех недель до родоразрешения, острые воспалительные процессы различной локализации, выявленные в предоперационном периоде. Всем пациенткам было проведено комплексное клинико-лабораторное обследование, в т.ч. исследование показателей гемостаза в предоперационном периоде и на 1-е, 3-4-е, 9-10-е сутки послеоперационного периода. Исследование системы гемостаза, помимо стандартного предоперационного обследования, включало определение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протром-

бинового индекса (ПТИ), проведение тромбоэластографии, определение концентрации фибриногена, Д-димера, комплексов тромбин-антитромбин (ТАТ), измерение количества тромбоцитов в периферической крови и исследование их агрегационной активности.

Всем пациенткам с метаболическим синдромом через 12 ч после абдоминального родоразрешения с целью профилактики тромбоэмболических осложнений вводился эноксапарин натрия в дозе 40 мг в сут., с проведением дальнейшей коррекции дозы под контролем показателей гемостаза.

Определение (АЧТВ) проводилось с использованием коммерческих наборов Stago (Франция). При определении ПТИ использовались коммерческие наборы «Thromborel S», «Siemens» (Германия). С целью оценки хронометрических и структурных параметров коагуляции был использован тромбоэластограф «Hellige» (Германия). Концентрацию фибриногена определяли с использованием наборов «Multifibren U», «Siemens» (Германия), концентрацию Д-димера – с помощью латекс-теста Dimertest (Австралия).

Количество тромбоцитов в периферической крови измеряли на автоматическом счетчике «Trombocounter» (Франция). Исследование агрегации тромбоцитов проводили на агрегометре «Payton» (США). Концентрацию комплексов (ТАТ) определяли с помощью фирменного набора Enzygnost-TAT (Германия).

На 1-е, 3-4-е и 9-10-е сут. послеоперационного периода всем пациенткам проводилось ультразвуковое исследование органов малого таза при помощи ультразвукового аппарата «SonoAse x6-rus» (Medison, Корея) и ультразвукового аппарата «Aplio 500» (Toshiba, Япония), с применением трансабдоминального конвексного датчика 3,5 мгц и полостного трансвагинального датчика 6 мгц, с предустановленным программным обеспечением.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы IBM SPSS Version 20 (США). Для проверки статистических гипотез использовался критерий Манна-Уитни. Нулевая гипотеза отвергалась при $P > 0,05$. У всех пациенток до включения в исследование было получено информированное согласие.

Результаты и их обсуждение

В результате исследования клинико-гемостазиологических показателей крови (см. табл. 1) было выявлено, что у всех пациенток накануне родоразрешения имелись изменения, характерные для физиологических механизмов адаптации системы гемостаза во время беременности: повышение воспалительного потенциала периферической крови и активация плазменного и тромбоцитарного звена свертывающей системы крови. Однако следует отметить, что у всех пациенток с МС, помимо физиологических изменений показателей гемостаза, также присутствовал повышенный уровень маркеров реальной тромбофилии и агрегационной активности тромбоцитов, как в 1-й группе, так и во 2-й группе. При этом пациентки с

Показатель	Группы исследования			P
	1-я	2-я	Контроль	
	Среднее значение	Среднее значение	Среднее значение	
Концентрация фибриногена (г/л)	4,4±0,82	4,03±0,59	3,54±0,35	1,2-3<0,05
АЧТВ (с)	26,61±2,06	27,39±1,45	28,20±1,85	–
Протромбиновый индекс (%)	125,2±8,50	117,3±8,70	112,5±6,80	–
г+к (мм)	14,5±0,60	14,9±0,70	15,8±0,50	–
Ma (мм)	46,7±2,10	45,7±2,50	41,2±2,80	–
ИТП (у.е.)	32,5±1,10	29,9±1,05	27,6±1,30	–
Агрегация тромбоцитов АДФ ×10 ³ (%)	54,15±6,55	49,82±2,40	31,97±4,22	1,2-3<0,05
Тромбоциты (×10 ⁹)	210,5±28,30	201,2±28,30	195,4±22,30	–
Лейкоциты (×10 ⁹)	13,7±4,30	13,1±4,30	12,1±3,50	–
СОЭ (мм/ч)	25,1±4,70	23,3±4,70	20,5±4,10	1,2-3<0,05
TAT (нг/мл)	5,6±1,31	4,66±0,71	2,35±0,60	1,2-3<0,05 1-2<0,05
Д-димер (мкг/мл)	2,88±0,72	2,54±0,43	0,83±0,50	1,2-3<0,05 1-2<0,05

Таблица 1. Показатели клинико-гемостазиологического обследования накануне оперативного родоразрешения.

осложненным течением беременности в анамнезе имели уровень маркеров реальной тромбофилии (TAT, Д-димер) выше, чем данный показатель у пациенток с отсутствием беременностей в анамнезе.

Результаты исследования клинико-гемостазиологических показателей крови у пациенток 1-й и 2-й групп в послеоперационном периоде представлены в таблицах 2 и 3 соответственно.

При исследовании показателей гемостаза на 1-е сут. после оперативного родоразрешения отмечались значительные изменения как в плазменном, так и в тромбоцитарном звене свертывающей системы крови, повышение концентрации фибриногена, снижение показателей АЧТВ и ПИ. Также лабораторным подтверждением гиперкоагуляции у родильниц с MC являлись данные тромбоэластографии и данные агрегационной активности тромбоцитов. При тромбоэластографии была выявлена хронометрическая и структурная гиперкоагуляция, о чем свидетельствует укорочение показателей г+к и увеличение ИТП. Более того, в обеих группах отмечалось прогрессирование тромбофилического состояния и нарастание маркеров реальной тромбофилии – увеличение TAT и Д-димера. Анализ показателей периферической крови у родильниц на 1-е сут. послеоперационного периода показывал умеренное увеличение уровня лейкоцитов и повышение показателя СОЭ в обеих группах исследования, что свидетельствовало об активации воспалительной реакции.

Анализ лабораторных данных на 3-4-е сут. послеоперационного периода выявил повышение показателей АЧТВ и ПИ, а также повышение концентрации фибриногена в обеих группах. Анализ параметров тромбоэластограммы у родильниц с MC на 3-4-е сут. послеродового периода выявил, что на фоне проводимой терапии НМГ произошло снижение тромбофилических процессов и протромботических тенденций,

наблюдавшихся ранее. Об этом свидетельствуют удлинение константы г+к и укорочение амплитуды Ma, а также снижение ИТП и, следовательно, снижение структурной коагуляции. В то же время у пациенток 1-й группы динамика изменения данных показателей была не столь выраженной по сравнению с пациентками 2-й группы (P1-2<0,05). В свою очередь, агрегационная активность тромбоцитов в обеих группах повысилась, о чем свидетельствуют повышение агрегации тромбоцитов с АДФ. Концентрация маркеров реальной тромбофилии (TAT и Д-димер) на 3-4-е сут. послеоперационного периода приобрела тенденцию к снижению. Следует отметить, что во 2-й группе тенденция к снижению показателей TAT и Д-димера была выражена сильнее, чем у пациенток в 1-й группе (P1-2<0,05).

Сравнительный анализ показателей периферической крови у пациенток с MC на 3-4-м сут. послеродового периода показал некоторое снижение уровня лейкоцитов и увеличение показателя СОЭ в обеих группах. Уровень тромбоцитов в периферической крови за данный отрезок времени не претерпевал значительных изменений. Характер снижения уровня лейкоцитов в периферической крови, так же как и характер снижения маркеров реальной тромбофилии, к 3-4-м сут. послеродового периода был выражен в большей степени во 2-й группе исследования по сравнению с 1-й группой (P1-2<0,05).

При исследовании показателей гемостаза на 9-10-е сут. после оперативного родоразрешения в обеих группах были выявлены следующие тенденции: незначительное снижение АЧТВ, снижение протромботического индекса по сравнению с данными, полученными на 3-4-е сут., а также снижение концентрации фибриногена и агрегационной способности тромбоцитов с АДФ. По данным тромбоэластограммы, отмечается дальнейшая тенденция в сторону нормокоагуляции:

Показатель	Родильницы с МС и осложненным течением беременности в анамнезе (1-я группа)			
	1-е сутки	3-4-е сутки	9-10-е сутки	P
	Среднее значение	Среднее значение	Среднее значение	
Концентрация фибриногена (г/л)	4,96±0,78	5,02±0,72	3,74±0,63	<0,05
АЧТВ (с)	26,14±1,17	28,28±1,89	28,05±1,81	–
Протромбиновый индекс (%)	123,2±8,70	125,3±7,60	108,2±8,40	–
r+k (мм)	12,5±0,65	14,1±0,70	16,3±0,76	–
Ma (мм)	49,7±2,10	47,2±2,50	45,3±2,40	–
ИТП (у.е.)	34,5±1,30	33,2±1,10	25,6±1,80	–
Агрегация тромбоцитов АДФ ×10 ³ (%)	58,58±3,35	58,47±2,83	51,24±4,57	<0,05
Тромбоциты (×10 ⁹)	210,5±21,30	243,4±23,40	238,2±26,20	–
Лейкоциты (×10 ⁹)	15,3±3,30	13,2±4,30	11,2±3,90	–
СОЭ (мм/ч)	33,2±4,10	36,1±3,20	31,2±3,70	–
ТАТ (нг/мл)	6,03±0,79	5,52±0,59	3,95±0,76	<0,05
Д-димер (мкг/мл)	3,4±0,59	2,9±0,60	1,71±0,40	<0,05

Таблица 2. Показатели клинико-гемостазиологического обследования у пациенток с метаболическим синдромом (МС) в послеоперационном периоде.

Показатель	Родильницы с МС и отсутствием беременностей в анамнезе (2-я группа)			
	1-е сутки	3-4-е сутки	9-10-е сутки	P
	Среднее значение	Среднее значение	Среднее значение	
Концентрация фибриногена (г/л)	4,63±0,57	4,67±0,56	3,39±0,27	<0,05
АЧТВ (с)	26,97±1,23	29,03±1,59	28,84±2,27	–
Протромбиновый индекс (%)	116,2±7,80	117,2±6,30	102,4±5,30	–
r+k (мм)	13,1±0,73	14,9±0,70	18,5±0,86	–
Ma (мм)	48,3±2,50	46,3±2,50	41,1±2,10	–
ИТП (у.е.)	32,8±1,10	31,2±1,10	22,8±2,40	–
Агрегация тромбоцитов АДФ ×10 ³ (%)	54,30±4,97	54,46±4,35	48,95±6,03	<0,05
Тромбоциты (×10 ⁹)	201,2±22,50	232,4±26,30	228,1±25,30	–
Лейкоциты (×10 ⁹)	13,1±4,30	9,4±4,30	8,1±3,90	–
СОЭ (мм/ч)	31,3±3,80	35,3±3,10	28,2±3,50	–
ТАТ (нг/мл)	5,54±1,06	5,01±0,82	3,01±0,65	<0,05
Д-димер (мкг/мл)	2,84±0,37	2,35±0,30	1,49±0,35	<0,05

Таблица 3. Показатели клинико-гемостазиологического обследования у пациенток с метаболическим синдромом (МС) в послеоперационном периоде.

удлинение показателя r+k и снижение показателя Ma, а также некоторое снижение ИТП. Уровни маркеров реальной тромбофилии продолжили дальнейшее снижение по сравнению с данными показателями на 3-4-е сут. Анализ показателей периферической крови пациенток обеих групп показал дальнейшее снижение уровня лейкоцитов, снижение показателя СОЭ и свидетельствовал о снижении воспалительной реакции. Данные изменения клинико-гемостазиологических маркеров говорят о дальнейшей тенденции к нормализации показателей системы гемостаза на фоне проводимой терапии.

Ни у одной родильницы с МС не было отмечено тромбозэмболических эпизодов в послеоперационном периоде. Таким образом, проведение профилактической терапии с применением НМГ позволило предотвратить развитие тромбозэмболических осложнений у всех пациенток с МС.

Среди всех пациенток с МС наиболее высокий риск развития тромботических осложнений в послеоперационном периоде имели родильницы с осложненным течением беременности в анамнезе (1-я группа), так как уровень маркеров реальной тромбофилии (ТАТ, Д-димер) в этой группе пациенток был достоверно выше, чем данный показатель у пациенток с отсутствием беременностей в анамнезе (2-я группа) ($P < 0,05$).

Другие осложнения послеоперационного периода были выявлены у 17 (14,78%) родильниц с МС и 7 (14,00%) соматически здоровых родильниц. По частоте развития послеоперационных осложнений 1-я и 2-я группы были сопоставимы с группой контроля ($P < 0,05$).

Следует также отметить, что у пациенток с метаболическим синдромом, имеющих осложненное течение послеоперационного периода на 9-10-е сут., не отмечалось значительного снижения показателя

агрегационной способности тромбоцитов с АДФ, а также уровней ТАТ и Д-димера, что свидетельствует о сохраняющихся к 9-10-м сут. у данных пациенток протромботических тенденциях и нарушениях системы гемостаза, а также указывает на патогенетическую связь данных нарушений с развитием послеоперационных осложнений.

Заключение

Суммируя вышесказанное, необходимо отметить, что отсутствие тромбоземболических осложнений в послеоперационном периоде у всех родильниц с МС на

фоне профилактического применения НМГ свидетельствует о патогенетической обоснованности и эффективности данной терапии у пациенток с МС. Таким образом, проведение ранней комплексной профилактической терапии с применением НМГ у пациенток с МС после абдоминального родоразрешения позволило снизить протромботический потенциал, наблюдавшийся уже с первых суток послеоперационного периода, создать тенденцию к нормализации показателей коагуляционного и тромбоцитарного звеньев гемостаза, системы естественных антикоагулянтов и предотвратить развитие тромбоземболического эпизода.

Литература:

1. Макацария А.Д., Пшеничникова Е.Б., Пшеничникова Т.Б., Бицадзе В.О. Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии. М. 2006; 480 с.
2. Alessi M.C., Juhan-Vague I. Metabolic syndrome, haemostasis and thrombosis. *Thrombosis and Haemostasis*. 2008; 99: 995-1000.
3. Badimon L., Hernandez Vera R., Vilahur G. Atherothrombotic risk in obesity. *Hamostaseologie*. 2013; 33: 259-68.
4. Bates S.M., Greer I.A., Pabinger I. et al. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based

Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133: 844-886.

5. Diamant M., Nieuwland R., Pablo R.F., Sturk A., Smit J.W., Radder J.K. Elevated numbers of tissue-factor exposing microparticles correlate with components of the metabolic syndrome in uncomplicated type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2002; 106: 2442-2447.
6. Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993; 259 (5091): 87-91.
7. Kim J.A., Montagnani M., Koh K.K., Quon M.J. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation*. 2006; 113: 1888-1904.

8. Kopp C.W., Kopp H.P., Steiner S. et al. Weight loss reduces tissue factor in morbidly obese patients. *Obes Res*. 2003; 11: 950-956.
9. Maury E., Brichard S.M. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 2010; 314: 1-16.
10. Nieuwdorp M., Stoes E.S., Meijers J.C., Buller H. Hypercoagulability in the metabolic syndrome. *Current Opinion in pharmacology*. 2005; 5: 155-159.
11. Robertson L., Wu O., Langhorne P. et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol*. 2006; 132: 171-196.
12. Shoelson S.E., Lee J., Goldfine A.B. Inflammation and insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*. 2006; 116: 1793-180.

References:

1. Makatsariya A.D., Pshenichnikova E.B., Pshenichnikova T.B., Bitsadze V.O. Metabolic syndrome and thrombophilia in obstetrics and gynecology [*Metabolicheskii sindrom i trombofiliya v akusherstve i ginekologii (in Russian)*]. Moscow. 2006; 480 s.
2. Alessi M.C., Juhan-Vague I. Metabolic syndrome, haemostasis and thrombosis. *Thrombosis and Haemostasis*. 2008; 99: 995-1000.
3. Badimon L., Hernandez Vera R., Vilahur G. Atherothrombotic risk in obesity. *Hamostaseologie*. 2013; 33: 259-68.
4. Bates S.M., Greer I.A., Pabinger I. et al. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy:

American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133: 844-886.

5. Diamant M., Nieuwland R., Pablo R.F., Sturk A., Smit J.W., Radder J.K. Elevated numbers of tissue-factor exposing microparticles correlate with components of the metabolic syndrome in uncomplicated type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2002; 106: 2442-2447.
6. Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993; 259 (5091): 87-91.
7. Kim J.A., Montagnani M., Koh K.K., Quon M.J. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation*.

- 2006; 113: 1888-1904.
8. Kopp C.W., Kopp H.P., Steiner S. et al. Weight loss reduces tissue factor in morbidly obese patients. *Obes Res*. 2003; 11: 950-956.
9. Maury E., Brichard S.M. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 2010; 314: 1-16.
10. Nieuwdorp M., Stoes E.S., Meijers J.C., Buller H. Hypercoagulability in the metabolic syndrome. *Current Opinion in pharmacology*. 2005; 5: 155-159.
11. Robertson L., Wu O., Langhorne P. et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol*. 2006; 132: 171-196.
12. Shoelson S.E., Lee J., Goldfine A.B. Inflammation and insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*. 2006; 116: 1793-180.

Сведения об авторах:

Хромывлев Алексей Викторович – аспирант кафедры акушерства и гинекологии, ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119048. E-mail: khromilev@mail.ru.

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)788-58-40. E-mail: gemostasis@mail.ru.

About the authors:

Khromylev Aleksei Viktorovich – graduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology, FSBEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia. Address: ul. Trubetskaya, 8-2, Moscow, Russia, 119048. E-mail: khromilev@mail.ru.

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, FSBEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia. Address: ul. Trubetskaya, 8-2, Moscow, Russia, 119048. Tel.: +7(495)788-58-40. E-mail: gemostasis@mail.ru.



БЕМИПАРИН ЦИБОР®

Современный выбор для профилактики венозной тромбозэмболии¹

- Удобство применения в клинической практике¹
- Оптимальный фармакологический профиль²
- Выраженный антитромботический эффект. Минимальный риск развития кровотечений²



1. Инструкции по применению препарата Цибор® 2500 - ЛСР-004369/09 с изменениями от 01.12.2015, и препарата Цибор® 3500 - ЛСР-004370/09 с изменениями от 08.12.2015.
2. Pharmacother 2003; 4(9):1551-61

*** Краткая инструкция по применению препарата Цибор®:**

Показания к применению: профилактика тромбозэмболии у пациентов при общехирургических вмешательствах и ортопедических операциях; профилактика тромбозэмболии у пациентов с высоким или умеренным риском тромбообразования (без хирургического вмешательства); вторичная профилактика рецидивов венозной тромбозэмболии у пациентов с тромбозом глубоких вен и преходящими факторами риска; профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения при проведении гемодиализа. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к бемипарину натрия, гепарину или продуктам переработки органов свиней; подтвержденная тромбоцитопения или подозрение на тромбоцитопению, иммунологически обусловленную гепарином, в анамнезе; активные кровотечения и нарушение свертываемости крови; тяжелые нарушения функции печени и поджелудочной железы; травмы или оперативные вмешательства в области центральной нервной системы, органов зрения и слуха; синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в рамках индуцированной гепарином тромбоцитопении; острый бактериальный эндокардит и затяжной эндокардит; органические нарушения с повышенным риском кровотечений (активная пептическая язва, геморрагический инсульт, церебральная аневризма или церебральная неоплазия); детский возраст.

С осторожностью: печеночная или почечная недостаточность; неконтролируемая артериальная гипертензия; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе; мочекаменная болезнь; заболевания радужной оболочки и сетчатки; при проведении спинномозговой или эпидуральной анестезии и/или люмбальной пункции. **Побочное действие:** частота побочных эффектов при назначении бемипарина натрия соответствует сообщаемой для других низкомолекулярных гепаринов. Наиболее часто сообщаемым побочным эффектом является гематома и/или экхимоз в месте инъекции.

Включен в Российские клинические рекомендации по профилактике венозных тромбозэмболических осложнений в травматологии и ортопедии (утверждены на совещании экспертов Ассоциации травматологов-ортопедов России и Ассоциации флебологов России 20.05.2015). Журнал "Флебология", том 9, выпуск 2, 4.2015. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата Цибор® 2500 - ЛСР-004369/09 с изменениями от 01.12.2015, и препарата Цибор® 3500 - ЛСР-004370/09 с изменениями от 08.12.2015.

ООО "Берлин-Хем/А. Менарини" 123317, Москва, Пресненская набережная, д.1 О. БЦ «Башня на Набережной», Блок Б.
Тел: (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru> Отпускается по рецепту. Информация для специалистов здравоохранения.
RU-ZIB-02-2016 Одобрено 15.06.2016.

 **БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

ОПЫТ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К ХОРИОНИЧЕСКОМУ ГОНАДОТРОПИНУ ЧЕЛОВЕКА

Дубоссарская З.М., Дука Ю.М.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины» (Днепропетровск, Украина)

Резюме

Цель – изучить роль циркуляции антител к ХГЧ в течении гестационного процесса у беременных женщин с невынашиванием беременности. **Материалы и методы.** Выборку составили 40 женщин с сенсibilизацией к ХГЧ и угрозой невынашивания беременности (основная группа), а также 20 беременных женщин с отсутствием антител к ХГЧ, но с аналогичной клинической картиной (группа сравнения) в возрасте от 19 до 39 лет. Кроме исследований, регламентированных приказами МЗ Украины, с индивидуального согласия женщины дополнительно проведено исследование у 35 пациенток (21 женщина основной группы и 14 женщин из группы сравнения) содержания провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и TNF- α), а также уровня лимфоцитов с фенотипом CD56+16+ и CD19+5+ в сыворотке крови методом ИФА. **Результаты.** Выявлена достоверная корреляционная связь между наличием повышенного уровня антител к ХГЧ и эпизодами образования ретрохориальных гематом в I триместре беременности, гиперкоагуляционным синдромом, уровнями ИЛ-6 и TNF- α . Доказано, что наличие циркулирующих антител к ХГЧ приводит к тромбофилическим изменениям, что в совокупности является основным фактором риска развития осложнений гестации и тромбоэмболических осложнений. **Заключение.** Подтверждено, что симптоматическая терапия в процессе беременности, осложненной угрозой выкидыша, не является патогенетически обоснованной и приносящей положительный результат. Важным моментом является влияние на иммунный компонент на этапе прегравидарной подготовки. Это объясняет необходимость индивидуализации терапевтических подходов к ведению женщин с привычным невынашиванием беременности, которые будут учитывать иммунологические причины невынашивания беременности.

Ключевые слова

Невынашивание беременности, сенсibilизация к ХГЧ, гиперкоагуляционные изменения.

Статья поступила: 01.07.2016 г.; в доработанном виде: 29.08.2016 г.; принята к печати: 26.09.2016 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

Дубоссарская З.М., Дука Ю.М. Опыт ведения беременности при сенсibilизации к хорионическому гонадотропину человека. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 3: 18-23.

EXPERIENCE OF CONDUCTING PREGNANCY AT THE SENSITIZATION TO THE HORMONAL GONADOTROPHIN OF THE PERSON

Dubossarskaya Z.M., Duka Y.M.

Dnepropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine (Dnepropetrovsk, Ukraine)

Summary

Objective. Studying of a role of circulation of antibodies to HG during gestational process at pregnant women about pregnancy not incubation was the purpose. **Materials and Methods.** Selection was made by 40 women with a sensibilization to HG and pregnancy not incubation threat (the main group), and 20 pregnant women with lack of antibodies to HG, but with a similar clinical picture (group of comparison) aged from 19 till 39 years. Except the researches regulated by Orders of the Ministry of Health of Ukraine from individual consent of the woman research at 35 patients (21 women of the main group and 14 women from group of comparison) the maintenance of pro-inflammatory cytokines (IL-6 and TNF- α), and also the level of lymphocytes with a phenotype of CD56+16+ and CD19+5 + in blood serum by IFA method is in addition conducted. **Results.** Reliable correlation communication between presence of the increased level of antibodies to HG and episodes of formation of hematomas behind a horion in I-st pregnancy trimester, a hypercoagulative syndrome, the IL-6 levels and TNF- α is revealed. Thus it is proved that existence of the circulating antibodies to HG leads to thrombosis changes that major factors of risk of development of complications of a gestation and thromboembolic complications. **Conclusion.** It is confirmed that symptomatic therapy in the course of the pregnancy complicated by threat of an abortion isn't pathogenetic reasonable and effective. An important point is influence on an immune component at a stage of preconception. It explains need of individualization of therapeutic approaches to maintaining women with habitual not incubation of pregnancy which will consider the immunological reasons of not incubation of pregnancy.

Key words

Pregnancy loss, sensitization to HG, hypercoagulative changes.

Received: 01.07.2016; **in the revised form:** 29.08.2016; **accepted:** 26.09.2016.

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

Dubossarskaya Z.M., Duka Y.M. Role of gene polymorphisms in genesis of gestational complications at pregnant women with obesity. Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction. 2016; 3: 18-23 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Dzerzhinskogo, 9, Dnepropetrovsk, Ukraina, 49044.

E-mail: rduka@ukr.net (Duka Y.M.).

Введение

Тактика ведения беременности у больных с привычным невынашиванием представляет собой актуальную проблему современного акушерства. Особую важность приобретает пренатальное наблюдение, своевременная диагностика и коррекция выявляемых нарушений с целью предотвращения выкидыша или рождения глубоко недоношенного ребенка [2,3,6].

Согласно существующим в настоящее время представлениям, помимо генетических и, частично, инфекционных причин, ведущих к закладке аномального эмбриона, реализация повреждающего действия

других факторов (анатомических, эндокринных, иммунологических) состоит в создании неблагоприятного фона для развития генетически полноценного плодного яйца, что ведет к истощению резервных возможностей хориона и остановке развития (эмбриогенеза). Подобное явление, при котором гибель эмбриона предшествует экспульсии плодного яйца, в мировой литературе получило название неразвивающаяся беременность (missed abortion) [1,2,3,6].

В настоящее время известно, что около 80% всех ранее необъяснимых случаев повторных потерь беременности связано с иммунологическими нарушениями

ями. Ведущее место в этиологии потерь беременности и особенно привычных потерь беременности принадлежит иммунологическим нарушениям, алло- и ауто-иммунным. Вот почему невынашивание беременности нередко называют маркером аутоиммунной патологии. При аутоиммунных процессах мишенью для агрессии иммунной системы становятся собственные ткани материнского организма. В этой ситуации плод страдает вторично в результате повреждения сосудов развивающейся плаценты [1,3,6].

При аутоиммунной к ХГЧ, особенно при высоком уровне антител к ХГЧ, отмечается высокая частота нарушений имплантации и плацентации, которая сменяется замедлением темпа созревания плаценты. Патогенетические механизмы развития плацентарной дисфункции при аутоиммунной к ХГЧ выражаются в преимущественном поражении синцитиотрофобласта ворсин и развитии дистрофических и некротических изменений в децидуальной ткани, снижении инвазивных свойств цитотрофобласта и нарушении гестационной перестройки спиральных артерий. Атрофические изменения в синцитиотрофобласте ворсин приводят к недостаточности первой волны инвазии трофобласта, что, в свою очередь, ведет к недостаточной гестационной перестройке спиральных артерий. Активируется внутрисосудистое свертывание крови вначале на локальном уровне спиральных артерий, затем переходит на общий кровоток матери [1,3,4,6].

Независимо от формы аутоиммунного процесса в органах и тканях, где происходит непосредственный контакт антигена с антителом, развиваются воспалительные процессы, которые сопровождаются избыточным локальным тромбообразованием. При значительном объеме аутоиммунного повреждения в периферическом кровотоке в системе гемостаза возникают изменения, характеризующиеся как хроническая форма ДВС-синдрома [3,6].

Таким образом, клинически механизмы отторжения плодного яйца проявляются достаточно универсально (несмотря на разнообразие причинных факторов): первичная отслойка трофобласта, хориона или плаценты от децидуальной оболочки – наиболее часто встречающийся вариант; развитие локальной воспалительной реакции (хорионит, плацентит); первичный запуск простагландинового каскада (сократительной активности миометрия); механизм, идентичный нормальному родовому процессу, как правило, за счет бактериальных эндотоксинов при спорадическом невынашивании беременности [3,6].

Принимая во внимание тот факт, что циркуляция антител к ХГЧ может приводить к субклиническим абортam, что, в свою очередь, маскирует бесплодие неясного генеза, считаем актуальной **целью** данного исследования – изучение роли наличия циркулирующих антител к ХГЧ у беременных женщин в возникновении угрозы невынашивания беременности и негативных акушерских исходов в анамнезе, как основы

для последующей разработки прогностической модели возникновения у них акушерских осложнений.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели было проведено проспективное когортное исследование 40 женщин с сенсибилизацией к ХГЧ, которые находились на стационарном лечении в отделении медицины плода и патологии ранних сроков беременности коммунального учреждения «Днепропетровский областной перинатальный центр со стационаром «ДОС» и родоразрешались на базе акушерских отделений вышеуказанного лечебного учреждения. Группу сравнения составили 20 женщин с отсутствием антител к ХГЧ. Кроме регламентированных Приказами МЗ Украины №417 методов исследования все беременные были обследованы, согласно Приказу МЗ №624 на наличие антител к ХГЧ. Оценивался в динамике уровень IgM и IgG с частотой 1 раз в мес. Индекс антител расценивался как: <0,85 – отрицательный результат; 0,85-1,15 – сомнительный; ≥1,15 – положительный результат. Дополнительно, с индивидуального согласия женщины, у 35 пациенток (21 женщина основной группы и 14 женщин из группы сравнения) проведено исследование содержания провоспалительных цитокинов: интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли – α (TNF-α), а также уровня лимфоцитов с фенотипом CD56+16+ и CD19+5+ в сыворотке крови. Для определения уровней TNF-α использовали набор реагентов для твердофазного иммуноферментного анализа закрытого акционерного общества «Вектор Бест» (Россия) с применением моно- и поликлональных антител к TNF-α. Допустимые нормативные колебания декларировались в пределах 0-6 пг/мл. Для определения концентрации ИЛ-6 также был использован набор реагентов для твердофазного иммуноферментного анализа закрытого акционерного общества «Вектор Бест» (Россия). Диапазон нормальной концентрации, взятый за основу, составлял 0-6 пг/мл.

Средний возраст беременных в I группе составил 29,8±0,4 (95% ДИ: 29,7-31,4) лет, во II группе – 29,5±0,45 (95% ДИ: 29,4-31,2) лет (p=0,460 между группами по t-критерию). Средний гестационный возраст на момент взятия на учет – 5,34±0,59 (95% ДИ: 5,22-6,06) нед. и 5,42±0,61 (95% ДИ: 5,33-6,11) нед. соответственно по группам (p=0,327 по t-критерию). Нами не было выявлено достоверных отличий между группами ни по паритету беременности: 2,5 [1,0; 4,0] беременностей в основной группе против 2,0 [1,0; 3,0] – в контрольной группе (p=0,232 по U-критерию), ни по паритету будущих родов – 1,0 [1,0; 2,0] против 1,0 [1,0; 1,0] соответственно (p=0,086 по U). То есть по этим показателям выделенные клинические группы были статистически сравнимыми (p>0,05).

Статистическую обработку материалов исследования проводили с использованием пакета программ

Statistica v.6.1 (StatSoft, Inc, США) [5]. Результаты для количественных признаков, распределение которых соответствовало нормальному закону по критерию Колмогорова-Смирнова, представлены в виде количества наблюдений (n), средней арифметической (M), стандартной ошибки ($\pm m$), 95% доверительного интервала для средней (95% ДИ), в других случаях приводятся медиана (Me) и интерквартильный размах [25%; 75%]. Сравнение статистических характеристик в разных группах и в динамике проводилось с использованием параметрических и непараметрических критериев: проверка равенства дисперсий – по критерию Фишера (F); достоверность различий средних – по критериям Стьюдента (t), Манна-Уитни (U), Вилкоксона (T), относительных показателей – по критерию Хи-квадрат Пирсона (χ^2), в т.ч. с поправкой Йетса (Yates). Для оценки взаимосвязи между признаками выполнялся корреляционный анализ с расчетом коэффициентов ранговой корреляции Спирмена (r). Критическое значение уровня значимости (p) принималось $\leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При сборе анамнеза считали необходимым изучить структуру предрасполагающих факторов развития аутоенсибилизации к ХГЧ у женщин, согласно предложенным П.А. Кирющенковым в 2006 г. критериям [6]. Отягощенный аллергологический анамнез имел место у 25 (62,5%) беременных с сенсибилизацией к ХГЧ; указание на хронический тонзиллит отмечено в 18 (45%) случаях; искусственное прерывание беременности в анамнезе – у 16 (40%) пациенток из этой группы; использование ранее гонадотропных препаратов с целью стимуляции овуляции – у 12 (30%) беременных. Выявлена достоверная корреляционная связь между наличием циркуляции антител у женщин и нарушением менструального цикла ($r=0,19$; $p=0,007$), его длительностью ($r=0,16$; $p=0,047$). Указание на гипогонадотропную аменорею имело место у 8 (20%) женщин, недостаточность лютеиновой фазы на этапе прегравидарного обследования отмечена у 12 (30%) пациенток. Данные анамнеза могли косвенно свидетельствовать в пользу формирования сенсибилизации к ХГЧ.

У 9 (22,5%) женщин основной и у 3 (15%) пациенток группы сравнения беременность наступила с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) ($p=0,322$ по χ^2). Однако лишь в одном случае в первой клинической группе и в одном – во второй использование ВРТ объяснялось отсутствием маточных труб.

Первичное невынашивание беременности было более характерно для женщин II группы – 11 (55%) против 16 (40%) женщин в группе I, а вторичное невынашивание чаще регистрировалось у женщин основной группы – 22 (55%) против 7 (35%) женщин группы сравнения ($p=0,050$ по χ^2). Неудачи ЭКО имели место у 8 (20%) пациенток основной группы, в то время как в группе контроля подобный факт не отмечен.

Беременные двух групп во время госпитализации в стационар жаловались на ноющие боли внизу живота – 28 (70,0%) женщин I группы и 18 (90%) группы II ($p=0,462$ по критерию χ^2); кровянистые выделения из половых путей – 22 (55%) и 7 (35%) женщин соответственно ($p=0,154$ по χ^2); сочетание двух клинических симптомов наблюдалось у 17 (42,5%) и 8 (40,0%) пациенток обеих клинических групп ($p=0,017$ по χ^2).

Отмечен низкий уровень ХГЧ у женщин с циркулирующими в крови антителами к данному гормону, прирост которого в течение 48 ч составлял лишь 21%, в отличие от наблюдаемого в группе контроля – 66% и более, в связи с тем, что антитела к ХГЧ препятствуют образованию ХГЧ-рецепторного комплекса и блокируют его биологический эффект. Показатели уровней ХГЧ коррелировали с низкими значениями прогестерона в крови, что свидетельствовало в пользу недостаточной плацентарной перфузии, приводящей к развитию фетоплацентарной дисфункции.

В основной группе индекс IgM в I триместре в среднем составил $1,42 \pm 0,08$ в сопоставлении со значениями $0,67 \pm 0,07$ в группе контроля; IgG – $1,22 \pm 0,04$ против $0,56 \pm 0,03$. Данный показатель коррелировал с эпизодами образования позадиоболочечных и ретрохориальных гематом в сроках беременности 5-8 нед. ($r=0,04$; $p<0,05$); в 74% случаев высокий уровень антител к ХГЧ ассоциировался с активацией внутрисосудистого свертывания крови у этих беременных ($r=0,038$; $p<0,05$). Основным дополнительным механизмом в патогенезе репродуктивных потерь и неудач являлась активация лимфоцитов с фенотипом CD56+16+ и CD19+5+ на системном уровне. Уровень лимфоцитов с фенотипом CD56+16+ составил $17,4 \pm 0,05\%$ в I клинической группе против $9,6 \pm 0,03\%$ – во II клинической группе ($p<0,05$); а CD19+5+ – $19,6 \pm 0,03\%$ против $7,4 \pm 0,04\%$ ($p<0,05$). Процесс активации CD56+16+ клеток регулируется гормонами беременности и местными реакциями, происходящими в процессе трофобластической инвазии. Этими лимфоцитами синтезируются провоспалительные цитокины, которые нарушают процессы имплантации, вызывают некроз децидуальной ткани [6].

Нами был проведен анализ данных патогистологического исследования (ПГИ) материала, который был получен при проведении инструментальной ревизии полости матки по поводу несостоявшегося выкидыша у 16 (40%) женщин в I группе и 11 (55%) женщин II группы с первичным невынашиванием беременности, а также 22 (55%) в I группе и 7 (35%) во II со вторичным невынашиванием.

При проведении ПГИ чаще всего регистрировался некроз ворсин хориона, лейкоцитарная инфильтрация. Проведенное исследование подтвердило существующий научный факт [6].

Повышение активности CD19+5+ В-лимфоцитов имеет своим следствием усиление продукции аутоантител к гормонам, в т.ч. к ХГЧ. Данный факт имел

подтверждение и в нашей работе, так как была выявлена прямая корреляционная зависимость между уровнем CD19+5+ В-лимфоцитов и ростом антител к ХГЧ ($r=0,287$; $p=0,013$).

Таким образом, можно предположить, что имел место агрессивный характер локальных иммунных реакций, препятствующий нормальной nidации плодного яйца и последующему развитию беременности.

Уровень ИЛ-6 в основной группе колебался в пределах 0,952-27,603 пг/мл, а в группе сравнения – 0,251-4,658 пг/мл и характеризовался высокой степенью вариабельности у пациенток с сенсибилизацией к ХГЧ – коэффициенты вариации (С) составляли 133,2% и 41,4% соответственно ($p<0,001$ по F-критерию). При этом установлена прямая зависимость концентрации ИЛ-6 от уровня IgM – коэффициент корреляции $r=0,19$ ($p<0,05$). Средний уровень ИЛ-6 у пациенток основной группы в 1,8 раза превышал такой у беременных группы сравнения.

Колебания TNF- α выглядели следующим образом: 0,166-9,60 пг/мл в основной группе и 0,132-4,821 пг/мл в группе сравнения, с высокими показателями вариабельности в обеих группах – $C=196,4\%$ и $C=142,4\%$ ($p=0,607$ по F-критерию). Повышенный уровень TNF- α у женщин с сенсибилизацией к ХГЧ ассоциировался с первичным бесплодием ($r=0,28$, $p<0,05$).

При исследовании показателей системы гемостаза в I триместре беременности у женщин обеих групп выявлены определенные особенности (см. табл. 1).

Показатели фибриногена и Д-димера при взятии на учет не превышали нормативные значения.

У беременных I клинической группы с уровнем антител $\geq 1,15$ (15 пациенток I клинической группы) начиная с I триместра беременности был применен иммуноглобулин человека нормальный (далее – иммуноглобулин) в сроке 5-7 нед. в дозе 2,5 г (50 мл №3 через день) в сочетании с антикоагулянтной терапией. У остальных пациенток с сенсибилизацией к ХГЧ с учетом показателей гемостазиограммы применялась антикоагулянтная и антиагрегантная терапия. После

проведенной терапии оценивали изменения показателей уровней антител к ХГЧ.

Через 2 нед. после последнего применения иммуноглобулина уровень IgM к ХГЧ у данной категории беременных снизился до значения нормы и в среднем составил $0,69\pm 0,05$. Снижение значений уровня IgG к ХГЧ отмечалось медленнее, однако к концу 4-й нед. после применения иммуноглобулина также пришел в норму и составил $0,64\pm 0,06$, что свидетельствовало в пользу эффективности проведенной терапии. Параллельно отмечалось клиническое улучшение состояния беременных.

Таким образом, данные уровня антител во II триместре беременности сравнивались уже в трех группах, так как женщины после терапии иммуноглобулином были выделены в подгруппу Ib, а остальные беременные из первой клинической группы без терапии иммуноглобулином составили подгруппу Ia.

Во II триместре беременности произошли существенные сдвиги в индексе антител к ХГЧ у женщин с сенсибилизацией из подгруппы Ia: IgM – $1,38\pm 0,06$ в сопоставлении с значениями $0,58\pm 0,06$ в группе контроля и $0,78\pm 0,04$ в подгруппе Ib; IgG – $1,54\pm 0,05$ против $0,61\pm 0,04$ и $0,94\pm 0,06$ соответственно. Данный показатель коррелировал со значениями уровней свободного эстриола, как маркера функции плаценты ($r=0,034$; $p<0,05$), и с гиперкоагуляционным синдромом у этих беременных ($r=0,041$; $p<0,05$). Выявленные корреляции обосновали назначение антикоагулянтной и антиагрегантной терапии у этих пациенток под контролем гемостазиограммы, количества и функции тромбоцитов. Трех женщинам из подгруппы Ib был проведен повторный курс терапии иммуноглобулином в сроке беременности 25-28 нед., что совпадало с данными о пиковых уровнях продукции антител к ХГЧ.

Использование нормального иммуноглобулина человека в комплексном ведении женщин с привычным невынашиванием беременности и антенатальными потерями позволило сохранить беременность до сроков получения жизнеспособных плодов у 87%

Показатель	Клинические группы		Достоверность различий между группами по U-критерию
	I – основная (n=40)	II – сравнения (n=20)	
Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), с	22,6 \pm 1,2	28,0 \pm 1,6	<0,05
Тромбиновое время разведения (ТВ), с	17,6 \pm 0,6	18,1 \pm 0,5	
РФМК, мг/л	0,47 \pm 0,08	0,32 \pm 0,02	<0,05
Показатель NR (скрининг ВА)	1,02 \pm 0,06	1,040 \pm 0,05	
Агрегация тромбоцитов, с	14,0 \pm 1,6	16,4 \pm 0,9	
Фибринолитическая активность, %	9,6 \pm 1,1	11,4 \pm 0,9	<0,05
Степень ретракции, %	53,6 \pm 0,8	54,0 \pm 0,9	

Таблица 1. Средние показатели гемостазиограммы у беременных женщин тематических групп в I триместре беременности (M \pm m).

пациенток, которым до внедрения его в практику, несмотря на использования всего комплекса этиотропных и патогенетически значимых средств, беременность пролонгировать не удавалось.

Выводы:

1. Симптоматическая терапия в процессе беременности, осложненной угрозой выкидыша, не является патогенетически обоснованной и не всегда приносит положительный результат. Важным моментом является влияние на иммунный компонент на этапе прегравидарной подго-

товки, что позволит снизить уровень иммунной агрессии на плодное яйцо и получить положительные перинатальные результаты.

2. Учитывая тот факт, что следствием аутоиммунного повреждения в периферическом кровотоке являются изменения в системе гемостаза, характеризующиеся как хроническая форма ДВС-синдрома, лечебная программа, направленная на сохранение беременности у женщин с угрозой выкидыша на фоне циркулирующих антител к ХГЧ, должна включать антикоагулянтную терапию.

Литература:

1. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М. *Акушерство: национальное руководство*. М. 2013; 348-362.
2. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Баймурадова С.М., Акиншина С.В., Панфилова О.Ю., Мищенко А.Л., Передеряева Е.В., Пшеничникова Т.Б.,

- Хизроева В.Х. Системные синдромы в акушерско-гинекологической практике. М. 2010; 888 с.
3. Макацария А.Д., Червенана Ф.А., Бицадзе В.О. *Беременность высокого риска*. М. 2015; 920 с.
 4. Менжинская И.В., Безнощенко О.С., Кирющенко П.А., Ванько Л.В. Клиническое значение аутоантител к гонадотропным гормонам при нарушениях

репродуктивной функции у женщин. *Акушерство и гинекология*. 2011; 1: 47-51.

5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М. 2002; 312 с.
6. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности. М. 2011; 534 с.

References:

1. Ailamazyan E.K., Kulakov V.I., Radzinskii V.E., Savel'eva G.M. *Obstetrics: national leadership [Akusherstvo: natsional'noe rukovodstvo (in Russian)]*. Moscow. 2013; 348-362.
2. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Baimuradova S.M., Akin'shina S.V., Panfilova O.Yu., Mishchenko A.L., Perederyaeva E.V., Pshenichnikova T.B.,

- Khizroeva V.Kh. *System syndrome in obstetric practice [Sistemnye sindromy v akushersko-ginekologicheskoi praktike (in Russian)]*. Moscow. 2010; 888 s.
3. Makatsariya A.D., Chervenaka F.A., Bitsadze V.O. *High Risk Pregnancy [Beremennost' vysokogo riska (in Russian)]*. Moscow. 2015; 920 s.
 4. Menzhinskaya I.V., Beznoshchenko O.S., Kiryushchenkov P.A., Van'ko L.V. *Akusherstvo*

i ginekologiya. 2011; 1: 47-51.

5. Rebrova O.Yu. *Statistical analysis of medical data. The use of STATISTICA software package [Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA (in Russian)]*. Moscow. 2002; 312 s.
6. Sidel'nikova V.M., Sukhikh G.T. *Miscarriage [Nevynashivanie beremennosti (in Russian)]*. Moscow. 2011; 534 s.

Сведения об авторах:

Дубоссарская Зинаида Михайловна – д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета последипломного образования Государственного учреждения «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины». Адрес: ул. Дзержинского, 9, Днепропетровск, Украина, 49044. E-mail: perinat.dma@gmail.com.

Дука Юлия Михайловна – д.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета последипломного образования Государственного учреждения «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины». Адрес: ул. Дзержинского, 9, Днепропетровск, Украина, 49044. E-mail: rduka@ukr.net.

About the authors:

Dubossarskaya Zinaida Mikhailovna – MD, professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and perinatology, Faculty of postdegree formation of Public institution «Dnipropetrovsk medical academy of the Ministry of Health of Ukraine». Address: ul. Dzerzhinskogo, 9, Dnipropetrovsk, Ukraine, 49044. E-mail: perinat.dma@gmail.com.

Duka Yuliya Mikhailovna – MD, associate professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and perinatology, Faculty of postdegree formation of Public institution «Dnipropetrovsk medical academy of the Ministry of Health of Ukraine». Address: ul. Dzerzhinskogo, 9, Dnipropetrovsk, Ukraine, 49044. E-mail: rduka@ukr.net.

ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ, ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ И ИХ СВЯЗИ С ПОЛОВЫМИ СТЕРОИДАМИ ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Архипкина Т.Л., Любимова Л.П.

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», Харьков, Украина

Резюме

Цель исследования – выявить наличие или отсутствие связи между гомоцистеином, тестостероном, эстрадиолом и эндотелином-1 у молодых женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ). **Материалы и методы.** Обследовано 80 женщин (средний возраст – $26,3 \pm 0,2$ лет, индекс массы тела – $23,3 \pm 0,9$ кг/м²). Пациентки предъявляли жалобы на первичное бесплодие, нарушение менструальной функции, избыточный рост волос, акне. Контрольная группа – 20 здоровых женщин. Всем обследованным определяли базальные уровни лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, общего тестостерона (Т), глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), эстрадиола (Е₂), антимюллерового гормона (АМГ), гомоцистеина (ГЦ) и эндотелина-1. Проводили контроль параметров фолликулогенеза. Статистическая обработка полученных данных проводилась методами вариационной статистики в Microsoft Excel и Statistica 6.0. **Результаты.** На основании повышения общего Т, уровня АМГ, увеличения коэффициента ЛГ/ФСГ, объема яичников, количества антральных фолликулов и снижения Е₂ обследованным женщинам поставлен диагноз СПКЯ. Гипергомоцистеинемия выявлена у 52,5%, а повышение уровня эндотелина-1 – у 80% обследованных. В группе женщин с гипергомоцистеинемией достоверно чаще встречались высокие уровни эндотелина-1. У женщин с СПКЯ существует прямая корреляционная связь между эндотелином-1 и тестостерон-эстрадиоловым коэффициентом, и обратная – с эстрадиолом. **Заключение.** Пациентки с СПКЯ в молодом возрасте имеют высокий риск развития гипергомоцистеинемии, которая в сочетании с гиперандрогенией и гипозстрогенией приводит к повышению уровня эндотелина-1.

Ключевые слова

Синдром поликистозных яичников, СПКЯ, ЛГ, ФСГ, ГСПГ, гомоцистеин, эндотелин-1, тестостерон, эстрадиол.

Статья поступила: 16.05.2016 г.; в доработанном виде: 15.08.2016 г.; принята к печати: 20.09.2016 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

Архипкина Т.Л., Любимова Л.П. Гипергомоцистеинемия, дисфункция эндотелия и их связи с половыми стероидами при синдроме поликистозных яичников. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 3: 24-28.

HYPERHOMOCYSTEINEMIA, ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND THEIR RELATION TO SEX STEROIDS IN POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Arkhykina T.L., Lyubimova L.P.

V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of AMS Ukraine, Kharkiv, Kharkov, Ukraine

Summary

The aim of our research was to estimate the relationship of levels testosterone, estradiol and levels of homocysteine and endothelin-1 at young women with polycystic ovary syndrome (PCOS). Methods. We examined 80 women (age 26.3 ± 0.2 years, body mass index 23.3 ± 0.9 kg/m²). Patients complained of primary infertility, menstrual dysfunction, hirsutism, acne. The control group: 20 healthy women. For the determination of the hormonal status, basal levels luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), total testosterone (T), estradiol (E₂), sex-hormone binding globulin, anti-Müllerian hormone (AMH), homocysteine (Hcy), endothelin-1 were studied in serum. Monitoring of folliculogenesis was carried out. Statistical analysis of the data was performed using the statistical package settlement Microsoft Excel and Statistica 6.0. Results. On the basis of the increase of T, AMH, coefficient of LH/FSH, ovarian volume, number of antral follicles and the decrease of level of E₂ was set diagnosis of PCOS. Hyperhomocysteinemia was found at 52.5% and the increase of endothelin-1 at 80% patients. The high levels of endothelin-1 was found significantly more frequent in the group women with hyperhomocysteinemia. There is a direct correlation between endothelin-1, testosterone-estradiol ratio and negative correlation with the level of estradiol at women with PCOS. Conclusions. The young patients with PCOS have a higher risk development of hyperhomocysteinemia, which combined with hyperandrogenemia and hypoestrogenemia leads to increased level of endothelin-1.

Key words

Polycystic ovary syndrome, PCOS, LH, FSH, sex-hormone binding globulin, testosterone, estradiol, homocysteine, endothelin-1.

Received: 16.05.2016; **in the revised form:** 15.08.2016; **accepted:** 20.09.2016.

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

Arkhyapkina T.L., Lyubimova L.P. Hyperhomocysteinemia, endothelial dysfunction and their relation to sex steroids in polycystic ovary syndrome. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2016; 3: 24-28 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Artema, 10, Kharkov, Ukraine, 61002.

E-mail: tanya_arhipkina@hotmail.com (Arkhyapkina T.L.).

Введение

В последнее время все больше внимания уделяется изучению роли эндотелиальной дисфункции в качестве одной из причин развития синдрома поликистозных яичников (СПКЯ).

Эндотелий, по классическому определению, однослойный пласт специализированных клеток, который выстилает изнутри кровеносные, лимфатические сосуды и полости сердца [10].

Известно, что помимо барьерной функции, эндотелий сосудов принимает активное участие в регуляции процессов сосудистой вазоконстрикции и вазодилатации, синтеза и активности факторов пролиферации сосудов, факторов фибринолиза и агрегации тромбоцитов, воспалительных реакций [5,9,12]. В 80-х гг. было выделено вещество пептидной природы с последовательно расположенными 21 аминокислотами, которое получило название «эндотелин» [19]. Существует три формы эндотелина: эндотелин (ЭТ-1), эндотелин-2 и эндотелин-3 [8]. Особое внимание отводится ЭТ-1, как

наиболее изученному изопептиду, участвующему в генерации патологических изменений во многих органах и тканях. Синтез ЭТ-1 происходит в клетках сосудистого эндотелия, подобно синтезу множества пептидных гормонов и нейрогормонов, при участии эндотелинконвертирующего фермента [6,16]. В нормальных условиях формируется градиент концентрации ЭТ-1 в направлении от эндотелия к нижележащим клеткам сосудов [16,19]. Поэтому ЭТ-1 действует, прежде всего, как локальный медиатор эндотелиального происхождения [7]. ЭТ-1 является активатором специфических рецепторов, расположенных на мембранах клеток, связывается с рецепторами, расположенными в мышечной оболочке кровеносных сосудов, способствует увеличению содержания внутриклеточного кальция, активации актомиозинового комплекса гладкомышечных клеток сосудистой стенки и их тоническому сокращению (вазопрессорному эффекту) [7,13,17,22]. Кроме этого, ЭТ-1 также обладает митогенными свойствами за счет ускорения роста клеток различного

гистологического типа [14]. В физиологических условиях ЭТ-1 образуются в малом количестве. Поврежденный эндотелий синтезирует большое количество ЭТ-1, что вызывает вазоконстрикцию. При длительном повреждении эндотелия он начинает играть ключевую роль в патогенезе ряда системных патологий.

Среди факторов повреждения эндотелия в последние годы большое внимание уделяется гипергомоцистеинемии (ГГЦ), которая оказывает выраженное токсическое действие на клетки, особенно внутренней поверхности сосудов [24]. Под влиянием ГГЦ происходит повышение экспрессии провоспалительных цитокинов, изменение биодоступности оксида азота, индукция оксидативного стресса, активация апоптоза и дефектного метилирования [3]. Недостаточное обеспечение метильными группами дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), метилирования белков и липидов ухудшает пролиферацию и дифференциацию клеток гранулезы, тем самым ингибируя ооцитарную и фолликулярную матурацию, а также стероидогенез в яичниках [20].

Существуют противоречивые данные относительно уровней ГЦ у женщин с СПКЯ. Одни исследователи говорят о повышении концентрации ГЦ у женщин с СПКЯ по сравнению с показателями здоровых обследованных [2], в то время как другие не обнаружили ГЦ у данного контингента больных [1,15]. Спорными остаются и вопросы о существовании связи между ГЦ и андрогенами у этих пациенток [4,11].

Таким образом, значение гипергомоцистеинемии, дисфункции эндотелия и их связи с половыми стероидами в патогенезе СПКЯ продолжает дискутироваться среди авторов.

Цель исследования – выявить наличие или отсутствие связи между гомоцистеином, тестостероном, эстрадиолом, и эндотелином-1 у молодых женщин с СПКЯ.

Материалы и методы

В клинике ГУ ИПЭП обследовано 80 женщин (средний возраст – $26,3 \pm 0,2$ лет, индекс массы тела – $23,3 \pm 0,9$ кг/м²), которые составили основную группу. Пациентки предъявляли жалобы на первичное бесплодие – 100%, на нарушение менструальной функции в виде олигоменореи – 64 (80%), вторичной аменореи – 18 (22,5%), избыточный рост волос – 68 (85%), акне – 39 (48,8%). Контрольную группу составили 20 женщин с нормальной менструальной функцией, которые обратились в клинику с целью уточнения состояния репродуктивной системы перед планированием беременности.

Для определения гормонального статуса исследовали базальные уровни лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, общего тестостерона (Т), глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) (наборы фирмы «Алкор Био», Россия), эстрадиола (Е₂) (наборы фирмы DRG, США), антимюллерового гормона (АМГ) (набора фирмы DSL, США).

Рассчитывали индекс свободных андрогенов (ИСА) по формуле ($T_{общий}/ГСПГ-100\%$). Определение уровня ГЦ проводилось в сыворотке крови с помощью наборов "Architect system" (Германия). Для определения уровня ЭТ-1 в сыворотке крови использовали иммуноферментный набор для количественного определения эндотелина (1-21) («БиоХимМак», Россия). Нормальное значение медианы составило 0,80 фмоль/мл. Измерения проводились на 2-3-й день менструального цикла на анализаторе "Stat Fax 3100" (США). Контроль параметров фолликулогенеза осуществлялся под динамическим ультразвуковым наблюдением с помощью аппарата Aloka prosound SSD-3500SX (Япония), а объем яичников вычислялся на основании трех измерений по формуле: $V=0,523 \times L \times W \times T$, где L – длина; W – ширина; T – толщина.

Статистическая обработка полученных данных проводилась методами вариационной статистики с помощью стандартного пакета статистических расчетов Microsoft Excel (Microsoft, США) и Statistica 6.0 (StatSoft, Inc.) Вероятность расхождений средних величин определяли по t-критерию Стьюдента. Расхождения считались значимыми при $p < 0,05$. При сравнительном анализе относительных величин использовали критерий χ^2 . Разница считалась значимой при $p < 0,05$, χ^2 выше 3,84; тенденция к изменению показателя рассматривалась при $0,05 < p < 0,1$. Данные представлены как $(\bar{X} \pm S_x)$.

Проведенное исследование соответствует морально-этическим нормам и принципам Хельсинкской декларации, Конвенции Совета Европы и законам Украины относительно соблюдения прав человека.

Результаты

Как видно из полученных результатов, представленных в таблице 1, у всех обследованных основной группы имелись гормональные нарушения.

Из особенностей гормонального статуса у них были отмечены следующие: увеличение коэффициента ЛГ/ФСГ более 2,5 – у 52 (65%) пациенток, как за счет повышения ЛГ, так и за счет снижения уровня ФСГ; повышение общего Т более 2,5 нмоль/л – у 50 (62,5%) обследованных; снижение Е₂ – у 65 (81,2%) пациенток, что сопровождалось значительным повышением Т/Е₂ коэффициента; повышение уровня АМГ – у 80 (100%) пациенток.

При проведении УЗИ органов малого таза установлено, что объем яичников у пациенток основной группы был достоверно выше, чем у женщин группы контроля ($p < 0,001$). Количество антральных фолликулов у них также достоверно превышало показатели здоровых женщин ($p < 0,001$). Средний диаметр фолликулов составил $6,2 \pm 0,3$ мм (см. табл. 2).

На основании полученных данных и руководствуясь критериями Роттердамского консенсуса 2003 г. (хроническая ановуляция, гиперандрогения, эхографические признаки поликистозных яичников) обследованным пациенткам поставлен диагноз СПКЯ [18].

Показатель	Основная группа, n=80	Группа контроля, n=20	P ₁ -P ₂
ЛГ, МЕ/л	11,9±0,3	4,3±0,1	<0,05
ФСГ, МЕ/л	4,5±0,4	4,2±0,2	
ЛГ/ФСГ	2,9±0,2	1,1±0,1	<0,05
Тестостерон, нмоль/л	2,91±0,22	1,26±0,17	<0,05
Эстрадиол, нмоль/л	0,23±0,03	0,32±0,03	<0,05
ГСПГ, нмоль/л	33,6±2,9	60,9±3,4	<0,05
ИСА, %	9,9±1,1	3,2±0,2	<0,05
АМГ, нг/мл	12,5±0,1	3,6±0,2	<0,05

Таблица 1. Гормональные показатели у обследованных женщин ($\bar{X}\pm S_x$).

Примечание. P₁-P₂ – достоверность отличий между группами.

Показатель	Основная группа, n=80	Группа контроля, n=20	P ₁ -P ₂
Объем яичника, см ³	13,5±0,3	6,2±0,2	0,001
Число антральных фолликулов	14,4±0,5	6,4±0,9	0,001

Таблица 2. Ультразвуковые показатели у обследованных женщин ($\bar{X}\pm S_x$).

Примечание. P₁-P₂ – достоверность отличий между группами.

Изучение содержания ГЦ в сыворотке крови показало, что его уровни у женщин контрольной группы в среднем составили 8,1±0,2 мкмоль/л и совпадают с данными ряда исследователей, которые считают, что нормальная концентрация в крови ГЦ у женщин репродуктивного возраста не должна превышать 8-10 мкмоль/л [23]. У пациенток с СПКЯ уровень ГЦ в среднем составил 10,3±0,4 мкмоль/л и достоверно (p<0,05) превышал показатели здоровых женщин. У 42 (52,5%) обследованных с СПКЯ имела место ГГЦ (содержание в крови ГЦ превышало 10 мкмоль/л и в среднем составило 12,2±0,3 мкмоль/л).

В последние годы высказывается предположение о способности андрогенов повышать концентрацию ГЦ [21]. В проведенном исследовании у женщин с СПКЯ не установлено достоверных различий в

частоте выявления гиперандрогении, как при наличии ГГЦ, так и при нормогомоцистеинемии (p>0,05) (см. рис. 1).

Также не установлено достоверных различий и в частоте выявления гипоестрогении у пациенток с СПКЯ при наличии и отсутствии ГГЦ ($\chi^2=0,36$; p>0,05).

При изучении маркера эндотелиальной дисфункции ЭТ-1 установлено, что повышение концентрации ЭТ-1 имеется у 64 (80%) пациенток с СПКЯ, а его содержание в сыворотке крови (2,4±0,4 фмоль/мл) превышает (p<0,05) средние показатели здоровых женщин (0,83±0,2 фмоль/мл).

Проведенный корреляционный анализ позволил установить наличие прямой корреляционной связи между ЭТ-1 и Т/Е₂ коэффициентом (r=0,45; p<0,001) и обратной с Е₂ (r=-0,37; p<0,001).

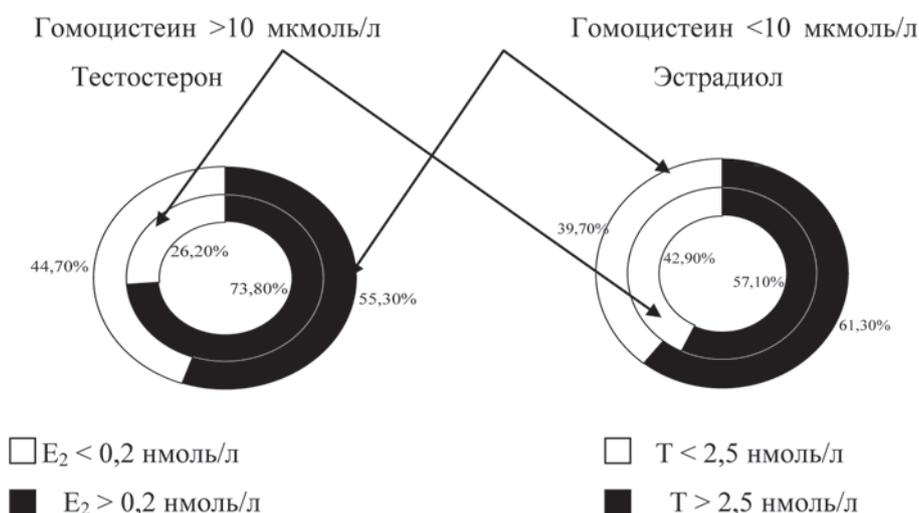


Рисунок 1. Частота гиперандрогении и гипоестрогении у пациенток с СПКЯ в зависимости от уровня гомоцистеина, %.

Частота выявления повышенного уровня ЭТ-1 в группе пациенток с ГГЦ была достоверно выше, чем в группе женщин с нормогомоцистеинемией ($\chi^2=5,2$; $P<0,05$).

Таким образом, у молодых женщин с СПКЯ наличие гормональных нарушений и высокая частота гипергомоцистеинемии являются факторами риска повышения уровня ЭТ-1 и формирования дисфункции эндотелия, которая может приводить к нарушению кровоснабжения в органах малого таза, нарушению фолликулогенеза в яичниках, ановуляции и способствовать развитию отдаленных соматических осложнений данной патологии.

Выводы

1. Пациентки с СПКЯ имеют высокий риск развития гипергомоцистеинемии в молодом возрасте.

2. Гипергомоцистеинемия в сочетании с гиперандрогенией и гипоестрогенией приводит к повышению уровня эндотелина-1 – маркера повреждения и дисфункции эндотелия.
3. Пациенткам с СПКЯ молодого возраста необходимо проводить исследование гомотеина с целью выявления гипергомоцистеинемии и выбора эффективного, патогенетически обоснованного способа медикаментозной коррекции СПКЯ.

Данная работа является фрагментом НИР ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины» «Определение роли эндотелиальной дисфункции в развитии нарушений системы репродукции и обоснование подходов к их терапии» (государственный регистрационный номер № 0114U001201).

Литература / References:

1. Bagos P.G. MTHFR C677T polymorphisms in PCOS: a meta-analysis. *Mol. Hum. Reprod.* 2009; 15 (1): 19-26.
2. Battaglia C. Mancini F., Cianciosi A. et al. Vascular risk in young women with polycystic ovary and polycystic ovary syndrome. *Obstet. Gynecol.* 2008; 111 (2Pt1): 385-95.
3. Blann A. Soluble markers of endothelial cell function. *J. Clin. Haemorphol. Microcirc.* 1997; 17 (1): 3-11.
4. Byractor F., Dereli D., Ozgen A.G. et al. Plasma homocysteine levels in polycystic ovary syndrome and congenital adrenal hyperplasia. *Endocrin. J.* 2004; 51 (6): 601-08.
5. Creamer D., Sullivan D., Bicknell R., Barker J. Angiogenesis in psoriasis. *Angiogenesis.* 2002; 5 (1): 231-36.
6. Ghoreschi K. Immunopathogenesis of psoriasis. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2003; 1 (7): 524-32.
7. Hahler B. An overview of dermatological conditions commonly associated with the obese patient. *Ostomy Wound Manage.* 2006; 52 (6): 34-36.
8. Inoue A., Yanagisawa M., Kimura S. The Human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1989; 86: 2863-67.
9. Janagisawa M., Kuniyama H., Tomobe S.J. Anovel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature.* 1988; 332: 411-15.
10. John E. Deanfield, Julian P. Halcox, Ton J. Rabelink. Endothelial Function and Dysfunction. *Contemporary Reviews in Cardiovascular Medicine.* 2007; 115: 1285-95.
11. Kilic-Okman T., Guldiken S., Kucuk M. Relationship between homocysteine and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Endocr J.* 2004; 51 (5): 505-08.
12. Kuroda K., Sapadin A., Shoji T. et al. Altered expression of angiotensin II and Tie2 endothelium receptor in psoriasis. *J. Invest. Dermatol.* 2001; 116 (6): 713-20.
13. Mallbris L., Ritchlin C., Stahle M. Metabolic disorders in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *Curr. Rheumatol. Reports Iss.* 2006; 8 (5): 520-26.
14. Nickoloff B. J., Nestle F. O. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J. Clin. Invest.* 2004; 113 (16): 1664-75.
15. Sills E.S., Genton M.G., Perloet M. et al. Plasma homocysteine, fasting insulin, and androgen patterns among women with polycystic ovaries and in fertility. *J. Obstet. Gynecol. Res.* 2001; 27 (3): 163-68.
16. Sochorova R., Sinka L., Svecova D. et al. Endothelial cells in the blood in psoriasis. *Bratisl. Lek. Listy.* 2000; 101 (9): 529-30.
17. Sochorova R., Svecova D., Sinka L. Increased endothelium as an indirect marker of changes in the blood vessel endothelium in psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2004; 18 (5): 556-59.
18. The Rotterdam ESHRE/ASRM- sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum. Reprod.* 2004; 19 (1): 41-47.
19. Ucak S., Ekmekci Tr., Basat O. et al. Comparison of various insulin sensitivity indices in psoriatic patients and their relationship with type of psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. & Venereol.* 2006; 20 (5): 517-22.
20. Vanselow J., Pohland R., Furbass R. Promoter-2-derived Cyp19 expression in bovine granulosa cells coincides with gene-specific DNA hypo-methylation. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2005; 233: 57-64.
21. Vitvitsky V., Prudova A., Stabler S. et al. Testosterone regulation of renal cystathionine betasynthase: implications for sex-dependent differences in plasma homocysteine levels. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2007; 293 (2): 594-600.
22. Yildiz L., Akcay F., Aktas A. et al. Increased concentrations of plasma endothelin-1 and fibronectin in psoriasis. *Acta Derm. Venereol.* 1997; 77 (2): 166-67.
23. Yilmaz M., Biri A., Bukan N. et al. Levels of lipoprotein and homocysteine in non-obese and obese patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol. Endocrinol.* 2005; 20 (5): 258-63.
24. Zhu B. T. On the mechanism of homocysteine pathophysiology and pathogenesis: a unifying. *Histol. Histopathol.* 2002; 17: 1283-91.

Сведения об авторах:

Архипкина Татьяна Леонидовна – к.м.н., старший научный сотрудник отделения патологии половых желез, ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины». Адрес: ул. Артема 10, г. Харьков, Украина, 61002. E-mail: tanya_arhipkina@hotmail.com.

Любимова Лидия Павловна – к.м.н., старший научный сотрудник отделения патологии половых желез, ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины». Адрес: ул. Артема 10, г. Харьков, Украина, 61002.

About the authors:

Arhipkina Tatyana Leonidovna – PhD, senior researcher at the Department of Pathology of sexual glands, V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of AMS Ukraine. Address: ul. Artema, 10, Kharkov, Ukraine, 61002. E-mail: tanya_arhipkina@hotmail.com.

Lyubimova Lidiya Pavlovna – PhD, senior researcher at the Department of Pathology of sexual glands, V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of AMS Ukraine. Address: ul. Artema, 10, Kharkov, Ukraine, 61002.

ПРЕЖДЕВРЕМЕННАЯ ОТСЛОЙКА НОРМАЛЬНО РАСПОЛОЖЕННОЙ ПЛАЦЕНТЫ: СВЕСТИ РИСК К МИНИМУМУ

Медведева И.Н., Святченко К.С.

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России

Резюме

Цель исследования – анализ состояния здоровья беременных и определение ведущих факторов риска преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП). **Материалы и методы.** Выполнен ретроспективный анализ 65 историй родов за 2014-2015 гг. на базе ОБУЗ ОПЦ г. Курска. У всех женщин диагностирована ПОНРП. Изучены анамнестические данные, сопутствующая соматическая патология и результаты наблюдения за течением беременности и родов. **Результаты.** В группе исследуемых 45 (69,23%) женщин имели осложненный акушерско-гинекологический анамнез, у каждой второй беременность протекала на фоне угрозы прерывания, у всех пациенток присутствовали от 1 до 4 осложнений беременности; отмечается высокий процент экстрагени- тальной патологии, в основном с изменениями в сосудистой системе материнского организма. **Заключение.** Возрастание различного рода патологии осложняет течение беременности, в т.ч. приводит к увеличению ПОНРП. Это диктует необходимость прегравидарной подготовки, своевременной диагностики и коррекции нарушений, а также обеспечение тесной взаимосвязи и преемственности между врачами.

Ключевые слова

Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), кровотечение, кесарево сечение, факторы риска, гипергомоцистеинемия.

Статья поступила: 17.05.2016 г.; в доработанном виде: 26.07.2016 г.; принята к печати: 14.09.2016 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

Медведева И.Н., Святченко К.С. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты: свести риск к минимуму. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 3: 29-34.

ABRUPTIO PLACENTAE: TO MINIMIZE THE RISK

Medvedeva I.N., Svyatchenko K.S.

Kursk State Medical University

Summary

The analysis of the state of health of pregnant women was made and several risk factors for abruptio placentae were identified. The research was based on a retrospective analysis of 65 birth stories for 2014-2015 on the basis of Regional

Perinatal Center of Kursk. We studied the medical history, concomitant somatic pathology and the results of monitoring of pregnancy and childbirth. In the group of studied women 45 (69.23%) of them had a complicated obstetrical and gynecological anamnesis, every second pregnancy was against the background of the threat of interruption, all patients had from 1 to 4 complications of pregnancy; high percentage extragenital primarily to changes in the vascular system of the maternal organism. An increase of various types of pathology complicates the course of pregnancy, including increasing abruptio placentae. This requires pregravid preparation, timely diagnostics and correction of violations, as well as ensuring a close relationship and succession between doctors.

Key words

Abruptio placentae, bleeding, C-section, risk factors, hyperhomocysteinemia.

Received: 17.05.2016; **in the revised form:** 26.07.2016; **accepted:** 14.09.2016.

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

Medvedeva I.N., Svyatchenko K.S. Abruptio placentae: to minimize the risk. Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction. 2016; 3: 29-34 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Karla Marksa, 3, Kursk, Russia, 305041

E-mail: medirina2011@mail.ru (Medvedeva I.N.).

Введение

Одной из актуальных проблем современного акушерства является преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП). Несмотря на то, что частота возникновения данной патологии составляет от 0,4 до 1,4%, она всегда рассматривается как экстренная ситуация, угрожающая жизни матери и ребенка. Преждевременная отслойка часто является причиной массивных кровотечений, что может привести к материнской смертности. Дети, родившиеся от матерей с преждевременной отслойкой плаценты, имеют высокий риск развития неврологической патологии, так как страдают от тяжелой гипоксии [4,5,7,10,14].

В настоящее время не вызывает сомнений, что большое значение при ПОНРП играют сосудистые нарушения – местная и/или общая васкулопатия [1]. Несмотря на успехи в раскрытии механизмов ПОНРП, до сих пор нет единого взгляда на сущность этой патологии, что в значительной мере затрудняет решение вопросов профилактики и лечения [6,8,9,13].

Целью нашей работы было проведение анализа состояния здоровья беременных женщин, определение ведущих факторов риска преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, а

также предложение профилактических и диагностических мероприятий, которые позволят уменьшить частоту данной патологии.

Материалы и методы

Было оценено количество случаев ПОНРП в ОБУЗ ОПЦ г. Курска в 2011-2015 гг. В соответствии с поставленной целью и задачами нами был выполнен сплошной ретроспективный анализ 65 историй родов за 2014 г. (26 историй) и 2015 г. (39 историй). У всех женщин диагностирована преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Были изучены подробные сведения гинекологического и акушерского анамнеза, данные о настоящей беременности, сопутствующей соматической патологии, результаты дополнительных исследований, сведения о течении родов. Полученные в ходе анализа истории данные были внесены в специально разработанную «Карту обследования беременной с диагностированной преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты».

Вычисления проводились с использованием IBM PC-совместимого компьютера и пакета стандартных программ Microsoft Office (Microsoft, США). Статистическая обработка информации осуществлялась путем

составления таблиц и диаграмм, с помощью расчета относительных и средних величин.

Результаты и их обсуждение

За 5 лет на базе ОБУЗ ОПЦ г. Курска было принято 22154 родов. Диагностировано 153 случая преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, что составляет 0,69%.

За период с 2011 по 2015 г. отмечался устойчивый рост количества случаев преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (см. рис. 1), что,

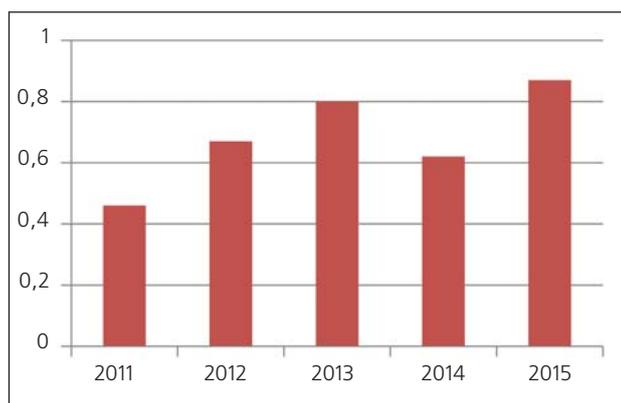
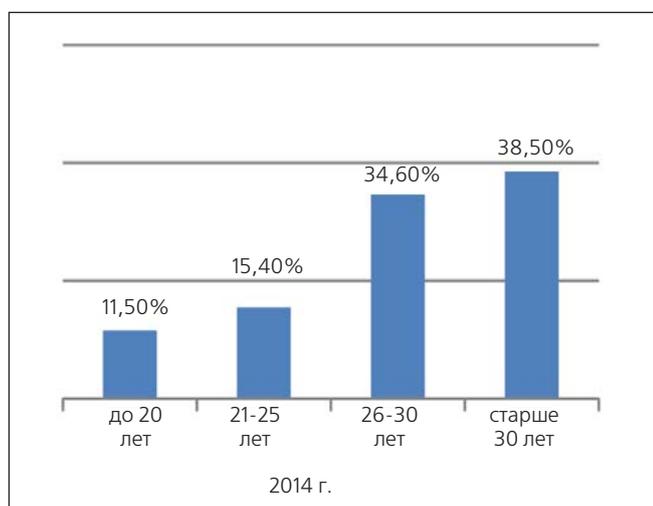


Рисунок 1. Частота преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (%) в ОБУЗ ОПЦ г. Курск в 2011-2015 гг.

по-видимому, связано с возрастанием в популяции экстрагенитальной и гинекологической патологии, которая осложняет течение беременности.

С увеличением возраста данная патология встречается чаще (см. рис. 2). В возрасте старше 30 лет находилось 10 (38,5%) пациенток в 2014 г. и 17 (43,6%) – в 2015 г. Это связано с тем, что с возрастом женщины



становятся наиболее подвержены различным неблагоприятным воздействиям медико-социального, экономического и экологического характера, увеличивается количество хронических заболеваний и гинекологической патологии [2,12].

По данным анализа репродуктивной функции, преобладали повторнобеременные (паритет от 2 до 9 родов) – 19 (73,1%) в 2014 г. и 26 (66,7%) – в 2015 г. В данной группе пациенток репродуктивный анамнез был отягощен медицинскими абортми – у 11 (57,9%) и 6 (23,1%), самопроизвольными выкидышами на ранних и поздних сроках беременности у 5 (26,3%) и 9 (34,6%), внематочной беременностью у 2 (10,52%) и 1 (3,85%) женщин за 2014 и 2015 гг. соответственно. При изучении гинекологического анамнеза отмечено, что у каждой второй женщины из группы исследования имелись воспалительные заболевания органов малого таза. Осложненный акушерско-гинекологический анамнез у 45 (69,23%) женщин из группы исследования создает неблагоприятный фон для течения беременности.

Различная соматическая патология выявлена у 42 (64,62%) беременных, не обследованы были 5 (7,69%) женщин. В структуре экстрагенитальной патологии ведущие места занимали заболевания сердечно-сосудистой системы у 29 (69,05%), эндокринная патология – у 20 (47,62%) женщин, а также заболевания почек – у 10 (23,81%). Следует отметить, что данные заболевания сопровождаются ангиопатией и относятся к факторам риска сосудистых изменений, нарушающих маточно-плацентарное кровообращение, что является ведущим в этиологии преждевременной отслойки плаценты, а также то, что в большинстве случаев имелось сочетание нескольких заболеваний, что, в свою очередь, в значительной степени осложняло течение беременности [8,9,13].

У 5 (8,33%) женщин из группы исследуемых за 2014-2015 гг. выявлена гипергомоцистеинемия.

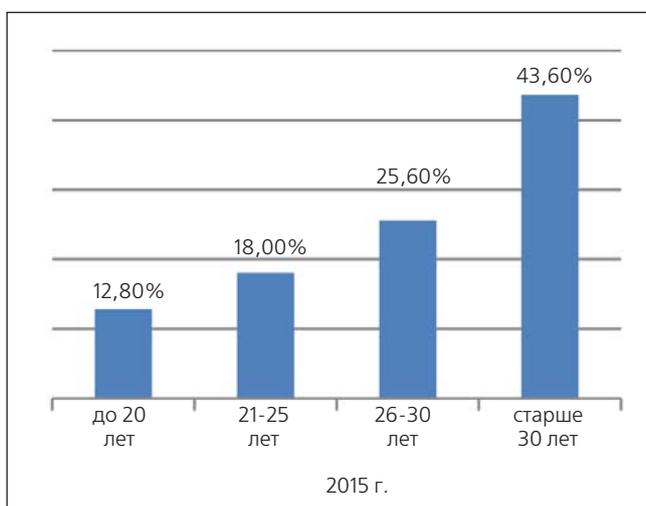


Рисунок 2. Возрастная структура женщин с диагностированной преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты.

Исследованиями последних лет показано, что длительно протекающая гипергомоцистеинемия посредством дисбаланса в антиоксидантной системе организма приводит к снижению количества эндотелиальных прогениторных клеток, что снижает регенеративные возможности и пластичность сосудистой стенки, приводя к дисфункции эндотелия, которая является одним из важнейших патогенетических механизмов как сердечно-сосудистых заболеваний, так и маточно-плацентарной микроциркуляции [3,11].

В группе исследуемых за 2014-2015 гг. отсутствовали женщины с благоприятным течением беременности. У всех имело место от 1 до 4 осложнений беременности. Основополагающими из них были: анемия – 22 случая (33,85%), отеки – 21 (32,31%), хроническая фетоплацентарная недостаточность (ХФПН) – 19 (29,23%), преэклампсия – 14 (21,54%), внутриутробная инфекция (ВУИ) – 14 (21,54%) случаев. Реже встречающаяся патология представлена в таблице 1.

Патология	Процент беременных с данным осложнением
Анемия	33,85%
Отеки	32,31%
ХФПН	29,23%
Преэклампсия	21,54%
ВУИ	21,54%
Многоводие	18,46%
Маловодие	15,38%
Гестационный пиелонефрит	12,31%
Ретрохориальная гематома	12,31%
Ретроплацентарная гематома	10,77%
Гестационный сахарный диабет	4,62%
Хронический ДВС-синдром	1,53%

Таблица 1. Патология, осложнившая течение беременности.

Все перечисленные осложнения вызывают отклонения в течении гестационного процесса и заслуживают особенного внимания, как факторы риска преждевременной отслойки плаценты.

Обращает на себя также тот факт, что у каждой второй пациентки беременность протекала на фоне угрозы прерывания, причем с I триместра у 8 (30,77%) в 2014 г. и у 10 (25,64%) женщин в 2015 г. Известно, что I триместр беременности является наиболее значимым, поскольку именно в этот период происходит формирование плаценты и сложных взаимоотношений между матерью и плодом. Угроза прерывания беременности в I триместре осложняет нормальное течение этих процессов, что может приводить к развитию плацентарной недостаточности и внутриутробному страданию плода.

Многоплодная беременность (двойня) была у 4 женщин (15,4%) в 2014 г. и у 4 (10,26%) в 2015 г. Многоплодие увеличивает риск ПОНРП в связи с перерастяжением матки.

В подавляющем большинстве случаев ПОНРП диагностировалась по клинической картине и данным УЗИ. Следует отметить, что диагностический алгоритм выполнен не у всех пациенток – 26 (40%) женщин поступили с яркой клинической картиной тяжелой степени отслойки и требовали немедленного оперативного лечения. У 8 (30,78%) беременных в 2014 г. и у 10 (25,64%) в 2015 г. диагностировано внутриутробное страдание плода, в основном на ранних этапах развития этой патологии: IA степени – 6 (23,08%), II степени – 1 (3,85%), III степени – 1 (3,85%) за 2014 г.; IA степени – 6 (15,38%), II степени – 4 (10,26%) за 2015 г. У 17 (65,39%) женщин в 2014 г. и в 2015 г. у 28 (71,8%) отмечено изменение гемостаза, что помогло в постановке правильного диагноза и выборе лечебной тактики.

Досрочно родоразрешены – 16 (61,5%) беременных в 2014 г. и 23 (58,97%) – в 2015 г.

Анализ способа родоразрешения при данном осложнении беременности за 2014-2015 гг. показал, что в 61 случае (93,85%) произведено кесарево сечение; 1 (1,54%) роды (двойня) начали вести консервативно (родился один плод), а затем решено произвести кесарево сечение по показаниям со стороны второго плода; 3 (4,61%) – консервативные роды через естественные родовые пути. Так как за последние 15 лет современное акушерство претерпело изменения и приобрело направленность на снижение перинатальных потерь, то предпочтение отдается оперативным родам.

Среди беременных, родоразрешенных оперативным путем, отмечена высокая частота тяжелой акушерской патологии:

- 1) гипоксия плода – у 6 (25%) в 2014 г., 8 (21,05%) в 2015 г.;
- 2) тяжелая преэклампсия – у 4 (16,67%) в 2014 г., 2 (5,26 %) в 2015 г.;
- 3) тотальная отслойка плаценты – 1 (4,17%) в 2014 г., 2 (5,26%) в 2015 г.;
- 4) «рубец на матке» – 3 (7,89%) в 2015 г.

Родоразрешение (кесарево сечение) произведено в течение: первого часа от поступления у 26 (42,63%), в первые 3-5 ч от поступления – 13 (21,31%), в первые сутки – у 12 (19,67%), находились на лечении в отделении патологии беременных, экстренное родоразрешение в течении 30 мин. после постановки диагноза у 10 (16,39%).

Так как ПОНРП представляет собой угрозу по кровотечению для матери, мы проанализировали величину кровопотери в группе исследуемых и получили следующие данные: при спонтанных родах кровопотеря составляла 200-250 мл – в 2 (7,69%) случаях за 2014 г. и в 1 (2,56%) случае в 2015 г., при оперативных родах – 500-950 мл в 11 (42,31%)

случаях в 2014 г., в 25 (64,10%) случаях в 2015 г., более 1000 мл – в 13 (50%) случаях в 2014 г. и в 13 (33,34%) случаях в 2015 г. С учетом своевременной диагностики отмечено уменьшение случаев тяжелой отслойки нормально расположенной плаценты.

Аntenатальная гибель плода наблюдалась в 2014 г. в 2 (7,69%) случаях, в 2015 г. – 6 (15,38%), в т.ч. одна двойня. К сожалению, случаи антенатальной гибели плодов были непредотвратимы, так как беременные поступали в ОПЦ с запущенными клиническими ситуациями и тяжелой степенью отслойки.

5 (16,7%) детей в 2014 г. и 2 (4,65%) ребенка в 2015 г. родились с тяжелой интранатальной асфиксией (оценка по шкале Апгар на 1-й мин. – менее 4 баллов). К 5-й мин. оценка этих детей составляла 5 баллов, что соответствует средней тяжести гипоксии. Эти дети находятся в группе риска развития тяжелой неврологической патологии.

Выводы

1. Частота ПОНРП в ОБУЗ ОПЦ г. Курска составляет в среднем за 5 лет 0,69% и не превышает таковой в среднем по России.
2. В группе исследуемых беременных 2014-2015 гг. отмечается высокий процент экстрагенитальной патологии, а именно – наиболее часто встречались заболевания сердечно-сосудистой системы, как правило, в сочетании с эндокринной патологией и болезнями почек, что в значительной степени отягощало течение беременности. Изменения в сосудистой системе материнского организма является предрасполагающим фактором ПОНРП.
3. Около 70% женщин – повторнородящие, с осложненным акушерско-гинекологическим анамнезом (аборты, выкидыши, паритет от 2 до 9 родов).
4. Наиболее частыми осложнениями данной беременности являлись: отеки, анемия, преэклампсия, ХФПН, ВУИ. Данные состояния следует рассматривать как факторы риска ПОНРП.
5. Гипергомоцистеинемия, как следствие дефицита фолатов, играет роль в снижении регенеративных возможностей и пластичности сосудистой стенки, что является патогенетическим механизмом как сердечно-сосудистых заболеваний, так и маточно-плацентарной микроциркуляции.

6. Учитывая грозность данной патологии и высокий риск как для матери (массивное кровотечение), так и для ребенка (развитие тяжелой гипоксии), а также экстренность ситуации, для нивелирования неблагоприятных исходов оптимальным является оперативное родоразрешение (кесарево сечение) в условиях стационара 2-3-го уровня.
7. Несмотря на то, что из года в год число ПОНРП увеличивается, удается снизить количество тяжелых отслоек плаценты и перинатальной патологии благодаря своевременной диагностике, слаженной работе коллектива, неукоснительному следованию внутрибольничному протоколу.

Заключение

Нами намечены возможные пути решения проблемы, хотя следует понимать, что на 100 процентов предупредить и предотвратить ПОНРП невозможно, но можно уменьшить ее частоту путем следующих мероприятий:

- прегравидарной подготовки, особенно у женщин с тяжелой соматической патологией, с целью компенсации состояний, а также не забывать о необходимости восполнения дефицита фолатов и магния;
- осуществления в женских консультациях тщательного отбора и наблюдения за возрастными беременными с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом с ранних сроков;
- особого внимания заслуживают беременные с преэклампсией, отеками, ХФПН. При отсутствии эффекта от амбулаторного лечения такие пациентки требуют своевременной госпитализации в стационар;
- обеспечения взаимосвязи и преемственности между врачами, ведущими беременность в женских консультациях, и врачами акушерского стационара;
- с учетом того, что ПОНРП может возникнуть на фоне благополучного течения беременности, и на основе последних данных об этиологии и механизмах развития этого осложнения, у таких женщин после беременности необходимо провести исследования для выявления скрытых тромбофилий и антифосфолипидного синдрома (АФС).

Литература:

1. Андреева М.Д. Маркеры тромбофилии у пациенток с осложненным течением беременности в анамнезе и тромбофилией. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2015; 1: 63-67.
2. Блинов Д.В., Зимовина У.В., Сандакова Е.А., Ушакова Т.И. Дефицит магния у пациенток с гормонально-зависимыми заболеваниями: фармакоэпидемиологический профиль и оценка качества жизни. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2015; 8 (2): 16-24.

- DOI:10.17749/2070-4909.2015.8.2.016-024.
3. Джобавва 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.
 4. Долинина А.Ф., Громова Л.Л., Мухин К.Ю. Факторы риска рецидива фебрильных судорог. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2015; 1: 20-24.
 5. Зайнулина М.С. К вопросу о патогенетических механизмах преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2004; LIII (4): 19-25.
 6. Кудинова Е.Г., Момот А.П., Трухачева Н.В. Анализ эффективности тромбопрофилактики у беременных с мезенхимальной дисплазией. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2014;7(2):14-18.
 7. Морозова Е.А., Морозов Д.В. Перинатальная патология мозга и фармакорезистентность эпилепсии у детей. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014; 4: 79-82.
 8. Перетятко Л.П., Storozhenko T.V. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты: предрасполагающие факторы, этиология, патогенез, клинко-морфологическая классификация. *Современные проблемы науки и образования*. 2014; 4: 55-63.
 9. Петрищев Н.Н. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. СПб. 2003.
 10. Серов В.Н. Критические состояния в акушерстве. М. 2003.
 11. Тапильская Н.И., Гайдуков С.Н. Устранение дефицита фолатов – основная стратегия коррекции гомоцистеинзависимой эндотелиальной дисфункции. *Гинекология*. 2013; 3; 70-74.
 12. Цэрэнсамбуу Ш., Гантуяа С., Мэнхзаяа М. Особенности родов у возрастных первородящих. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2009; 2: 311.
 13. Якимова Н.А. Клинико-иммуноморфологические показатели сосудистых повреждений у женщин при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Самара. 1997.
 14. Tomiris A.A., Shabelyanov S.O., Mukhamediev M.Sh. The Unified Approach to the Management of Patients with Premature Detachment of the Normally Situated Placenta. *International Student's Journal of Medicine*. 2015; 2; 52-55.

References:

1. Andreeva M.D. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2015; 1: 63-67.
2. Blinov D.V., Zimovina U.V., Sandakova E.A., Ushakova T.I. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2015; 8 (2): 16-24. DOI:10.17749/2070-4909.2015.8.2.016-024.
3. Dzhobava E.M., Nekrasova K.R., Artizanov D.P., Kheidar L.A., Sudakova G.Yu., Danelyan S.Zh., Blinov D.V., Dobrokhotova Yu.E. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2013; 1: 45-53.
4. Dolinina A.F., Gromova L.L., Mukhin K.Yu. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2015; 1: 20-24.
5. Zainulina M.S. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2004; LIII (4): 19-25.
6. Kudinova E.G., Momot A.P., Trukhacheva N.V. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2014;7(2):14-18.
7. Morozova E.A., Morozov D.V. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2014; 4: 79-82.
8. Peretyatko L.P., Storozhenko T.V. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2014; 4: 55-63.
9. Petrishchev H.H. Endothelial dysfunction. Causes, mechanisms and pharmacological correction [*Disfunktsiya endoteliya. Prichiny, mekhanizmy, farmakologicheskaya korrektsiya (in Russian)*]. Spb. 2003.
10. Serov V.N. Critical states in obstetrics [*Kriticheskie sostoyaniya v akusherstve (in Russian)*]. Moscow. 2003.
11. Tapil'skaya N.I., Gaidukov S.N. *Ginekologiya*. 2013; 3; 70-74.
12. Tserensambuu Sh., Gantuyaa S., Menkhzayaa M. *Byulleten' VSNTs SO RAMN*. 2009; 2: 311.
13. Yakimova N.A. Clinical and immunomorphological indicators of vascular lesions in women with premature detachment of normally situated placenta. Abstract of the candidate of medical sciences. [*Kliniko-immunomorfologicheskie pokazateli sosudistykh povrezhdenii u zhenshchin pri prezhdevremennoi otsloike normal'no raspolozhennoi platsenty. Avtoref. diss. ... kand. med. nauk (in Russian)*]. Samara. 1997.
14. Tomiris A.A., Shabelyanov S.O., Mukhamediev M.Sh. *International Student's Journal of Medicine*. 2015; 2; 52-55.

Сведения об авторах:

Медведева Ирина Николаевна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФПО, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: ул. Карла Маркса, 3, г. Курск, Россия, 305041. Тел.: +7(47148)25612. E-mail: medirina2011@mail.ru.

Святченко Ксения Сергеевна – клинический интерн кафедры акушерства и гинекологии ФПО, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: ул. Карла Маркса, 3, г. Курск, Россия, 305041. Тел.: +7(47148)25612. E-mail: ksenia.ksmu@gmail.com.

About the authors:

Medvedeva Irina Nikolaevna – PhD, docent of obstetrics and gynecology faculty of postgraduate education, Kursk State Medical University. Address: ul. Karla Marksa, 3, Kursk, Russia, 305041. Tel.: +7(47148)25612. E-mail: medirina2011@mail.ru.

Svyatchenko Kseniya Sergeevna – clinical intern of department of obstetrics and gynecology faculty of postgraduate education, Kursk State Medical University. Address: ul. Karla Marksa, 3, Kursk, Russia, 305041. Tel.: +7(47148)25612. E-mail: ksenia.ksmu@gmail.com.

СТРУКТУРА ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ У РОДИЛЬНИЦ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ В АНАМНЕЗЕ

Хромылев А.В. Макацария А.Д.

ФГБОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

Резюме

Цель работы – провести анализ структуры полиморфизмов генов гемостаза, рецепторов тромбоцитов и ферментов фолатного цикла у родильниц с метаболическим синдромом (МС) и осложненным течением беременности в анамнезе. **Материалы и методы.** В исследование было включено 115 родильниц с МС. Из них 1-я группа (64 пациентки) имели осложненное течение беременности в анамнезе и 2-я группа (51 пациентка) – с отсутствием беременностей в анамнезе. Группу контроля составили 50 соматически здоровых родильниц. Всем пациенткам был проведен молекулярный анализ полиморфизмов генов гемостаза, полиморфизмов генов рецепторов тромбоцитов, полиморфизмов генов ферментов фолатного цикла методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). **Результаты.** В результате обследования пациенток с метаболическим синдромом на широкий спектр полиморфизмов генов было выявлено наличие у всех исследуемых пациенток с МС патологии генов гемостаза, рецепторов тромбоцитов или ферментов фолатного цикла, причем во всех случаях присутствовала мультигенная (более двух дефектов генов) форма патологии генов. В ходе исследования у пациенток с МС достоверно выше была частота встречаемости полиморфизма в гене ингибитора тканевого активатора плазминогена ($p < 0,001$), в гене тканевого активатора плазминогена ($p < 0,001$), в гене фибриногена ($p < 0,001$), в гене ангиотензин-конвертирующего фермента ($p < 0,001$), в гене рецептора ангиотензина II 1-го типа ($p < 0,001$). Полиморфизмы генов тромбоцитарных рецепторов были выявлены также достоверно чаще у пациенток с МС ($p < 0,001$). Анализ результатов исследования генов ферментов фолатного цикла показал широкую распространенность патологических полиморфизмов данной группы генов в генотипе пациенток с МС. У пациенток с МС и осложненным течением беременности в анамнезе была выявлена не только большая частота встречаемости патологических полиморфизмов генов, но также преобладание в структуре гомозиготных форм данных полиморфизмов. **Заключение.** Таким образом, становится очевидной патогенетическая роль скрытого тромбофилического состояния в развитии различных акушерских осложнений у пациенток с МС и характерная причина, обуславливающая данное состояние, а именно выявленная у всех пациенток с МС мультигенная структура полиморфизмов генов гемостаза, рецепторов тромбоцитов и ферментов фолатного цикла.

Ключевые слова

Метаболический синдром, ожирение, полиморфизмы генов, гестационные осложнения, тромбофилия.

Статья поступила: 22.06.2016 г.; в доработанном виде: 29.07.2016 г.; принята к печати: 15.09.2016 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

Хромылев А.В., Макацария А.Д. Структура генетических полиморфизмов у родильниц с метаболическим синдромом и осложненным течением беременности в анамнезе. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 3: 35-40.

THE STRUCTURE OF THE GENETIC POLYMORPHISMS IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME AND A COMPLICATED PREGNANCY IN HISTORY

Khromylev A.V., Makatsariya A.D

FSBEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia

Summary

Objective. To analyze the structure of the gene polymorphisms of hemostasis, platelet receptors and enzymes of the folate cycle in patients with metabolic syndrome (MS) and a complicated pregnancy in history. **Materials and Methods.** The study included 115 patients with MS. Of these, group 1 (64 patients) had a complicated course of pregnancy in anamnesis and group 2 (51 patient) with no pregnancies in anamnesis. The control group consisted of 50 somatically healthy mothers. All the patients were carried out molecular analysis of gene polymorphisms of the hemostatic polymorphisms of platelet receptor genes, polymorphisms of genes of folate cycle enzymes by polymerase chain reaction. **Results.** In all patients with MS was identified pathology of genes of hemostasis, platelet receptors or enzymes of the folate cycle, and in all cases attended a multigenic (more than two defect genes) form of pathology. In the study, the patients with MS was significantly higher frequency of polymorphism in the gene for inhibitor of tissue plasminogen activator, in the gene of tissue plasminogen activator, fibrinogen gene, in the gene for angiotensin-converting enzyme gene of the receptor of angiotensin II 1 type. Gene polymorphisms of platelet receptors were also found significantly more often in patients with MS. Results of the study of folate cycle enzymes genes showed the prevalence of pathological polymorphisms in this group of genes in the genotype of patients with MS. In patients with MS and a complicated pregnancy in history was revealed not only a large frequency of occurrence of a pathological gene polymorphisms, but also the predominance in the structure the homozygous forms of these polymorphisms. **Conclusion.** Thus, it becomes obvious pathogenetic role of latent thrombophilic states in the development of various obstetric complications in patients with MS and the reason underlying this condition is a multigenic structure of the gene polymorphisms of hemostasis, platelet receptors and enzymes of the folate cycle in all MS patients.

Key words

Metabolic syndrome, obesity, gestational complications, polymorphisms, thrombophilia.

Received: 22.06.2016; **in the revised form:** 29.07.2016; **accepted:** 15.09.2016.**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

Khromylev A.V., Makatsariya A.D. The structure of the genetic polymorphisms in patients with metabolic syndrome and a complicated pregnancy in history. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2016; 3: 35-40 (in Russian).

Corresponding author

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

E-mail address: khromilev@mail.ru (Khromylev A.V.).

Введение

По результатам современных исследований, метаболический синдром (МС) ассоциирован с гиперкоагуляцией, при этом отмечается повышение активности плазматического звена гемостаза, снижение фибринолиза, эндотелиальная дисфункция, повышение активности тромбоцитов. Данные нарушения в системе коагуляции и фибринолиза являются дополнительными факторами, повышающими риск гестационных и тромбоэмболических осложнений у пациенток с (МС) [6,13].

Скрытые патологические формы полиморфизмов генов гемостаза, рецепторов тромбоцитов и фолатного цикла являются пусковым механизмом повреждения эндотелия, нарушения регуляции тонуса сосудистой стенки, увеличения тромбогенного потенциала, влияют на состояние микроциркуляции и способствуют развитию эндотелиопатии. При эндотелиопатии снижается выработка эндотелиоцитами естественных антикоагулянтов и оксида азота и усиливается высвобождение индукторов активации тромбогенеза, способствующих образованию тромбина, фибрина, тромбоцитарных

агрегатов. Развиваются процессы микро- и макро-тромбирования сосудов, присутствующие при гестозе и других гестационных осложнениях [4,11].

По данным ряда авторов, у пациенток с МС отмечается повышение агрегации и адгезивной способности тромбоцитов как спонтанной, так и стимулированной [2,6,9]. На сегодняшний день имеется ряд объяснений данному фактору: нарушение аффинности и/или снижение числа гликопротеиновых рецепторов к адгезивным протеинам на поверхности тромбоцитов; повышение активности фибриногена, нарушение метаболизма и структуры мембран тромбоцитов и изменения в интратромбоцитарных сигнальных путях [3,10]. Нарушения в структуре мембран тромбоцитов могут являться основной причиной их гиперчувствительности и гиперфункции при метаболическом синдроме, а также негативно влиять на ряд метаболических процессов, например, повышать мобилизацию ионов кальция, а также синтез и высвобождение тромбоксана [12].

Результаты большого числа клинических исследований подтверждают повышенный уровень PAI-1 и снижение фибринолитической активности у пациентов с ожирением, в особенности на фоне беременности [7,8]. У беременных с метаболическим синдромом высокий уровень PAI-1 влияет на процесс имплантации плодного яйца, повышает риск ранних и поздних самопроизвольных выкидышей, развития тяжелых форм гестоза, а также является независимым фактором тромбофилии, повышающим риск тромботических осложнений на протяжении всего гестационного процесса. А сочетание метаболического синдрома и патологических форм полиморфизмов генов гемостаза, рецепторов тромбоцитов, фолатного цикла значительно увеличивает эти риски [1,5].

Цель настоящего исследования – провести анализ структуры полиморфизмов генов гемостаза, рецепторов тромбоцитов и ферментов фолатного цикла у родильниц с (МС) и осложненным течением беременности в анамнезе.

Материалы и методы

В исследование было включено 115 родильниц (средний возраст – 30,5±6,4 года) с метаболическим синдромом (ИМТ 31,8±5,6 кг/м²). Из них 1-я группа (64 пациентки) имели осложненное течение беременности в анамнезе и 2-я группа (51 пациентка) – с отсутствием беременностей в анамнезе. Группу контроля составили 50 соматически здоровых родильниц. Критериями исключения являлись: многоплодная беременность, сахарный диабет 1-го и 2-го типа, тяжелая форма экстрагенитальной патологии.

Всем пациенткам был проведен молекулярный анализ полиморфизмов генов гемостаза, полиморфизмов генов рецепторов тромбоцитов, полиморфизмов генов ферментов фолатного цикла методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием специфических для каждой группы полиморфизмов комплектов реагентов.

Спектр исследуемых полиморфизмов включал: мутация "G1691A" в гене фактора V свертывания (Лейдена), мутация "G20210A" в гене фактора II свертывания (протромбина), полиморфизм "675 4G/5G" в гене ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), полиморфизм "I/D" в гене тканевого активатора плазминогена (t-PA), полиморфизм "I/D" в гене ангиотензин-превращающего фермента (ACE), полиморфизм «1166 A/C» в гене рецептора ангиотензина II 1 типа, полиморфизм «455G/A» в гене фибриногена, полиморфизм «807C/T» в гене гликопротеина Gp-1a тромбоцитов (тромбоцитный рецептор к коллагену), полиморфизм «1565 T/C» в гене гликопротеина Gp-IIIa тромбоцитов (тромбоцитарный рецептор фибриногена), полиморфизм «434C/T» в гене гликопротеина Gp-1ba тромбоцитов (тромбоцитарного рецептора фактора фон Виллебранда), полиморфизм "C677T" в гене метилентетрагидрофолат редуктазы (MTHFR), полиморфизм "1298A/C" в гене метилентетрагидрофолат редуктазы (MTHFR), полиморфизм "1958G/A" в гене метилентетрагидрофолат дегидрогеназы (MTHFD), полиморфизм "66A/G" в гене редуктазы метионин синтазы (MTRR), полиморфизм "2756A/G" в гене метионин синтазы (MTR).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы IBM SPSS Version 20 (США). Для проверки статистических гипотез использовался критерий хи-квадрат и точный критерий Фишера. Нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$. У всех пациенток до включения в исследование было получено информированное согласие.

Результаты и их обсуждение

В результате обследования пациенток с метаболическим синдромом на широкий спектр полиморфизмов генов была выявлена характерная для них особенность – присутствие у всех исследуемых пациенток с МС патологии генов гемостаза, тромбоцитарных рецепторов или ферментов фолатного цикла, причем во всех случаях присутствовала мультигенная (более двух дефектов генов) форма патологии генов.

Сравнительная характеристика структуры генетических полиморфизмов у пациенток с МС и группы контроля представлена на рисунке 1.

Сравнительная характеристика структуры генетических полиморфизмов у пациенток с МС 1-ой и 2-ой групп представлена на рисунке 2.

Характерной особенностью структуры полиморфизма генов у пациенток с МС было преобладание в общей структуре дефектов генов полиморфизма "675 4G\5G" в гене PAI-1, который был выявлен у 93 (80,87%) пациенток с МС. Причем у пациенток с МС, имеющих осложненное течение беременности в анамнезе, он встречался в 58 (90,63%) случаях, когда во 2-й группе данный полиморфизм был выявлен только в 35 (68,63%) наблюдениях. Также интересной особенностью данных пациенток было преобладание у них гомозиготного варианта полиморфизма "4G\4G" в гене

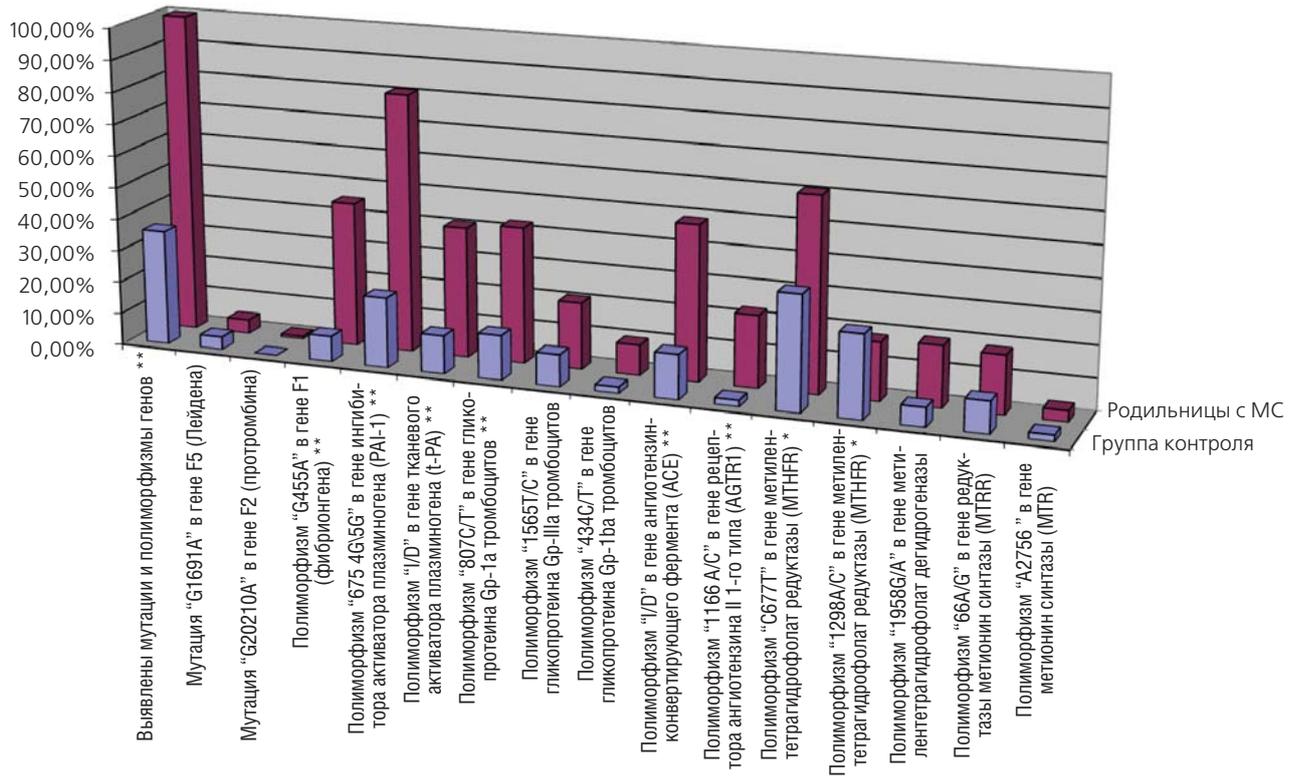


Рисунок 1. Структура генетических полиморфизмов у пациенток с метаболическим синдромом (МС) и группы контроля.
* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ между группами по хи-квадрат Пирсона.

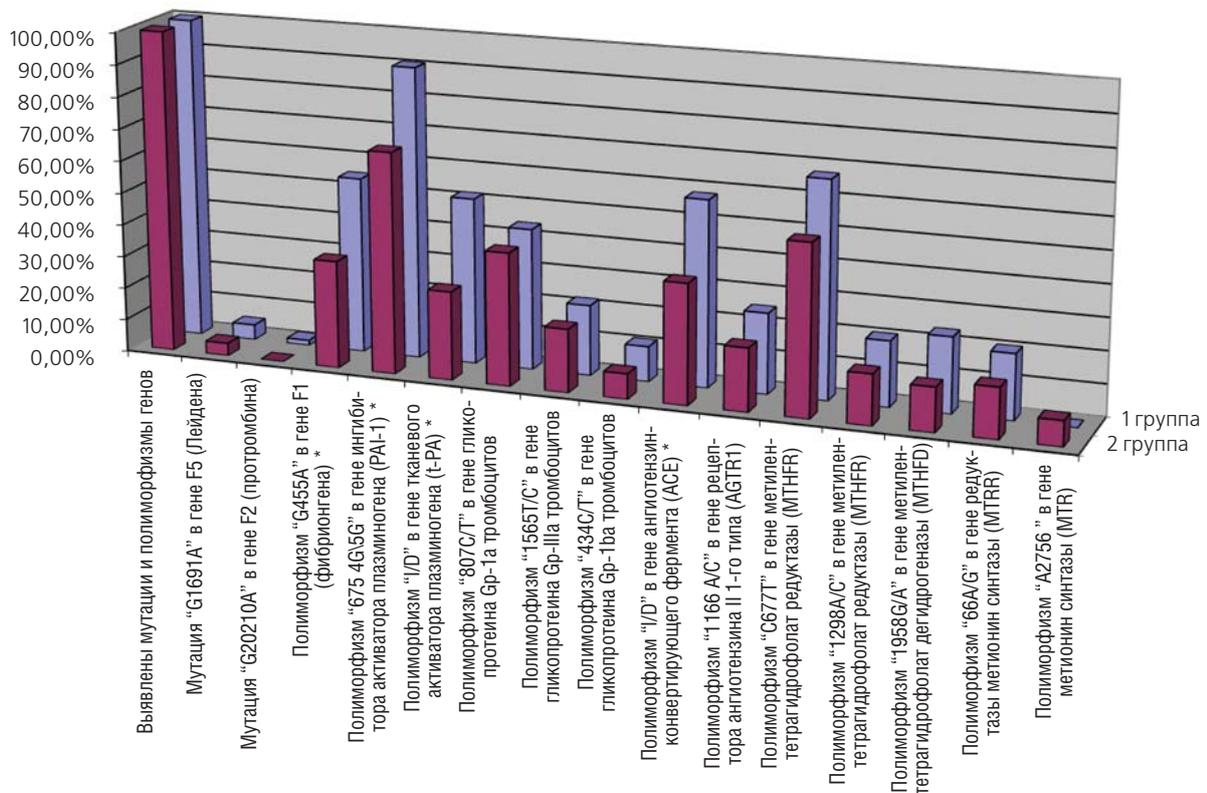


Рисунок 2. Структура генетических полиморфизмов у пациенток с метаболическим синдромом (МС).
* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ между группами по хи-квадрат Пирсона.

PAI-1, выявленного в 60,87% (n=70). Гетерозиготный вариант полиморфизма "4G/5G" в гене PAI-1 был выявлен лишь в 20,00% (n=23). В контрольной группе поли-

морфизм "675 4G/5G" в гене PAI-1 был диагностирован только у 11 (22,00%) родильниц – во всех случаях его гетерозиготная форма. Следует отметить, что у паци-

енток 1-й группы достоверно выше ($p=0,003$) была не только частота встречаемости самого полиморфизма "675 4G\5G" в гене PAI-1, но и достоверно чаще ($p=0,001$) наблюдалась гомозиготная форма данного полиморфизма по сравнению с пациентками 2-й группы исследования – 76,56% ($n=49$) и 41,18% ($n=21$) соответственно. Гетерозиготная форма полиморфизма встречалась в 14,06% ($n=9$) у пациенток с МС и осложненным течением беременности в анамнезе и в 27,45% ($n=14$) случаях у первобеременных пациенток. Таким образом, высокая распространенность данного полиморфизма, а именно его гомозиготной формы, у пациенток с МС, имеющих осложненное течение беременности в анамнезе, указывает на патогенетическую взаимосвязь данного полиморфизма с развитием гестационных осложнений в предыдущую беременность.

Наряду с полиморфизмом "4G\5G" в гене PAI-1 у пациенток с метаболическим синдромом с высокой частотой также были выявлены полиморфизм "G455A" в гене фибриногена – 45,22% ($n=52$), полиморфизм "I/D" в гене тканевого активатора плазминогена – 40,87% ($n=47$), полиморфизм "I/D" в гене ангиотензин-конвертирующего фермента – 48,70% ($n=56$), полиморфизм "1166 A/C" в гене рецептора ангиотензина II 1-го типа – 22,61% ($n=26$). Сочетание данных полиморфизмов обуславливает характерное для пациенток с МС снижение фибринолиза и вазоконстрикцию. Известно, что регуляция продукции PAI-1 и оксида азота эндотелиальными и гладкомышечными клетками осуществляется посредством влияний на них ангиотензина II, образующегося из ангиотензина I под действием ангиотензин-конвертирующего фермента. Таким образом, развитие гипофибринолиза у пациентов с МС обусловлено не только дефектом в генах самого ингибитора активатора плазминогена-1 и гене тканевого активатора плазминогена, но и опосредованно, через полиморфизмы гена рецептора ангиотензина II и гена ангиотензин-конвертирующего фермента. Исходя из вышесказанного, можно сделать заключение, что полиморфизмы гена рецептора ангиотензина II и гена ангиотензин-конвертирующего фермента наряду с полиморфизмами в гене PAI-1 и в гене t-PA являются независимыми факторами развития гестационных, а также тромбоземболических осложнений у пациентов с МС.

В результате исследования структуры генетических полиморфизмов, помимо анализа полиморфизмов генов гемостаза, пациентки с МС также были обследованы на полиморфизмы генов тромбоцитарных рецепторов. Данная группа полиморфизмов была выявлена у пациенток с МС достоверно чаще ($p=0,001$) по сравнению с группой контроля. Полиморфизм "807C/T" в гене гликопротеина Gr-1a рецепторов тромбоцитов был диагностирован в 42,61% ($n=49$) случаях, полиморфизм "1565T/C" в гене гликопротеина Gr-IIIa рецепторов тромбоцитов – в 20,87% ($n=24$), полиморфизм "434C/T" в гене гликопротеина Gr-1ba рецепторов тромбоцитов был диагностирован у 9,57% ($n=11$) пациенток с МС. В группе контроля данные полимор-

физмы встречались значительно реже: 14,00% ($n=7$), 10,00% ($n=5$), 2,00% ($n=1$) соответственно.

Достоверной разницы в структуре данной группы полиморфизмов среди пациенток с МС, имевших осложненное течение беременности в анамнезе, и первобеременных пациенток с МС выявлено не было ($p=0,076$).

Известно, что пациентки с МС, помимо генетически детерминированного гипофибринолиза, имеют повышенную активность тромбоцитов и снижение их чувствительности к влиянию антиагрегантов, возможно обусловленные именно высокой распространенностью полиморфизмов тромбоцитарных рецепторов у пациенток с МС.

Отдельного внимания заслуживают полиморфизмы генов ферментов фолатного цикла и ассоциированная с их наличием гипергомоцистеинемия у пациенток с метаболическим синдромом.

Анализ результатов исследования генов ферментов фолатного цикла показал широкую распространенность патологических полиморфизмов данной группы генов в генотипе пациенток с метаболическим синдромом. В общей структуре дефектов генов ферментов фолатного цикла, выявленных среди пациенток с МС, преобладал полиморфизм "C677T" в гене метилентетрагидрофолат редуктазы, диагностированный у 60,87% ($n=70$) родильниц. Другие полиморфизмы из данной группы генов встречались у пациенток с МС с несколько меньшей частотой: полиморфизм "1298A/C" в гене метилентетрагидрофолат редуктазы был выявлен в 18,26% ($n=21$) случаях, полиморфизм "1958G/A" в гене метилентетрагидрофолат дегидрогеназы – в 19,13% ($n=22$), полиморфизм "66A/G" в гене редуктазы метионин синтазы – в 18,26% ($n=21$), полиморфизм "A2756" в гене метионин синтазы был диагностирован у 8,7% ($n=10$) пациенток с МС.

Обращает внимание то, что в большинстве случаев у родильниц с МС в группе полиморфизмов генов ферментов фолатного цикла преобладала гетерозиготная форма полиморфизмов, однако у пациенток с осложненным течением беременности в анамнезе в большем проценте случаев была выявлена гомозиготная форма полиморфизма "C677T" в гене метилентетрагидрофолат редуктазы, комбинация полиморфизма "1298A/C" с полиморфизмом "C677T" в гене метилентетрагидрофолат редуктазы, а также различные комбинации других полиморфизмов из данной группы генов. Возможно, именно большая частота встречаемости гомозиготной формы полиморфизма и сочетание полиморфизмов генов нескольких ферментов фолатного цикла и приводили к гипергомоцистеинемии во время предыдущей беременности, и обуславливали развитие гестационных осложнений под эндотелиотоксическим влиянием высоких уровней гомоцистеина.

Заключение

Таким образом, становится очевидной роль скрытого тромбоземболического состояния в патогенезе

развития различных акушерских осложнений у пациенток с МС, а также характерные особенности данного состояния, а именно выявленная у всех пациенток с МС мультигенная структура полиморфизмов генов гемостаза, рецепторов тромбоцитов и ферментов фолатного цикла. Здесь надо особо отметить, что у пациенток с МС, имевших осложненное течение беременности в анамнезе, частота выявления патологических полиморфизмов генов, а также частота гомозиготных форм данной патологии и частота сочетаний полиморфизмов различных генов у одной пациентки

была выше, чем у первобеременных с МС. Данный факт указывает на патогенетическую взаимосвязь описанного выше тромбофилического состояния, обусловленного полиморфизмом генов, у пациенток с МС и осложненным течением беременности. Возможно, своевременная диагностика патологических полиморфизмов генов и назначение профилактической терапии НМГ во время предыдущей беременности привели бы к коррекции тромбофилического состояния и препятствовали бы развитию и усугублению гестационных осложнений.

Литература:

- Макацария А.Д., Пшеничникова Е.Б., Пшеничникова Т.Б., Бицадзе В.О. Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии. М. 2006; 480 с.
- Alessi M.C., Juhan-Vague I. Metabolic syndrome, haemostasis and thrombosis. *Thrombosis and Haemostasis*. 2008; 99: 995-1000.
- Anfossi G., Russo I., Trovati M. Platelet dysfunction in central obesity. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases*. 2009; 19: 440-419.
- Badimon L., Hernandez Vera R., Vilahur G. Atherothrombotic risk in obesity. *Hamostaseologie*. 2013; 33: 259-68.
- Bates S.M., Greer I.A., Pabinger I. et al. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133: 844-886.
- Franchini M., Targher G., Montagnana M., Lippi G. The metabolic syndrome and the risk of arterial and venous thrombosis. *Thrombosis Research*. 2008; 122: 727-735.
- Kim J.A., Montagnani M., Koh K.K., Quon M.J. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation*. 2006; 113: 1888-1904.
- Maury E., Brichard S.M. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 2010; 314: 1-16.
- Mina A., Favaloro E.J., Koutts J. Hemostatic dysfunction associated with endocrine disorders as a major risk factor and cause of human morbidity and mortality: a comprehensive meta-review. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2007; 33: 798-809.
- Nieuwdorp M., Stoes E.S., Meijers J.C., Buller H. Hypercoagulability in the metabolic syndrome. *Current Opinion in Pharmacology*. 2005; 5: 155-159.
- Palomo I., Alarcon M., Moore-Carrasco R., Argiles J.M. Hemostasis alterations in metabolic syndrome. *International Journal of Molecular Medicine*. 2006; 18: 969-974.
- Randriamboavonjy V., Fleming I. Insulin, insulin resistance, and platelet signaling in diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32: 528-530.
- Robertson L., Wu O., Langhorne P. et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol*. 2006; 132: 171-196.

References:

- Makatsariya A.D., Pshenichnikova E.B., Pshenichnikova T.B., Bitsadze V.O. Metabolic syndrome and thrombophilia in obstetrics and gynecology [Metabolicheskii sindrom i trombofiliya v akusherstve i ginekologii (in Russian)]. Moscow. 2006; 480 s.
- Alessi M.C., Juhan-Vague I. Metabolic syndrome, haemostasis and thrombosis. *Thrombosis and Haemostasis*. 2008; 99: 995-1000.
- Anfossi G., Russo I., Trovati M. Platelet dysfunction in central obesity. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases*. 2009; 19: 440-419.
- Badimon L., Hernandez Vera R., Vilahur G. Atherothrombotic risk in obesity. *Hamostaseologie*. 2013; 33: 259-68.
- Bates S.M., Greer I.A., Pabinger I. et al. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133: 844-886.
- Franchini M., Targher G., Montagnana M., Lippi G. The metabolic syndrome and the risk of arterial and venous thrombosis. *Thrombosis Research*. 2008; 122: 727-735.
- Kim J.A., Montagnani M., Koh K.K., Quon M.J. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation*. 2006; 113: 1888-1904.
- Maury E., Brichard S.M. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 2010; 314: 1-16.
- Mina A., Favaloro E.J., Koutts J. Hemostatic dysfunction associated with endocrine disorders as a major risk factor and cause of human morbidity and mortality: a comprehensive meta-review. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2007; 33: 798-809.
- Nieuwdorp M., Stoes E.S., Meijers J.C., Buller H. Hypercoagulability in the metabolic syndrome. *Current Opinion in Pharmacology*. 2005; 5: 155-159.
- Palomo I., Alarcon M., Moore-Carrasco R., Argiles J.M. Hemostasis alterations in metabolic syndrome. *International Journal of Molecular Medicine*. 2006; 18: 969-974.
- Randriamboavonjy V., Fleming I. Insulin, insulin resistance, and platelet signaling in diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32: 528-530.
- Robertson L., Wu O., Langhorne P. et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol*. 2006; 132: 171-196.

Сведения об авторах:

Хромылев Алексей Викторович – аспирант кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119048. E-mail: khromilev@mail.ru.

Макацария Александр Давидович – д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета, ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119048. Тел.: +7(495)788-58-40. E-mail: gemostasis@mail.ru.

About the authors:

Khromylev Aleksei Viktorovich – graduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology, FSBEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia. Address: ul. Trubetskaya, 8-2, Moscow, Russia, 119048. E-mail: khromilev@mail.ru.

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, FSBEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia. Address: ul. Trubetskaya, 8-2, Moscow, Russia, 119048. Tel.: +7(495)788-58-40. E-mail: gemostasis@mail.ru.

СИФИЛИТИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИЯ И ПЛАЦЕНТАРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Матыскина Н.В., Таранушенко Т.Е., Зыкова Л.Д.

ФГОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет
имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

Резюме

Цель исследования – сопоставить патоморфологические нарушения плаценты при сифилитической инфекции у женщин с формами плацентарной недостаточности. **Материалы и методы.** Под наблюдением находились 114 женщин с доказанной сифилитической инфекцией. В контрольную группу вошли 30 женщин, не болевших сифилисом. Беременные поступали на дородовую госпитализацию и родоразрешение в родильные дома города Красноярска. **Результаты и их обсуждение.** По результатам исследования наиболее частыми гистологическими изменениями были проявления, соответствующие маточно-плацентарной форме плацентарной недостаточности (ПН), в I группе – 44,8% и II – 52,9%, против 12,5% в контроле. **Заключение.** Наиболее вероятным патологическим механизмом развития плацентарных нарушений является недостаточная инвазия цитотрофобластом миометриальных сегментов спиральных артерий, с последующим уменьшением объема материнской крови, облитерацией спиральных артерий, гипоксией и гибелью микроворсин эпителия.

Ключевые слова

Сифилитическая инфекция, беременная женщина, плацентарная недостаточность.

Статья поступила: 16.03.2016 г.; **в доработанном виде:** 18.05.2016 г.; **принята к печати:** 13.09.2016 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

Матыскина Н.В., Таранушенко Т.Е., Зыкова Л.Д. Сифилитическая инфекция и плацентарная недостаточность. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2016; 3: 41-46.

SYPHILITIC INFECTION AND PLACENTAL INSUFFICIENCY

Matyskina N.V., Taranushenko T.E., Zykova L.D.

FSBEI HE Prof. V.F. Voino-Yasenetsky KrasSMU MOH Russia

Summary

The purpose. To compare pathological disorders of placenta in syphilis infection in women with forms of placental insufficiency. **Materials and methods.** The observation of 114 women with confirmed syphilis infection. The control group included 30 women without a history of syphilis. Pregnant women enrolled in antenatal hospitalization and delivery in a maternity hospital of the city of Krasnoyarsk. **Results.** According to the research results the most frequent histological

changes were manifestations corresponding to utero-placental form placental insufficiency, in group I is 44.8% and II – 52.9%, against 12.5% in the control. **Conclusion.** The most likely pathological mechanism of development of placental disorders-insufficient infestation cytotrophoblasts mineralnych segments of the spiral arteries, with subsequent decrease in maternal blood, obliteration of the spiral arteries, hypoxia and loss of microvision epithelium.

Key words

Syphilitic infection, pregnant women, placental insufficiency.

Received: 16.03.2016; **in the revised form:** 18.05.2016; **accepted:** 13.09.2016.

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

Matyskina N.V., Taranushenko T.E., Zykova L.D. Syphilitic infection and placental insufficiency. Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction. 2016; 3: 41-46 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Partizana Zheleznyaka, 1, Krasnoyarsk, Russia, 660022.

E-mail: mnv72@mail.ru (Matyskina N.V.).

По данным литературы, более 60% перинатальной патологии возникает в антенатальном периоде, а одной из основных причин ее развития является плацентарная недостаточность (ПН).

ПН – симптомокомплекс, обусловленный морфофункциональными изменениями, которые возникают в результате сложной реакции плаценты и плода в ответ на различные патологические изменения в материнском организме. Патогенетическую основу данного симптомокомплекса составляют нарушения компенсаторно-приспособительных механизмов в плодно- и/или маточно-плацентарных структурах на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях. Результатом данного осложнения могут быть неблагоприятные перинатальные исходы [1-2,6,10].

Нарушения формирования и функции плаценты имеют ряд причин, среди которых наиболее значимыми являются соматическое неблагополучие беременной; при этом наиболее важная роль в развитии ПН отводится инфекционным заболеваниям, особенно протекающим в острой форме или обостряющимся во время беременности [1,5,8].

Учитывая большое количество нерешенных практических вопросов, касающихся проблемы плацентарной недостаточности, следует считать актуальным

необходимость изучения причастности сифилитической инфекции к реализации патогенетических механизмов, приводящих к нарушениям формирования и функции плаценты с последующими последствиями для плода с учетом длительности воздействия в течение антенатального периода и особенностями морфологического строения плацент в соответствии с формами хронической плацентарной недостаточности – фетоплацентарной, маточно-плацентарной и плацентарной, позволяющими предполагать сроки и механизмы повреждения плаценты [3-6].

Цель исследования – сопоставить патоморфологические нарушения плаценты при сифилитической инфекции у женщин с диагностированными формами плацентарной недостаточности.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 114 женщин с доказанной сифилитической инфекцией. Диагноз «сифилис» верифицирован данными клинического осмотра и результатами КСР. Группу контроля составили 30 женщин, не болевших сифилисом.

Беременные поступали на дородовую госпитализацию и родоразрешение в родильные дома города Красноярска.

В соответствии с поставленной целью исследования сформированы три группы женщин с сифилитической инфекцией; в основу формирования положены давность выявления заболевания и результаты комплекса серологических реакций (КСР) во время настоящей беременности.

В первую группу включены 42 женщины (средний возраст – $23 \pm 0,7$ года), которым диагноз сифилис установлен впервые в период настоящей беременности или в родильном доме. Вторую группу составили 34 женщины (средний возраст – $23 \pm 0,5$ года), которые перенесли сифилис до настоящей беременности, прошли курс специфической терапии, но во время данной беременности имели положительный КСР. В третью группу вошли 38 женщин (средний возраст – $23 \pm 0,5$ года), перенесшие сифилис и получившие курс специфической терапии до настоящей беременности, с отрицательным КСР на протяжении данной беременности.

Рассматриваемые группы сопоставимы по возрасту, семейному положению и роду занятий.

Всем женщинам во время настоящей беременности проводилась диагностика на выявление других врожденных инфекций (ВПГ, ЦМВ, токсоплазмоз и хламидийная инфекция и другие). Беременные с положительными специфическими IgM или IgG с индексом авидности ниже 15-50% исключались из исследования. Бактериологическое исследование отделяемого из половых органов проводилось по показаниям, но результатов с диагностически значимым микробным титром не выявлено.

Патоморфологическое исследование плацент выполнялось с макроскопической оценкой (определение размеров, массы, состояния поверхности) и последующим морфогистологическим исследованием 6-12 образцов ткани плаценты из различных участков после фиксации в нейтральном растворе формалина, окраски гематоксилином и эозином и по методу Ван-Гизона. Наряду с этим выполнялась микроскопическая оценка амниона, хориальной пластинки и стромы ворсин, межворсинчатого пространства и базальной пластинки.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc, США). Описательная статистика – в виде процентных долей (%), средней (M) и стандартных отклонений (δ). Использовались методы непараметрической статистики (критерий Манна-Уитни при уровне значимости $p < 0,05$), точный критерий Фишера, при заданном уровне значимости $\alpha < 0,05$ (5%).

Результаты и их обсуждение

Нозологическая структура сифилитической инфекции в группе женщин, перенесших сифилис во время настоящей беременности, показала преобладание *Lues latens praecox* – 52,4%; на втором месте отмечен *Lues II recidiva* – 35,7%, третье место – *Lues II recens* – 11,9%. Основная часть беременных с сифилисом в

данной группе (61,9%) выявлена при обращении в женские консультации, остальные пациентки (38,1%) при поступлении в родильный дом. В первой половине беременности при сроке гестации до 20 нед. заболевание диагностировано у 19,2% женщин, в срок после 20 нед. – у 80,8%. Полный курс специфического и профилактического лечения получили только 33,3% беременных женщин, не прошли лечение или получили неполный курс 50,0%.

В группе женщин с сифилисом в анамнезе и положительным КСР во время данной беременности наиболее часто диагностирован *Lues II recidiva* – 64,7%, реже – *Lues latens praecox* – 23,5%, а в 11,8% наблюдений зарегистрирован *Lues II recens*. Профилактическое лечение проведено в 61,8% случаев, у 13 (38,2%) беременных женщин курс профилактической терапии был не полным или не был адекватным.

В группе беременных с отрицательным КСР во время данной беременности основной удельный вес составили женщины, перенесшие в анамнезе *Lues II recidiva* – 57,9%, *Lues latens praecox* – 23,7% и *Lues II recens* – 18,4%. Специфическое лечение получили все 100% женщин.

Полученные данные указывают на преобладание скрытых форм заболевания и на значительную частоту положительных серологических реакций в период беременности у женщин, получивших полный курс специфического лечения до наступления настоящей беременности.

По данным соматического и акушерского анамнезов установлено, что частота сопутствующей соматической патологии, выкидышей, медицинских аборт и воспалительных заболеваний мочеполовых органов не имела достоверных различий в рассматриваемых группах. Не выявлено существенных различий в частоте гестозов первой половины и достоверное преобладание гестозов второй половины у женщин I группы – 50,0% ($p < 0,01$) и 23,5% во II группе по сравнению с III группой – 19%.

Анализ течения настоящей беременности показал укорочение сроков гестации и преобладание частоты преждевременных родов у женщин с сифилисом, выявленным во время настоящей беременности. Средний срок гестации был достоверно меньше в I и II группах и составил $36 \pm 0,5$ ($p < 0,01$) и $37 \pm 0,2$ ($p < 0,05$) соответственно против $39 \pm 0,2$ в III и IV группах. Данное обстоятельство подтверждает отрицательное влияние сифилитической инфекции на фетоплацентарный комплекс и/или на плод.

Установлено достоверное увеличение общей частоты осложнений в родах в группах женщин с сифилитической инфекцией, при этом наиболее частым проявлением патологии родового акта следует считать изменение характера околоплодных вод и необходимость проведения ручного обследования полости матки. Важно, что преждевременные роды и экстренное кесарево сечение в связи с нарастающей гипоксией плода регистрировались только у женщин,

переболевших или больных сифилисом. Причастность других перинатальных инфекций к выявленным изменениям не обсуждается в связи с исключением из исследования данных женщин.

Наиболее важным в исследовании патологии плаценты были оценка морфологической зрелости плаценты и определение наличия воспалительных изменений. Известно, что при сифилитическом процессе в плаценте возникают как специфические, так и не специфические изменения, характер которых зависит от времени заражения и стадии сифилиса у беременной, развития хронической плацентарной недостаточности, приводящей к осложнениям беременности, родов, патологии плода и новорожденного [3,5,8].

Нами выполнено макро- и микроскопическое исследование плаценты. Макроскопический анализ включал оценку массы, характер дольчатости (грубо-, сглажено- и умеренно выраженная дольчатость), присутствие дистрофических изменений (петрификаты) на материнской поверхности, а также наличие признаков нарушения кровообращения (кровоизлияния) на плодовой поверхности плаценты.

Установлено, что средняя масса плаценты не имела достоверных различий в рассматриваемых группах.

Умеренно выраженная дольчатость плаценты (вариант нормы), регистрировалась с достоверно наименьшей частотой в I-III группах женщин по сравнению с контролем. В рассматриваемых группах преобладала сглаженность материнской плаценты. Следует отметить, что только в I и II группах отмечены грубо выраженные изменения дольчатости – 7,1 и 5,9% соответственно; данные изменения следует рассматривать как косвенный признак плацентарной недостаточности. Дистрофические изменения в виде петрификатов отсутствовали в контрольной группе и выявлены у женщин I-III групп в 21,4-28,9%. Видимые кровоизлияния, свидетельствующие о нарушении кровообращения в плодовой части плаценты, выявлялись во всех группах с одинаковой частотой.

Микроскопический анализ последа проводился также с учетом характера воспалительных изменений последа в целом и патоморфологических особенностей основных составляющих последа (амнион, хорион и плацента) для выявления наиболее типичных гистологических нарушений.

Воспалительные изменения последа в виде виллузита, плацентита, амнионита, хориамнионита, флебита пупочной вены, фуникулита, васкулита и децидуита выявлялись с достоверно более высокой частотой в I группе – 57,7% ($p < 0,01$). Наиболее частыми проявлениями измененного последа в данной группе были виллузит – 30,8%, хориамнионит – 19,2% и амнионит – 11,5%, что свидетельствует о вовлечении в патологический процесс основных слоев последа у значительной части женщин. Васкулит, фуникулит и флебит пупочной вены регистрировались только в I группе. Данное обстоятельство позволяет высказаться о причастности сифилитической инфекции к пораже-

нию последа и преимущественным вовлечением в патологический процесс ворсин плаценты с развитием виллузита.

Наряду с оценкой последа в целом проведено морфологическое исследование составляющих оболочек – амниона, хориона и плаценты.

Гистологическое исследование амниона в рассматриваемых группах показало, что при сифилитической инфекции одним из наиболее частых патологических признаков является воспалительная инфильтрация; у женщин I группы указанные изменения, свидетельствующие о перенесенном амнионите, выявлялись в 2,3-3,1 раза чаще по сравнению с другими обследованными. У женщин I группы имела место воспалительная инфильтрация хориальной пластинки в 19,2%; нарушения кровообращения регистрировались только у женщин, перенесших сифилис.

Гистологический анализ плаценты включал выявление наиболее типичных патологических изменений следующих слоев: стромы ворсин с оценкой степени зрелости и компенсаторных изменений; межворсинчатого пространства; базальной пластинки; сосудистой системы плаценты.

Установлено, что строма ворсин была представлена зрелыми терминальными ворсинами только в 46,2% наблюдений в I группе, 55,0% – во II группе и 52,4% – в III группе. Промежуточные дифференцированные ворсины преобладали в I-II группах. Данное обстоятельство свидетельствует о действии повреждающего фактора на сформированную плаценту. Признаки нарушенного созревания (патологической зрелости) ворсин (диссоциированное развитие котиледонов и хаотичные склерозированные ворсины) выявлены также с примерно одинаковой частотой в I-III группах женщин – 19,2-28,5% против 23,4% в контроле. Диссоциированное развитие котиледонов, указывающее на неравномерное созревание ворсин в различных участках плацентарной ткани, несколько преобладало над хаотичными склерозированными ворсинами, которые отражают дисхроноз формирования ворсин под влиянием антенатальных повреждений на 25-30 нед. гестации. В результате исследования плацент установлено достоверное преобладание патологических изменений стромы ворсин в плацентах в I-III группах по сравнению с контролем (см. табл. 1). Частота выявления указанных изменений составила в I группе 47,6% ($p < 0,001$), во II 52,9% ($p < 0,001$), в III – 34,2% ($p < 0,01$) против 3,3% в контроле.

Преобладающими патологическими изменениями были воспалительная инфильтрация, фиброз и некроз ворсин. В I группе воспалительная инфильтрация стромы ворсин отмечалась в 2-1,8 раза чаще по сравнению со II и III группами, что свидетельствует о влиянии сифилитической инфекции на основную структуру плаценты – ворсины хориона.

Патологические изменения межворсинчатого пространства достоверно чаще встречались в группе женщин, перенесших во время настоящей беременно-

Группа, абс. (%)	Всего выявленные изменения, абс. (%)	Воспалительная инфильтрация, абс. (%)	Некроз ворсин, абс. (%)	Фиброз ворсин, абс. (%)	Склероз ворсин, абс. (%)
I группа 42 (100)	20 (47,6)***	17 (40,5)**	6 (14,3)	6 (14,3)	5 (11,9)
II группа 34 (100)	18 (52,9)***	7 (20,6)	4 (11,8)	7 (20,6)	2 (5,9)
III группа 38 (100)	13 (34,2)**	7 (18,4)	2 (5,3)	3 (7,9)	6 (17,8)
IV группа 30 (100)	1 (3,3)	–	–	1 (3,3)	–

Таблица 1. Патологические изменения стромы ворсин: п – число обследованных в группе; абс. – абсолютное значение.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,01$ достоверность различий указана по отношению к IV группе (точный критерий Фишера).

сти сифилис – 69,2% ($p < 0,01$), против 30,0% в контроле. Наиболее частым патологическим изменением было сужение межворсинчатого пространства, которое регистрировалось во всех группах 20,0–47,6%. Воспалительная инфильтрация выявлена только в I и II группах – 7,7 и 5,0% соответственно.

Сосудистые изменения плаценты в виде облитерации, васкулита, тромбоза, эндартериита, фиброза сосудистой стенки и периваскулярной инфильтрации отмечены в 34,6% в I группе, 30,0% – во II, 23,8% – в III группе, при отсутствии указанных проявлений в контрольной группе.

Наряду с традиционным анализом, который представлен выше, изучены особенности морфологического строения плацент в соответствии с формами плацентарной недостаточности – фетоплацентарной, маточно-плацентарной и плацентарной, позволяющими предполагать сроки и механизмы повреждения плаценты [5]. По результатам исследования, наиболее частыми гистологическими изменениями были проявления, соответствующие маточно-плацентарной форме ПН, в I группе – 44,8% и II – 52,9%, против 12,5% в контроле (см. табл. 2). Основой выявленных нарушений принято считать нарушение маточно-плацентарного кровотока, обусловленное недостаточной инвазией цитотрофобластом миометриальных сегментов

спиральных артерий, с последующим уменьшением объема материнской крови и облитерацией спиральных артерий плацентарного ложа матки, гипоксией и гибелью микроворсин эпителия. Наиболее вероятные сроки развития данной формы ПН – 16–18 нед. гестации [1]. Подтверждением правильности полученных данных следует считать указание на позднее начало (после 20 нед. беременности) специфической терапии более чем у 80% женщин первой группы, когда повреждающие факторы (инфекционный патоген и воспалительные медиаторы) уже оказали действие на плаценту и вызвали указанные выше патологические морфологические изменения с последующим развитием ПН.

Вторыми по частоте были морфологические изменения, соответствующие фетоплацентарной форме ПН, – от 37,5% до 31,0% без достоверных различий в рассматриваемых группах. Базовым признаком фетоплацентарной дисфункции являются вазоконстрикторные местные факторы, приводящие к сужению просвета пупочных артерий с последующей облитерационной ангиопатией опорных ворсин, уменьшением объема капиллярной крови, гипоксией, образованием замурованных ворсин и развитием ПН [5].

Более редкими по частоте были морфогистологические нарушения, соответствующие плацентарной форме ПН, которые регистрировались с частотой

Группа абс. (%)	Плацента без патологических изменений абс. (%)	Изменения, сопутствующие определенным формам ПН абс. (%)		
		фето-плацентарной	маточно-плацентарной	плацентарной
I группа 42 (100)	13 (30,9)***	9 (31,0)	13 (44,8)	7 (24,1)
II группа 34 (100)	17 (50,0)**	6 (35,3)	9 (52,9)	2 (11,7)
III группа 38 (100)	14 (36,8)	9 (37,5)	9 (37,5)	7 (29,2)
IV группа 30 (100)	22 (73,3)	6 (75,0)	1 (12,5)	1 (12,5)

Таблица 2. Формы плацентарной недостаточности в обследуемых группах: п – число обследованных в группе; абс. – абсолютное значение.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,01$ – достоверность различий указана по отношению к IV группе (точный критерий Фишера).

29,2-11,7%, и не имели достоверных различий в рассматриваемых группах. Однако следует отметить, что в I группе изменения, сопутствующие данной форме, – незрелость стромы ворсин в сочетании со склерозом, васкулит, тромбоз межворсинчатого пространства – отмечались в I группе в 2 раза чаще по сравнению с контролем. В основе указанных изменений лежит действие повреждающих факторов в конце первого – начале второго триместра с последующим прогрессивным склерозом стромы мелких ворсин, с тяжелыми необратимыми нарушениями диффузной способности плаценты и развитием ПН [5].

Заключение

Представленные результаты позволили уточнить основные макро- и микроскопические морфологические нарушения последа, доказать наиболее выраженные

изменения в плаценте (по сравнению с другими структурами – амнион и хорион), отметить преобладание гистологических изменений, соответствующих маточно-плацентарной форме ПН, обозначить сроки формирования указанных изменений (16-18 нед. гестации) и предположить наиболее вероятный патологический механизм развития плацентарных нарушений (недостаточная инвазия цитотрофобластом миометриальных сегментов спиральных артерий, с последующим уменьшением объема материнской крови, облитерацией спиральных артерий, гипоксией и гибелью микроворсин эпителия).

Представленные сведения подтверждают высказанное предположение о причастности возбудителя рассматриваемой инфекции на развитие осложнений периода беременности (выкидыши, мертворождения) и родов.

Литература:

1. Измest'eva K.A., Шабунина-Басок Н.Р. Адаптивные и компенсаторные реакции фетоплацентарного комплекса. Архив патологии. 2010; 6: 25-27.
2. Киселева Н.И. Морфогистологические особенности плацент при беременности, осложненной гестозом. Мать и дитя в Кузбассе. 2012; 1 (1): 39-43.
3. Матыскина Н.В., Таранушенко Т.Е., Прохоренков В.И. Морфологическая характеристика плаценты у беременных женщин с сифилитической инфекцией. Сибирское медицинское обозрение. 2015; 4 (94): 34-39.

4. Матыскина Н.В., Таранушенко Т.Е., Прохоренков В.И. Сифилитическая инфекция и патологическое течение беременности, родов и изменения плаценты. Вестник дерматологии и венерологии. 2015; 4: 69-75.
5. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод: Руководство для врачей. М. 1999; 448 с.
6. Милованов А.П., Ерофеева Л.М., Александрович Н.В., Золотухина И.А. Строение плаценты человека во II и III триместрах беременности. Морфология. 2012; 5 (142): 64-67.
7. Павлов Т.В., Дубова Е.А., Щеголев А.И. Фетоплацентарный ангиогенез при

- нормальной беременности: роль сосудистого эндотелиального фактора роста. Акушерство и гинекология. 2011; 3: 11-16.
8. Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Комплексная оценка степени тяжести хронической плацентарной недостаточности. Акушерство и гинекология. 2012; 3: 20-25.
 9. Филиппов О.С. Плацентарная недостаточность. М. 2009; 160 с.
 10. Neerhof M.G., Thaete L.G. The fetal response to chronic placental insufficiency. *Semin. Perinatol.* 2008; 32 (3): 201-205.

References:

1. Izme'st'eva K.A., Shabunina-Basok N.R. *Arkhiv patologii.* 2010; 6: 25-27.
2. Kiseleva N.I. *Mat' i ditya v Kuzbasse.* 2012; 1 (1): 39-43.
3. Matyskina N.V., Taranushenko T.E., Prokhorenkov V.I. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie.* 2015; 4 (94): 34-39.
4. Matyskina N.V., Taranushenko T.E.,

- Prokhorenkov V.I. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2015; 4: 69-75.
5. Milovanov A.P. Pathology system mother-placenta-fetus: A Guide for Physicians [*Patologiya sistemy mat'-platsenta-plod: Rukovodstvo dlya vrachei*]. Moscow. 1999; 448 s.
 6. Milovanov A.P., Erofeeva L.M., Aleksandrovich N.V., Zolotukhina I.A. *Morfologiya.* 2012; 5 (142): 64-67.

7. Pavlov T.V., Dubova E.A., Shchegolev A.I. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2011; 3: 11-16.
8. Strizhakov A.N., Lipatov I.S., Tezikov Yu.V. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2012; 3: 20-25.
9. Filippov O.S. Placental insufficiency [*Platsentarnaya nedostatochnost'*]. Moscow. 2009; 160 s.
10. Neerhof M.G., Thaete L.G. The fetal response to chronic placental insufficiency. *Semin. Perinatol.* 2008; 32 (3): 201-205.

Сведения об авторах:

Матыскина Наталья Владимировна – к.м.н., ассистент кафедры поликлинической педиатрии и пропедевтики детских болезней с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Адрес: ул. Партизана Железняка, д. 1, г. Красноярск, Россия, 660022. Тел.: +7(391)2418575. E-mail: mnv72@mail.ru.

Таранушенко Татьяна Евгеньевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ИПО, Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Адрес: ул. Партизана Железняка, д. 1, г. Красноярск, Россия, 660022. Тел.: +7(391)2433952. E-mail: tetar@rambler.ru.

About the authors:

Matyskina Natalya Vladimirovna – PhD, assistant of the Department of ambulatory pediatrics and propaedeutics of children's diseases, Krasnoyarsk State Medical University named after professor V. F. Voyno-Yasenetsky. Address: ul. Partizana Zheleznyaka, 1, Krasnoyarsk, Russia, 660022. Tel.: +7(391)2418575. E-mail: mnv72@mail.ru.

Taranushenko Tatyana Evgenyevna – MD, professor, head of the Department of Pediatrics, Krasnoyarsk state medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky. Address: ul. Partizana Zheleznyaka, 1, Krasnoyarsk, Russia, 660022. Tel.: +7(391)2433952. E-mail: tetar@rambler.ru.

СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ АБОРТОВ В РОССИИ В ДИНАМИКЕ ЗА 2008-2015 ГГ.

Бантьева М.Н.

ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения»
Минздрава России, Москва

Резюме

Актуальность проблемы аборт в России определяется их медико-социальной значимостью в связи с высокой распространенностью, существенным вкладом в показатели репродуктивных потерь, материнской смертности и гинекологической заболеваемости. Цель исследования – проанализировать динамику и структуру аборт в России за 2008-2015 гг. Материалы и методы. Данные официальной статистики (форма федерального статистического наблюдения №13) проанализированы методом описательной статистики. Результаты. За период 2008-2015 гг. общее число аборт уменьшилось на 39,6%. В наибольшей степени за описываемый период уменьшилось число аборт по социальным показаниям – на 96,7%, на втором месте по темпам снижения – зарегистрированные криминальные аборт – на 87,0%, на третьем месте – медицинские (легальные) аборт, число которых уменьшилось на 53,8%, число неуточненных (внебольничных) аборт снизилось на 40,5%, число аборт по медицинским показаниям снизилось на 9,7%. Число же самопроизвольных аборт наоборот увеличилось на 34,6%. Заключение. Несмотря на снижение числа аборт, уровень их остается высоким и сопровождается неблагоприятным изменением их структуры, в которой доля спонтанного аборт увеличилась. При этом доля самопроизвольного аборт составила в 2015 г. 12,3% от числа беременностей, завершившихся родами, что свидетельствует о росте в популяции его распространенности, как главного признака нарушения репродуктивного здоровья женщин.

Ключевые слова

Аборт, динамика аборт, статистика аборт, проблема аборт.

Статья поступила: 02.05.2016 г.; в доработанном виде: 23.06.2016 г.; принята к печати: 12.09.2016 г.

Конфликт интересов

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

Для цитирования

Бантьева М.Н. Состояние проблемы аборт в России в динамике за 2008-2015 гг. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 3: 47-52.

THE ABORTION PROBLEM SITUATION IN RUSSIA IN 2008-2015 YEARS

Bantyeva M.N.

Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation

Summary

The urgency of the problem of abortion in Russia is determined by its medical and social significance in connection with a high prevalence, significant contribution to the performance of reproductive losses, maternal mortality and gynecological morbidity. **Objective.** To analyze the dynamics and structure of abortions in Russia for 2008-2015. **Materials and Methods.** Official statistic data (federal form №13) is analyzed by descriptive method of statistics. **Results.** For the period 2008-2015 the total number of abortions decreased by 28.7%. During the described period the number of abortion for social reasons has decreased – by 96.7%, on the second rate of decline registered illegal abortions- by 87.0%, on the third place – medical abortions, the number of which decreased by 53.8%, the number of unspecified abortions decreased by 40.5%, the number of abortion for medical reasons decreased by 9.7%. While, the number of spontaneous abortions in opposite increased by 34.6%. **Conclusion.** Despite the decline in the number of abortions their level remains high and is accompanied by adverse changes in their structure, in which the proportion of spontaneous abortion increased. Miscarriage in 2015 year is 12.3% of pregnancies ended by childbirth, is indicating an increase its prevalence in the population – as the main marker of damage of reproductive health of women.

Key words

Abortion, abortion dynamics, abortion statistics, the problem of abortion.

Received: 02.05.2016; **in the revised form:** 23.06.2016; **accepted:** 12.09.2016.

Conflict of interests

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

For citation

Bantyeva M.N. The abortion problem situation in Russia in 2008-2015 years. Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction. 2016; 3: 47-52 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Dobrolubova, 11, Moscow, Russia, 127254.

E-mail address: ba.mani@yandex.ru (Bantyeva M.N.).

Введение

В России по-прежнему актуальной остается проблема аборт, медико-социальная значимость которых определяется их высокой распространенностью, существенным вкладом в показатели репродуктивных потерь, материнской смертности и гинекологической заболеваемости, в т.ч. бесплодия.

Актуальность проблемы репродуктивных потерь определяется их стабильной и достаточно высокой частотой в Российской Федерации [3,5-7]. Понятие «репродуктивные потери» означает потерю продуктов зачатия на всех этапах развития плода – в результате самопроизвольного и вынужденного (по медицинским и социальным показаниям) прерывания беременности, мертворождения, а также смерть детей первого года жизни. Репродуктивные потери принципиально отличаются от смертности других возрастных групп населения с позиций потенциальной демографии,

поскольку нерожденные дети и умершие младенцы представляют собой невозполнимую утрату жизненного потенциала популяции «на старте жизни» и являются безвозвратной потерей человеческого капитала – репродуктивного, трудового, интеллектуального, оборонного [1,4,5,10].

В структуре как всех аборт, так и репродуктивных потерь в России по-прежнему доминируют искусственные аборт, что не позволяет выявить значимость истинных пренатальных потерь – спонтанных аборт, снижение которых является основным безусловным резервом повышения репродуктивного потенциала страны [9,11]. Невынашивание беременности рассматривается как основная причина репродуктивных потерь [9].

Цель исследования – проанализировать динамику и структуру аборт в России за 2008-2015 гг.

Материалы и методы

Проведен анализ формы Федерального статистического наблюдения № 13 «Сведения о прерывании беременности (в сроки до 28 недель)» с апреля 2012 г. «Сведения о прерывании беременности (в сроки до 22 недель)». Для обработки статистических данных использован Microsoft Excel 2003, Microsoft Excel 2007 (Microsoft, США). Полученные данные проанализированы с помощью метода описательной статистики.

Результаты и их обсуждение

Официальные статистические данные формы ФСН №13 свидетельствуют о дальнейшем снижении общего числа аборт в России с 814162 в 2014 г. до 746736 в 2015 г. (на 8,3% за год).

Оценивая общую ситуацию с абортами в стране, необходимо отметить два противоположных фактора, повлиявших на динамику аборт в 2012, 2013 гг. С одной стороны, с 2012 г. в России, согласно Приказу Минздравсоцразвития России №1687н от 27 декабря 2011 г. «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке ее выдачи» (зарегистрирован в Минюсте РФ 15 марта 2012 г. №23490), впервые в отечественной истории перинатальной статистики критерием рождения установлен срок беременности 22 нед. и масса тела плода/ребенка 500 г. И с апреля 2012 г. в России приняты международные критерии живорождения, в результате чего прерывания беременности в сроке 22-27 нед. расцениваются как сверхранные преждевременные роды, что неизбежно привело к еще более выраженному снижению общего числа аборт с 2012 г.

При этом важно отметить уменьшение числа прерываний беременности в сроке 22-27 нед. в 2012 и 2013 гг. в сравнении с 2011 г. Так, в 2011 г. число «поздних аборт» (по терминологии до 2011 г.) в сроке 22-27 нед. составляло 16336, или 1,65% от общего числа аборт (989375). В 2012 г. абсолютное число прерываний в сроке 22-27 нед., учитываемых отныне не в форме №13, а в форме №32 как роды (сверхранные преждевременные), уменьшилось на 41,0% в сравнении с 2011 г. и составило 9639, или 1,03% от числа аборт и 0,52% от числа родов (1863439). В 2013 г. абсолютное число сверхранных преждевременных родов в сроке 22-27 нед. уменьшилось еще на 28,6% в сравнении с 2012 г. и составило 6879, или 0,37% от числа всех родов (1851601). В 2015 г. зарегистрировано 6501 сверхранных преждевременных родов, что составило 0,34% от числа всех родов (1892640) и отражает положительную динамику.

С другой стороны, фактором, способным влиять на увеличение общего числа аборт в 2012 г., явился более полный учет самопроизвольных аборт. Как известно, до 2010 г. к данному виду аборт были отнесены лишь аборт с кодом по МКБ-Х О03 и только с 2011 г. был начат учет их по расширенному коду О02-О07. При этом в 2011 г. общее число самопроиз-

вольных аборт увеличилось всего на 2,3% – с 172529 в 2010 г. до 176583 в 2011 г. В 2012 г. с учетом высокую значимости невынашивания беременности, как важной репродуктивно-демографической проблемы, в регионах был внедрен и налажен достоверный учет рубрики «неразвивающейся беременности» и «несостоявшегося выкидыша» (О02.1). При этом число учтенных самопроизвольных прерываний беременности увеличилось: в сроке до 12 нед. – с 147208 в 2011 г. до 198962 в 2012 г. (на 35,2%), в сроке 12-21 нед. беременности – с 20117 до 23957 (на 19,1%). В результате общее число самопроизвольных выкидышей в 2012 г. превысило таковое в 2011 г. на 26,2% (222919 в 2012 г. против 176583 в 2011 г.), несмотря на неучтенные в 2012 г. спонтанные выкидыши в сроке 22-27 нед., расцениваемые при новых критериях рождения как преждевременные роды (в 2011 г. абсолютное число их составляло 9258). В 2013 г. отмечается дальнейший рост абсолютного числа самопроизвольных аборт по отношению к 2012 г. (с 222919 до 232111 соответственно) – на 4,1%. Данная тенденция роста продолжилась и в 2014 и 2015 гг. (до 234859 и 236380, то есть на 1,2 и 0,6% за соответствующий год).

Следует отметить, что общее число аборт имеет тенденцию к сокращению, что в 2008; 2009; 2010; 2011; 2012; 2013; 2014; 2015 гг. составляло -6,0; -9,2; -6,2; -5,4; -5,8; -7,6; -8,3% соответственно.

За период 2008-2015 гг. общее число аборт уменьшилось на 39,6%. Частота аборт уменьшилась в 2013 г. до 47,6 на 100 родившихся живыми и мертвыми с 55,9 в 2011 г. и 49,9 – в 2012 г. В 2015 г. она составила 38,9 на 100 родившихся живыми и мертвыми, что свидетельствует о дальнейшем ее снижении.

Анализ динамики аборт по виду выявил, что снижение их числа происходит неравномерно. Распределение по темпам снижения следующее: в наибольшей степени уменьшилось число аборт по социальным показателям – снижение на 30,2% за 2014-2015 гг. (с 43 до 30), и на 96,7% за период 2008-2015 гг. (с 898 в 2008 г.) (см. табл. 1).

На втором месте по темпам снижения число зарегистрированных криминальных аборт – на 87,0% за 2008-2015 гг., однако за последний год наблюдения отмечается их рост на 10,4% в 2015 г. по сравнению с 2014 г. (с 154 до 170).

На третьем месте по позитивной динамике – медицинские (легальные) аборт, число которых снизилось за последний год и восемь лет, соответственно на 12,7 и на 53,8%. Впрочем, при оценке динамики медицинских аборт надо иметь ввиду их неполную регистрацию в коммерческих учреждениях, что определяет недоучет их в официальной статистике [12] и, как следствие, трансформацию структуры аборт с учетом медицинских аборт в рубриках самопроизвольных и неуточненных (внебольничных) аборт.

Число неуточненных (внебольничных) аборт снизилось на 3,6% за последний год и на 40,5% за

Показатель	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Структура 2015 г. (%)	Прирост 2015/2014 (%)	Прирост 2015/2008 (%)
Общее число аборт	1236362	1161690	1054820	989375	935509	881377	814162	746736	100,0	-8,3	-39,6
Самопроизвольные аборты	175572	176409	172529	176583	222919	232111	234859	236380	31,7	+0,6	+34,6
Медицинские легальные:	967497	893611	800427	735145	644882	582041	511799	446716	59,8	-12,7	-53,8
из них медикаментозные	32072	35125	39012	46123	53091	71387	81854	86885	11,6	+6,1	+170,9
По медицинским показаниям	29931	30003	28474	28474	24642	28495	29554	27041	3,6	-8,5	-9,7
Криминальные	1309	1132	1002	727	264	162	154	170	0,02	+10,4	-87,0
Неуточненный аборт (внебольничный)	61155	60001	51996	47540	42679	38515	37753	36399	4,9	-3,6	-40,5
По социальным показаниям	898	534	392	298	123	53	43	30	0,004	-30,2	-96,7
Доля медикаментозных абортов в медицинских легальных (%)	3,31	3,93	4,87	6,27	8,23	12,26	16,0	19,4	-	+21,3	+486,1

Таблица 1. Динамика числа абортов в 2008-2015 гг. (абсолютные числа).

восемь лет. Число абортов по медицинским показаниям уменьшилось за 2014-2015 гг. – на 8,5 и на 9,7% за восемь лет.

Как отмечено ранее, наблюдается устойчивый рост числа самопроизвольных абортов в динамике, так, в 2015 г. их число вновь увеличилось на 0,6% (с 234859 в 2014 г. до 236380). При этом неблагоприятным фактом являлся рост их распространенности с 4,55 на 1000 женщин репродуктивного возраста в 2008 г. до 6,1 в 2012 г., далее в 2013 г. зафиксировано снижение распространенности самопроизвольных абортов до 5,8%, но в 2015 г. вновь отмечается некоторый ее рост до 6,0%. При этом доля самопроизвольных абортов от числа беременностей, завершившихся родами, составила в 2015 г. 12,3%. В отличие от всех других видов абортов, имеющих устойчивую тенденцию к снижению в течение последних восьми лет, кроме криминальных, динамика самопроизвольных абортов неутешительна и за 2008-2015 гг. их абсолютное число увеличилось на 34,6%. И все же, как абсолютное, так и относительное увеличение распространенности спонтанных абортов за последние восемь лет свидетельствует о снижении уровня репродуктивного здоровья современных российских женщин, чье рождение и/или период полового созревания пришелся на неблагоприятные 90-е гг. [10].

В структуре абортов в 2015 г. традиционно преобладают медицинские (легальные) – 59,8%, доля которых снижается (с 78,3% в 2008 г.) в основном за счет роста

самопроизвольных абортов, находящихся на втором месте – 31,7% (при 14,2 в 2008 г.), на третьем месте – неуточненные (внебольничные) аборты – 4,9% (4,95 в 2008 г.), аборты по медицинским показаниям составили 3,6%, криминальные – 0,02% и по социальным показаниям – 0,004% и (см. табл. 1).

Учитывая чрезвычайно малые абсолютные числа абортов по социальным показаниям (30 в 2015 г. на все регионы России) и высокие темпы их снижения (в 1,5-2 раза ежегодно за период наблюдения), данный вид аборта в последние годы фактически утрачивает свою значимость – из-за ограничения перечня социальных показаний к прерыванию беременности.

Снижение числа криминальных абортов в 7,7 раз за восемь лет – с 1309 в 2008 г. до 170 в 2015 г. – сопровождается положительной тенденцией снижения материнской смертности, однако не столь позитивной динамикой летальности от аборта вне лечебного учреждения; последняя сохраняется на высоком уровне – за 2008-2011 гг. от внебольничного аборта умерло 103 женщины при том, что за эти годы число зарегистрированных криминальных абортов составило 4170 (летальность – 2,5%). В разные годы летальность от внебольничных абортов колеблется от 3,5 до 2,1%, то есть умирает каждая 30-50-я женщина после криминального аборта. В 2015 г. от внебольничного аборта погибли шесть женщин, при этом число зарегистрированных криминальных абортов составило – 170 (летальность 3,5). Высокая

летальность при криминальных абортах отражает недостаточную доступность медицинской помощи социально неблагополучному контингенту женщин в условиях современной организации гинекологической службы и сложной неоднозначной системы оплаты медицинских услуг при прерывании беременности [2,6]. Следует также отметить, что в 2015 г. отмечается рост числа зарегистрированных криминальных аборт по отношению к 2014 г. на 10,4% (с 154 до 170 случаев).

С 2008 до 2012 г. наблюдалось снижение числа прерываний беременности по медицинским показаниям (на 17,7% за 5 лет), однако далее отмечается их рост в 2013 и 2014 гг. (на 19,9% за 2 года), в 2015 г. – вновь некоторое снижение – на 8,5%, что сопровождается и увеличением их удельного веса в структуре всех аборт с 2,42 в 2008 г. до 3,6% в 2015 г.

При этом в возрастной группе 15-17 лет произошло наибольшее снижение числа аборт по медицинским показаниям – с 2031 в 2008 г. до 215 – в 2013 г. (почти в 9,5 раз) и 146 – в 2015 г. (в 14 раз по сравнению с 2008 г.). Однако это обусловлено не столько улучшением здоровья подростков, сколько директивным фактором – сокращением возраста, при котором состояние физиологической незрелости является медицинским показанием к прерыванию беременности, с 18 до 15 лет (согласно Приказу Минздравсоцразвития России от 3.12.07 №736. «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности»).

Следует отметить постепенное устойчивое увеличение доли медикаментозных аборт среди медицинских (легальных), достигшей 19,4% в 2015 г. (увеличение в 5,7 раза за 8 лет), что с учетом меньшего числа осложнений при проведении медикаментозного прерывания беременности по сравнению с инструментальным, является положительной тенденцией.

Характеризуя возрастную структуру аборт, надо сказать об их «постарении», как и возрастной структуры рождаемости [8]. Увеличение возраста беременных женщин может быть одним из факторов, способствующих росту самопроизвольного прерыва-

ния беременности, в связи с закономерным снижением уровня здоровья женщины с увеличением возраста.

Заключение

Анализ динамики и структуры аборт в России в 2008-2015 гг. свидетельствует о снижении числа аборт в Российской Федерации к 2015 г., однако уровень их остается высоким. Снижение числа аборт (в т.ч. в результате отсутствия их регистрации в коммерческих учреждениях) сопровождается неблагоприятным изменением их структуры, в которой доля спонтанного аборт увеличилась. Наиболее тревожным является рост в популяции распространенности самопроизвольного аборт, как главного признака нарушения репродуктивного здоровья женщин. При этом доля спонтанного прерывания беременности («потери плода») составила в 2012 г. 12,0% от числа беременностей, завершившихся родами, а в 2015 г. – уже 12,3% (увеличение на 2,5%). Отмеченный рост числа и распространенности самопроизвольных прерываний беременности характеризует снижение уровня репродуктивного здоровья женщин и, возможно, связан с увеличением возраста беременных. Высокая распространенность и частота самопроизвольного прерывания беременности (потеря каждой 10-й беременности) определяет значимость этой патологии в снижении репродуктивного потенциала населения России.

Оценивая невынашивание беременности в качестве основной причины репродуктивных потерь, следует признать, что профилактика и успешное лечение этой патологии является реальным резервом повышения рождаемости.

Динамика аборт по социальным и медицинским показаниям обусловлена в основном директивными факторами, где ограничение перечня показаний определяет снижение числа этих прерываний беременности.

Для получения достоверных сведений об уровне и структуре аборт необходимо совершенствование статистики аборт – прежде всего обеспечение полной регистрации искусственных прерываний беременности в коммерческих учреждениях.

Литература:

- Архангельский В.Н. Рождаемость в современной России и ее возрастная модель: динамика и детерминация. В сб.: Демографическое развитие России: задачи демографической политики и усиления социальной поддержки населения. Материалы Всероссийской научно-практической конференции 19-20 апреля 2011. М. 2001.
- Бантьева М.Н. Динамика показателей деятельности врача акушера-гинеколога в амбулаторных условиях. Социальные аспекты здоровья населения. [Электронный научный журнал] 2015; 41 (1). URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/647/30/>. Дата обращения: 15.08.2016.
- Блинов Д.В., Дижевская Е.В. Здоровье матери и ребенка в современном мире. Комплексный подход к решению медицинских, экологических, гендерных проблем. Акушерство, гинекология и репродукция. 2011; 3: 45-51.
- Бурдули Г.М. Репродуктивные потери (причины, факторы риска, пути профилактики). Автореф. дисс....докт. мед. наук. М. 1998. 47 с.
- Бушмелева Н.Н. Репродуктивные потери и пути их снижения в регионе (на примере Удмуртской Республики). Социальные аспекты здоровья населения [Электронный научный журнал] 2014; 4 (38). URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/596/30/lang.ru/>. Дата обращения: 02.04.2016.

6. Гурина Е.В. Фармакоэкономический анализ методов прерывания беременности. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2012; 5(1): 46-47.
7. Дижевская Е.В., Блинов Д.В. Инновационные подходы к решению практических задач в гинекологии. Акушерство, гинекология и репродукция. 2011; 3: 35-44.
8. Рыбаковский Л.Л. Демографическое настоящее и будущее России и ее регионов. Материалы Всероссийской научно-практической конференции. 2012; М. 2012; 178 с.
9. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему. Акушерство и гинекология. 2007; 5: 24-26.
10. Стародубов В.И., Суханова Л.П. Репродуктивные проблемы демографического развития России. М. 2012; 320 с.
11. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В. Потеря беременности. М. 2007; 224 с.
12. Шарاپова О.В., Баклаенко Н.Г. Меры по профилактике и снижению числа абортoв и материнской смертности в Российской Федерации. Здравоохранение. 2004; 7: 13-24.

References:

1. Arkhangelskiy V.N. Birth-rate in present-day Russia and its age model: dynamics and determination. In: Demographic Development of Russia: problems of population policies and strengthen social support. Proceedings of All-Russian scientific-practical conference 2001. Apr 19-20. [*Rozhdaemost v sovremennoy Rossii i ee voznrastnaya model: dinamika i determinatsiya (In Russian)*]. Moscow. 2011.
2. Bantseva M.N. Dynamics of performance indicators of obstetriciangynaecologists in outpatient setting [*Dinamika pokazateley deyatelnosti vracha akushera-ginekologa v ambulatornykh usloviyakh. Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya [serial online] (In Russian)*]. 2015; 41 (1). URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/647/30/>. Accessed: 15.08.2016.
3. Blinov D.V., Dizhevskaya E.V. Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction. 2011; 3: 45-51.
4. Burduli G.M. Reproductive losses (causes, risk factors, and ways of prevention). PhD. Thesis. [*Reproduktivnye poteri (prichiny, faktory riska, puti profilaktiki) (In Russian)*]. Moscow. 1998. 47 p.
5. Bushmeleva N.N. Reproductive losses and ways of tear minimisation in the region (as example, in the Udmurt Republic) [*Reproduktivnye poteri i puti ikh snizheniya v regione (na primere Udmurtskoy Respubliki). Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya [serial online] 2014; 4 (38) (In Russian)*]. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/596/30/lang,ru/>. Accessed: 02.04.2016.
6. Gurina E.V. FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. 2012; 5(1): 46-47.
7. Dizhevskaya E.V., Blinov D.V. Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction. 2011; 3: 45-51.
8. Rybakovskiy L.L. Demographic present and future of Russia and its regions [*Demograficheskoe nastoyashchee i budushchee Rossii i ee regionov. Materialy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii (In Russian)*]. 2012; 30-31 May. Moscow. 178 p.
9. Sidelnikova V.M. Akusherstvo i ginekologiya. 2007; (5): 24-26.
10. Starodubov V.I., Sukhanova L.P. Reproductive problems in demographic development of Russia [*Reproduktivnye poteri v demografichescom razvitii Rossii (In Russian)*]. Moscow. 2012. 320 p.
11. Strizhakov A.N., Ignatko I.V. Pregnancy loss [*Poterya beremennosti (In Russian)*]. Moscow. 2007; 224 p.
12. Sharapova O.V., Baklaenko N.G. Zdravookhranenie. 2004. 7: 13-24. (In Russian).

Сведения об авторе

Бантьева Марина Николаевна – к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения «Научных основ организации амбулаторной помощи», ФГБУ ЦНИИ ОИЗ МЗ РФ, Адрес: ул. Добролюбова, д. 11, Москва, Россия, 127254. Тел.: 8-910-406-40-92. E-mail: ba.mani@yandex.ru.

About the author:

Bantseva Marina Nikolaevna – PhD, leading research associate, Department of scientific basis for the organization of outpatient care in medicine, Federal research institute for health organization and informatics of ministry of health of the Russian Federation. Address: ul. Dobrolubova, 11, Moscow, Russia, 127254. E-mail: ba.mani@yandex.ru.

ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЙ РАК ЯИЧНИКОВ. КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ

Солопова А.Е., Чашин А.А., Солопова А.Г., Макацария А.Д.

ФГБОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России

Резюме

Опухоли яичников эпителиального происхождения составляют до 90% новообразований данного органа. Высокие показатели летальности, отсутствие эффективных методов ранней диагностики и лечения делают рак яичников актуальной проблемой современной онкологии. Основной стратегией, позволяющей добиться улучшения прогноза для пациенток, страдающих данной патологией, является повсеместное внедрение в практику клинических рекомендаций, разработанных профессиональными сообществами на основании принципов доказательной медицины. В настоящей статье сделана попытка обобщить опыт ведущих мировых центров по борьбе с раком яичников эпителиального происхождения и предложить решения, актуальные для повседневной клинической практики.

Ключевые слова

Рак яичников, скрининг, технологии визуализации, МРТ, оптимальная циторедукция.

Статья поступила: 11.07.2016 г.; в доработанном виде: 22.08.2016 г.; принята к печати: 27.09.2016 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., Чашин А.А., Солопова А.Г., Макацария А.Д. Эпителиальный рак яичников. Клиническая лекция. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 3: 53-65.

EPITHELIAL OVARIAN CANCER. CLINICAL LECTURE

Solopova A.E., Chashchin A.A., Solopova A.G., Makatsariya A.D.

FSBEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia

Summary

About 90 percent of ovarian cancers are epithelial tumors. High mortality rates, the lack of effective methods for early diagnosis and treatment make of the ovarian cancer a relevant problem for modern oncology. Only a wide application of clinical guidelines developed by professional societies based on the principles of evidence-based medicine could improve prognosis for that group of patients. This article attempts to summarize the experience of the world's leading centers for the fight against ovarian cancer of epithelial origin and offer solutions relevant to everyday clinical practice.

Key words

Ovarian cancer, screening, imaging technologies, MRI, optimal debulking surgery.

Received: 11.07.2016; in the revised form: 22.08.2016; accepted: 27.09.2016.

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., Makatsariya A.D. Epithelial ovarian cancer. Clinical lecture. Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction. 2016; 3: 53-65 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Trubetskaya, 8-2, Moskva, Russia, 119991.

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

Эпидемиология

Рак яичников занимает 3-е место в структуре онкогинекологической заболеваемости в России, уступая по частоте встречаемости раку эндометрия и раку шейки матки. В то же время именно рак яичников является основной причиной летальности среди опухолей женской репродуктивной системы. В 2013 г. в России диагноз рака яичников впервые был установлен у 13262 тыс. женщин, что делает его восьмым по распространенности злокачественным новообразованием среди женского населения, и повлек за собой 7713 летальных исходов. В течение последних десяти лет наблюдалась тенденция к повышению заболеваемости раком яичников, при практически неизменных показателях смертности [4]. С учетом отсутствия эффективных скрининговых программ и сложности ранней диагностики заболевания 62,4% случаев заболевания диагностируется на III-IV стадии опухолевого процесса [1]. Рак яичников эпителиального происхождения остается патологией, характерной преимущественно для пожилых пациенток. Более 80% заболевших к моменту установления диагноза достигли 50-летнего возраста, пик заболеваемости приходится на 7-ю декаду жизни [3].

Причина развития рака яичников, как и большинства злокачественных новообразований других локализаций, остается неизвестной. В то же время, в масштабных популяционных исследованиях были выявлены значимые факторы риска данного заболевания. Основной массив данных об эпидемиологических особенностях рака яичников получен в исследованиях NHS (Nurses' Health Study – «Исследование здоровья медицинских сестер») и EPIC (The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition – «Европейское проспективное исследование по проблемам рака и питания»). Наиболее значимыми факторами риска развития рака яичников являются:

- Раннее менархе и поздняя менопауза – риск повышается на 2-7% каждый дополнительный год овуляторной активности [20];
- Нереализованная репродуктивная функция – женщины, не имеющие детей, имеют значительно более высокий риск рака яичников по сравнению с рожавшими (ОР 0,49; 95% ДИ 0,25-0,95) [48];
- Бесплодие – риск рака яичников у женщин, которым не удавалось зачать на протяжении

пяти лет, существенно повышен относительно женщин, у которых желанная беременность наступала в течение года (ОШ 2,76; 95% ДИ 1,91-3,74) [43];

- Эндометриоз. К настоящему моменту получены доказательства взаимосвязи данной патологии с развитием светлоклеточного и эндометриоидного варианта рака яичников (ОР 1,6-2,88) [24];
- Синдром поликистозных яичников достоверно увеличивает риск развития рака яичников (ОШ 2,52; 95% ДИ 1,08-5,89) [14];
- Применение внутриматочных девайсов ассоциировано с повышенным риском развития рака яичников (ОР 1,76; 95% ДИ 1,08-2,85) [53];
- Заместительная гормональная терапия в постменопаузе повышает риск развития серозных и эндометриоидных опухолей яичников, но не муцинозных и светлоклеточных [34];
- Связь с курением доказана исключительно для муцинозного подтипа рака яичников [34];
- Ожирение (ИМТ >30 kg/m²) приводит к незначительному, но статистически значимому повышению риска развития рака яичников (ОР 1,3; 95% CI 1,1-1,5) [34];
- Большое значение в развитии рака яичников в последние годы отводят наследственным факторам. Наиболее частыми генетическими нарушениями, ассоциированными с повышенным риском развития рака яичников являются мутации в гене BRCA 1 и BRCA 2, синдром Линча и анемия Фанкони. Риск развития рака яичников на протяжении жизни у носительниц мутации BRCA 1 составляет 59%, BRCA 2 – 16,5% [11].

Классификация

Наибольшее значение для повседневной клинической практики имеют гистологическая классификация рака яичников и классификация по FIGO.

Серозные карциномы. Инвазивные серозные аденокарциномы яичника являются наиболее часто встречающимся и составляют до 68-71% от числа злокачественных эпителиальных опухолей этого органа [57].

Муцинозные карциномы. Первичные муцинозные опухоли яичников встречаются значительно реже, чем

считалось ранее, и составляют лишь 3% от общего числа инвазивных новообразований яичников [57].

Эндометриоидные опухоли. Большинство эндометриоидных опухолей яичников выявляется на ранних стадиях и имеет низкий злокачественный потенциал. Высокоагрессивные эндометриоидные карциномы встречаются гораздо реже. Доля эндометриоидных опухолей в структуре злокачественных эпителиальных новообразований яичника составляет 10% [35].

Светлоклеточный рак. Пять процентов злокачественных эпителиальных опухолей яичников относятся к светлоклеточному раку. Данный гистiotип отличается высокой агрессивностью и низкой чувствительностью к стандартным схемам химиотерапии [57].

Переходноклеточный рак. Редкий гистiotип опухолей, отличающийся более благоприятным прогнозом, нежели серозные карциномы, частота ответа на химиотерапию первой линии – высокая [22].

К **смешанным карциномам** относят опухоли, имеющие участки, характерные более чем для одного гистiotипа, в случаях, если на долю наименьшего компонента приходится более 10 процентов опухолевой массы.

Недифференцированные карциномы встречаются редко и отличаются высокоагрессивным течением.

Пограничные опухоли яичников представляют собой новообразования с низким злокачественным потенциалом и не входят ни в категорию доброкачественных, ни в категорию злокачественных. Основным методом лечения – хирургический, так как ввиду низкой пролиферативной активности данная группа новообразований малочувствительна.

Классификация рака яичников по FIGO позволяет провести стадирование опухолевого процесса и является определяющей для выработки тактики лечения и оценки прогноза пациентки.

Учитывая быстрое накопление данных о молекулярно-генетических основах развития рака яичников, в дополнение к существующим принципам классификации, было добавлено подразделение опухолей на карциномы 1-го и 2-го типа.

Опухоли 1-го типа отличаются низким злокачественным потенциалом, длительно протекают бессимптомно и чаще диагностируются на ранних стадиях опухолевого процесса. К ним относятся низкоагрессивные серозные, муцинозные, эндометриоидные и

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 1. Классификация рака яичников по FIGO, 2014 [42].

светлоклеточные опухоли, а также злокачественные Бреннеровские опухоли. Для данной группы характерны мутации KRAS, BRAF, ERBB2, PTEN, PIK3CA, ARID1A и относительная генетическая стабильность. Ступенчатая прогрессия данных новообразований от доброкачественных предраковых процессов до инвазивного рака хорошо изучена [32].

К карциномам 2-го типа относят высокоагрессивные опухоли серозной, эндометриоидной и смешанной мезенхимальной гистологии, а также недифференцированные опухоли. Заболевание чаще всего диагностируется на поздних стадиях и отличается выраженной генетической нестабильностью [32]. Основным генетическим маркером опухолей 2-го типа является мутация в гене TP 53. В исследовании Bell (2011) данная мутация была обнаружена в 96% случаев высокоагрессивного серозного рака яичников. 22% высокоагрессивных эпителиальных новообразований яичников также несут BRCA 1- или BRCA 2-мутации [7].

Профилактика

Специфических методов профилактики рака яичников в широкой популяции не разработано. Для носительниц мутации в гене BRCA 1 и BRCA 2 наиболее эффективным методом профилактики заболевания является профилактическая двухсторонняя сальпингоофорэктомия. Выполнение операции показано в возрасте 35-40 лет для носительниц BRCA 1-, и в возрасте 40-45 лет – для носительниц BRCA 2-мутации, после реализации репродуктивной функции. В послеоперационном периоде риск развития рака яичников снижается на 80-90%, однако не исчезает полностью. Выполнение двухсторонней профилактической сальпингоофорэктомии ассоциировано со снижением частоты развития рака молочной железы [41]. В случае отказа пациентки от операции, альтернативной методикой профилактики может выступать пролонгированный прием комбинированных оральных контрацептивов [15]. Критериями для направления на генетическое исследование генов BRCA являются:

а) три или более случая рака молочной железы и/или яичников среди близких родственников, при этом, по крайней мере, один – в возрасте менее 50 лет;

б) два случая рака молочной железы в возрасте моложе 40 лет;

с) рак груди у мужчины и рак молочной железы у женщины, изначально диагностированный в молодом возрасте;

д) среди потомков евреев, выходцев из Германии, рак молочной железы в возрасте <60 лет, возникновение билатерального рака молочной железы в молодом возрасте, рак груди и яичников у одного пациента [6].

Скрининг

К настоящему моменту ни один из предложенных скрининговых методов выявления рака яичников не показал своей эффективности в крупных клинических

исследованиях. Среди женщин, которым проводилось скрининговое определение уровня сывороточного маркера CA125 (Cancer Antigen 125, раковый антиген 125) или трансвагинальное УЗИ органов малого таза, не происходило значимого снижения опухоль-ассоциированной летальности. Более того, в группе скрининга наблюдалась повышенная морбидность в связи с возрастанием числа оперативных вмешательств у ложноположительных пациенток. [35,40,56].

Несмотря на неудачные попытки внедрения скрининговых программ в прошлом, высокая актуальность проблемы диктует необходимость разработки новых методов для ранней диагностики данного заболевания.

Большие надежды возлагаются на протоколы мультимодального скрининга, включающие определение уровня сывороточного маркера CA 125 с интерпретацией результатов по алгоритму ROC (Risk of Ovarian Cancer – риск рака яичников) и трансвагинальное УЗИ в качестве теста 2-го уровня. Метод позволяет существенно повысить чувствительность и специфичность скрининга, однако полученных к настоящему моменту данных недостаточно для того чтобы рекомендовать этот протокол к широкому внедрению в качестве скрининговой программы [38].

Диагностика

На ранних стадиях рак яичников протекает бессимптомно или вызывает появление лишь минимальной симптоматики, которая зачастую игнорируется пациентками. Однако даже при появлении развернутой клинической картины опухолевого процесса симптомы остаются неспецифичными (диспепсические жалобы, вздутие живота, раннее насыщение, боли в животе различной интенсивности и локализации) [9].

Данные особенности делают раннее клиническое выявление заболевания крайне затруднительным и подчеркивают необходимость использования в дифференциальной диагностике широкого спектра лабораторных и инструментальных методов исследования.

После тщательного клинического обследования в практике рутинно используется определение уровня маркера CA125 для подтверждения диагноза. Однако практическая ценность этого метода для диагностики рака яичников на ранней стадии остается дискуссионной, так как повышение уровня маркера отмечается лишь у 50% пациенток с 1-й стадией заболевания.

На более поздних стадиях уровень CA 125 повышается у 85% пациенток. Изменение уровня маркера CA125 не является патогномичным симптомом рака яичников и встречается как при опухолях других локализаций (молочная железа, кишка, легкие, поджелудочная железа), так и при доброкачественных состояниях (кисты яичников, эндометриоз, воспалительные заболевания органов малого таза) [35].

Проведение дифференциальной диагностики рака яичников необходимо у женщин с выявленным при клиническом обследовании пальпируемым образова-

нием в области придатков или при повышении уровня маркера СА 125.

В настоящее время предложены различные алгоритмы дифференциально-диагностического поиска у таких пациенток. Наиболее широко распространены: субъективная оценка данных трансвагинального и трансабдоминального УЗИ, а также расчет RMI (Risk of Malignancy Index – индекс риска злокачественности).

Определение RMI проводят по следующей формуле: $RMI = CA125 \times M \times U$, где СА125 – уровень маркера СА 125 в сыворотке крови больной; М – индекс, зависящий от менструального статуса женщины (1 – для пациенток в менопаузе, 3 – для пациенток в постменопаузе, которая определяется как отсутствие менструаций в течение одного года, или возраст старше 50 лет у пациенток, подвергшихся гистерэктомии), U – индекс, определяемый по результатам УЗИ (0 – 0 баллов, 1 – 1 балл, 3 – 2 или более баллов. По одному баллу начисляется при обнаружении на УЗ многокамерности образования, солидных включений, двухстороннего поражения или внутриабдоминальных метастазов). $RMI > 200$ считается высокоподозрительным и требует дальнейших диагностических мероприятий.

Несмотря на то что СА 125 является наиболее распространенным сывороточным маркером рака яичников, в настоящее время выявлены и другие молекулы, имеющие высокий потенциал использования в диагностике данного заболевания.

Наиболее изученным из них является маркер HE4 (человеческий эпидидимальный белок 4), который показал более высокую (78,8 против 51,5%) чувствительность по сравнению с СА125 в дифференциальной диагностике эпителиального рака яичников первого патогенетического варианта и доброкачественных опухолей этого органа [18].

Кроме того, использование маркера HE4 оказалось оправданным в дифференциальной диагностике эпителиального рака и метастатического поражения яичников [49].

Многообещающим подходом в биохимической диагностике рака яичников является расчет индекса ROMA (Risk Of Malignancy Algorithm – алгоритм оценки риска злокачественности процесса), который проводят с использованием специального программного обеспечения, учитывая уровень сывороточных маркеров СА125 и HE4, а также менструальный статус женщины.

Несмотря на большие ожидания, возлагаемые на новые алгоритмы биохимической диагностики рака яичников, на данный момент ни один из них не показал убедительных преимуществ над УЗИ, выполненным на аппарате экспертного уровня специалистом, имеющим достаточный опыт проведения исследований в онкогинекологии [54].

УЗИ является визуализационным методом первого уровня в диагностике рака яичников.

Дополненное цветовым доплеровским картированием УЗИ обладает высокой чувствительностью

(88-100%, по данным различных авторов) в выявлении новообразований в области придатков матки, однако специфичность при этом колеблется в широких пределах (от 39 до 89%), что в первую очередь обусловлено высокой операторозависимостью исследования [25,37].

В соответствии с результатами УЗИ женщин с объемными образованиями яичника можно распределить на три группы. При доброкачественной структуре образования использование дополнительных методов визуализации не требуется. У 20% пациенток УЗИ не позволяет отнести опухоль ни в категорию доброкачественных, ни в категорию злокачественных, для таких образований с «пограничным риском злокачественности» экспертами ESUR (Европейское общество по урогенитальной радиологии) рекомендовано выполнение МРТ в качестве исследования второго уровня. При обнаружении опухоли яичников, имеющей злокачественную структуру по результатам УЗИ, методикой выбора является КТ с контрастным усилением, позволяющая оценить распространенность опухолевого процесса и провести неинвазивное предоперационное стадирование [5,8,46].

Чувствительность МРТ без контрастного усиления в дифференциальной диагностике образований «промежуточного риска злокачественности по УЗИ» составляет, по данным различных авторов, от 70 до 82%, при уровне специфичности от 87 до 98% [25].

Применение контрастного усиления гадолинием позволяет повысить чувствительность исследования до 77-84% с одновременным повышением специфичности до 94-99%, что делает МРТ с контрастным усилением предпочтительным методом в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных поражений придатков матки [17].

В соответствии с большинством национальных и международных клинических рекомендаций основным лучевым методом, применяемым для стадирования и первичной оценки его резектабельности, является КТ с контрастным усилением [35,40,56].

Однако, несмотря на это, чувствительность и специфичность результатов КТ в определении технической возможности выполнения оптимальной циторедукции составляет лишь 69,2-79 и 71,4-75% соответственно. А для определения стадии заболевания чувствительность составляет не более 50% при специфичности 85-90% [8,25]. Кроме того, существуют публикации, в которых достоверность КТ в оценке резектабельности опухолевого процесса при заболевании на стадии III-IV по FIGO оценивается в 63%, в связи с чем авторы рекомендуют отказаться от данной методики при решении вопроса о возможности оперативного лечения таких пациенток [36].

Применение МРТ не является рутинной процедурой для предоперационного стадирования заболевания ввиду большей продолжительности исследования и сложности выполнения контрастирования при необходимости сканирования двух полостей. Однако для



Рисунок 1. МСКТ с в/в контрастированием органов брюшной полости у пациентки с серозной карциномой яичников [27].

пациенток с аллергическими реакциями на внутривенные йодсодержащие контрастные препараты, а также при наличии легкой или среднетяжелой почечной недостаточности МРТ является методом выбора, не уступающим КТ по точности стадирования, составляющей, по данным различных исследователей, от 70 до 96% [17,33].

Однако использование КТ и конвенционных методик МРТ дает лишь анатомическую картину заболевания и зачастую не позволяет визуализировать мелкие метастазы внутри брюшной полости. Данные ограничения обуславливают повышенный интерес исследователей к функциональным методикам визуализации, таким как ПЭТ/КТ, диффузионно-взвешенное МРТ и метод МРТ-перфузии, которые за счет способности к определению начальных, функциональных изменений в тканях организма позволяют распознавать ранние, макроскопически не различимые очаги заболевания [33].

Метод диффузионно-взвешенного МРТ (DWI) основывается на регистрации Броуновского движения протонов в биологических тканях. В областях с повышенной плотностью клеточных элементов (таких как опухоль) способность частиц совершать подобные движения снижается, что позволяет визуализировать злокачественные очаги на ранних стадиях и без применения контрастных веществ и проводить неинвазивную предоперационную диагностику даже у пациенток с нарушенной функцией почек и аллергией на контрастные препараты [17].

В ткани опухоли яичника обнаруживается значительная перестройка архитектоники сосудов микроциркуляторного русла, что проявляется в значительном преобладании вновь образованных, неполноценных сосудов с нарушенным перицитарным покровом и гиперэкспрессией клетками эндотелия рецепторов к сосудистому эндотелиальному фактору роста (VEGF). Выявление участков ткани с аномальным кровотоком возможно благодаря методике МРТ-перфузии. Использование данной техники в дополнение к стан-

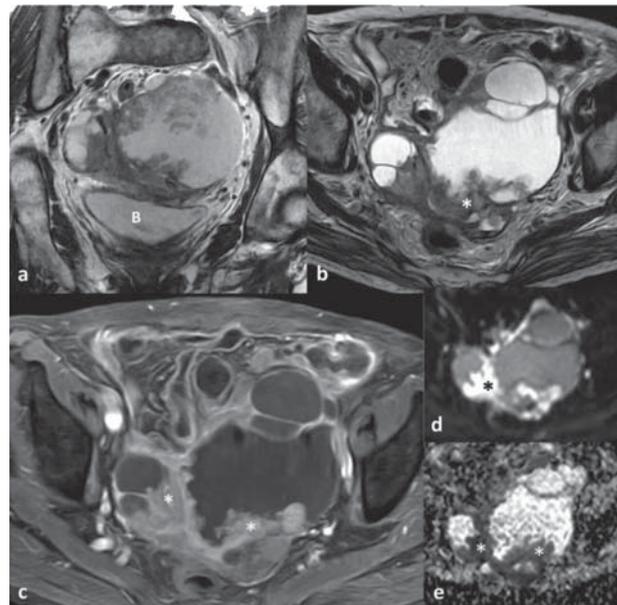


Рисунок 2. МРТ органов малого таза у пациентки с серозной карциномой яичников [17]:

- a* – корональный срез (T2-взвешенное изображение);
- b* – аксиальный срез (T2-взвешенное изображение);
- c* – аксиальный срез (T1-взвешенное изображение с контрастным усилением);
- d* – аксиальный срез (диффузионно-взвешенное изображение, $b=1000$);
- e* – аксиальный срез (параметрическая карта диффузии).

дартному протоколу МРТ органов малого таза позволило в эксперименте повысить точность диагностики у пациенток с образованием яичников неопределенной степени злокачественности по УЗИ на 25%. Кроме этого, благодаря тому, что метод базируется на математическом анализе кривых распределения контрастного препарата в сосудистом русле, использование этого протокола позволяет добиться наиболее низкой операторозависимости среди диагностических подходов к новообразованиям яичника [52].

Использование ПЭТ/КТ в первичной диагностике рака яичников не получило широкого распространения в связи с высоким числом ложноположительных результатов, особенно среди пациенток в пременопаузе. В то же время в диагностике рецидивов заболевания ПЭТ/КТ, особенно в сочетании с динамической оценкой уровня сывороточного маркера СА125, демонстрирует более высокую чувствительность (91-98,3%) и специфичность (88-91,2%), чем любой другой метод лучевой диагностики [12,23].

Помимо лучевых методов, в условиях все более широкого распространения неоадьювантной химиотерапии для лечения больных с распространенным опухолевым процессом на момент постановки диагноза, большого интереса заслуживает метод пункционной биопсии под УЗ- или КТ-контролем. Проведенные исследования показывают, что данная методика является безопасной и в большинстве случаев обеспе-

чивает получение достаточного количества материала для проведения гистологического исследования, позволяющего подтвердить диагноз и подобрать оптимальный режим химиотерапии [21,51].

Хирургическое лечение

подавляющему большинству пациенток, страдающих раком яичников, на первом этапе показано хирургическое лечение. Оперативное вмешательство служит для стадирования опухолевого процесса, а также радикального удаления опухоли (при ранних формах заболевания) или достижения оптимальной циторедукции (при распространенном опухолевом процессе). Объем операции при раке яичников IA-IC-стадии включает в себя получение перитонеальных смывов до начала манипуляций с опухолью, двухстороннюю сальпингоофорэктомию, гистерэктомию, множественную биопсию тазовой и абдоминальной брюшины (в т.ч. с нижней поверхности диафрагмы) и оментэктомию (минимум инфраколитическую), селективную биопсию тазовых и парааортальных лимфатических узлов. При муцинозном подтипе опухоли обязательно проведение аппендэктомии. Вопрос о необходимости выполнения паховой и парааортальной (до уровня отхождения почечных вен) лимфодиссекции при отсутствии видимого поражения лимфатических узлов остается дискуссионным. [35] Публикации последних лет, основанные на данных оригинальных исследований и метаанализов, указывают на то, что проведение лимфодиссекции при опухолевом процессе, ограниченном яичниками, не оказывает значимого влияния на прогноз пациенток [19,52]. В то же время микроскопические метастазы в регионарных лимфатических узлах выявляются у 15% пациенток с первой стадией заболевания при наличии высокоагрессивных опухолей (grade 3) [10]. С учетом этих данных NCCN (National Comprehensive Cancer Network) – единая национальная онкологическая сеть США в клинических рекомендациях по лечению рака яичников – указывает на необходимость выполнения систематической лимфаденэктомии у пациенток, страдающих ранним раком яичников. У молодых женщин, больных раком яичников IA и IC-стадии с односторонним поражением и желающих сохранить фертильность, допустимо выполнение органосохраняющих операций в объеме односторонней сальпингоофорэктомии и оментэктомии при соблюдении следующих условий:

- проведение полного хирургического стадирования (получение перитонеальных смывов и биоптатов брюшины);
- благоприятный гистотип опухоли (муцинозный, серозный, смешанный, эндометриоидный);
- низко- и умеренно-агрессивные опухоли (grade 1-2);
- при проведении органосохраняющего лечения желательна проведение лимфаденэктомии [35,40].

При решении вопроса о проведении органосохраняющего лечения следует учитывать, что клинические рекомендации российской ассоциации онкологов допускают выполнение органосохраняющего лечения лишь у пациенток со стадией IA и требуют обязательного проведения клиновидной резекции контралатерального яичника со срочным и плановым гистологическим исследованием [2].

Целью хирургического лечения у пациенток с распространенным раком яичников (стадии II-IV по FIGO) является достижение максимально возможной циторедукции, что, в свою очередь, является важнейшим фактором прогноза в данной группе пациенток. Оптимальной циторедукцией считается операция, после которой объем резидуального опухолевого поражения не превышает 1 см. Однако накопленные за последние годы данные убедительно показывают, что необходимо стремиться к резекции всех макроскопических опухолевых очагов, так как достижение полной циторедукции является определяющим фактором прогноза. Помимо экстирпации матки с придатками и оментэктомии, тазовой и парааортальной лимфоаденэктомии до уровня отхождения почечных сосудов в ряде случаев требуется проведение резекций тонкой и толстой кишки, мочевого пузыря, мочеточников, печени, диафрагмы, а также проведение перитонеального стриппинга и спленэктомии. Выполнение операции в оптимальном объеме возможно лишь в условиях специализированных центров, с участием мультидисциплинарной команды специалистов.

Неоадьювантная химиотерапия

Оперативное вмешательство на первом этапе лечения остается стандартным подходом к терапии рака яичников эпителиального происхождения. Однако, учитывая позднюю выявляемость заболевания, у значительной части пациенток не удается добиться оптимальной циторедукции, что ассоциировано с неблагоприятным прогнозом. Кроме того, многие больные к моменту установления диагноза находятся в тяжелом состоянии, обусловленном распространенностью опухолевого процесса и/или сопутствующей соматической патологией. Для данной группы пациенток проведение расширенных комбинированных операций является невозможным в связи с высокой интра- и постоперационной летальностью и морбидностью. Перечисленные проблемы обуславливают высокий интерес к попыткам включить проведение неоадьювантной химиотерапии в протоколы лечения распространенного рака яичников. Сторонники такого подхода опираются на результаты крупных рандомизированных исследований Vergote и CHORUS, показавших значительное снижение постоперационной морбидности и летальности при сопоставимых показателях общей выживаемости у пациенток, страдающих эпителиальным раком яичников IIIB-IV-стадии [30,35]. Однако следует учитывать, что хирургическое лечение в условиях специализированных центров,

имеющих достаточный опыт в лечении данной категории пациенток, способно обеспечить более высокие показатели выживаемости, чем достигнутые в ходе вышеупомянутых исследований [13,45]. В связи с этим в настоящий момент неоадьювантное системное лечение может быть рекомендовано лишь для пациенток с явными признаками нерезектабельности процесса по данным КТ или МРТ, а также пациенток, имеющих противопоказания к оперативному лечению в связи с тяжелым соматическим состоянием.

КТ- и МР-признаками нерезектабельности заболевания являются следующие [39]:

- 1) Обнаружение метастазов размерами более 2 см в корне брыжейки тонкой кишки, гастролиенальной 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.

Наиболее изученной для применения в неоадьювантном режиме является 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. Рекомендуемое число циклов при назначении в неоадьювантном режиме – 3 до операции, и 3 после выполнения оперативного вмешательства [40].

Адьювантная химиотерапия

Ранний рак яичников

У пациенток, страдающих раком яичников IA-IV-стадии, при условии благоприятного гистологического строения опухоли (grade 1, несветлоклеточный тип) и проведении полного хирургического стадирования, дополнительного послеоперационного лечения не требуется. При наличии факторов высокого риска рецидивирования (светлоклеточный подтип опухоли, grade 2/3, стадия IC, неполное стадирование опухолевого процесса) предпочтительной тактикой является назначение трех курсов платиносодержащей монохимиотерапии. Проведение шести курсов химиотерапии, а также добавление в протокол лечения препарата таксанового ряда не показало преимуществ в клинических исследованиях и сопровождалось повышением частоты развития побочных эффектов [35,40].

Распространенный рак яичников

Послеоперационная химиотерапия является обязательным этапом комплексного лечения рака яичников II-IV стадии. Наиболее распространенная схема химиотерапии первой линии представляет собой комбинацию паклитаксела в дозировке 175 мг/м² и карбопла-

тина AUC 6-5, вводимую внутривенно с интервалом в три недели. В соответствии с международными рекомендациями длительность послеоперационной системной химиотерапии составляет шесть курсов. Добавление в стандартную схему полихимиотерапии третьего препарата, а также проведение дополнительных курсов лекарственного лечения не показало значимого влияния на прогноз в многоцентровых клинических исследованиях. В случае развития непереносимости паклитаксела возможна его замена на доцетаксел или липосомальный доксорубин без снижения эффективности лечения.

Попытки улучшить отдаленный прогноз заболевания у пациенток, получающих адьювантное системное лечение, привели к разработке методики внутрибрюшинной химиотерапии, а также к поиску новых вариантов дозирования стандартных препаратов первой линии.

С учетом характерной для рака яичников способности образовывать метастатические очаги на париетальной и висцеральной брюшине, долгое время остающиеся поверхностными, применение внутрибрюшинной химиотерапии для лечения данного заболевания представляется патогенетически оправданным. Проведенный в 2011 г. мета-анализ девяти рандомизированных исследований показал значительное увеличение общей (OR 0,81; p=0,0002) и безрецидивной (OR 0,78; p<0,00001) выживаемости в группе больных, получавших внутрибрюшинную химиотерапию, по сравнению с пациентками, которым проводилась конвенционная внутривенная терапия. В то же время для внутрибрюшинной химиотерапии характерно повышение риска развития нежелательных лекарственных реакций, таких как: инфекционные осложнения, боль, нарушение функции ЖКТ [26]. В США после публикации данных метаанализа внутрибрюшинная химиотерапия, как метод выбора, включена в стандарт лечения рака яичников II-III стадии для больных, подвергнутых полной или оптимальной циторедукции. Европейские клинические рекомендации рассматривают данный метод как экспериментальный и не рекомендуют для рутинного применения [35,40].

Идея проведения химиотерапии в dose-dense-режиме основывается на результатах исследования Katsumata, проведенного в Японии. Пациентки, получившие шесть циклов химиотерапии: карбоплатин AUC 6 в первый день лечения + паклитаксел 80 мг/м² в 1,8 и 15-й день лечения с интервалом в три недели + три дополнительных цикла при полученном ответе имели более длительные показатели общей и безрецидивной выживаемости, чем пациентки, которым проводилось конвенционное лечение. В то же время 36% пациенток, получавших терапию в dose-dense-режиме, были вынуждены прекратить лечение досрочно, в связи с появлением угрожающих побочных эффектов, в первую очередь, миелотоксич-

ности [28,29]. Отсутствие достаточного массива данных и повышенный риск развития побочных эффектов не позволяют использовать данный метод как стандартный.

Таргетная терапия

Место блокаторов ангиогенеза в системной терапии первичного рака яичников остается неясным. Крупнейшими исследованиями, посвященными данной проблематике, являются ICON-7 и GOG-218. Анализ результатов показал, что применение бевацизумаба в дополнение к стандартной химиотерапии первой линии, а также поддерживающая терапия препаратом в течении 12 мес. повышают период безрецидивной выживаемости в среднем на 2-3 мес. При этом повышение общей выживаемости на фоне проводимой таргетной терапии было показано лишь в группе больных с неблагоприятными прогностическими факторами (4-я стадия заболевания, наличие остаточной опухоли более 1 см в диаметре после оперативного лечения). Важно отметить, что в группе больных, получавших бевацизумаб в дополнение к стандартной химиотерапии, отмечалось статистически значимое снижение качества жизни. По мнению авторов, решение о применении бевацизумаба в лечении пациенток с распространенным первичным раком яичников должно быть индивидуализировано с учетом распространенности опухолевого процесса, состояния и предпочтений пациентки [47].

Оценка ответа на терапию

Наиболее распространенным методом оценки ответа на проводимую терапию является определение уровня СА 125 в сыворотке крови пациентки. Критерием ответа служит снижение маркера не менее чем на 50% по сравнению с показателями, полученными до начала лечения, сохраняющиеся в течение 28 дней и более. Критерием полного ответа является снижение показателя СА 125 до нормальных значений [44].

При наличии остаточной макроскопической опухоли оценка ответа, помимо исследования уровня маркера, должна включать в себя анализ результатов лучевых методов исследования. Для объективизации полученных данных рекомендуется использовать критерии RECIST. В соответствии с RECIST 1.1 существует возможность оценки ответа на терапию на основе изменений «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 являются: 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 «таргетных» образований не менее чем на 30% по сравнению с исходным показателем. Признаками прогрессирования заболевания являются увеличение суммы диаметров «таргетных» образований не менее чем на 20% от наименьшей, зарегистрированной у данного больного, или несомненное прогрессирование, а также появление новых «нетаргетных» образований. О стабилизации процесса следует говорить в случаях, когда динамика заболевания не соответствует критериям вышеперечисленных категорий [16]. Важно отметить, что с развитием современных технологий визуализации проведение операций по типу second-look перестало быть методом выбора.

Наблюдение за пациентками и рецидивный рак яичников

После завершения проведения адъювантной химиотерапии пациентки остаются под постоянным врачебным наблюдением. При достижении лишь частичного ответа после завершения лечения или при наступлении прогрессии заболевания показано незамедлительное начало терапии 2-й линии. В случае достижения полного ответа осуществляется динамическое наблюдение. Малораспространенной в России альтернативой динамическому наблюдению выступает проведение поддерживающей системной терапии. Наиболее ранним из предложенных вариантов поддерживающей терапии было внутривенное (с интервалом в 28 дней) введение паклитаксела после достижения полной ремиссии заболевания. В исследовании Southwest Oncology Group сравнивались результаты у пациенток, получавших поддерживающую терапию в течение 3 и 12 мес. Промежуток безрецидивной выживаемости в группе более длительного лечения увеличился на 7 мес. в сравнении с пациентками, получавшими паклитаксел в течении лишь 3 мес. Однако последующее наблюдение продемонстрировало, что повышение промежутка безрецидивной выживаемости не было ассоциировано с улучшением общей выживаемости. Последующие исследования также не продемонстрировали значимого влияния поддерживающей терапии химиопрепаратами на выживаемость пациенток. Результаты проведения поддерживающей терапии бевацизумабом отражены в разделе «Таргетная терапия». Еще одним перспективным классом препаратов для проведения поддерживающей терапии у пациенток, страдающих раком яичников, являются мультитаргетные ингибиторы тирозинкиназ. В ряде крупных рандомизированных исследований пазопаниб и сунитиниб продемонстрировали удлинение периода безрецидивной (но не общей) выживаемости больных. Учитывая отсутствие влияния применения

данных препаратов на общую выживаемость, производители не лицензировали их для использования в лечении рака яичников, поэтому поддерживающее лечение рака яичников проводится, в основном, в рамках клинических исследований [31,56].

Несмотря на успехи, достигнутые в терапии распространенного рака яичников, у 70% пациенток в течение первых трех лет после проведенной терапии выявляется рецидив заболевания. К клиническим признакам рецидива относят слабость, появление ранней насыщаемости, явлений хронической и острой кишечной непроходимости, увеличения живота в объеме за счет асцита, затруднение дыхания вследствие накопления плеврального выпота. Кроме того, пациенткам проводится мониторинг уровня сывороточного маркера СА 125. Стандартное определение прогрессии уровня СА 125 разработано GCIg:

1. Для пациенток, чей уровень маркера вернулся к нормальным пределам после лечения – подъем концентрации СА125 не менее чем в 2 раза выше нормального для здоровой популяции, в двух анализах, взятых с интервалом не менее недели;
2. Для пациенток, чей уровень маркера не нормализовался после лечения – подъем концентрации маркера не менее чем в 2 раза от наименьшего уровня, зафиксированного для данной пациентки.

В то же время в крупном рандомизированном исследовании 3-й фазы не показано преимуществ в общей выживаемости среди пациентов, получавших раннюю терапию второй линии на основании подъема уровня маркера в сравнении с группой, получавшей лечение после появления клинических признаков рецидива. Рецидивы фиксировались в группе мониторинга на 4,6 мес. раньше, чем в группе динамического наблюдения. Качество жизни было ниже в группе ранней химиотерапии, что предположительно связано с тем, что пациентки этой группы получали большую суммарную дозу химиопрепарата.

После опубликования этих результатов некоторые центры отказались от рутинного мониторинга уровня маркера, в то время как другие продолжают мониторинг для того, чтобы не упустить возможность для хирургической резекции рецидива.

Использование визуализационных методик (КТ, МРТ, ПЭТ-КТ) показано при наличии клинических признаков рецидива или повышении уровня сывороточного маркера СА 125 в двух и более пробах.

Выбор оптимального метода лечения рецидивного рака яичников сложен и зависит от клинических ситуаций и принятых в лечебном учреждении стандартов терапии. В случае выявления рецидива заболевания у пациенток, не получавших химиотерапию при лечении первичной опухоли (ранний рак яичников), терапию проводят по схемам, принятым для первичного рака яичников. Выбор метода лечения рецидивного рака яичников у пациенток, получавших химиотерапию ранее, зависит от времени наступления рецидива:

1. Платино-рефрактерный рецидив – прогрессия заболевания возникает на фоне химиотерапии или в течение 4 нед. с момента ее окончания;
2. Платино-резистентный рецидив – прогрессия заболевания в течение 6 мес. с момента окончания лечения;
3. Частично платино-чувствительный рецидив – в течение 6-12 мес. с момента окончания терапии;
4. Платино-чувствительный рецидив – прогрессия заболевания после 12 мес. с момента окончания терапии;
5. Лечение платино-рефрактерных и платино-резистентных рецидивов должно быть направлено, в первую очередь, на контроль симптомов заболевания и повышение качества жизни. Ожидаемая продолжительность жизни для таких пациенток составляет менее одного года. Четыре различных агента показали некоторую эффективность в терапии данной группы пациенток: паклитаксел (введение каждую неделю или раз в 3 нед.), топотекан, пегилированный липосомальный доксорубин и гемцитабин. Однако для всех этих препаратов общий уровень ответа не превышал 15%, а интервал до прогрессии составлял, в среднем, 3-4 мес. В некоторых случаях для лечения платино-резистентных рецидивов применяются препараты платины в dose-dense-режиме. Так как ни один из препаратов не показал существенных преимуществ перед другими в ходе клинических исследований, подбор препаратов должен быть ориентирован в первую очередь на характер побочных эффектов и удобство применения. Комбинированная химиотерапия не показала преимуществ в лечении данной группы больных, поэтому в настоящий момент последовательная монокимиотерапия является стандартом лечения.

При выявлении платино-чувствительного рецидива рака яичников возможным вариантом является проведение вторичной циторедуктивной операции в том случае, если данные методов лучевой диагностики указывают на потенциальную возможность добиться полной резекции всех макроскопических очагов заболевания. У пациенток с нерезектабельной опухолью, а также в послеоперационном периоде у тех больных, которым была выполнена вторичная циторедуктивная операция, проводится полихимиотерапия карбоплатином в комбинации с паклитакселом, гемцитабином или препаратами антрациклинового ряда. При этом комбинация паклитаксела с карбоплатином остается предпочтительной. Включение бевацизумаба в терапию рецидивного рака яичников (бевацизумаб 15 мг/кг каждые 3 нед. до наступления прогрессии заболевания) повышает частоту ответов на терапию, а также увеличивает интервал до прогрессирования, однако несмотря на это общая выживаемость и качество жизни таких больных остаются невысокими [35,40,56].

Литература:

- Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы. Онкогинекология. 2012; 1: 18-23.
- Давыдов М.И. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком яичников, маточной трубы или первичным раком брюшины. Ассоциация онкологов России. Москва. 2014 г. <http://oncology-association.ru/docs/recomend/may2015/2/57vz-rek.pdf>. Дата обращения: 01.06.2016.
- Давыдов М.И., Чиссов В.И. Онкология. Национальное руководство. Краткое издание. М. 2014.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2013 г. (заболеваемость и смертность). М. 2015; 250 с.
- Рогожин В.А. МРТ в гинекологической практике. REJR. 2012; 2 (3): 27-40.
- Balmana J., Diez O., Rubio I.T., Cardoso F. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2011; 22 (6): vi31-vi34.
- Bell D. et al. Integrated Genomic Analyses of Ovarian Carcinoma. Nature. 2011; 474 (7353): 609-615.
- Borley J., Wilhelm-Benartzi C. et al. Radiological predictors of cytoreductive outcomes in patients with advanced ovarian cancer. BJOG. 2015 May; 122 (6): 843-9.
- Cannistra S.A. Cancer of the Ovary. NEJM. 2004; 351: 2519-29.
- Cass I., Li A.J., Runowicz C.D. et al. Pattern of lymph node metastases in clinically unilateral stage I invasive epithelial ovarian carcinomas. Gynecol Oncol. 2001; 80: 56-61.
- Catheleine M.G., van Driel et al. Stopping ovarian cancer screening in BRCA1/2 mutation carriers: Effects on risk management decisions & outcome of risk-reducing salpingo-oophorectomy specimens. Maturitas. 2015; 80: 318-322.
- Chen Y.M., Chen T., Zee C.S. et al. Is there an impact of 18F-FDG PET/CT on the surveillance and clinical management of recurrent ovarian cancer? Research based on a large sample in a single PET/CT center. Nucl Med Commun. 2014 Apr; 35 (4): 347-52.
- 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.
- Chittenden B.G., Fullerton G., Maheshwari A., Bhattacharya S. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. Reprod Biomed Online. 2009; 19: 398.
- Cibula David et al. Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancers in BRCA mutation carriers: a meta-analysis. Expert Rev. Anticancer Ther. 2011; 11 (8): 1197-1207.
- 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.
- Forstner Rosemarie, Meissnitzer Matthias W., Schlattau Alexander & Spencer John A. MRI in ovarian cancer. Imaging Med. 2012; 4 (1): 59-75.
- Fujiwara H., Suzuki M. et al. Evaluation of human epididymis protein 4 (HE4) and Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) as diagnostic tools of type I and type II epithelial ovarian cancer in Japanese women. Tumor Biol. 2015; 36: 1045-1053.
- Gao J., Yang X., Zhang Y. Systematic lymphadenectomy in the treatment of epithelial ovarian cancer: a meta-analysis of multiple epidemiology studies. Jpn J Clin Oncol. 2015 Jan; 45 (1): 49-60.
- Gates M.A. et al. Risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic subtype. Am J Epidemiol. 2010 Jan; 171 (1): 45-53.
- Griffin Nyree et al. Image-guided biopsy in patients with suspected ovarian carcinoma: a safe and effective technique? EurRadiol. 2009; 19: 230-235.
- Gusehet S.H. et al. Transitional cell carcinoma of the ovary: A case-control study. Gynecologic Oncology. 2014; 132: 649-653.
- Hebel C.B., Behrendt F.F. et al. Negative 18F-2-fluorodeoxyglucose PET/CT predicts good cancer specific survival in patients with a suspicion of recurrent ovarian cancer. Eur J Radiol. 2014 Mar; 83 (3): 463-7.
- Heidemann L.N., Hartwell D., Heidemann C.H., Jochumsen K.M. The relation between endometriosis and ovarian cancer – a review. Acta Obstet Gynecol Scand 2014; 93: 20-31.
- Iyer V.R., Lee S.I. MRI, CT, and PET/CT for Ovarian Cancer Detection and adnexal Lesion Characterization. AJR. 2010 Feb; 194 (2): 311-21.
- Jaaback K. and Johnson N. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2011; CD005340.
- 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.
- Katsumata N., Yasuda M., Isonishi S., et al. Long-term follow-up of a randomized trial comparing conventional paclitaxel and carboplatin with dose-dense weekly paclitaxel and carboplatin in women with advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer: JGOG 3016 trial. J Clin Oncol. 2012; 30 (15): Abstract 5003.
- Katsumata N., Yasuda M., Takahashi F., et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2009; 374 (9698): 1331-8.
- 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 Jul 18; 386 (9990): 249-57.
- Khaliquea S., Hookb J.M., Ledermann J.A. Maintenance therapy in ovarian cancer. Curr Opin Oncol. 2014; 26: 521-528.
- Kurman R.J. The Origin and Pathogenesis of Epithelial Ovarian Cancer – a Proposed Unifying Theory. Am J SurgPathol. 2010 Mar; 34 (3): 433-443.
- Kyriazi S., Kaye Stan B. and Nandita M. de Souza Imaging ovarian cancer and peritoneal metastases – current and emerging techniques. Nature reviews. 2010 Jul; 7 (7): 381-93.
- La Vecchia Carlo Ovarian cancer: epidemiology and risk factors. European Journal of Cancer Prevention. 2016 Jan; Epub ahead of print.
- 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.
- MacKintosh M.L., Rahim R., et al. CT scan does not predict optimal debulking in stage III-IV epithelial ovarian cancer: a multicentre validation study. J ObstetGynaecol. 2014 Jul; 34 (5): 424-8.
- Medeiros L.R. Accuracy of Ultrasonography With Color Doppler in Ovarian Tumor: A Systematic Quantitative Review. International Journal of Gynecological Cancer. 2009 Feb; 19 (2): 230-236.
- Menon Usha et al. Risk Algorithm Using Serial Biomarker Measurements Doubles the Number of Screen-Detected Cancers Compared With a Single-Threshold Rule in the United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening. J ClinOncol. 2015 Jun; 33 (18): 2062-71.
- 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 CollRadiol. 2013; 10: 822-827.
- 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. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf. Дата обращения: 01.06.2016.
- Puong L. Mai et al. A Major Step Forward for BRCA1/2-Related Cancer Risk Management. Journal Of Clinical Oncology. 2014; 2014 May; 32 (15): 1531-3.
- Prat Jaime and FIGO Committee on Gynecologic Oncology FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: abridged republication. J Gynecol Oncol. 2015 Apr; 26 (2): 87-89.
- Rizzuto I., Behrens R.F., Smith L.A. Risk of ovarian cancer in women treated with ovarian stimulating drugs for infertility. The Cochrane Library 2013, Issue 8.
- 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.
- Seward S.M., Winer I. Primary Debulking surgery and neoadjuvant chemotherapy in the treatment of advanced epithelial ovarian carcinoma. Cancer Metastasis Rev. 2015; 34: 5-10.
- Spencer J.A. ESUR guidelines for MR imaging of the sonographically indeterminate adnexal mass: an algorithmic approach. EurRadiol. 2010; 20: 25-35.
- Steer Ch. et al. First-line chemotherapy for the treatment of women with epithelial ovarian cancer Recommendations for the use of first-line chemotherapy for the treatment of women with epithelial ovarian cancer. Cancer Australia.

2014. https://canceraustralia.gov.au/sites/default/files/guidelines/first-line_chemotherapy_for_the_treatment_of_women_with_epithelial_ovarian_cancer.pdf. Дата обращения: 01.06.2016.

48. Stewart L.M., Holman C.D., Aboagye-Sarfo P., et al. In vitro fertilization, endometriosis, nulliparity and ovarian cancer risk. *Gynecol Oncol*. 2013; 128: 260.

49. Stiekema A. et al. Serum human epididymal protein 4 (HE4) as biomarker for the differentiation between epithelial ovarian cancer and ovarian metastases of gastrointestinal origin. *Gynecologic Oncology*. 2015 Mar; 136 (3): 562-6.

50. Svolgaard O., Lidegaard O., Nielsen M.L. Lymphadenectomy in surgical stage I epithelial ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014 Mar; 93 (3): 256-60.

51. Thabet Ashraf et al. Image-Guided Ovarian Mass Biopsy: Efficacy and Safety. *J VascInterv Radiol*. 2014; 25: 1922-1927.

52. Thomassin-Naggara I., Balvay D. et al. Added Value of Assessing Adnexal Masses with Advanced MRI Techniques. *BioMed Research International*. 2015; Article ID 785206, 10 pages.

53. Tworoger S.S., Fairfield K.M., Colditz G.A., et al. Association of oral contraceptive use, other contraceptive methods, and infertility with ovarian cancer risk. *Am J Epidemiol*. 2007; 166: 894.

54. Van Gorp Toon et al Subjective assessment by ultrasound is superior to the risk of malignancy index (RMI) or the risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) in discriminating benign from malignant adnexal masses. *European Journal of Cancer*. 2012; 48: 1649-1656.

55. 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.

56. Wagner Uwe, Harter Philipp et al. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren 2013, 103s. <http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/ovar/S3-Ovarialkarzinom-OL-Langversion.pdf>. Дата обращения: 30.06.2016.

57. Wilkinson N., Pathology of the Ovary, Fallopian Tube and Peritoneum. London: Spienger-Verlag. 2014; 524 p.

References:

1. Aksel' E.M. *Onkoginekologiya*. 2012; 1: 18-23.

2. Davydov M.I. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of patients with ovarian cancer, fallopian tube or primary peritoneal cancer. Russian Association of Oncologists. Moscow [*Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bol'nykh rakom yaichnikov, matochnoi trubki ili pervichnym rakom bryushiny. Assotsiatsiya onkologov Rossii. Moskva. 2014 (in Russian)*]. URL: <http://oncology-association.ru/docs/recomend/may2015/2/57vz-rek.pdf>. Accessed: 01.06.2016.

3. Davydov M.I., Chissov V.I. Oncology. National leadership. Short edition [*Onkologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie (in Russian)*]. Moscow. 2014.

4. Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. Malignancies in Russia in 2013 (morbidity and mortality) [*Zlokhachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2013 g. (zabolevaemost' i smertnost') (in Russian)*]. Moscow. 2015; 250 s.

5. Rogozhin V.A. *REJR*. 2012; 2 (3): 27-40.

6. Balmana J., Diez O., Rubio I.T., Cardoso F. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2011; 22 (6): vi31-vi34.

7. Bell D. et al. Integrated Genomic Analyses of Ovarian Carcinoma. *Nature*. 2011; 474 (7353): 609-615.

8. Borley J., Wilhelm-Benartzi C. et al. Radiological predictors of cytoreductive outcomes in patients with advanced ovarian cancer. *BJOG*. 2015 May; 122 (6): 843-9.

9. Cannistra S.A. Cancer of the Ovary. *NEJM*. 2004; 351: 2519-29.

10. Cass I., Li A.J., Runowicz C.D. et al. Pattern of lymph node metastases in clinically unilateral stage I invasive epithelial ovarian carcinomas. *Gynecol Oncol*. 2001; 80: 56-61.

11. Catheleine M.G., van Driel et al. Stopping ovarian cancer screening in BRCA1/2 mutation carriers: Effects on risk management decisions & outcome of risk-reducing salpingo-oophorectomy specimens. *Maturitas*. 2015; 80: 318-322.

12. Chen Y.M., Chen T., Zee C.S. et al. Is there an impact of 18F-FDG PET/CT on the surveillance and clinical management of recurrent ovarian cancer? Research based on a large sample in a single PET/CT center. *Nucl Med Commun*. 2014 Apr; 35 (4): 347-52.

13. 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.

14. Chittenden B.G., Fullerton G., Maheshwari A., Bhattacharya S. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reprod Biomed Online*. 2009; 19: 398.

15. Cibula David et al. Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancers in BRCA mutation carriers: a meta-analysis. *Expert Rev. Anticancer Ther*. 2011; 11 (8): 1197-1207.

16. 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.

17. Forstner Rosemarie, Meissnitzer Matthias W., Schlattau Alexander & Spencer John A. MRI in ovarian cancer. *Imaging Med*. 2012; 4 (1): 59-75.

18. Fujiwara H., Suzuki M. et al. Evaluation of human epididymis protein 4 (HE4) and Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) as diagnostic tools of type I and type II epithelial ovarian cancer in Japanese women. *Tumor Biol*. 2015; 36: 1045-1053.

19. Gao J., Yang X., Zhang Y. Systematic lymphadenectomy in the treatment of epithelial ovarian cancer: a meta-analysis of multiple epidemiology studies. *Jpn J Clin Oncol*. 2015 Jan; 45 (1): 49-60.

20. Gates M.A. et al. Risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic subtype. *Am J Epidemiol*. 2010 Jan; 171 (1): 45-53.

21. Griffin Nyree et al. Image-guided biopsy in patients with suspected ovarian carcinoma: a safe and effective technique? *EurRadiol*. 2009; 19: 230-235.

22. Gusehet S.H. et al. Transitional cell carcinoma of the ovary: A case-control study. *Gynecologic Oncology*. 2014; 132: 649-653.

23. Hebel C.B., Behrendt F.F. et al. Negative 18F-2-fluorodeoxyglucose PET/CT predicts good cancer specific survival in patients with a suspicion of recurrent ovarian cancer. *Eur J Radiol*. 2014 Mar; 83 (3): 463-7.

24. Heidemann L.N., Hartwell D., Heidemann C.H., Jochumsen K.M. The relation between endometriosis and ovarian cancer – a review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014; 93: 20-31.

25. Iyer V.R, Lee S-I. MRI, CT, and PET/CT for Ovarian Cancer Detection and adnexal Lesion Characterization. *AJR*. 2010 Feb; 194 (2): 311-21.

26. Jaaback K. and Johnson N. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; CD005340.

27. 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.

28. Katsumata N., Yasuda M., Isonishi S., et al. Long-term follow-up of a randomized trial comparing conventional paclitaxel and carboplatin with dose-dense weekly paclitaxel and carboplatin in women with advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer: JGOG 3016 trial. *J Clin Oncol*. 2012; 30 (15): Abstract 5003.

29. Katsumata N., Yasuda M., Takahashi F., et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 374 (9698): 1331-8.

30. 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 Jul 18; 386 (9990): 249-57.

31. Khaliquea S., Hookb J.M., Ledermann J.A. Maintenance therapy in ovarian cancer. *Curr Opin Oncol*. 2014; 26: 521-528.

32. Kurman R.J. The Origin and Pathogenesis of Epithelial Ovarian Cancer – a Proposed Unifying Theory. *Am J SurgPathol*. 2010 Mar; 34 (3): 433-443.

33. Kyriazi S., Kaye Stan B. and Nandita M. de Souza Imaging ovarian cancer and peritoneal metastases – current and emerging techniques. *Nature reviews*. 2010 Jul; 7 (7): 381-93.

34. La Vecchia Carlo Ovarian cancer: epidemiology and risk factors. *European Journal of Cancer Prevention*. 2016 Jan; Epub ahead of print.

35. 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.
36. MacKintosh M.L., Rahim R., et al. CT scan does not predict optimal debulking in stage III-IV epithelial ovarian cancer: a multicentre validation study. *J ObstetGynaecol.* 2014 Jul; 34 (5): 424-8.
37. Medeiros L.R. Accuracy of Ultrasonography With Color Doppler in Ovarian Tumor: A Systematic Quantitative Review. *International Journal of Gynecological Cancer.* 2009 Feb; 19 (2): 230-236.
38. Menon Usha et al. Risk Algorithm Using Serial Biomarker Measurements Doubles the Number of Screen-Detected Cancers Compared With a Single-Threshold Rule in the United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening. *J ClinOncol.* 2015 Jun; 33 (18): 2062-71.
39. 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 CollRadiol.* 2013; 10: 822-827.
40. Morgan R.J., Armstrong D.K., Alvarez R.D., Bakum-Gamez J.N. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian Cancer, Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 2.2015. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf. Accessed: 01.06.2016.
41. Phuong L. Mai et al. A Major Step Forward for BRCA1/2-Related Cancer Risk Management. *Journal Of Clinical Oncology.* 2014; 2014 May; 32 (15): 1531-3.
42. Prat Jaime and FIGO Committee on Gynecologic Oncology FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: abridged republication. *J Gynecol Oncol.* 2015 Apr; 26 (2): 87-89.
43. Rizzuto I., Behrens R.F., Smith L.A. Risk of ovarian cancer in women treated with ovarian stimulating drugs for infertility. The Cochrane Library 2013, Issue 8.
44. 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.
45. Seward S.M., Winer I. Primary Debulking surgery and neoadjuvant chemotherapy in the treatment of advanced epithelial ovarian carcinoma. *Cancer Metastasis Rev.* 2015; 34: 5-10.
46. Spencer J.A. ESUR guidelines for MR imaging of the sonographically indeterminate adnexal mass: an algorithmic approach. *EurRadiol.* 2010; 20: 25-35.
47. Steer Ch. et al. First-line chemotherapy for the treatment of women with epithelial ovarian cancer Recommendations for the use of first-line chemotherapy for the treatment of women with epithelial ovarian cancer. *Cancer Australia.* 2014. URL: https://canceraustralia.gov.au/sites/default/files/guidelines/first-line_chemotherapy_for_the_treatment_of_women_with_epithelial_ovarian_cancer.pdf. Accessed: 01.06.2016.
48. Stewart L.M., Holman C.D., Aboagye-Sarfo P., et al. In vitro fertilization, endometriosis, nulliparity and ovarian cancer risk. *Gynecol Oncol.* 2013; 128: 260.
49. Stiekema A. et al. Serum human epididymal protein 4 (HE4) as biomarker for the differentiation between epithelial ovarian cancer and ovarian metastases of gastrointestinal origin. *Gynecologic Oncology.* 2015 Mar; 136 (3): 562-6.
50. Svolgaard O., Lidegaard O., Nielsen M.L. Lymphadenectomy in surgical stage I epithelial ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014 Mar; 93 (3): 256-60.
51. Thabet Ashraf et al. Image-Guided Ovarian Mass Biopsy: Efficacy and Safety. *J Vasclnterv Radiol.* 2014; 25: 1922-1927.
52. Thomassin-Naggara I., Balvay D. et al. Added Value of Assessing Adnexal Masses with Advanced MRI Techniques. *BioMed Research International.* 2015; Article ID 785206, 10 pages.
53. Tworoger S.S., Fairfield K.M., Colditz G.A., et al. Association of oral contraceptive use, other contraceptive methods, and infertility with ovarian cancer risk. *Am J Epidemiol.* 2007; 166: 894.
54. Van Gorp Toon et al Subjective assessment by ultrasound is superior to the risk of malignancy index (RMI) or the risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) in discriminating benign from malignant adnexal masses. *European Journal of Cancer.* 2012; 48: 1649-1656.
55. 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.
56. Wagner Uwe, Harter Philipp et al. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren 2013, 103s. <http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/ovar/S3-Ovarialkarzinom-OL-Langversion.pdf>. Accessed: 30.06.2016.
57. Wilkinson N., Pathology of the Ovary, Fallopian Tube and Peritoneum. London: Springer-Verlag. 2014; 524 r.

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

Чащин Александр Андреевич – ординатор кафедры онкологии и радиотерапии ИПО 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.

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: ul. Trubetskaya, 8-2, Moskva, Russia, 119991. E-mail: dr.solopova@mail.ru.

Chashchin Alexander Andreevich – resident of Department of Oncology and Radiation Therapy, First Moscow State Medical Sechenov University of the Ministry of Health Russian Federation. Address: ul. Trubetskaya, 8-1, 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: ul. Trubetskaya, 8-1, Moscow, Russia, 119991. Tel: +7(499)2480553. E-mail: antoninasolopova@yandex.ru.

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, 8-2, Moskva, Russia, 119048. Tel.: +7(495)7885840. E-mail: gemostasis@mail.ru.

СЛУЧАЙ ДЕСТРУКТИВНОГО АППЕНДИЦИТА У БЕРЕМЕННОЙ СО СЛОЖНОЙ АКУШЕРСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Хасанов А.Г.¹, Журавлев И.А.², Бадретдинова Ф.Ф.¹, Мамедова О.К.²

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа

² Городская клиническая больница №8 г. Уфы

Резюме

Осложнение течения беременности острым аппендицитом создает сложную акушерско-хирургическую ситуацию. Дополнительные трудности появляются, когда острая хирургическая патология возникает на фоне тяжелой акушерской патологии при больших сроках беременности. Случаи развития острого аппендицита на фоне тяжелой акушерской патологии в виде центрального предлежания и истинного приращения плаценты при многоплодной беременности в литературе не описаны. Поэтому данный клинический случай представляет практический интерес.

Ключевые слова

Острый аппендицит, центральное предлежание, истинное приращение плаценты.

Статья поступила: 22.04.2016 г.; в доработанном виде: 24.05.2016 г.; принята к печати: 14.09.2016 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

Хасанов А.Г., Журавлев И.А., Бадретдинова Ф.Ф., Мамедова О.К. Случай деструктивного аппендицита у беременной со сложной акушерской патологией. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 3: 66-69.

THE CASE OF DESTRUCTIVE APPENDICITIS PREGNANT WITH COMPLICATED OBSTETRICAL PATHOLOGY

Khasanov A.G.¹, Zhuravlev I.A.², Badretdinova F.F.¹, Mamedova D.C.²

¹ Bashkir State Medical University, Ufa

² City clinical hospital №8 of Ufa

Summary

Complication of pregnancy acute appendicitis creates complex obstetric and surgical situation. Additional difficulties occur when acute surgical pathology occurs against a background of severe obstetric pathology for longer periods of

pregnancy. The cases of acute appendicitis on the background of severe obstetric pathology in the form of a Central previa and true increment of the placenta in multiple pregnancies described in the literature. Therefore this case is actual.

Key words

Acute appendicitis, the Central presentation, a true increment of the placenta.

Received: 22.04.2016; **in the revised form:** 24.05.2016; **accepted:** 14.09.2016.

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

Khasanov A.G., Zhuravlev I.A., Badretdinova F.F., Mamedova D.C. The case of destructive appendicitis pregnant with complicated obstetrical pathology. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2016; 3: 66-69 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Chernyshevskogo, 160A, Ufa, Russia, 450078

E-mail: hasanovag@mail.ru (Khasanov A.G.).

Введение

Осложнение течения беременности острым аппендицитом, особенно при больших сроках гестации, создает сложную акушерско-хирургическую ситуацию [1]. Сложность ситуации, прежде всего, связана с трудностями диагностики острого аппендицита, ограниченными возможностями применения видеозэндоскопических технологий и выбором оптимальной лечебной тактики [2]. Дополнительные трудности появляются, когда острая хирургическая патология возникает на фоне тяжелой акушерской патологии. В доступной нам литературе описания случаев развития острого аппендицита на фоне тяжелой акушерской патологии мы не встречали. Поэтому данный случай представляет практический интерес.

Беременная С., 34 года (история болезни №13724-2993) поступила по линии скорой медицинской помощи 28.10.15 г. в 6.50 в хирургическое отделение ГКБ № 8 г. Уфы с диагнозом «острый аппендицит?». Беременность 35-36 нед. Роды – II. Угроза прерывания беременности. Из анамнеза: заболела 2 ч назад, остро, когда появились боли в правой подвздошной области, тошнота, сухость во рту. При объективном исследовании – состояние удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски, имеются отеки нижних конечностей. АД – 130/80 мм рт. ст. Пульс – 86 уд. в мин. Язык суховат. Живот соответствует сроку 35 нед. беременности, участвует в акте дыхания. Пальпаторно определяется

локальная болезненность и напряжение в правой подвздошной области. Симптомы Щеткина-Блюмберга в правой подвздошной области, Ситковского, Бартомье-Михельсона, Воскресенского – слабopолжительные. Анализы крови при поступлении: эритроциты – $3,34 \times 10^{12}/л$; Hb – 110 г/л; гематокрит – 30,0%; тромбоциты – $200 \times 10^9/л$. Общий анализ мочи в норме. Лейкоцитов в крови – $9,0 \times 10^9/л$. При совместном осмотре дежурного старшего хирурга и акушера-гинеколога выставлен диагноз: «острый аппендицит?» Беременность – 34-35 нед. Дихориальная диамниотическая двойня. Центральное предлежание плаценты. Угроза преждевременных родов. Водянка. Соп.: осложненный соматический анамнез. Рубец на матке. Ожирение III. Учитывая невыраженность клинической картины, малые сроки заболевания, решено вести динамическое наблюдение.

Из акушерского анамнеза выявлено: 1-я беременность в 2001 г. – замершая беременность, выполнено выскабливание полости матки, без осложнений.

2-я беременность – срочные роды путем кесарева сечения, родилась двойня с массой: $m_1=3280$ г, $m_2=2890$ г, б/о; 3-я и 4-я беременности закончились медицинским абортom без особенностей. Настоящая беременность – по счету 5-я. Течение беременности в первой половине осложнилось токсикозом, при сроке в 13 нед. – угроза прерывания (стационарное лечение), во второй половине – анемия беременных; в 23 нед. –

кандидозный кольпит (амбулаторное лечение); 24 нед. – гиперкоагуляционный синдром; 28-29 нед. – ОРВИ; 32 нед. – водянка (стационарное лечение); 34-35 нед. – ОРВИ без температурной реакции и без антибиотиков. В течение настоящей беременности наблюдался рецидивирующий кольпит. Прибавка массы тела – 7 кг.

При ультразвуковом исследовании при сроке беременности 32 нед. установлено центральное предлежание плаценты, дихориальная диамниотическая двойня. При динамическом наблюдении локальная клиника стала более выраженной и появились кровянистые выделения из половых путей, отмечалось некоторое нарастание лейкоцитов в крови – более $10,4 \times 10^9/\text{л}$.

В 9.00 ч организован консилиум врачей, во время которого выставлен диагноз: «острый аппендицит; беременность – 35 нед.; центральное предлежание плаценты; дихориальная диамниотическая двойня; тазовое предлежание I плода; нефропатия I; анемия I ст.; ожирение III степени (вес – 120 кг)».

Учитывая нарастающую клинику острого аппендицита, центральное предлежание плаценты, начавшееся кровотечение, наличие рубца на матке, решено выполнить срединную лапаротомию, родоразрешить путем операции кесарева сечения с последующей аппендэктомией.

Под эпидуральной анестезией выполнена нижнесрединная лапаротомия с иссечением старого послеоперационного рубца. Рубец на матке состоятельный. Разрез на матке – по старому рубцу. Излились светлые околоплодные воды в умеренном количестве. На 10-й мин. операции за головку без затруднений извлечен первый живой недоношенный плод мужского пола, массой 2470 г, длиной 51 см, 7-8 баллов по Апгар. Пуповина плода – около 60 см без патологии. Второй живой плод женского пола в ножном предлежании массой 2490 г, длиной 52 см, 7-8 баллов по Апгар извлечен на 11-й мин. операции. Плацента полностью занимает переднюю стенку матки и выстилает внутренний зев с переходом на заднюю стенку. В области нижней части передней стенки, в области рубца и внутреннего зева отделить плаценту от стенок не удалось – диагностировано истинное прикрепление плаценты. С учетом операционной находки, усиления кровотечения решено выполнить экстирпацию матки с трубами. Выполнена экстирпация матки. Культи влагалища обработана, ушита отдельными викриловыми швами, перитонизирована. Кровопотеря – 2000 мл. Интраоперационная гемотрансфузия в объеме 1200 мл. Червеобразный отросток резко утолщен, на поверхности фибринозные наложения, брыжейка отечная. Операционная находка оценена как флегмонозный аппендицит. В правой подвздошной ямке – небольшое количество серозного выпота.

Произведена антеградная аппендэктомия с погружением культи отростка кисетным и Z-образными швами. После осушения брюшной полости брюшная

полость ушита наглухо. Гистологическое заключение: «флегмонозно-язвенный аппендицит».

В раннем послеоперационном периоде больная находилась в отделении реанимации и интенсивной терапии, где проводилась интенсивная инфузионная, антибактериальная (цефалозин, гентамицин, метронидазол) и анальгетическая терапия. На 3-е сут. больная переведена в хирургическое отделение. Послеоперационный период – гладкий, заживление раны – первичным натяжением, на 9-е сут. больная выписана домой.

Обсуждение

По литературным данным, острый аппендицит осложняет течение беременности у 1,5-3% беременных и представляет большую угрозу как для матери, так и для плода. Число перинатальных потерь женщин при развитии деструктивного аппендицита может достигать до 17-50%. Чаще всего причиной невынашивания беременности является отслойка нормально расположенной плаценты, внутриутробное инфицирование плода т.д.

В данном случае деструктивный аппендицит развился на фоне отягощенного акушерского и соматического анамнеза. Безусловно, развитие острого аппендицита этиологически не связано с беременностью. Однако осложнение беременности развитием острого аппендицита, особенно при поздних сроках беременности, создает большие трудности в своевременной диагностике и в определении акушерско-хирургической тактики. В доступной нам литературе случаев развития деструктивного аппендицита на фоне тяжелой акушерской патологии при больших сроках гестации мы не встречали. Тяжелая акушерская патология в виде центрального предлежания и истинного приращения плаценты связана с неоднократными выскабливаниями полости матки и ранее выполненной операцией кесарева сечения.

Определенное негативное влияние на течение беременности оказывала хроническая инфекция шейки матки и перенесенные вирусные респираторные инфекции. Оптимальным способом хирургического лечения острого аппендицита при больших сроках беременности является нижнесрединная лапаротомия. Оптимальным способом родоразрешения в таких случаях является корпоральное кесарево сечение с последующей экстирпацией матки.

Заключение

Приведенное клиническое наблюдение представляет большой клинический интерес в плане своей редкости и сложности диагностики острого аппендицита на фоне тяжелой акушерской патологии. Своевременная диагностика и выбор оптимальной акушерско-хирургической тактики позволили сохранить жизнь как матери, так и плодов.

Литература:

- | | |
|---|--|
| 1. Стрижаков А.Н., Черноусов А.Ф., Самойлова Ю.А., Рыбин М.В. Беременность и острый аппендицит. М. 2010; 159 с. | 2. Хасанов А.Г., Бадретдинова Ф.Ф., Магафуров Р.Ф., Шевченко З.Р., Нуриева А.Р., Мамедова О.К. Вопросы акушерской тактики при остром аппендиците у беременных. Акушерство, гинекология и репродукция 2014; 8 (4): 19-23. |
|---|--|

References:

- | | | |
|--|---|---|
| 1. Strizhakov A.N., Chernousov A.F., Samoilova Yu.A., Rybin M.V. Pregnancy and acute appendicitis [<i>Beremennost' i ostryi</i> | <i>appenditsit (In Russian)</i>]. Moscow. 2010; 159 s. | Nurieva A.R., Mamedova O.K. <i>Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction</i> . 2014; 8 (4): 19-23. |
| 2. Khasanov A.G., Badretdinova F.F., Magafurov R.F., Shevchenko Z.R., | | |

Сведения об авторах:

Хасанов Анвар Гиниятович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургических болезней Башкирского государственного медицинского университета. Адрес: ул. Чернышевского, д. 160А, 450078, Уфа, Россия. E-mail: hasanovag@mail.ru.

Журавлев Игнатий Александрович – хирург-ординатор городской клинической больницы №8 г. Уфы. Адрес: ул. 40-лет Октября, Уфа, Россия, 450112. E-mail: ignatyz@mail.ru.

Бадретдинова Флариди Фуатовна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии института последипломного образования Башкирского государственного медицинского университета. Адрес: ул. Ленина, 3, г. Уфа, Россия, 450000. E-mail: fbadretdinova@mail.ru. Тел. +7(917)7440953.

Мамедова Офелия Камилевна – акушер-гинеколог родильного отделения городской клинической больницы №8 г. Уфы. Адрес: ул. 40-лет Октября, Уфа, Россия, 450112.

About the authors:

Khasanov Anvar Ginijatovich – MD, professor, head. Department of surgical diseases of the Bashkir State Medical University. Address: ul. Chernyshevskogo, 160A, Ufa, Russia, 450078. E-mail: hasanovag@mail.ru.

Zhuravlev Ignat Aleksandrovich – surgeon resident at City Clinical Hospital No. 8 of Ufa. Address: ul. 40-let Oktyabrya, Ufa, Russia, 450112. E-mail: ignatyz@mail.ru. Tel.: +7(927)3462993.

Badretdinova Flarida Fuatovna – PhD, Associate Professor of obstetrics and Gynecology Institute of postgraduate study of Bashkir State Medical University. Address: ul. Lenina, 3, Ufa, Russia, 450000. E-mail: fbadretdinova@mail.ru.

Mamedova Ofeliya Kamilevna – obstetrician-gynecologist at City Clinical Hospital No. 8 of UFA. Address: ul. 40-let Oktyabrya, Ufa, Russia, 450112.

ОТСРОЧЕННЫЙ СЛУЧАЙ ТРОМБОЗА ВЕНОЗНЫХ СИНУСОВ МОЗГА ПОСЛЕ ПРОГРАММЫ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ У ЖЕНЩИНЫ С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ И ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЕЙ

Стулёва Н.С.

ФГБОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

Резюме

Тромботические осложнения являются наиболее серьезными, потенциально смертельными осложнениями вспомогательных репродуктивных технологий. В статье описаны современные аспекты патогенеза тромбоэмболических осложнений и значение генетических и приобретённых форм тромбофилии для их развития, а также даны рекомендации по профилактике тромбоэмболических осложнений у женщин, включенных в программу экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Факторами риска тромбоза венозных синусов являются беременность, ЭКО, послеродовой период, использование оральных контрацептивов, генетическая и приобретенная тромбофилия, что и показывает описанный клинический случай.

Ключевые слова

Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), тромбофилия, антифосфолипидные антитела, низкомолекулярный гепарин, тромбоз венозных синусов, гипергомоцистеинемия, синдром гиперстимуляции яичников.

Статья поступила: 06.06.2016 г.; в доработанном виде: 19.08.2016 г.; принята к печати: 23.09.2016 г.

Конфликт интересов

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

Для цитирования

Стулёва Н.С. Отсроченный случай тромбоза венозных синусов мозга после программы экстракорпорального оплодотворения у женщины с антифосфолипидным синдромом и гипергомоцистеинемией. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 3: 70-74.

DEFERRED MEDICAL CASE OF THROMBOSIS OF VENOUS SINUSES IN WOMAN AFTER IVF WITH ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROM AND HYPERHOMOCYSTEINEMIA

Stuleva N.S.

FSBEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia

Summary

Thromboembolism represents the most serious, potentially fatal complications of assisted reproductive technologies. This article describes the modern aspects of the pathogenesis thromboembolic complications and importance of genetic and acquired thrombophilia for their development, and also recommendations for prevention of thrombotic complications before using assisted reproductive technology. Pregnancy, in-vitro fertilization, postpartum period, use of the oral contraceptives, genetic and acquired thrombophilia are the risks factors of thrombosis of venous sinuses. This medical case shows us that.

Key words

Thrombophilia, IVF implantation failure, antiphospholipid antibodies, in-vitro fertilization, assisted reproductive technology, antiphospholipid syndrome, hyperhomocysteinemia, thrombosis of venous sinuses.

Received: 06.06.2016; **in the revised form:** 19.08.2016; **accepted:** 23.09.2016.

Conflict of interests

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

For citation

Stuleva N.S. Deferred medical case of thrombosis of venous sinuses in woman after IVF with antiphospholipid syndrom and hyperhomocysteinemia. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2016; 3: 70-74 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Zemlyanoi Val, 62-1, Moscow, Russia, 109004.

E-mail: stulevans@mail.ru (Stuleva N.S.).

Введение

ЭКО – это оплодотворение яйцеклетки *in vitro*. На сегодняшний день этот метод считается максимально эффективным методом лечения бесплодия. История метода ЭКО начинается в 1944 г., когда ученые J. Rock и M. Melkip впервые добились развития в пробирке 2-клеточного эмбриона. Позднее, в 1978 г., английские ученые Роберт Эдвардс и Патрик Стептоу произвели ЭКО женщине, не имевшей маточных труб, в результате чего родился первый в мире ребенок, зачатый в «пробирке». В России впервые метод ЭКО и переноса эмбриона был внедрен в 1986 г. в Научном центре акушерства гинекологии и перинатологии РАМН. В настоящее время в связи с повышением сложности процедуры и увеличением количества применяемых технологий принято говорить не о методе, а о программе ЭКО.

С целью максимально увеличить количество хороших эмбрионов для переноса и криоконсервации, женщины в процессе протокола ЭКО подвергаются воздействию высоких доз экзогенных гонадотропинов, агонистов или антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона. Такая стимуляция овуляции в ходе реализации программы ВРТ сопровождается многократным увеличением уровня половых гормонов в крови. В течение двух недель концентрация эстрадиола повышается более чем в 100 раз.

Изучение системы гемостаза в условиях проведения стимуляции суперовуляции начато сравнительно

недавно. Полученные данные демонстрирует наличие мощного триггерного влияния гормональных препаратов и гиперпродукции эстрогенов на систему свертывания крови. Известно, что уровень эстрадиола коррелирует с уровнем фибриногена, Д-димера и активированного протеина С.

В ряде работ было показано, что стимуляция овуляции сопровождается повышением ряда циркулирующих коагуляционных факторов: фактора V, фибриногена, фактора фон Виллебранда, маркеров тромбофилии, фрагментов протромбина 1+2 и Д-димера, повреждением функции эндогенных антикоагулянтов и снижением уровней естественных антикоагулянтов – антитромбина III и протеина S. [6,8,14].

Наблюдаемые изменения отражают повышенный риск тромботических осложнений при использовании ВРТ.

Случай из клинической практики

Пациентка С., 34 лет, наша коллега, обратилась за консультацией в связи с тромбозом синусов мозга после процедуры ЭКО и переноса трех эмбрионов. У пациентки отмечались презембрионические потери, в дальнейшем – вторичное бесплодие. Было проведено три попытки инсеминации со стимуляцией овуляции, одна из которых оказалась удачной. Оказалось, уровень антител повышен, назначена терапия низкомолекулярным гепарином.

Из анамнеза – менструация с 12 лет, регулярные, через 28 дней, по пять дней. Гинекологический анамнез – первичное бесплодие в течение восьми лет (мужской фактор), вульвовагинальный кандидоз, синдром гиперстимуляции яичников 3-4-й степени, возникший после стимуляции овуляции в длинном протоколе программы ЭКО (диферелин+гонал Ф) в сентябре 2006 г., в октябре 2006 г. была проведена правосторонняя тубэктомия по поводу внематочной беременности (как осложнение ЭКО) на фоне маточной беременности, наступившей после ЭКО и ПЭ на сроке 4-5 недель. Семейный анамнез – бабушка со стороны матери умерла от псевдобульбарного синдрома, у матери было 10 самопроизвольных выкидышей, артериальная гипертензия. Акушерский анамнез – в июле 2006 г. – биохимическая беременность после инсеминации, в сентябре 2006 г. – беременность после ЭКО и ПЭ (первая попытка).

Личный тромботический анамнез – в 15 лет был первый эпизод синкопы, ноябрь 2010 г. – тромбоз левого (преимущественно) поперечного, а также левого сигмовидного синуса и левой внутренней яремной вены.

До вступления в программу ЭКО у пациентки была выявлена мультигенная форма тромбофилии: полиморфизм 163 G/T в гене фактора XIII (гомозиготная форма), присутствует генетическая предрасположенность к повышению агрегации тромбоцитов: гетерозиготная форма полиморфизма C807C/T в гене гликопротеина Ia и полиморфизм 1565T/C в гене гликопротеина IIIa; гетерозиготная форма мутации C677T в гене фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR); гомозиготная форма полиморфизма 46 C>T в гене фактора XII (фактор Хагемана), гетерозиготная форма полиморфизма 455 G/A в гене фактора I (фибриногена), гомозиготная форма ингибитора активатора плазминогена PAI-1. Обнаружены гетерозиготные формы провоспалительных цитокинов интерлейкина 1В, CD 46, гомозиготная форма фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α). Гомоцистеин и антифосфолипидные антитела были в норме. За 2-3 месяца до программы ЭКО была проведена гирудотерапия. В течение всей беременности пациентка получала эноксапарин натрия в дозе от 0,4 до 1,2 мл в сутки, подкожно и дипиридамола (Курантил) в дозе 25 мг 3 раза в сутки для снижения агрегации тромбоцитов, улучшения микроциркуляции. Также пациентка принимала дополнительно фолиевую кислоту в дозе 4 мг в сутки и витамины группы В.

Течение беременности:

1-й триместр – процедура ЭКО на сроке 3-4 недели осложнилась синдромом гиперстимуляции яичников 3-4-й степени с проведением процедуры трансабдоминального лапароцентеза с постановкой постоянного катетера типа cystofix в связи с нарастающим асцитом (было эвакуировано 4 л асцитической жидкости). На сроке 5-6 недель с помощью УЗИ была диагностирована внематочная беременность справа, также визуализировалось плодное яйцо в полости матки. Лапаро-

скопическим методом была произведена правосторонняя тубэктомия, без осложнений. Неврологический статус не проверяли. Также был выявлен первичный гипотериоз, пролапс митрального клапана 1-й степени без явлений регургитации;

2-й триместр – угроза прерывания беременности;

3-й триместр – умеренное маловодие, ассиметричная форма гипотрофии плода 1-й степени; резкое повышение антител к аннексину V (50 Ед/мл), гомоцистеина 25 ммоль/л (N<7 ммоль/л); анемия 1-й степени.

С 32 нед. беременности начала отмечаться внутриутробная задержка роста плода 1-2 степени, симметричная форма.

В 38-39 недель, по данным доплерометрии, было выявлено нарушение кровотока в маточно-плацентарном и плодово-плацентарном русле 1-2-й степени.

На сроке 38-39 недель беременная была родоразрешена оперативным путем в плановом порядке. Родился живой, доношенный мальчик, массой тела 2700 г, ростом 49 см. Оценка по шкале Апгар – 7/8 баллов. Ребенок здоров. Послеродовый период протекал без осложнений с получением эноксапарина натрия в дозе 0,4 мл в сутки подкожно на протяжении 6 недель под контролем системы гемостаза.

Повторный эпизод синкопы произошел в отделении реанимации после операции кесарева сечения (артериальное давление упало до 60/40 мм рт. ст.). Были проведены реанимационные мероприятия (острое нарушение мозгового кровообращения).

Через месяц после родов имел место герпесвирусный блефарит обоих глаз. Была проведена терапия иммуноглобулином человеческого дозе 50 мл внутривенно три раза через день с рецессией всех признаков септицемии воспалительного отверстия.

Через 2 года пациентке была произведена гистероскопия по поводу полипа эндометрия. Были сданы анализы. Отмечался повышенный уровень гомоцистеина – 20 ммоль/л (N<7 ммоль/л) и антител к аннексину V – 25 Ед/мл (N<5 Ед/мл). На 5-7 дней была назначена антикоагулянтная терапия эноксапарином натрия в дозе 0,4 мл в сутки подкожно и дипиридамола (Курантил) в дозе 25 мг 3 раза в сутки.

Через 2,5 года после родов была первая поездка на горнолыжный курорт. При спуске с высоты пациентка кратковременно потеряла зрение. Антикоагулянтную терапию принимала только при полете.

Через 4 года после родов при 6-часовом перелете появилась резкая головная боль на фоне нормального артериального давления по типу мигренозной атаки. Во время полета были сильные венозные отеки, и пациентка начала принимать фуросемид. Вызвав скорую помощь после инъекции фуросемида, стала отмечать системное головокружение, пульсирующие боли в лобной области, шаткость походки. Расценив это как неврологическую симптоматику, пациентка обратилась в клинику Нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. На МРТ не было обнаружено очагов инфаркта мозга. Была проведена УЗДГ сосудов

шей – повышение резистентности брахиоцефальных сосудов. На ЭЭГ выявлены эпилептиформные волны в височной области. При гемостазиологическом обследовании было выявлено повышение уровня гомоцистеина – 25 ммоль/л ($N < 7$ ммоль/л); антител к аннексину – $V = 50,0$ Ед/мл ($N < 5$ Ед/мл); нарушения в системе протеина С (протеин С глобальный тест): $HO = 0,5$ (норма $> 0,7$); агрегация тромбоцитов повышена: с АДФ – 91%, с ристомидином – 92% (норма – от 30 до 50%).

В клинике были назначены миорелаксанты центрального действия и массаж воротниковой области, от которого пациентка отказалась, вследствие появления эпизода синкопы после массажа.

В результате проведенных диагностических тестов нами был поставлен диагноз: «сочетанная форма тромбофилии (сочетание генетических форм тромбофилии и приобретенных – АФС, гипергомоцистеинемии), тромбоз венозных синусов».

Учитывая циркуляцию антифосфолипидных антител, по данным МРТ-флебографии – тромбоз синусов мозга, переходящие нарушения мозгового кровообращения с нарушением зрения, пациентка переведена на прием оральных антикоагулянтов.

Обсуждение

В настоящее время все большее распространение приобретают методы вспомогательных репродуктивных технологий. Стимуляция овуляции приводит к возникновению состояния гиперэстрогении. При этом, как и в случае применения оральных контрацептивов и препаратов заместительной гормональной терапии, в результате воздействия экзогенных эстрогенов формируется состояние гиперкоагуляции. В еще большей степени эти изменения гемостаза развиваются при синдроме гиперстимуляции яичников. У женщин, включаемых в программы ЭКО, имеет место объективно более высокий риск ВТЭ. Это связано с их более старшим возрастом, высокой распространенностью метаболического синдрома и сопутствующей патологии. Нельзя также не учитывать четкую взаимосвязь между бесплодием и тромбофилическими состояниями как генетически обусловленными, так и приобретенными, включая антифосфолипидный синдром [9,16].

Стимуляция суперовуляции и последующий перенос эмбрионов в полость матки сопровождается усилением прокоагулянтных свойств сосудистого эндотелия, явлениями гиперкоагуляции и активации внутрисосудистого свертывания крови; эти изменения возникают независимо от применяемой схемы стимуляции и даже в отсутствие осложнений (СГЯ) [10,11,12,13].

Таким образом, применение массивной гормональной терапии на всех этапах программы ЭКО обуславливает значительную активацию факторов свертывающей системы крови.

Ряд исследований последних лет посвящено изучению роли гипергомоцистеинемии в патогенезе микро-

циркуляторных и тромботических осложнений при различных заболеваниях, в т.ч. в акушерской практике. Наряду с другими нарушениями обмена, гипергомоцистеинемия является независимым фактором риска развития атеросклероза и различных тромбоассоциированных осложнений. В акушерстве гипергомоцистеинемии рассматривают как фактор повышенного риска целого ряда осложнений беременности: привычных ранних потерь плода, ранней преэклампсии, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, задержки внутриутробного развития, а также тромбозов и тромбоемболий.

В последние годы практически отсутствуют ограничения по отбору пациенток в программе ЭКО, несмотря на то, что индукция суперовуляции сопряжена со значительной экзогенной гормональной нагрузкой на организм женщины с возможным развитием тяжелой формы синдрома гиперстимуляции яичников и, как следствие этого, высоким риском тромбоемболических осложнений. Гормональная стимуляция суперовуляции при проведении программы ЭКО является мощным активирующим фактором запуска процесса патогенетического микротромбообразования в условиях уже имеющегося гиперкоагуляционного сдвига [4,5,7].

Заключение

Таким образом, нам удалось на данном клиническом примере установить причины и проследить возникновение отсроченного случая тромбоза венозных синусов головного мозга на протяжении длительного периода времени, что довольно редко бывает. Нам помогло то, что пациентка оказалась нашей коллегой. Этот случай подтверждает наше мнение о том, что при подготовке к программе ЭКО надо подходить индивидуально, взвешивая все факторы риска. Особое внимание необходимо уделять оценке состояния системы гемостаза, включая наследственные и приобретенные формы тромбофилии. Нами разработана тактика подготовки к ЭКО и ведения беременности у пациенток с бесплодием и тромбофилией, включающая в себя дифференцированную противотромботическую профилактику в зависимости от причин тромбофилии и степени ее выраженности, а также гирудотерапию в течение 2-3 месяцев до программы ЭКО. В качестве антитромботической терапии мы используем низкомолекулярный гепарин. У пациенток с АФС на этапе прегравидарной подготовки параллельно мы назначаем дипиридабол (Курантил), начиная с фертильного цикла в зависимости от агрегационной активности тромбоцитов и улучшения микроциркуляции. В случае обнаружения гипергомоцистеинемии, мутации MTHFR C677T и других полиморфизмов генов фолатного цикла, обязательно дополнительно назначение фолиевой кислоты в дозе 4 мг в сутки и витаминов групп В. Также низкомолекулярные гепарины должны назначаться всем пациенткам в условиях синдрома гиперстимуляции яичников в течение минимум 3 месяцев

после разрешения симптомов и в течение 3 недель, если беременность не наступила. [1,2,3,15]. Приведенный клинический случай показывает эффективность данной терапии, поэтому случай тромбоза венозных синусов и был отсрочен. Своевременное выявление и раннее начало гепаринотерапии, даже при одновременном наличии внутричерепного кровоизлияния,

позволяет снизить летальность и улучшить долгосрочный прогноз у таких больных.

Следует отметить, что совместное применение антикоагулянта (НМГ) и антиагреганта (дипиридамола) в качестве профилактики тромботических нарушений способствовало повышению благоприятного исхода беременности – рождению в срок живого ребенка.

Литература:

1. Бицадзе В.О., Акиншина С.В., Хизроева Д.Х., Макацария А.Д., Стулѐва Н.С., Машкова Т.Я. Тромбофилия и тромбоэмболические осложнения, связанные с использованием вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014; 8 (2): 89-96.
2. Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии. Руководство для врачей. Под ред. А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе. М. 2015.
3. Беременность высокого риска. Руководство для врачей. Под ред. А.Д. Макацария, Ф. Червеняк, В.О. Бицадзе. М. 2015.
4. Макацария Н.А., Хизроева Д.Х., Бицадзе В.О., Стулѐва Н.С., Машкова Т.М., Абрамян Р.Р. Антифосфолипидные антитела у пациенток с неудачами ЭКО. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014; 8 (4): 93.
5. Стулѐва Н.С., Абрамян Р.Р., Селхаджиева М.С. Спектр антифосфолипидных антител у пациенток с синдромом потери плода. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014; 8 (4): 84.
6. Хизроева Д.Х., Стулѐва Н.С., Михайлиди И. Значение определения протеина С в акушерской практике. *Практическая медицина*. 2013; 7 (17): 52-57.
7. Хизроева Д.Х., Стулѐва Н.С., Машкова Т.М., Абрамян Р.Р. Циркуляция антифосфолипидных антител и неудачи ЭКО. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015; 9 (3): 6-10.
8. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb. Res.* 2004; 114 (5-6): 409-414.
9. Frankline R.D., Kutteh W.H. Antiphospholipid antibodies (APA) and recurrent pregnancy loss: treating a unique APA positive population. *Hum. Reprod.* 2002; 17: 2981-2985.
10. Kovac M., Mitic G. et al. Thrombophilia in women with pregnancy-associated complications: fetal loss and pregnancy-related venous thromboembolism. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2010; 69 (4): 233-8.
11. Marcello de Nisio, Anne WS Rutjes, Noemi Ferrante, Gian Mario Tibony, Franco Cuccurullo, Ettore Porreca. Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. June 2011; 2670-78.
12. Martinelli I, Battaglioli T, Pedotti P, Cattaneo M, Mannucci PM. Hyperhomocysteinemia in cerebral vein thrombosis. *Blood*. 2003; 102(4): 1363-1366.
13. Martinelli I, Sacchi E, Landi G, Taioli E, Duca F, Mannucci PM. High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives. *N Engl J Med.* 1998; 338 (25): 1793-1797. doi:1056/nejm199806183382502.
14. Mazhar S.B., Emanuel A. Haematological defects in recurrent pregnancy loss. *Haematology Updates*. 2011: 56-60.
15. Nelson S.M., Greer I.A. The potential role of heparin in assisted conception. *Hum. Reprod. Update*. 2008 Nov-Dec; 14 (6): 623-645.
16. Qublan H.S., Eid S.S., Ababneh H.A., Amarin Z.O., Smadi A.Z., Al-Khafaji F.F., Khader Y.S. Acquired and inherited thrombophilia: implication in recurrent IVF and embryo transfer failure. *Hum Reprod*. 2006 Oct; 21 (10): 2694-8.

References:

1. Bitsadze V.O., Akin'shina S.V., Khizroeva D.Kh., Makatsariya A.D., Stuleva N.S., Mashkova T.Ya. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2014; 8 (2): 89-96.
2. Prevention of recurrent pregnancy complications in the conditions of thrombophilia. Guidelines for doctors. Under. Ed. HELL. Makatsaria, VO Bitsadze [*Profilaktika povtornykh oslozhnenii beremennosti v usloviyakh trombofilii. Rukovodstvo dlya vrachei. Pod. red. A.D. Makatsariya, V.O. Bitsadze (in Russian)*]. Moscow. 2015.
3. High-Risk Pregnancy. Guidelines for doctors. Under. Ed. AD. Makatsaria, F. Cherveniyak, VO Bitsadze [*Beremennost' vysokogo riska. Rukovodstvo dlya vrachei. Pod. red. A.D. Makatsariya, F. Cherveniyak, V.O. Bitsadze (in Russian)*]. Moscow. 2015.
4. Makatsariya N.A., Khizroeva D.Kh., Bitsadze V.O., Stuleva N.S., Mashkova T.M., Abramyan R.R. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2014; 8 (4): 93.
5. Stuleva N.S., Abramyan R.R., Selkhadzhiyeva M.S. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2014; 8 (4): 84.
6. Khizroeva D.Kh., Stuleva N.S., Mikhailidi I. *Prakticheskaya meditsina*. 2013; 7 (17): 52-57.
7. Khizroeva D.Kh., Stuleva N.S., Mashkova T.M., Abramyan R.R. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2015; 9 (3): 6-10.
8. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb. Res.* 2004; 114 (5-6): 409-414.
9. Frankline R.D., Kutteh W.H. Antiphospholipid antibodies (APA) and recurrent pregnancy loss: treating a unique APA positive population. *Hum. Reprod.* 2002; 17: 2981-2985.
10. Kovac M., Mitic G. et al. Thrombophilia in women with pregnancy-associated complications: fetal loss and pregnancy-related venous thromboembolism. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2010; 69 (4): 233-8.
11. Marcello de Nisio, Anne WS Rutjes, Noemi Ferrante, Gian Mario Tibony, Franco Cuccurullo, Ettore Porreca. Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. June 2011; 2670-78.
12. Martinelli I, Battaglioli T, Pedotti P, Cattaneo M, Mannucci PM. Hyperhomocysteinemia in cerebral vein thrombosis. *Blood*. 2003; 102(4): 1363-1366.
13. Martinelli I, Sacchi E, Landi G, Taioli E, Duca F, Mannucci PM. High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives. *N Engl J Med.* 1998; 338 (25): 1793-1797. doi:1056/nejm199806183382502.
14. Mazhar S.B., Emanuel A. Haematological defects in recurrent pregnancy loss. *Haematology Updates*. 2011: 56-60.
15. Nelson S.M., Greer I.A. The potential role of heparin in assisted conception. *Hum. Reprod. Update*. 2008 Nov-Dec; 14 (6): 623-645.
16. Qublan H.S., Eid S.S., Ababneh H.A., Amarin Z.O., Smadi A.Z., Al-Khafaji F.F., Khader Y.S. Acquired and inherited thrombophilia: implication in recurrent IVF and embryo transfer failure. *Hum Reprod*. 2006 Oct; 21 (10): 2694-8.

Сведения об авторе:

Стулѐва Надежда Сергеевна – к.м.н., зам. директора НОКЦ «Клиническая гемостазиология» Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Земляной Вал, 62, стр. 1, Москва, Россия, 109004. Тел.: +7(495)6091400. E-mail: stulevans@mail.ru.

About the author:

Stuleva Nadezhda Sergeevna – PhD, vice – principal of the Department “Clinical hemostasis” of First Moscow State Medical Sechenov University. Address: ul. Zemlyanoi Val, 62-1, Moscow, Russia, 109004. Tel.: +7(495)6091400. E-mail: stulevans@mail.ru.



Курантил®

ДИПИРИДАМОЛ

Антиагрегант¹

Вазодилатирующее средство¹

Курантил® 25 таблетки 25 мг № 100¹

Курантил® N 25 таблетки 25 мг № 120¹

Курантил® N 75 таблетки 75 мг № 40¹

- Улучшает микроциркуляцию¹
- Препятствует агрегации тромбоцитов¹
- Обладает сосудорасширяющим эффектом¹

Краткая информация по медицинскому применению препаратов Курантил®25, Курантил® N25, Курантил® N75 (МНН: дипиридамола). **Показания к применению:** Лечение и профилактика нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу; дисциркуляторная энцефалопатия; профилактика артериальных и венозных тромбозов и их осложнений; профилактика тромбозов после операции протезирования клапанов сердца; профилактика плацентарной недостаточности при осложненной беременности; в составе комплексной терапии при нарушениях микроциркуляции любого генеза; в качестве индуктора интерферона и иммуномодулятора для профилактики и лечения гриппа, ОРВИ (Курантил®25, Курантил®N25); первичная и вторичная профилактика ИБС, особенно при непереносимости ацетилсалициловой кислоты (Курантил®N75). **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к компонентам препарата; дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость галактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактазная мальабсорбция; острый инфаркт миокарда; нестабильная стенокардия; распространенный стенозирующий атеросклероз коронарных артерий; субаортальный стеноз; декомпенсированная сердечная недостаточность; выраженная артериальная гипотензия, коллапс; тяжелая артериальная гипертензия; тяжелые нарушения сердечного ритма; хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ); декомпенсированная почечная недостаточность; геморрагические диатезы; заболевания со склонностью к кровотечениям (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и др.); детский возраст до 12 лет. **Способ применения и дозы:** Таблетки принимают внутрь, натощак, запивая небольшим количеством воды, не разламывая и не раскусывая. Доза препарата подбирается в зависимости от показаний, тяжести заболевания и реакции пациента на лечение. Длительность курса лечения определяется врачом. Для уменьшения агрегации тромбоцитов рекомендуется принимать препарат Курантил® в суточной дозе 75 – 225 мг. В тяжелых случаях суточная доза может быть увеличена до 600 мг. Для профилактики плацентарной недостаточности рекомендуется принимать препарат Курантил® в дозе 75 - 225 мг. Для профилактики и лечения нарушений мозгового кровообращения суточная доза дипиридамола составляет 225-450 мг. Для профилактики гриппа и других ОРВИ рекомендуется прием препарата Курантил®N25 по следующей схеме: 50 мг (2 таблетки) 1 раз в 7 дней в течение 4-5 недель. Для профилактики рецидивов у часто болеющих респираторными вирусными инфекциями пациентов рекомендуется прием препарата Курантил®N25 по следующей схеме: 100 мг (по 2 таблетки 2 раза в сутки с интервалом в 2 часа) 1 раз в неделю в течение 8-10 недель. Подробная информация о препаратах содержится в инструкциях по применению препарата Курантил® 25 (ПН016001/01-190112 и ПН016001/01-26092014), препарата Курантил® N25 (ПН013897/01-280312 и ПН013897/01-290514), препарата Курантил® N75 (ПН013899/01-280312 и ПН013899/01-040614).

1. Инструкция по медицинскому применению препаратов Курантил® 25 (ПН016001/01-190112 и ПН016001/01-26092014), Курантил® N 25 (ПН013897/01-280312 и ПН013897/01-290514), Курантил® N 75 (ПН013899/01-280312 и ПН013899/01-040614)

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01. <http://www.berlin-chemie.ru>

 **БЕРЛИН-ХЕМИ**
МЕНАРИНИ

МЕСТО ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ В КОНТРОЛЕ ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Бицадзе В.О., Хамани Н.М., Макацария Н.А.

ФГБОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

Резюме

Распространенность ВПЧ-ассоциированных заболеваний в России и в мире является высокой. В основном эпидемиологические данные ограничены папилломатозом и генитальными кондиломами. Самыми эффективными методами предотвращения ВПЧ-ассоциированных заболеваний является вакцинация, воздержание от половых контактов или моногамное проживание с неинфицированным партнером. Одной из наиболее эффективных профилактических мер для снижения риска смерти от онкологических заболеваний, являющихся следствием ВПЧ-инфекции, является регулярное скрининговое обследование. Ни один из видов терапии ВПЧ-инфекции не является абсолютно эффективным и не предотвращает передачу вируса. Иммуномодуляторы, применяемые для контроля ВПЧ-ассоциированных заболеваний, часто не имеют должной доказательной базы. Клиническими исследованиями доказано, что инозин пранобекс до 98% случаев элиминирует папилломавирусы и в комбинации с деструктивным лечением снижает частоту рецидивов в три раза. Однако низкая комплаентность (главным образом снижение дозировки и продолжительности лечения) может привести к рецидиву заболевания. Актуальным является правильное и полное консультирование, направленное на информирование пациента о связи ВПЧ-инфекции и раковых заболеваний, возможности предупреждения инфекции путем своевременной вакцинации, а также на необходимость следования полному курсу лечения. Изопринозин избавляет женщину от вируса папилломы человека, снижая возможность рецидивов и малигнизации, только при условии соблюдения полного курса терапии.

Ключевые слова

ВПЧ, ВПЧ-инфекция, кондиломы, папилломы, инозин пранобекс.

Статья поступила: 04.07.2016 г.; в доработанном виде: 15.08.2016 г.; принята к печати: 19.09.2016 г.

Конфликт интересов

Авторы декларируют, что часть необходимых для подготовки научного обзора первоисточников была предоставлена компанией «Тева».

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Бицадзе В.О., Хамани Н.М., Макацария Н.А. Место иммуномодуляторов в контроле ВПЧ-ассоциированных заболеваний: проблемы и перспективы. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 3: 76-84.

ROLE OF INOSINE PRANOBEX IN MANAGEMENT OF HPV-ASSOCIATED DISEASES: PROBLEMS AND PROSPECTIVE

Bitsadze V.O., Khamani N.M., Makatsariya N.A.

FSBEI HE I.M. Sechenov First MSU MOH Russia

Summary

The prevalence of HPV in Russia and the world is quite high, although epidemiological data are limited because morbidity rate of papillomatosis, particularly genital warts, are not clear. The most effective method of preventing infection is vaccination against HPV infection. One of the most effective preventive measure to reduce the risk of death from HPV-related cancer diseases is a regular screening. None of the treatments of HPV infection will not totally effective and will not prevent disease transmission. In most cases, treatment is aimed at getting rid of symptoms but not cure infection. Immunomodulators for management of HPV-associated diseases could not have evidence base. Clinically proven treatment with inosine pranobex eliminates HPV to 98% cases and 3 times reduce frequency of relapses in combined therapy. Correct and complete counseling, aimed at informing the patient about the connection of HPV infection and cancer, as well as the possibility of preventing infection by timely vaccination and proper compliance are issue at present time. Isoprinosine saves a woman from the HPV, reducing the possibility of recurrence and malignancy, only when patient has complete course of therapy.

Key words

HPV, HPV infection, genital warts, papilloma, inosine pranobex.

Received: 04.07.2016; **in the revised form:** 15.08.2016; **accepted:** 19.09.2016.

Conflict of interests

The authors declare that part of the necessary data for the review article was provided by "Teva".

All authors contributed equally to this article.

For citation

Bitsadze V.O., Khamani N.M., Makatsariya N.A. Role of inosine pranobex in management of HPV-associated diseases: problems and prospective. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2016; 3: 76-84 (in Russian).

Corresponding author

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

E-mail address: gemostasis@mail.ru (Bitsadze V.O.).

Введение

ВПЧ-ассоциированные заболевания, к которым относят вульгарные, плоские, подошвенные, генитальные кондиломы (бородавки), цервикальные неоплазии, рак шейки матки и ануса, а также рак ротовой полости и гортани, рецидивирующий респираторный папилломатоз и ряд других заболеваний, представляют собой серьезную проблему. Вирус папилломы представляет собой безоболочечный вирус небольшого размера, содержащий двухцепочечную ДНК. Как правило, ВПЧ передается половым путем, причем это одна из самых частых инфекций, имеющих такой путь передачи [45]. На сегодняшний день на основании исследования генетической после-

довательности внешнего капсидного белка L1 уже выделено свыше 140 различных типов вируса. Известно, что около 35-40 типов вируса могут инфицировать эпителий кожи и слизистых оболочек ангенитальной области [29,40]. Более 15 типов ВПЧ, составляющие так называемую подгруппу высокого онкогенного риска, могут вызывать рак [44]. Около 99-100% случаев рака шейки матки (РШМ), 40% случаев рака вульвы, 70% случаев рака влагалища, 85% случаев рака прямой кишки и 20-25% случаев рака с локализацией в голове и на шее вызвано инфицированием ВПЧ высокого онкогенного риска [36,42]. Из типов ВПЧ, ответственных за развитие рака, наибольшую распространенность имеют ВПЧ высо-

кого онкогенного риска типов 16 и 18. ВПЧ-16 и ВПЧ-18 приводят к развитию рака шейки матки в 70% случаев, рака вульвы и влагалища – в 80%, рака прямой кишки – в 92%, рака ротовой полости – в 92% и орофарингеального рака – в 89% случаев. Данные типы вируса ответственны и за развитие 25-35% CIN1, а также 50-70% CIN2/3 [29]. ВПЧ 6 и 11 типов являются низкоонкогенными типами, которые обычно не ассоциированы с развитием раковых заболеваний. Однако достоверно известно, что данные типы ВПЧ вызывают 90-100% случаев аногенитальных кондилом как у женщин, так и у мужчин. Для ВПЧ 6 и 11 типов в 20-50% случаев происходит коинфицирование с ВПЧ высокого риска [30]. Указанные вирусы также вызывают респираторный рецидивирующий папилломатоз (recurrent respiratory papillomatosis – RRP) как у детей, так и у взрослых [43].

Распространенность ВПЧ в мире хорошо изучена. Известно, что инфекция, вызванная генитальными типами ВПЧ, хотя бы раз в жизни проявлялась у 80% сексуально активных женщин и у 50% мужчин [8,41,46]. Всего сегодня вирусом ВПЧ инфицированы более 660 млн людей по всему миру. Инфицированность ВПЧ особенно распространена у молодых женщин. По данным статистики, около 46% женщин инфицируются цервикальными типами ВПЧ в течение трех лет от начала половой жизни. Время от первого сексуального контакта до первого выявления ВПЧ составляет в среднем 3 мес. [32]. Так, среди студенток университетов США, ведущих половую жизнь, суммарная частота инфицирования ВПЧ за 24 мес., вне зависимости от наличия половой жизни перед поступлением в университет, составляла 39% [49]. Среди женщин с ВПЧ-инфекцией частота встречаемости плоскоклеточных интраэпителиальных неоплазий в течение 36 мес. после инфицирования составляла 47% [48].

В России оценка распространенности ВПЧ-инфекции сопряжена с определенными трудностями. Наряду с наличием достоверных и ежегодно обновляемых данных о распространенности онкологических заболеваний, ассоциированных с ВПЧ-инфекцией [24,25], системный сбор эпидемиологических данных о распространенности папиллом остается не налаженным. Папилломавирусная инфекция (ПВИ) не включена в перечень заболеваний, подлежащих обязательной регистрации при статистическом учете. Значительная часть пациентов с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями обращается к врачам различных специальностей (гинекологи, урологи, дерматологи, терапевты), в т.ч. в коммерческие центры, которые не предоставляют эпидемиологические данные для оценки и консолидации [7].

В большинстве случаев при инфицировании аногенитальной области ВПЧ элиминируется самостоятельно. Однако нередко развивается персистенция ВПЧ-инфекции. При персистенции все типы ВПЧ могут вызвать интраэпителиальную дисплазию и

плоскоклеточную интраэпителиальную неоплазию. По оценкам зарубежных эпидемиологов, в 2010 г. во всем мире более чем у 580000 женщин впервые диагностирован рак шейки матки. В 2009 г. первичная заболеваемость раком шейки матки составила 5,3% в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения России. При этом в контингенте больных со злокачественными новообразованиями, состоявших на учете в онкологических учреждениях России на конец 2009 г. пять лет и более, рак шейки матки – на третьем месте (7,9%) после рака молочной железы (20,1%) и рака тела матки (8,3%). Распространенность рака шейки матки на 100 тыс. населения в России прогрессивно растет примерно на четверть каждые 10 лет: в 2000 г. – 116,4, в 2010 г. – 138,8. Абсолютное число впервые установленных диагнозов «рак шейки матки» в России растет, составив в 2009 г. 14351 случай, в 2013 – 15427, в 2014 – 15840 случаев [6,15,16,20,21,24,25]. Поэтому распространенность ВПЧ-ассоциированных заболеваний является серьезной проблемой как для мирового, так и для отечественного здравоохранения.

Классификация

Существуют различные подходы к классификации клинических проявлений ВПЧ-инфекции. Согласно одному из таких подходов, принципиально можно выделить две группы клинических проявлений ВПЧ: кожные и слизистые проявления. Кожные инфекции, обусловленные ВПЧ, включают обыкновенные, роговые или плоские папилломы (бородавки), а ВПЧ-инфекция слизистых включает генитальные и аногенитальные проявления. В рамках данной классификации проявления болезни в дальнейшем подразделяются на относящиеся к низкому риску (неонкогенные) и высокому риску (онкогенные) в зависимости от способности приводить к раковым заболеваниям [7,46].

Клинические проявления

В большинстве случаев инфекции, вызываемые ВПЧ, протекают бессимптомно и разрешаются в течение одного года без лечения. Однако в некоторых случаях инфекция переходит в хроническую форму (персистенция) и может привести к появлению внешних папиллом (остроконечные кондиломы) или нарушениям со стороны шейки матки (CIN, AIN, инвазивный рак). Остроконечные кондиломы представляют собой гиперкератотические папулы различного размера, формы и цвета, которые могут появляться в области половых губ, входа во влагалище и в самом влагалище у женщин, внутрианально, а также в области тела полового члена у мужчин, которым проводилось обрезание [30]. Чаще всего генитальные кондиломы образуются через 3-4 мес. после контакта с вирусом и обычно не сопровождаются симптомами, хотя в некоторых случаях отмечаются зуд, жжение, боль и чувствительность. Неоплазии шейки матки

(CIN) также протекают бессимптомно и обычно впервые выявляются при отклонениях от нормы по результатам мазка по Папаниколау.

Факторы риска развития инфекции ВПЧ связаны с половым поведением, включая наличие большого числа сексуальных партнеров, с учетом их анамнеза, а молодого возраста (меньше 25 лет) и раннего начала половой жизни (16 лет и младше).

Скрининг и диагностика

В своевременной диагностике наиболее серьезного исхода ВПЧ-инфекции – рака шейки матки, одной из наиболее эффективных профилактических мер, является регулярное скрининговое обследование. В соответствии с последними международными рекомендациями скрининговое обследование всех женщин следует начинать регулярно проводить приблизительно через 3 года после начала половой жизни (но не позже, чем с 21 года). Начиная с 30-летнего возраста пациенткам с тремя последовательными отрицательными результатами при исследовании мазков по Папаниколау показан скрининг каждые 2-3 года, в то время как женщинам с факторами риска (ВПЧ, ВИЧ) должны проводить скрининг ежегодно. Женщины старше 65 лет с тремя и более нормальными результатами за последние 10 лет могут не участвовать в скрининге. Переболевшим РШМ, имеющим ПВИ или ослабленную иммунную систему, желателно продолжить скрининг. Женщинам, перенесшим удаление матки и шейки матки, можно не выполнять скрининг, если хирургическое вмешательство выполнено не из-за рака или предракового заболевания шейки матки. Тем женщинам, у которых была удалена матка, но без удаления шейки матки, необходимо продолжать скрининг. Повторные скрининги следует проводить каждые 2-3 года. В возрасте 65-70 лет женщины с нормальными результатами всех предшествовавших тестов могут отказаться от скрининга [27,30].

Следует подчеркнуть, что вакцинация против ВПЧ не заменяет собой регулярные скрининговые исследования для раннего обнаружения РШМ. Вакцины защищают от наиболее опасных и распространенных типов ВПЧ, но женщины остаются восприимчивыми к другим онкогенным вирусным типам, не связанным с вакцинацией («невакцинные типы ВПЧ»). Поэтому и провакцинированные женщины в соответствии с рекомендациями должны продолжать проводить скрининг рака шейки матки [15,16].

Профилактика и лечение

Вирус ВПЧ достаточно легко передается при половом контакте как при наличии острой, так и латентной инфекции у инфицированного. Использование барьерных методов контрацепции позволяет снизить, но не устранить риск передачи, так как не вся аногенитальная область закрывается при его использовании. Самыми эффективными методами профилактики инфекции является вакцинация против ВПЧ-инфек-

ции, воздержание от половых контактов («половой покой») или моногамное проживание с неинфицированным партнером [34].

Механизм действия вакцин против ВПЧ основан на взаимодействии с отдельными компонентами вирусной частицы (протеины Е6 и Е7). При этом блокируется жизненный цикл ВПЧ в эпителиальных клетках с последующей элиминацией пораженных клеток [4]. На сегодняшний день в России зарегистрированы квадριвалентная рекомбинантная вакцина против ВПЧ типов 6, 11, 16, 18 (Гардасил) и бивалентная рекомбинантная, адсорбированная, содержащая адъювант AS04 вакцина против ВПЧ типов 16, 18 (Церварикс) [2,23]. Поскольку квадριвалентная вакцина обеспечивает защиту не только от типов, вызывающих РШМ, но и от типов, вызывающих остроконечные кондиломы, оправданно делать выбор в ее пользу. В конце 2014 г. в США зарегистрировали и начали применять девятивалентную вакцину «Гардасил 9», которая, обеспечивает защиту не только от 6, 11, 16 и 18 типов ВПЧ, но и от 31, 33, 45, 52, 58, и которая, возможно, окажется еще более предпочтительной. В России национальный календарь профилактических прививок и календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям в настоящее время не предусматривают вакцинацию против ВПЧ. Однако она уже внедряется в ряде регионов России в рамках других программ [17].

Существует несколько вариантов терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний, но ни один из вариантов не является абсолютно эффективным и не предотвращает передачи болезни. В большинстве случаев лечение направлено на избавление от поверхностных повреждений, но не излечивает саму инфекцию. Это приводит к относительно высокому уровню рецидивов и обуславливает необходимость поиска альтернативных средств терапии. Выбор лечения зависит от множества факторов, включая морфологию, предпочтения пациента, возможность соблюдения им назначений, затрат, профиля побочных эффектов, а также опыт и предпочтения врача [46].

Самыми удобными и популярными препаратами являются средства для местного применения, которые могут использоваться пациентами в домашних условиях. Однако для обеспечения наибольшей эффективности необходимо соблюдать технику и режим их применения. Самыми распространенными препаратами являются производные подофиллина (экстракта камеди), обладающие антимитотическими свойствами, при этом механизм их действия в отношении генитальных бородавок неизвестен, и имиквимод – индуктор цитокинов, активизирующий клеточный иммунитет. Уровень клиренса обоих препаратов превышает 50%, но на фоне их приема часто возникают рецидивы [26,33,37]. Камедь подофиллина в форме 10-25% раствора следует применять не более 0,5 мл, раствор не должен вступать в контакт с открытыми ранами, поскольку это может привести к систем-

ному всасыванию, приводящему к токсическим реакциям. 80-90% растворы трихлорацетиловой кислоты (ТХК) и двухлорацетиловой кислоты (ДХК) являются едкими препаратами, уничтожающими папилломы за счет химического свертывания белков. Их наносят на папиллому и оставляют до полного высыхания. При необходимости лечение можно проводить ежедневно [11,22,28,31,47].

Криотерапия с использованием жидкого азота позволяет уничтожить папиллому за счет термического цитолиза. Сеансы криотерапии при необходимости можно повторять каждые 1-2 нед. Генитальные кондиломы у пациентов с иммунодефицитными состояниями, как правило, трудно поддаются лечению местными средствами. Для данной категории пациентов более удачным вариантом является хирургическое удаление бородавки. К преимуществам хирургического удаления бородавок следует отнести то, что данный метод позволяет удалить бородавки за один визит и наиболее удобен в случае большого количества бородавок на обширной площади. Также в лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний может применяться электро- и лазерная хирургия.

Основным недостатком перечисленных выше лечебных мероприятий, обусловленным отсутствием патогенетического механизма воздействия на ВПЧ-инфекцию, являются необходимость многократного повторения процедур, высокая частота рецидивов заболевания. Все это вместе с вариабельностью лечебного эффекта, наличием осложнений и побочных эффектов оказывает негативное влияние на качество жизни [4].

В последние годы для контроля ВПЧ-ассоциированных заболеваний широко применяются различные иммуномодуляторы. Нередко они оказываются под огнем критики: эксперты высказывают сомнения в отсутствии достаточной степени доказательности [1]. Действительно, в амбулаторной практике применяются иммуностимулирующий препарат инозин пранобекс, индукторы синтеза эндогенных интерферонов (тридекапептид – Аллокин-альфа; тилорон), препараты рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2 (Виферон, Генферон), глюкозаминмурамилдипептид (ГМДП – Ликопид) и другие иммуномодуляторы [3]. В ряде случаев опасения специалистов здравоохранения оправданны, поскольку некоторые отечественные препараты разрабатывались и регистрировались тогда, когда требования к предрегистрационным доклиническим и клиническим исследованиям, культуре производства были совершенно иными, чем в настоящее время. Следует отметить что многие из этих препаратов разработаны и производятся в России и не нашли места в зарубежной терапевтической практике. В настоящее время к проблемам таких производителей можно отнести возможное несоответствие международным стандартам GMP (надлежащей производственной практики), отсутствие системного сбора данных о нежелательных явлениях. Также

отсутствие клинических исследований должного качества, систематических обзоров и мета-анализов отражают недостаточность доказательной базы в отношении эффективности и безопасности с позиций доказательной медицины.

Другим источником недостаточной эффективности может быть сложившаяся практика применения некоторых препаратов вне рамок их показаний. Так, ВПЧ-инфекция и ВПЧ-ассоциированные заболевания не приведены в показаниях, содержащихся в инструкциях по медицинскому применению тридекапептида. Показанием для применения тридекапептида является хронический рецидивирующий генитальный герпес, поэтому эффект от применения при ВПЧ не соответствует ожиданиям.

Наконец, недостаточная эффективность иммуномодуляторов может быть связана с низкой комплаентностью, когда пациент не следует предписаниям врача в части дневной дозировки и продолжительности приема препарата. Нередко, увидев субъективное облегчение, пациент самостоятельно прерывает курс лечения. Однако, только полный курс терапии необходим для элиминации ВПЧ и минимизации тем самым риска рецидива ВПЧ-ассоциированных заболеваний.

В числе иммуномодуляторов, показанных для терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний, следует выделить инозин пранобекс. Этот препарат отличается от других иммуномодуляторов наличием сильной доказательной базы. В международной базе научных публикаций "Pubmed" содержится свыше 554 научных работ по различным показаниям, причем 17 статей опубликованы самым авторитетным научным журналом "Lancet". Инозин пранобекс для лечения клеточно-опосредованных иммунодефицитных состояний, связанных с различными вирусными инфекциями, применяется с 1971 г. В 1972 г. препарат был запатентован в США, а на сегодня зарегистрирован более чем в 70 странах мира [12,38].

Инозин пранобекс является синтетическим аналогом эндогенного инозина (активного метаболита аденозина – обязательного компонента АТФ, АДФ и нуклеиновых кислот). Механизм действия инозина пранобекса связывают с вовлечением в процессы созревания и дифференцировки популяций Т-лимфоцитов, способных нормализовать замедленные иммунные реакции. Кроме того, он усиливает цитотоксические эффекты Т-лимфоцитов и натуральных киллеров (NK-клеток) [5]. Эффективность и безопасность инозина пранобекса подтверждены в большом числе зарубежных и российских клинических и наблюдательных исследований. Так, об этом свидетельствуют результаты многоцентрового исследования «Астра» с участием 205 практикующих акушеров-гинекологов из 26 городов России [9]. Из работ последних лет можно отметить клиническое исследование Кедровой А.Г. с соавт., изучавших отдаленные результаты лечения доброкачественных изменений эпителия шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека. В

данном исследовании применение Изопринозина в течение 28 дней в дозе 50 мг/кг/сут. способствовало быстрой элиминации вируса, сохраняющейся более 12 мес., у 91,8% пациенток. Авторы делают вывод, что эффективность инозина пранобекса зависит от длительности курса: 28-дневный режим позволяет достигать элиминации вируса у 72,4% больных в течение 6 мес., в то время как среднее время самоэлиминации вируса при хорошей работе иммунной системы достигается в среднем за 368-384 дня [9,35].

Важно, что при этом исследователями не было зарегистрировано ни одного случая прекращения лечения, что еще раз подтверждает хорошую переносимость 28-дневного режима приема препарата [9].

Исследовали и применение инозина пранобекса при рецидивирующей ПВИ в комбинации с местной терапией или деструктивными методами в течение 14-28 дней, далее с трехкратным повторением указанного курса с интервалом в 1 месяц. Добавление к стандартному лечению Изопринозина в дозе 1 г 3 раза в сутки в течение 5 дней до проведения деструкции повышало эффективность терапии с 65,6 до 87,5% и в 3 раза снижало частоту рецидивов – с 28,1% при деструкции до 9,4% в случае комбинации с Изопринозином. Важно, что контроль за возникновением рецидивов осуществлялся в течение полугода [14,19]. По данным различных исследований, инозин пранобекс элиминирует папилломавирусы до 98% (см. рис. 1) и в три раза уменьшает частоту рецидивов папилломавирусной инфекции [13,18].

Также следует отметить наличие правильно выполненных систематических обзоров и мета-анализов, на основании которых инозин пранобекс имеет высший уровень доказательности А. В частности, систематический обзор литературы и мета-анализ применения инозина пранобекса при вспомогательной иммунотерапии ВПЧ-ассоциированных поражений слизистых оболочек и кожи урогенитальной и перианальной локализации был выполнен Елисейевой М.Ю. и Мынбаевым О.А. [4]. В работе представлены обобщенные результаты применения инозина пранобекса в моно- (2369 пациентов) и комбинированном режиме (3369 пациентов) из 15 тщательно отобранных источников литературы. В рамках мета-анализа были получены обнадеживающие результаты комбинированного применения инозина пранобекса, что позволило сделать вывод о целесообразности вспомогательной иммунотерапии на фоне традиционных методов лечения ВПЧ-ассоциированных патологий слизистых оболочек и кожи урогенитальной и перианальной локализации [4].

Консультирование пациентов

Практикующие специалисты играют важную роль в ведении пациентов с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями [15,16]. Одним из важнейших аспектов их работы является информирование пациентов о связи ВПЧ и развития рака шейки матки, рака вульвы, влагалища, прямой кишки и орофарингеального рака; о необходимости прохождения скрининга рака шейки

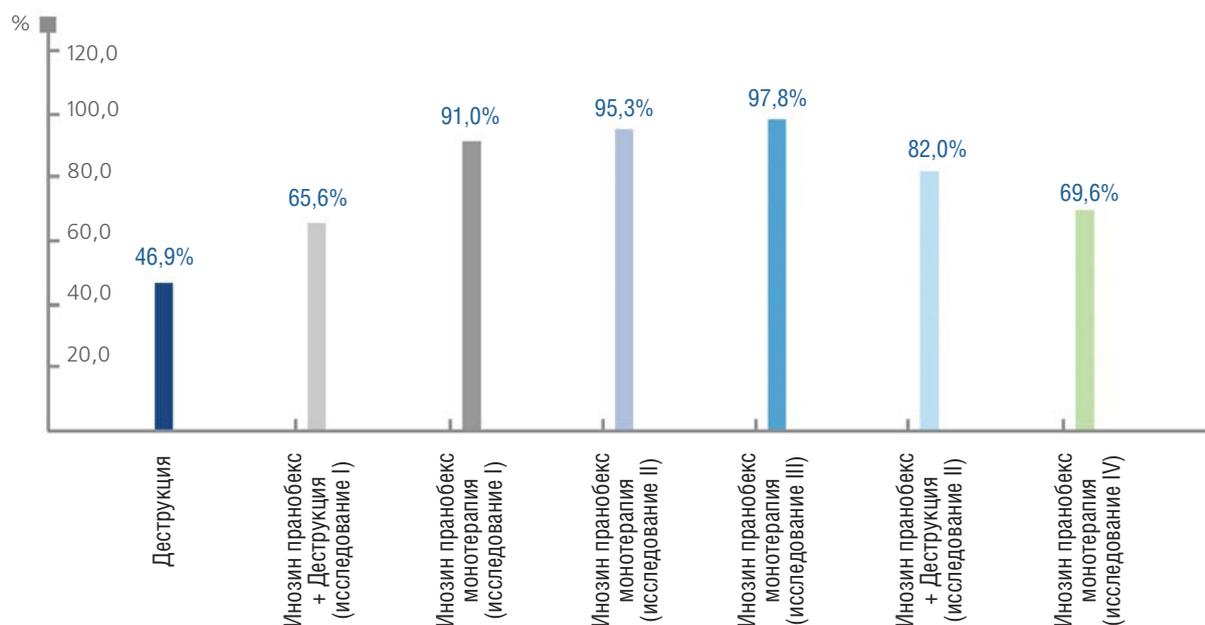


Рисунок 1. Воздействие инозина пранобекса на прекращение выделения ВПЧ из очагов поражения в различных исследованиях: инозин пранобекс до 98% случаев элиминирует папилломавирусы (адаптировано из [18]).

матки с должными интервалами. Также специалисты должны рассказать о возможности предотвратить инфекцию ВПЧ путем своевременной вакцинации; помочь выбрать наиболее подходящую вакцину и проинформировать о близлежащем центре вакцинации [15,39]. По возможности можно предоставить пациентам информационные печатные материалы о ВПЧ-ассоциированных заболеваниях и РШМ.

При назначении иммуномодуляторов следует отдавать предпочтение препаратам с доказанной эффективностью и безопасностью, таким как инозин пранобекс (Изопринозин). Известно, что приверженность женщин с ПВИ медикаментозному лечению в 20-30% наблюдений остается неудовлетворительной и в подавляющем большинстве случаев проблема заключается в отсутствии эффективной коммуникации «врач – пациент» [9]. В частности, дозировки инозина пранобекса 1,5-2,0 г/сут., сокращение времени его приема до 1 нед., а также применение при умеренной и тяжелой дисплазии без деструктивных методов лечения значительно снижают эффективность терапии, что

приводит к недоверию врачу и неудовлетворенности лечением. Поэтому важно фокусировать внимание пациенток на правильном и полном курсе терапии.

При папилломавирусной инфекции взрослым препарат назначают по 2 таблетки 3 раза в день в течение 14-28 дней в виде монотерапии.

При рецидивирующих остроконечных кондиломах взрослым препарат назначают по 2 таблетки 3 раза в день, либо в качестве монотерапии, либо в комбинации с хирургическим лечением в течение 14-28 дней, далее с трехкратным повторением указанного курса с интервалами в 1 месяц.

При дисплазии шейки матки, ассоциированной с вирусом папилломы человека, назначают по 2 таблетки 3 раза в день в течение 10 дней, далее проводят 2-3 аналогичных курса с интервалом в 10-14 дней.

Пациенток необходимо проинформировать о том, что инозин пранобекс (Изопринозин) избавляет женщину от вируса папилломы человека, снижая риск рецидивов и малигнизации, только при условии соблюдения полного курса терапии.

Литература:

1. Виноградова Ю.Г., Фролова Н.В. Фармакоэпидемиологическая оценка фармакотерапии у беременных, находящихся на стационарном лечении. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2013; 1: 22
2. Гардасил. Инструкция по медицинскому применению. <http://www.girls.rosminzdrav.ru>. Дата обращения: 12.05.2016.
3. Дижевская Е.В., Блинов Д.В. Урогенитальные инфекции: современный взгляд. Акушерство, гинекология и репродукция. 2011; 4: 48-56.
4. Елисеева М.Ю., Мынбаев О.А. Вспомогательная иммунотерапия ВПЧ-ассоциированных поражений слизистых оболочек и кожи урогенитальной и перианальной локализации. Гинекология. 2007; 11(5): 22-33.
5. Изопринозин. Инструкция по медицинскому применению. <http://www.girls.rosminzdrav.ru>. Дата обращения: 12.05.2016.
6. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 г. М. 2015.
7. Караулов А.В., Блинов Д.В. Профилактика и лечение заболеваний, вызываемых вирусом папилломы человека. Вакцинация. 2011; 1: 37-42.
8. Качалина Т.С., Шахова Н.М., Качалина О.В., Елисеева Д.Д. Хронический цервицит и ВПЧ-инфекция в репродуктивном возрасте. Пути снижения диагностической и лечебной агрессии. Акушерство, гинекология и репродукция. 2012; 4: 6-12.
9. Кедрова А.Г., Леваков С.А., Царенко М.Д. Отдаленные результаты лечения доброкачественных изменений эпителия шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека. Опухоли женской репродуктивной системы. 2016; 2 (12): 77-83.
10. Костава М.Н., Прилепская В.Н. Возможности терапии папилломавирусной инфекции. Рус. мед. журн. 2009; 17 (1): 16-9.
11. Котрехова Л.П., Разнатовский К.И. Современные методы лечения остроконечных кондилом. Лечащий Врач. 2007; 9.
12. Осидак Л.В., Образцова Е.В. Результаты изучения включения препарата инозин пранобекса в терапию острых респираторных вирусных инфекций у детей. Лечащий врач. 2012; 10 (12): 116.
13. Прилепская В.Н., Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р. Возможности терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний гениталий у женщин. Акушерство и гинекология. 2011; 5: 123-128.
14. Прилепская В.Н., Роговская С.И. Возможности Изопринозина в лечении хронических цервицитов и вагинитов. РМЖ. 2007; 16 (3): 14.
15. Прилепская В.Н. Профилактика рака шейки матки. Достижения и перспективы. XI всероссийский научный форум «Мать и Дитя – 2010». Сателлитный симпозиум «Рак шейки матки: перспективы и реальность первичной профилактики». Сентябрь 2010.
16. Прилепская В.Н. Профилактика рака шейки матки в России. Конференция «Современные подходы к профилактике онкологических заболеваний женщин». СПб. 11 декабря 2010 года.
17. Прилепская В.Н. Ключевая проблема ВПЧ-ассоциированных заболеваний: достижения и перспективы. Всероссийский конгресс с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая практика: диагностика, лечение, профилактика». Сборник тезисов. М. 2016; 212 с.
18. Соловьев А.М. Иммунотерапия изопринозином как адьювантный или самостоятельный способ лечения больших папилломавирусной инфекции. Вестник дерматологии и венерологии. 2011; 5: 146-151.
19. Соловьев А.М., Чернова Н.И. Фармакотерапия рецидивирующих проявлений генитальной папилломавирусной инфекции. РМЖ. 2015; 11: 621-625.
20. Унанян А.Л., Сидорова И.С., Коссович Ю.М., Рзянина Ю.А., Кадырова А.Э. Вопросы патогенеза и терапии заболеваний шейки матки, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. Акушерство, гинекология и репродукция. 2012; 1: 27-30.
21. Федеральный раковый регистр РФ. М. 2015.
22. Фитцпатрик Д.Е., Элинг Д.Л. Секреты дерматологии. М. 1999; 511 с.
23. Церварикс. Инструкция по медицинскому применению.
24. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность). М. 2011. 260 с.
25. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи

- населению России в 2009 году. М. 2010. 196 с.
26. Aldara (imiquimod) package insert. Bristol, TN: Grace Pharmaceuticals, LLC; April 2009.
 27. Arbutin M. et al. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second Edition. 2014.
 28. Beutner K.R., Becker T.M., Stone K.M. Epidemiology of HPV infections. J. Am. Acad. Dermatol. 1988; 18: 169-172.
 29. Block S.L., Nolan T., Sattler C. et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. Pediatrics. 2006 Nov; 118 (5): 2135-45.
 30. Bonnez W., Reichman R.C. Papillomaviruses. In: Mandell GC, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Elsevier Inc. 2010; 2035-2046.
 31. Campion M.J. Clinical manifestations and natural history of genital human papillomavirus infection. Obstet. Gynecol. Clin. North. Am. 1987; 14: 363-388.
 32. Collins S., Mazloomzadeh S., Winter H. et al. High incidence of cervical human papillomavirus infection in women during their first sexual relationship. BJOG. 2002 Jan; 109 (1): 96-98.
 33. Condylox (podofilox) package insert. Corona, CA: Watson Pharmaceuticals; November 2007.
 34. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. The Pink Book: Course Textbook. 12th Edition. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/default.htm>. Дата обращения: 20.06.2016.
 35. Georgala S., Katoulis A., Befon A. et al. Oral inosiplex in the treatment of cervical condylomata acuminata: a randomized placebo-controlled trial. BJOG 2006; 113 (9): 1088-91.
 36. Gillison M.L. Human papillomavirus-associated head and neck cancer is a distinct epidemiologic, clinical, and molecular entity. Semin Oncol. 2004 Dec; 31 (6): 744-54.
 37. Goad J.A., Hess K.M. Sexually transmitted diseases. In: Koda-Kimble MA, Young LY, Kradjan WA, et al, eds. Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs. 9th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins. 2009; 65: 29-30.
 38. Gordon P., Brown E. R. The antiviral activity of Isoprinosine. Can. J. Microbiol. 1972; 18: 1463-1470.
 39. Guidelines for vaccinating pregnant women. Human papillomavirus (HPV). January 2010. CDC. <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/preg-guide.htm>. Дата обращения: 26.06.2016.
 40. Hayney M.S. Vaccines, toxoids, and other immunobiologics. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC et al, eds. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. 7th ed. New York. 2008; 2047.
 41. Hutchinson D.J., Klein K.C. Human papillomavirus disease and vaccines. Am J Health Syst Pharm. November 15, 2008; 65 (22): 2105-12.
 42. Kreimer A.R., Clifford G.M., Boyle P. et al. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005 Feb; 14 (2): 467-75.
 43. Lacey C.J.N., Lowndes C.M., Shah K.V. Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. Vaccine. 2006 Aug 31; 24 (3): 35-41.
 44. Munoz N., Bosch F.X., Castellsague X. et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. Int J Cancer. 2004 Aug 20; 111 (2): 278-85.
 45. Muñoz N., Bosch F.X., de Sanjosé S et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med. 2003; 348: 518-527.
 46. Paik C., Savino L.B. Prevention and treatment options for genital human papillomavirus. Am Pharm. 2007; (8): 31-39.
 47. Syrjanen S.M. et al. Anal condylomas in men. Genitour. Med. 65: 1989; 216-224.
 48. Winer R.L., Kiviat N.B., Hughes J.P. et al. Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. J Infect Dis. 2005 Mar 1; 191 (5): 731-8.
 49. Winer R.L., Lee S.K., Hughes J.P. et al. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. Am J Epidemiol. 2003 Feb 1; 157 (3): 218-26.

References:

1. Vinogradova Yu.G., Frolova N.V. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoecconomics and pharmacoepidemiology.* 2013; 1: 22
2. Gardasil. Instruction for medical use [Gardasil. *Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu (in Russian)*]. <http://www.grls.rosminzdrav.ru>. Accessed: 12.05.2016.
3. Dizhevskaya E.V., Blinov D.V. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2011; 4: 48-56.
4. Eliseeva M.Yu., Mynbaev O.A. *Ginekologiya.* 2007; 11(5): 22-33.
5. Isoprinosine. Instruction for medical use [Izoprinosin. *Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu (in Russian)*]. <http://www.grls.rosminzdrav.ru>. Accessed: 12.05.2016.
6. Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. Status of cancer care the population of Russia in 2014 [Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2014 g. (in Russian)] Moscow. 2015.
7. Karaulov A.V., Blinov D.V. *Vaktsinatsiya.* 2011; 1: 37-42.
8. Kachalina T.S., Shakhova N.M., Kachalina O.V., Eliseeva D.D. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2012; 4: 6-12.
9. Kedrova A.G., Levakov S.A., Tsarenko M.D. *Opukholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy.* 2016; 2 (12): 77-83.
10. Kostava M.N., Prilepskaya V.N. *Rus. med. zhurn.* 2009; 17 (1): 16-9.
11. Kotrekhova L.P., Raznatovskii K.I. *Lechashchii Vrach.* 2007; 9.
12. Osidak L.V., Obraztsova E.V. *Lechashchii vrach.* 2012; 10 (12): 116.
13. Prilepskaya V.N., Dovletkhanova E.R., Abakarova P.R. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2011; 5: 123-128.
14. Prilepskaya V.N., Rogovskaya S.I. *RMZh.* 2007; 16 (3): 14.
15. Prilepskaya V.N. Prevention of cervical cancer. Achievements and Prospects. XI All-Russian Scientific Forum "Mother and Child - 2010". Satellite Symposium "Cervical cancer: prospects and reality for primary prevention." [Profilaktika raka sheiki matki. Dostizheniya i perspektivy. XI vserossiiskii nauchnyi forum «Mat' i Ditya – 2010». Satellitnyi simpozium «Rak sheiki matki: perspektivy i real'nost' pervichnoi profilaktiki» (in Russian)]. September, 2010.
16. Prilepskaya V.N. Prevention of cervical cancer in Russia. Conference "Modern approaches to the prevention of women's cancers." [Profilaktika raka sheiki matki v Rossii. Konferentsiya «Sovremennye podkhody k profilaktike onkologicheskikh zabolovaniy zhenshchin» (in Russian)]. Spb. 11 December, 2010.
17. Prilepskaya V.N. The key problem of HPV-associated diseases: achievements and prospects. All-Russian Congress with international participation "Outpatient practice: diagnosis, treatment, prevention." Abstracts [Klyuchevaya problema VPCh-assotsiirovannykh zabolovaniy: dostizheniya i perspektivy. Vserossiiskii kongress s mezhdunarodnym uchastiem «Ambulatorno-poliklinicheskaya praktika: diagnostika, lechenie, profilaktika». Sbornik tezisev (in Russian)]. Moscow. 2016; 212 s.
18. Solov'ev A.M. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2011; 5: 146-151.
19. Solov'ev A.M., Chernova N.I. *RMZh.* 2015; 11: 621-625.
20. Unyanan A.L., Sidorova I.S., Kossovich Yu.M., Rzyanina Yu.A., Kadyrova A.E. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2012; 1: 27-30.
21. The federal cancer registry of the Russian Federation [Federal'nyi rakovyi registr RF (in Russian)]. Moscow. 2015.
22. Fittspatrik D.E., Eling D.L. Secrets of dermatology [Sekrety dermatologii (in Russian)]. Moscow. 1999; 511 s.
23. Cervarix. Instruction for medical use [Tservariks. *Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu (in Russian)*].
24. Chissov V.I., Starinskii V.V., Petrova G.V. Malignancies in Russia in 2009 (morbidity

- and mortality) [Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2009 godu (zabolevaemost' i smertnost') (in Russian)]. Moscow. 2011. 260 s.
25. Chissov V.I., Starinskii V.V., Petrova G.V. Status of cancer care the population of Russia in 2009 [Sostoyaniye onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2009 godu (in Russian)]. Moscow. 2010. 196 s.
 26. Aldara (imiquimod) package insert. Bristol, TN: Grace Pharmaceuticals, LLC; April 2009.
 27. Arbutin M. et al. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second Edition. 2014.
 28. Beutner K.R., Becker T.M., Stone K.M. Epidemiology of HPV infections. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1988; 18: 169-172.
 29. Block S.L., Nolan T., Sattler C. et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics.* 2006 Nov; 118 (5): 2135-45.
 30. Bonnez W., Reichman R.C. Papillomaviruses. In: Mandell GC, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Elsevier Inc. 2010; 2035-2046.
 31. Campion M.J. Clinical manifestations and natural history of genital human papillomavirus infection. *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* 1987; 14: 363-388.
 32. Collins S., Mazloomzadeh S., Winter H. et al. High incidence of cervical human papillomavirus infection in women during their first sexual relationship. *BJOG.* 2002 Jan; 109 (1): 96-98.
 33. Condylox (podofilox) package insert. Corona, CA: Watson Pharmaceuticals; November 2007.
 34. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. The Pink Book: Course Textbook. 12th Edition. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/default.htm>. Data obrashcheniya: 20.06.2016.
 35. Georgala S., Katoulis A., Befon A. et al. Oral inosiplex in the treatment of cervical condylomata acuminata: a randomized placebo-controlled trial. *BJOG.* 2006; 113 (9): 1088-91.
 36. Gillison M.L. Human papillomavirus-associated head and neck cancer is a distinct epidemiologic, clinical, and molecular entity. *Semin Oncol.* 2004 Dec; 31 (6): 744-54.
 37. Goad J.A., Hess K.M. Sexually transmitted diseases. In: Koda-Kimble MA, Young LY, Kradjan WA, et al, eds. Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs. 9th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins. 2009; 65: 29-30.
 38. Gordon P., Brown E. R. The antiviral activity of Isoprinosine. *Can. J. Microbiol.* 1972; 18: 1463-1470.
 39. Guidelines for vaccinating pregnant women. Human papillomavirus (HPV). January 2010. CDC. <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/preg-guide.htm>. Accessed: 26.06.2016.
 40. Hayney M.S. Vaccines, toxoids, and other immunobiologics. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC et al, eds. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. 7th ed. New York. 2008; 2047.
 41. Hutchinson D.J., Klein K.C. Human papillomavirus disease and vaccines. *Am J Health Syst Pharm.* November 15, 2008; 65 (22): 2105-12.
 42. Kreimer A.R., Clifford G.M., Boyle P. et al. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005 Feb; 14 (2): 467-75.
 43. Lacey C.J.N., Lowndes C.M., Shah K.V. Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine.* 2006 Aug 31; 24 (3): 35-41.
 44. Munoz N., Bosch F.X., Castellsague X. et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer.* 2004 Aug 20; 111 (2): 278-85.
 45. Muñoz N., Bosch F.X., de Sanjosé S et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003; 348: 518-527.
 46. Paik C., Savino L.B. Prevention and treatment options for genital human papillomavirus. *Am Pharm.* 2007; (8): 31-39.
 47. Syrjanen S.M. et al. Anal condylomas in men. *Genitour. Med.* 65: 1989; 216-224.
 48. Winer R.L., Kiviat N.B., Hughes J.P. et al. Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. *J Infect Dis.* 2005 Mar 1; 191 (5): 731-8.
 49. Winer R.L., Lee S.K., Hughes J.P. et al. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol.* 2003 Feb 1; 157 (3): 218-26.

Сведения об авторах:

Бицадзе Виктория Омаровна – д.м.н., профессор, профессор кафедры 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.

Хамани Надин Моктаровна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ имени И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, 119048, Россия. E-mail: nadinka@list.ru.

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. +7(495)7885840

About the authors:

Bitsadze Victoria Omarovna – MD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, First Moscow State Medical Sechenov University. Address: ul. Trubetskaya, 8-2, Moskva, Russia, 119048. Tel.: +7(495)7885840. E-mail: gemostasis@mail.ru.

Khamani Nadin Mokhtarovna – graduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of First Moscow State Medical Sechenov University. Address: ul. Trubetskaya, 8-2, Moscow, 119048, Russia. E-mail: nadinka@list.ru.

Makatsariya Nataliya Aleksandrovna – Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of First Moscow State Medical Sechenov University. Address: ul. Trubetskaya, 8-2, Moscow, 119048, Russia. E-mail: makatsariya@gmail.com. Tel.: +7(495)7885840.

ЗНАЧЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ И ПРИОБРЕТЕННОЙ ФОРМ ТРОМБОФИЛИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАДЕРЖКИ ВНУТРИУТРОБНОГО РОСТА ПЛОДА

Кунешко Н.Ф.

ГБУЗ ЦПСИР Филиал № 4, Родильный дом № 3, Москва

Резюме

Обзор посвящен проблеме задержки внутриутробного роста плода (ЗВРП). Обсуждается возможная роль в патогенезе ЗВРП генетических форм тромбофилии и циркуляции антифосфолипидных антител, обуславливающих возникновение преэклампсии и плацентарной недостаточности до 30-50% случаев, по данным разных авторов. Представлены подходы к диагностике, лечению и прогнозированию ЗВРП, включающие применение фетометрии, кардиотокографии, доплерометрии, исследования иммунореактивности, параметров гемостаза и сосудистых факторов роста.

Ключевые слова

ЗВРП, тромбофилия, антифосфолипидный синдром, диагностика, прогнозирование.

Статья поступила: 13.06.2016 г.; в доработанном виде: 09.08.2016 г.; принята к печати: 29.09.2016 г.

Конфликт интересов

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

Для цитирования

Кунешко Н.Ф. Значение генетической и приобретенной форм тромбофилии в патогенезе задержки внутриутробного роста плода. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 3: 86-93.

THE VALUE OF GENETIC AND ACQUIRED THROMBOPHILIA IN THE PATHOGENESIS OF DELAY OF INTRAUTERINE FETUS GROWTH

Kuneshko N.F.

Maternity hospital №3 Department of Health in Moscow

Summary

The review is devoted to a problem of the intrauterine growth restriction (IUGR). The possible role in a pathogenesis of IUGR of genetic forms of a thrombophilia and circulation of the anti-phospholipid antibodies causing a preeclampsia and placental failure to 30-50% of cases according to different authors is discussed. The approaches to diagnostics, treatment and forecasting of IUGR including use of a fetometry, cardiotocography, dopplerometry, a research of an immunoreactivity, parameters of a hemostasis and vascular growth factors are presented.

Key words

Delay of intrauterine fetus growth, thrombophilia, antiphospholipid syndrome, diagnosis, forecasting.

Received: 13.06.2016; **in the revised form:** 09.08.2016; **accepted:** 29.09.2016.

Conflict of interests

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

For citation

Kuneshko N.F. The value of genetic and acquired thrombophilia in the pathogenesis of delay of intrauterine fetus growth. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2016; 3: 86-93 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Nezhinskaya, 3, Moscow, Russia, 119501.

E-mail address: drnartfaruk@mail.ru (Kuneshko N.F.).

Ранняя диагностика, лечение и профилактика задержки внутриутробного роста плода (ЗВРП) продолжает оставаться одной из актуальных проблем современного акушерства.

Задержка внутриутробного роста плода – вторая после недоношенности причина рождения детей с низкой массой тела. Частота задержки внутриутробного развития плода колеблется в разных странах мира от 6,5-30,0% от всех новорожденных [12], из которых около 23% встречаются среди детей с очень низкой массой тела и около 38% с экстремально низкой массой тела [8,11, 27,38].

ЗВРП обуславливает высокие показатели заболеваемости и смертности среди недоношенных детей. По данным зарубежных исследователей, с ЗВРП связано 52% мертворождений. В России нераспознанные наблюдения данного осложнения составляют около 20% в структуре перинатальных потерь [17,19,36]. В последние годы частота встречаемости ЗВРП достигает 26%.

Как вариант антенатальной патологии, ЗВРП характеризуется изменением массоростовых параметров

плода по сравнению с нормативными данными и представляет собой результат сложной поликаузальной реакции плода и плаценты, возникающей при самых различных патологических состояниях материнского организма [12].

Задержка внутриутробного роста плода имеет многофакторную природу и практически невозможно выделить какой-либо единственный фактор развития данного осложнения. Чаще всего в ее развитии участвуют несколько этиологических факторов, один из которых может быть ведущим.

Группу высокого риска возникновения ЗВРП составляют юные первородящие матери в возрасте 15-17 лет. Риск рождения таких детей повышается с возрастом отцов старше 40 лет [12]. Также к факторам высокого риска формирования ЗВРП у беременных относят возраст матери старше 30 лет, никотиновую зависимость и употребление алкоголя во время беременности, аборт и самопроизвольные выкидыши в анамнезе, воспалительные заболевания матки и придатков, инфекции, передающиеся половым путем, заболевания мочевыделительной системы, осложнения бере-

менности [8]. Так, угроза прерывания беременности также относится к факторам риска возникновения ЗВРП [12]. К основному предрасполагающему фактору риска возникновения ЗВРП относят гестационный пиелонефрит и хронические вирусные инфекции.

Согласно результатам исследования М. Militello и соавт. [34], ЗВРП может быть следствием цитомегаловирусной инфекции, малярии, парвовируса и краснухи. Кроме того, по данным авторов, в развитых странах частыми причинами являются сосудистые заболевания, обусловленные гипертензией, а также сахарный диабет, болезни почек, коллагенозы.

Mirzaei с соавт. [35] систематизировал факторы, способствующие возникновению ЗВРП, объединив их в три группы. В первую группу вошли материнские факторы: демографические (возраст, социально-экономический статус, расово-этнические особенности); конституциональные (генетические особенности, рост, масса при рождении); соматическая патология (артериальная гипертензия, аутоиммунные болезни, анемия, хронические сердечно-легочные заболевания, хронические заболевания почек, сахарный диабет с сосудистыми изменениями); неадекватное питание и другие факторы (курение, алкоголь, лекарственные средства). Во вторую группу включены маточно-плацентарные факторы: инфаркты плаценты и плацентарный мозаицизм; аномалии развития матки; многоплодная беременность. Третью группу составили плодовые факторы: конституциональные (генетические особенности, пол, положение); наследственные синдромы; внутриутробные инфекции; аномалии плода (врожденные пороки сердечно-сосудистой системы, единственная артерия пуповины, трансфузионный синдром).

В последние годы в вопросе этиологии ЗВРП много внимания отводится тромбофилии, генетически обусловленной или приобретенной (антифосфолипидный синдром), которая может способствовать развитию микротромбоза во внутренних органах, в т.ч. и плаценте беременной. Однако роль тромбофилии не ограничивается процессами микротромбирования сосудов плацентарного ложа и, соответственно, нарушением маточно-плацентарного кровотока за счет только этой составляющей. На сегодняшний день известны так называемые нетромботические эффекты тромбофилии, наблюдаемые на этапе имплантации плодного яйца и в раннюю эмбрионическую фазу, предопределяющие осложненное течение беременности.

При тромботической тенденции, в случае генетических дефектов системы гемостаза, нарушаются многоступенчатые процессы эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий и их аутокринно-паракринная регуляция, определяющие процессы имплантации, инвазии трофобласта и дальнейшее функционирование плаценты. Такими дефектами могут быть дефициты протеина С, протеина S, АТ III, мутация фактора V (Лейдена), мутация протромбина, дефицит

гепарин-кофактора II, дефицит протромбина, плазминогена, фактора XII, дисфибриногенемия, синдром липких тромбоцитов и другие.

Следует отметить, что при тромбофилии страдают не только ранняя (аваскулярная) фаза имплантации, но и более поздние этапы имплантации (гемотрофная фаза) и плацентации.

По данным различных авторов, практически до 68% беременных с ЗВРП имеют наследственную тромбофилию. У таких пациенток отмечаются различной степени выраженности изменения во всех звеньях свертывающей системы крови: гиперагрегация тромбоцитов, гиперкоагуляция в плазменном звене, снижение активности антитромбина III и признаки активации внутрисосудистого свертывания, что позволяет отнести данных пациенток в группу высокого риска по тромботическим осложнениям, акушерской и перинатальной патологии.

Изучение взаимосвязи между тромбофилией и риском возникновения ЗВРП занимались многие авторы. De Vries и соавт. [17] изучали тромбофилию у 62 женщин с акушерскими осложнениями и сравнили результаты с данными анамнеза. Оказалось, что у 13 женщин наблюдалась ЗВРП. При этом у женщин с данной патологией отмечалась гипергомоцистеинемия (38%), недостаточность протеина S (23%) и FV Лейден мутация (12,5%). Kupferminc и соавт. [30,31] исследовали 110 женщин с тяжелой формой преэклампсии, ЗВРП, тяжелой преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты. ЗВРП наблюдался у 44 женщин. У 50% женщин с тяжелой формой задержки внутриутробного развития плода обнаружена генетическая тромбофилия. Общая распространенность тромбофилии у женщин с ЗВРП составила 61,4%.

У пациенток с ЗВРП нередко выявляются мультигенные формы тромбофилии [39,29]. При этом характерной особенностью мультигенных форм тромбофилии является высокая частота полиморфизма различных генов тромбофилической направленности.

Исследуя роль тромбофилии в патогенезе ЗВРП, равно как и других акушерских осложнений (привычного невынашивания беременности, преэклампсии, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты), необходимо учитывать ее мультифакториальный генез и полиморфизм генетических форм тромбофилии. Тромбофилия, как конечный результат, может быть следствием дефектов различных компонентов системы гемостаза; различных дефектов (различных точечных мутаций) одного и того же компонента; варьировать по степени выраженности в зависимости от гетеро- или гомозиготной формы мутации; сочетаться с другими генетическими или приобретенными дефектами и/или факторами риска.

Изучение проблемы задержки внутриутробного роста плода показало, что частота возникновения этой патологии выше ЗВРП у беременных с акушерской и соматической патологией, особенно при наличии аутоиммунных антител различной этиологии

[41,37,24]. Много внимания привлекает антифосфолипидный синдром, который в значительной степени увеличивает как материнскую, так и перинатальную смертность [13,32].

Антифосфолипидный синдром ассоциируется с такой акушерской патологией, как привычное невынашивание (синдром потери плода); преэклампсия и эклампсия; преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Обсуждается его роль в развитии и внутриутробной задержки развития плода, а также неудачных попытках экстракорпорального оплодотворения, искусственного осеменения; послеродового плевропульмонального синдрома. Так, если частота преэклампсии в общей популяции колеблется от 2 до 10% [2,7,10], то у беременных с антифосфолипидным синдромом, по данным разных исследований, достигает 50% [3,16,26,32].

Неблагоприятный исход при наличии антифосфолипидного синдрома у беременных обусловлен возникновением плацентарной недостаточности (30%). К причинам развития плацентарной недостаточности относят нарушение системы гемостаза у беременных с циркуляцией антифосфолипидных антител. Циркулирующие в плазме крови антифосфолипидные антитела способствуют активации тромбоцитарного звена гемостаза, нарушению гемостатического потенциала, потенцированию дисфункции эндотелия. Подобные изменения приводят к локальной ишемии ворсинчатого хориона, нарушению плацентарного кровотока. Последствия патологических изменений при плацентарной недостаточности вызывают гипоксию и гипотрофию плода, повышая перинатальную смертность до 90% [40,42].

При беременности создаются благоприятные условия для реализации патогенного действия антифосфолипидных антител. Патологические процессы могут проявляться на разных сроках, начиная с момента зачатия. При этом нарушаются процессы имплантации и раннего эмбриогенеза. Антифосфолипидные антитела способны нарушать процесс дифференциации трофобласта, что выражается в изменении адгезивности эмбриона, нарушении слияния синцития, глубины инвазии трофобласта, снижении продукции хорионического гонадотропного гормона, усилении тромбоцитарных тенденций. Эти изменения приводят к снижению белково-синтезирующей и гормональной функции плаценты [8,24,37].

Лечение антифосфолипидного синдрома у беременных с ВЗРП вызывает большие затруднения. Зачастую используется терапия глюкокортикостероидами, теоретическим обоснованием применения которых является их противовоспалительная активность и снижение уровня антифосфолипидных антител при их применении. Впервые для профилактики синдрома потери плода глюкокортикоиды были использованы около 20 лет назад для лечения женщин с привычным невынашиванием беременности. Схема включала в себя также препараты ацетилсалициловой кислоты с

целью подавления синтеза тромбосана А₂ для профилактики тромботических осложнений. Исследование проводилось на группе из семи пациенток, из которых у четверых была диагностирована системная красная волчанка и трое имели тромботические эпизоды в анамнезе. Предложенная схема позволила выносить беременность пяти пациенткам.

Однако уже в 1989 г. были опубликованы данные о неэффективности преднизолона у пациенток с синдромом потери плода и антифосфолипидным синдромом [7,22,28]. Более того, было показано, что преднизолон не только не предотвращает репродуктивные потери, но и несет угрозу как для матери, так и для плода. Частота преждевременных родов при применении глюкокортикоидов достигает 65%; со стороны матери при приеме глюкокортикоидов увеличивается риск развития преэклампсии, артериальной гипертензии, инфекционных осложнений, остеопороза, сахарного диабета. Особенно высокий риск у пациенток с преэклампсией в анамнезе, с уже имеющейся артериальной гипертензией, метаболическим синдромом, сахарным диабетом. Кортикостероиды нарушают процесс коллагенообразования и ведут к истончению околоплодных оболочек и преждевременному излитию околоплодных вод. При этом необходимо учитывать риск развития восходящей инфекции на фоне подавленного длительным приемом препаратов иммунитета. Прием кортикостероидов во время беременности является независимым фактором, ведущим к рождению детей со сниженным весом, нарушенной адаптацией в раннем неонатальном периоде, а также на более отдаленных этапах развития. Длительное применение кортикостероидов ведет к реактивации вирусной инфекции и подавлению гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси у матери с нарушением стрессорной адаптации.

Некоторые ученые для лечения антифосфолипидного синдрома у беременных с ВЗРП рекомендуют использовать антиагреганты, классическим представителем которых является ацетилсалициловая кислота. Ацетилсалициловая кислота снижает воспалительный ответ и способствует ингибции прогрессирования атероза и атеросклероза, предотвращая окисление липопротеидов низкой плотности.

Показано, что ацетилсалициловая кислота в низких дозах способствует синтезу IL-3 – важного гуморального фактора роста и развития плаценты. IL-3 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор способствуют формированию плаценты и росту плода. Ацетилсалициловая кислота необратимо ингибирует циклооксигеназу, однако не влияет на липооксигеназу; при этом активируется метаболизм арахидоновой кислоты по липооксигеназному пути. Увеличение продукции лейкотриенов при применении ацетилсалициловой кислоты приводит к активации синтеза цитокинов, в т.ч. и IL-3. Таким образом, одним из возможных механизмов действия ацетилсалициловой кислоты является индукция IL-3. Кроме того,

имеются данные о непосредственном влиянии гепарина [25] и ацетилсалициловой кислоты на процессы апоптоза в трофобласте, что может определять эффект этих препаратов для профилактики осложнений беременности. Все эти данные позволяют говорить о патогенетически обоснованном его применении для профилактики потери плода [9,15,17,30] и, вероятно, ЗВРП при циркуляции антифосфолипидных антител.

Диагностика ЗВРП заключается в выявлении задержки роста плода и определении ее формы по данным эхографии. По результатам фетометрии определяется степень тяжести задержки внутриутробного развития плода. При I степени тяжести задержки роста плода наблюдается отставание на 2 нед. (34,2%), при II степени – в пределах 3-4 нед. (56,6%), при III степени – более 4 нед. (9,2%). Асимметричная форма встречается чаще симметричной, но развивается обычно позднее (в 30-34 нед. беременности).

Одним из наиболее широко распространенных методов функциональной оценки состояния плода является кардиотокография. Наиболее широко применяется нестрессовый тест, который оценивает характер сердечной деятельности плода в естественных условиях. При наличии ЗВРП нестрессовый тест в 12% случаев выявляет тахикардию плода, в 28% – снижение вариабельности базального ритма, в 28% – вариабельные децелерации, и в 13% – поздние децелерации [7,29,39]. Однако в связи со сроками формирования миокардиального рефлюкса визуальная оценка кардиотокограммы возможна только в III триместре беременности. Использование автоматических компьютерных анализаторов кардиотокограмм позволяет избежать визуального субъективизма при оценке кривых сердечной деятельности плода и повысить диагностическую ценность метода.

При анализе общепринятых функциональных тестов в диагностике ЗВРП было выявлено, что они высоко информативны только при тяжелых формах данного осложнения. При ультразвуковой био- и плацентометрии диагностика задержки внутриутробного развития плода составляет 55%; при кардиотокографии и доплерометрии сосудов системы мать-плацента-плод – 42,9%, и только при выраженной патологии информативность этих тестов повышается до 83,3% [5,10,20,26].

По данным некоторых авторов, доплеровское исследование справедливо использовать только в том случае, когда у беременной уже выявлены факторы риска возникновения данной патологии. Группа ученых, проведя 20 контролируемых рандомизированных исследований, доказала, что доплерография помогает достоверно выявить факторы риска возникновения задержки развития плода, улучшить перинатальный исход, снизить дородовую госпитализацию, вероятность оперативного родоразрешения, перинатальную смертность на 38% [5,14,43].

Не менее значимым в клинической практике является лабораторное исследование крови при прогнози-

ровании ЗВРП. Предложено в сыворотке крови определять отклонения от нормальных значений количества белка миелина, белка S 100, анионного прочно-связанного белка хроматина АСВР 14/18 и мембранного белка МР 65. Рекомендовано также определить отклонения иммунореактивности по отношению к хорионическому гонадотропину, суммарной фракции фосфолипидов, дезоксирибонуклеиновой кислоте, ревматоидному фактору, коллагену и анионовым цитоплазматическим антигенам нейтрофилов. При отклонении иммунореактивности от нормальных значений устанавливают уровень риска нарушений развития плода [1,10,30].

И.В. Чиркова и соавт. [16] для прогнозирования ЗВРП у женщин во втором триместре беременности, осложненной преэклампсией, предложили в периферической крови определять число тромбоцитов, активированное парциальное тромбопластиновое время, уровень фибриногена и вычислять прогностический индекс S по формуле: $S = AK1 + BK2 + CK3 + \text{const}$, где A – число тромбоцитов в $10^9/\text{л}$; B – активированное парциальное тромбопластиновое время; C – уровень фибриногена, г/л; K1, K2, K3 – коэффициенты, равные соответственно 0,02; 0,046; -0,06; $\text{const} = -4,39$. Если значение индекса S менее 0, то очевидна угроза задержки внутриутробного развития плода, в противном случае прогнозируют пропорциональное развитие плода.

В последние годы весьма активно рассматривается роль сосудистых факторов роста в патогенезе различных акушерских осложнений, в т.ч. задержки внутриутробного развития плода [6,21,28]. По данным Ю.В. Копыловой и соавт. [8], для больных с плацентарной недостаточностью и ЗВРП характерен дисбаланс между проангиогенными и антиангиогенными факторами. Этот дисбаланс усугубляется утяжелением плацентарной недостаточности и повышением степени задержки развития плода.

А.В. Кудряшова и соавт. [4] предложили способ раннего доклинического прогнозирования ЗВРП. Проводят исследование периферической венозной крови беременной женщины, при этом в 6-12 нед. гестации определяют показатель содержания сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и при его значениях, равных или меньших 20 пг/мл, прогнозируют развитие задержки внутриутробного развития плода. Использование предлагаемого способа позволяет с высокой точностью 81,25% в 6-12 нед. гестации прогнозировать развитие патологии.

О.В. Макаров и соавт. [7] разработали метод определения тактики выбора ведения беременных с плацентарной недостаточностью и ЗВРП. Для этого в крови определяют уровень ангиогенных факторов, а именно – растворимой fms-подобной тирозинкиназы (sFlt-1) и плацентарного фактора роста (PlGF). Рассчитывают ангиогенный коэффициент (Ka) по формуле: $Ka = \text{sFlt-1} / \text{PlGF} \times 10$. Если Ka меньше или равен 10, беременной не нужна госпитализация, не требуется дина-

мическое наблюдение, посещение врача женской консультации осуществляется по плану. В случае если Ка больше 10, но меньше 50, то беременную госпитализируют в стационар, где проводят кардиотокографию (КТГ), доплерометрию, определение индекса амниотической жидкости (ИАЖ), осуществляют лечение, направленное на улучшение маточно-плацентарного кровотока, в течение 10 дней. При этом объем инфузии составляет 400 мл в сут. Препаратами выбора являются актовегин, пентоксифиллин, гексобедин в комбинации с этамиваном и этофиллином, карнитина хлорид. Далее через 2 нед. осуществляют контрольное ультразвуковое, доплеровское исследование, КТГ, ИАЖ, контроль Ка. При отсутствии отрицательной динамики беременную выписывают.

Если Ка больше или равен 50, но меньше 100, то беременную госпитализируют в стационар, где проводят КТГ, доплерометрию, ИАЖ и осуществляют лечение, направленное на улучшение маточно-плацентарного кровотока, в течение 14 дней. При этом объем инфузии составляет 800 мл в сут. Препаратами выбора также являются актовегин, пентоксифиллин, гексобедин в комбинации с этамиваном и этофиллином, карнитина хлорид. При этом осуществляют контрольную доплерометрию и КТГ 1 раз в 3 дня, через 2 нед. проводят контроль Ка. При положительной динамике возможна выписка, при отсутствии динамики – лечение продолжают в течение 2 нед. При значениях Ка больше или равном 100, но меньше 150, беременную госпитализируют в стационар, где проводят КТГ, доплерометрию, ИАЖ и осуществляют лечение, направленное на улучшение маточно-плацентарного кровотока, в течение 14 дней. При этом объем инфузии составляет не менее 800 мл в сут., препараты выбора те же. Дополнительно вводят препараты, направленные на коррекцию гемостаза, а именно низкомолекулярные гепарины (надропарин кальция, далтепарин или эноксапарин натрия). Контроль доплерометрии и КТГ осуществляют ежед-

невно. При маловодии также ежедневно проводят контроль ИАЖ. При сроке беременности до 34 нед. в таком случае осуществляют профилактику респираторного дистресс-синдрома (РДС) плода путем введения дексаметазона в комбинации с неомицином в фиксированной дозировке (1 мл содержит дексаметазон натрия фосфат 1,00 мг и неомицина сульфат 5,00 мг) 24 мг по схеме: 6 мг каждые 12 ч 4 раза. При этом через 2 нед. лечения осуществляют обязательный контроль Ка. При положительной динамике возможна выписка, при отсутствии динамики лечение продолжают в течение 2 нед.

В случае если Ка больше или равен 150, то при сроке беременности до 34 нед. тактика лечения такая же, как при Ка от 100 до 150, но контроль доплерометрии, КТГ, ИАЖ осуществляют 2 раза в день. При отсутствии динамики прибавки веса плода в течение 2 нед. лечения или при ухудшении функционального состояния плода производят кесарево сечение. При сроке беременности 34-36 нед. тактика лечения и наблюдения такая же, как при сроке до 34 нед., кроме профилактики РДС плода. Однако при ухудшении характера шевелений плода или ухудшении функционального состояния плода, по данным КТГ или доплерометрии, производят кесарево сечение. При сроке беременности более 36 нед. и значениях Ка больше или равных 150, проводят досрочное родоразрешение. Способ обеспечивает оптимальный выбор тактики ведения беременности за счет определения показателей, отражающих тяжесть сосудистых нарушений непосредственно в маточно-плацентарном комплексе и компенсаторные возможности организма плода и матери.

Таким образом, вопросы этиопатогенеза внутриутробной задержки роста плода требуют дальнейшего изучения. Высокая частота генетических форм тромбофилии и циркуляции антифосфолипидных антител, по данным ряда исследователей, требует учета ее при ведении пациенток группы риска.

Литература:

- Аксенов А.Н. Физиологическая и патологическая беременность, фетоплацентарная система. Справочник по акушерству и гинекологии под редакцией Г.М. Савельевой. 2-е изд., перераб. и доп. М. 1996; 5-116.
- Аржанова О.Н., Тышкевич О.В., Зубжицкая Л.Б. Плацентарная недостаточность при антифосфолипидном синдроме. Вестник Санкт-Петербургского университета. 2006; 11 (2): 111-114.
- Близнецкая С.Л. Основные наследственные тромбофилии и их роль при привычном невынашивании беременности. автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2009.
- Борзова Н.Ю., Сотникова Н.Ю., Гагаева Ю.В., Кудряшова А.В. Патент № 2265224. Способ прогнозирования синдрома задержки развития плода. 2005.
- Васильева Т.П., Посисеева Л.В., Васин В.А. Состояние здоровья женщины во время беременности с учетом разных групп факторов в современных социально-экономических условиях. Вестник Ивановской медицинской академии. 1998; (2): 15-22.
- Игнатко И.В., Давыдов Л.И., Рыбин М.В. Принципы терапии плацентарной недостаточности и синдрома задержки развития плода. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2006; 5: 68-74.
- Макаров О.В., Волкова Е.В., Копылова Ю.В., Лысюк Е.Ю., Кибардин А.В. Патент № 2517374. Способ выбора тактики ведения беременных с плацентарной недостаточностью и синдромом задержки развития плода. 2014.
- Макаров О.В., Волкова Е.В., Лысюк Е.Ю., Копылова Ю.В. Фетоплацентарный ангиогенез у беременных с плацентарной недостаточностью. Акушерство, гинекология и репродукция. 2013; 7 (3): 22-29.

9. Макаров О.В., Насырова Д.В., Козлов П.В. Сравнительная оценка эффективности фармакотерапии синдрома задержки развития плода. *Проблемы женского здоровья*. 2007; 2 (4): 30-33.
10. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. М. 2003; 904 с.
11. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилические состояния в акушерской практике. М. 2001; 704 с.
12. Медведев М.В., Юдина Е.В. Задержка внутриутробного развития плода. 2-е изд. М. 1998; 208 с.
13. Полянчикова О.Л. Частота и структура факторов риска задержки развития плода у беременных женщин в современных условиях. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2009; (2): 54-57.
14. Тихоненко И.В. Возможности прогнозирования плацентарной недостаточности в ранние сроки беременности. Материалы V Регионального научного форума «Мать и дитя». Геленджик. 2011; 138-139.
15. Тихоненко И.В., Можейко Л.Ф., Ходосовская Е.В., Полевечко Т.Н. Ранняя диагностика угрозы прерывания беременности и развития плацентарной недостаточности. Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России. М. 2008; 254-255.
16. Чиркова И.В., Севостьянова О.Ю., Якубович О.И., Мазуров А.Д. Патент № 2221253. Способ прогнозирования синдрома задержки развития плода у женщин во втором триместре беременности, осложненной гестозом. 2004.
17. Brenner B. Thrombophilia and Adverse Pregnancy Outcome. *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* 2006; 33: 443-456.
18. Chow S.S., Craig M.E., Jones C.A., Hall B., Catteau J., Lloyd A.R., Rawlinson W.D. Differences in amniotic fluid and maternal serum cytokine levels in early midtrimester women without evidence of infection. *Cytokine*. 2008; 44 (1): 78-84.
19. Clark A.L., Branch D.W., Silver R.M., Harris E.M., Pierangeli S., Spinnato J.A. Pregnancy complicated by the antiphospholipid syndrome: outcomes with intravenous immunoglobulin therapy. *Obstet. Gynecol.* 1999; 93: 437-441.
20. Dashe J.S., McIntire D.D., Lucas M.J., Leveno K.J. Effects of symmetric and asymmetric fetal growth on pregnancy outcomes. *Obstet. Gynecol.* 2000; 96: 321-327.
21. Demir R., Seval Y., Huppertz B. Vasculogenesis and angiogenesis in the early human placenta. *ActaHistochem.* 2007; 109: 257-265.
22. Esmon N.L., Safa O., Smirnov M.D., Esmon C.T. Antiphospholipid antibodies and the protein C pathway. *J. Autoimmun.* 2000; 15: 221-225.
23. Fredell L., Kockum I., Hansson E., Holmner S., Pedersen J. Heredity of hypospadias and the significance of low birth weight. *J. Urol.* 2002; 167: 1423-1427.
24. Galli M., Luciani D., Bertolini G., Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood*. 2003; 101: 1827-1832.
25. Girardi G., Redecha P., Salmon J.E. Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. *Nat. Med.* 2004; 10: 1222-1226.
26. Gluckman P.D., Hanson M.A. Maternal constraint of fetal growth and its consequences. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2004; 5: 419-425.
27. Goldenberg R. L., Culhane G.F., Lams J.D., Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet*. 2008; 371: 75-84.
28. Holt R.I., Byrne C.D. Intrauterine growth, the vascular system, and the metabolic syndrome. *Semin Vasc. Med.* 2002; 1: 33-43.
29. Jamal A., Hantoshzadeh S., Hekmat H., Abbasi S. The association of thrombophilia with fetal growth restriction. *Arch. Iran. Med.* 2010; 13: 482-485.
30. Kupfermink M.J. Thrombophilia and pregnancy. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2003; 1: 111.
31. Kupfermink M.J., Many A., Bar-Am A., Lessing J.B., Asher-Lensberg J. Mid-trimester severe intrauterine growth restriction is associated with a high prevalence of thrombophilia. *BJOG*. 2002; 109: 1373-1376.
32. Liestol S., Sandset P.M., Jacobsen E.M., Mowinckel M.C. Decreased anticoagulant response to tissue factor pathway inhibitor type 1 in plasmas from patients with lupus anticoagulants. *Br J Haematol.* 2007; 136: 131-137.
33. Malinowski A., Szpakowski M., Wilczynski J., Wozniak P. Efficiency of paternal lymphocyte immunization in prevention of unexplained recurrent spontaneous abortion. I. Clinical prognostic factors. *Ginekol. Pol.* 1997; 68 (4): 165-172.
34. Militello M., Pappalardo E.M., Carrara S. Obstetric management of IUGR. *J. Prenat. Med.* 2009; 3 (1): 6-9.
35. Mirzaei F., Farzad-Mahajeri Z. Association of hereditary thrombophilia with intrauterine growth restriction. *Iran. J. Reprod. Med.* 2013; 11 (4): 275-278.
36. Polanczyk M.J., Carson B.D., Subramanian S., Afentoulis M., Vanderbark A.A., Ziegler S.F., Offner H. Cutting edge: estrogen drives expansion of the CD4+CD25+ regulatory T cell compartment. *J. Immunol.* 2004; 173: 2227-2230.
37. Rand J.H., Xiao-Xuan Wu, Quinn A.S., Chen P.P., VcCrat K.R., Bovill E.G., Taatjes D.J. Human monoclonal antiphospholipid antibodies disrupt the annexin A5 anticoagulant crystal shield on phospholipid bilayers: evidence from atomic force microscopy and functional assay. *Am. J. Pathol.* 2003; 163: 1193-1200.
38. Reynolds L.P., Borowicz P.P., Vonnahme K.A., Johnson M.L., Grazul-Bilska A.T., Wallace J.M., Caton J.S., Redmer D.A. Animal models of placental angiogenesis. *Placenta*. 2005; 26: 689-708.
39. Said J.M. Inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: a case-control study in an Australian population. *Acta. Obstet. Gynecol.* 2012; 91: 250-255.
40. Sasaki Y., Sakai M., Miyazaki S., Higuma S. Decidual and peripheral blood CD4+CD25+ regulatory T cells in early pregnancy subjects and spontaneous abortion cases. *Mol. Hum. Reprod.* 2004; 10: 347-353.
41. Shamonki J.M., Salmon J.E., Hyjek E., Baergen R.N. Excessive complement activation is associated with placental injury in patients with antiphospholipid antibodies. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007; 196: 167.
42. Stone S., Khamashta M.A., Poston L. Placentation, antiphospholipid syndrome and pregnancy outcome. *Lupus*. 2001; 10: 67-74.
43. Wegmann T. G., Hui Lin, Guilbert L., Mosmann T.R. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship is successful pregnancy a Th2 phenomenon? *Immunol. Today*. 1993; 14: 353-356.

References:

1. Aksenov A.N. The physiological and pathological pregnancy, fetoplacental system. Handbook of Obstetrics and Gynecology, edited by GM Savelevo. 2nd ed., Rev. and ext. [Fiziologicheskaya i patologicheskaya beremennost', fetoplatsentarnaya sistema. Spravochnik po akusherstvu i ginekologii pod redaktsiei G.M. Savel' evoi. 2-e izd., pererab. i dop (in Russian)]. Moscow. 1996; 5-116.
2. Arzhanova O.N., Tyshkevich O.V., Zubzhitskaya L.B. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta*. 2006; 11 (2): 111-114.
3. Bliznetskaya S.L. Main hereditary thrombophilia and their role in habitual miscarriage: Abstract of the candidate of medical sciences [Osnovnye nasledstvennye trombofilii i ikh rol' pri privychnom nevyshivanii beremennosti: avtoref. dis. ... kand. med. nauk (in Russian)]. Moscow. 2009.
4. Borzova N.Yu., Sotnikova N.Yu., Gagaeva Yu.V., Kudryashova A.V. Patent № 2265224. A method of predicting fetal growth retardation [Patent № 2265224. Sposob prognozirovaniya sindroma zaderzhki razvitiya ploda (in Russian)]. 2005.
5. Vasil'eva T.P., Posiseeva L.V., Vasin V.A. *Vestnik Ivanovskoi meditsinskoi akademii*. 1998; (2): 15-22.
6. Ignatko I.V., Davydov L.I., Rybin M.V. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2006; 5: 68-74.
7. Makarov O.V., Volkova E.V., Kopylova Yu.V., Lysyuk E.Yu., Kibardin A.V. Patent № 2517374. Method of choice of tactics for pregnant women with placental insufficiency and

- fetal growth retardation [Patent № 2517374. *Sposob vybora taktiki vedeniya beremennykh s platsentarnoi nedostatochnost'yu i sindromom zaderzhki razvitiya ploda (in Russian)*]. 2014.
8. Makarov O.V., Volkova E.V., Lysyuk E.Yu., Kopylova Yu.V. Fetoplatsentarnyi angiogenez u beremennykh s platsentarnoi nedostatochnost'yu. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2013; 7 (3): 22-29.
 9. Makarov O.V., Nasyrova D.V., Kozlov P.V. *Problemy zhenskogo zdorov'ya*. 2007; 2 (4): 30-33.
 10. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O. Thrombophilia and antithrombotic therapy in obstetric practice [Trombofilii i protivotromboticheskaya terapiya v akusherskoi praktike (in Russian)]. Moscow. 2003; 904 s.
 11. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O. Thrombophilic states in obstetric practice [Trombofilicheskie sostoyaniya v akusherskoi praktike (in Russian)]. Moscow. 2001; 704 s.
 12. Medvedev M.V., Yudina E.V. Intrauterine growth. 2nd ed [Zaderzhka vnutritrobnogo razvitiya ploda. 2-e izd (in Russian)]. Moscow. 1998; 208 s.
 13. Polyanchikova O.L. *Dal'nevostochnyy meditsinskii zhurnal*. 2009; (2): 54-57.
 14. Tikhonenko I.V. Features prediction of placental insufficiency in the early stages of pregnancy. Proceedings of the V Regional Scientific Forum "Mother and Child" [Vozmozhnosti prognozirovaniya platsentarnoi nedostatochnosti v rannii sro-ki beremennosti. Materialy V Regional'nogo nauchnogo foruma «Mat' i ditya» (in Russian)]. Gelendzhik. 2011; 138-139.
 15. Tikhonenko I.V., Mozheiko L.F., Khodosovskaya E.V., Polevechko T.N. Early diagnosis of threatened abortion and development of placental insufficiency. Proceedings of the IV Congress of Obstetricians and Gynecologists Russia [Rannyya diagnostika ugrozy preryvaniya beremennosti i razvitiya platsentarnoi nedostatochnosti. Materialy IV s'ezda akusherov-ginekologov Rossii (in Russian)]. Moscow. 2008; 254-255.
 16. Chirkova I.V., Sevost'yanova O.Yu., Yakubovich O.I., Mazurov A.D. Patent № 2221253. A method of predicting fetal growth retardation syndrome in women in the second trimester of pregnancy complicated by preeclampsia [Patent № 2221253. Sposob prognozirovaniya sindroma zaderzhki razvitiya ploda u zhenshchin vo vtorom trimestre beremennosti, oslozhnennoi gestozom (in Russian)]. 2004.
 17. Brenner B. Thrombophilia and Adverse Pregnancy Outcome. *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* 2006; 33: 443-456.
 18. Chow S.S., Craig M.E., Jones C.A., Hall B., Catteau J., Lloyd A.R., Rawlinson W.D. Differences in amniotic fluid and maternal serum cytokine levels in early midtrimester women without evidence of infection. *Cytokine*. 2008; 44 (1): 78-84.
 19. Clark A.L., Branch D.W., Silver R.M., Harris E.M., Pierangeli S., Spinato J.A. Pregnancy complicated by the antiphospholipid syndrome: outcomes with intravenous immunoglobulin therapy. *Obstet. Gynecol.* 1999; 93: 437-441.
 20. Dashe J.S., McIntre D.D., Lucas M.J., Leveno K.J. Effects of symmetric and asymmetric fetal growth on pregnancy outcomes. *Obstet. Gynecol.* 2000; 96: 321-327.
 21. Demir R., Seval Y., Huppertz B. Vasculogenesis and angiogenesis in the early human placenta. *ActaHistochem.* 2007; 109: 257-265.
 22. Esmon N.L., Safa O., Smirnov M.D., Esmon C.T. Antiphospholipid antibodies and the protein C pathway. *J. Autoimmun.* 2000; 15: 221-225.
 23. Fredell L., Kockum I., Hansson E., Holmner S., Pedersen J. Heredity of hypospadias and the significance of low birth weight. *J. Urol.* 2002; 167: 1423-1427.
 24. Galli M., Luciani D., Bertolini G., Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood*. 2003; 101: 1827-1832.
 25. Girardi G., Redecha P., Salmon J.E. Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. *Nat. Med.* 2004; 10: 1222-1226.
 26. Gluckman P.D., Hanson M.A. Maternal constraint of fetal growth and its consequences. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2004; 5: 419-425.
 27. Goldenberg R. L., Culhane G.F., Lams J.D., Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet*. 2008; 371: 75-84.
 28. Holt R.I., Byrne C.D. Intrauterine growth, the vascular system, and the metabolic syndrome. *Semin Vasc. Med.* 2002; 1: 33-43.
 29. Jamal A., Hantoshzadeh S., Hekmat H., Abbasi S. The association of thrombophilia with fetal growth restriction. *Arch. Iran. Med.* 2010; 13: 482-485.
 30. Kupfermink M.J. Thrombophilia and pregnancy. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2003; 1: 111.
 31. Kupfermink M.J., Many A., Bar-Am A., Lessing J.B., Asher-Lensberg J. Mid-trimester severe intra-uterine growth restriction is associated with a high prevalence of thrombophilia. *BJOG*. 2002; 109: 1373-1376.
 32. Liestol S., Sandset P.M., Jacobsen E.M., Mowinckel M.C. Decreased anticoagulant response to tissue factor pathway inhibitor type 1 in plasmas from patients with lupus anticoagulants. *Br J Haematol.* 2007; 136: 131-137.
 33. Malinowski A., Szpakowski M., Wilczynski J., Wozniak P. Efficiency of paternal lymphocyte immunization in prevention of unexplained recurrent spontaneous abortion. I. Clinical prognostic factors. *Ginekol. Pol.* 1997; 68 (4): 165-172.
 34. Militello M., Pappalardo E.M., Carrara S. Obstetric management of IUGR. *J. Prenat. Med.* 2009; 3 (1): 6-9.
 35. Mirzaei F., Farzad-Mahajeri Z. Association of hereditary thrombophilia with intrauterine growth re-striction. *Iran. J. Reprod. Med.* 2013; 11 (4): 275-278.
 36. Polanczyk M.J., Carson B.D., Subramanian S., Afentoulis M., Vanderbark A.A., Ziegler S.F., Offner H. Cutting edge: estrogen drives expansion of the CD4+CD25+ regulatory T cell compartment. *J. Immunol.* 2004; 173: 2227-2230.
 37. Rand J.H., Xiao-Xuan Wu, Quinn A.S., Chen P.P., VcCrat K.R., Bovill E.G., Taatjes D.J. Human monoclonal antiphospholipid antibodies disrupt the annexin A5 anticoagulant crystal shield on phospholipid bilayers: evidence from atomic force microscopy and functional assay. *Am. J. Pathol.* 2003; 163: 1193-1200.
 38. Reynolds L.P., Borowicz P.P., Vonnahme K.A., Johnson M.L., Grazul-Bilska A.T., Wallace J.M., Caton J.S., Redmer D.A. Animal models of placental angiogenesis. *Placenta*. 2005; 26: 689-708.
 39. Said J.M. Inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: a case-control study in an Australian population. *Acta. Obstet. Gynecol.* 2012; 91: 250-255.
 40. Sasaki Y., Sakai M., Miyazaki S., Higuma S. Decidual and peripheral blood CD4+CD25+ regulatory T cells in early pregnancy subjects and spontaneous abortion cases. *Mol. Hum. Reprod.* 2004; 10: 347-353.
 41. Shamonki J.M., Salmon J.E., Hyjek E., Baergen R.N. Excessive complement activation is associated with placental injury in patients with antiphospholipid antibodies. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007; 196: 167.
 42. Stone S., Khamashta M.A., Poston L. Placentation, antiphospholipid syndrome and pregnancy outcome. *Lupus*. 2001; 10: 67-74.
 43. Wegmann T. G., Hui Lin, Guilbert L., Mosmann T.R. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship is successful pregnancy a Th2 phenomenon? *Immunol. Today*. 1993; 14: 353-356.

Сведения об авторе:

Кунешко Нарт Фарук – к.м.н., врач акушер-гинеколог, перинатолог, заведующий операционным блоком ГБУЗ ЦПСИР Филиал № 4, Родильный дом № 3. Адрес: ул. Нежинская, 3, Москва, Россия, 119501. E-mail: drnartfaruk@mail.ru.

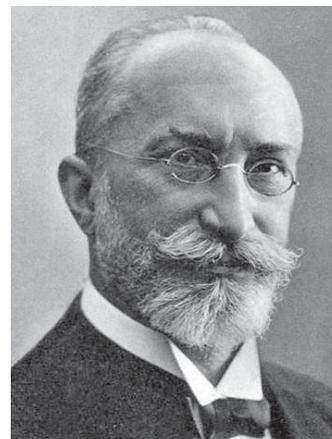
About the author:

Kuneshko Nart Faruk – PhD, head of surgery block State Organization of Health Maternity Hospital №3. Address: ul. Nezhinskaya, 3, Moscow, Russia, 119501. E-mail: drnartfaruk@mail.ru.

КРИСТИАН ГЕРХАРД ЛЕОПОЛЬД

Макацария Н.А.

ФГБОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова»
Минздрава России, Москва



Резюме

В статье рассматриваются исторические аспекты жизни, врачебной и научной деятельности немецкого акушера XIX-XX вв. Кристиана Герхарда Леопольда.

Ключевые слова

История акушерства и гинекологии, Кристиан Герхард Леопольд, немецкий акушер, история акушерства XIX-XX вв.

Статья поступила: 27.07.2016 г.; принята к печати: 30.09.2016 г.

Конфликт интересов

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

Для цитирования

Макацария Н.А. Кристиан Герхард Леопольд. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 3: 94-96.

CHRISTIAN GERHARD LEOPOLD

Makatsariya N.A.

FSBEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia

Summary

The article highlights historic aspects of medical and research work of the German obstetrician of the XIX-XX centuries Christian Gerhard Leopold.

Key words

History of obstetrics and gynecology, Christian Gerhard Leopold, German obstetrician, history of obstetrics in XIX-XX centuries.

Received: 27.07.2016; accepted: 30.09.2016.

Conflict of interests

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

For citation

Makatsariya N.A. Christian Gerhard Leopold. Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction. 2016; 3: 94–96 (in Russian).

Corresponding author

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

E-mail address: makatsariya@gmail.com (Makatsariya N.A.).

«...первым приемом определяется высота стояния дна матки и часть плода, которая находится в дне – ладони обеих рук врача располагаются на дне матки, а концы пальцев направлены друг к другу... вторым приемом определяются положение, позиция и вид плода – кисти рук располагают на боковые поверхности матки... С помощью третьего определяется предлежащая часть, а также ее отношение ко входу в малый таз – захватывая правой рукой предлежащую часть, врач определяет симптом баллотирования головки... Затем врач поворачивается лицом к ногам беременной женщины, кисти рук располагает латерально от средней линии над ветвями лобковых костей, продвигает руки между предлежащей частью и плоскостью входа в малый таз и определяет предлежащую часть и ее расположение – так осуществляется четвертый прием...»

Каждый студент четвертого курса медицинского института знаком с этими знаменитыми «приемами Леопольда», без которых не обходится ни один акушер, принимающий роженицу в родильном доме. Но многие ли из них знают, кем был этот прекрасный врач, навсегда оставшийся в истории акушерства?

Кристиан Герхард Леопольд родился 24 февраля 1846 г. в Мееране (Саксония) в семье местного врача. Получил образование сначала в Дрездене, потом в Мейсене, а в 1865 г. поступил в университет Лейпцига, где в 1870 г. ему присвоена докторская степень. После выпуска Леопольд присоединился

к германской армии волонтером во Франко-Прусской войне (1870-1871). Затем отправился в образовательное путешествие в Бреслау, Вену, Лондон и Эдинбург, где познакомился с интереснейшими акушерами и хирургами своего времени – Шпегельбергом, Карлом Брауном, Спенсеном Веллсом и Бильротом. В 1873 г. Леопольд становится ассистентом своего будущего тестя Карла Зигмунта Франца Креде. В 1877 г. Леопольда назначают преподавателем акушерства в Frauenklinik в Лейпциге, а в 1883 г. он возглавил Дрезденскую королевскую гинекологическую больницу, где организовал крупнейший в Европе центр по обучению акушерству.

Леопольда помнят благодаря приемам наружного акушерского обследования, носящим его имя. Обследование женщин в акушерстве делится на две важнейшие части – внутреннее и наружное, которые не заменяют друг друга в информативности, а дополняют. Интересно, что долгие годы врачи использовали исключительно ректальное обследование у рожениц, избегая влагалищного из-за боязни осложнений, прибегая к нему в исключительных случаях. Применение методов наружного акушерского обследования беременных пациенток стало развиваться лишь тогда, когда появилось понимание послеродовой инфекции. Для того чтобы снизить ее риск, врачи предпочтительнее использовали наружные, а не внутренние приемы. Шмит в 1818 г. заявил: «...Абдоминальное обследование является важнейшим для диагностики, не следует им пренебрегать; к тому же оно более точное и убедительное нежели внутреннее,

а врач, используя его, ошибается крайне редко...». Огромный вклад в развитие наружного акушерского обследования внес Пинард. В своей монографии (1878) он описал технику определения размеров головки плода и таза женщины. Его подход основывался на пальпации надлобковой области для определения предлежащей части плода. Через десятилетие после Пинарда образовательную революцию совершил Герхард Леопольд, который вместе со своим известным тестем Креде заставил врачей и акушеров использовать наружные приемы, как рутинный метод обследования в акушерстве, считая влагалищное исследование опасным. Он разработал свои приемы абдоминального обследования рожениц примерно в 1886-1890 гг.

В 1890 г. вышла публикация Леопольда и Панцера, описывающая осложнения в послеродовом периоде, связанные с выполнением влагалищного исследования. В этой работе приемы наружного исследования даются как альтернатива внутреннему обследованию.

Через два года в книге Креде-Леопольда наружные приемы описываются в мельчайших подробностях – они получили такую популярность и одобрение, что использовались для обучения акушеров, студентов и врачей. Вскоре приемы Леопольда были переведены и на другие языки. По своим научным исследованиям он издал около 120 работ по большей части в *Archiv für Gynäkologie*, главным редактором которого он стал после смерти Креде в 1892 году. Леопольд был первым в Германии, кто произвел влагалищную овариоэктомию, а в 1882 г. он выполнил первое классическое кесарево сечение в стране, в результате которого выжили и мать, и ребенок. В 1903 г. Леопольд открыл королевскую клинику для женщин в Дрездене, где он приобрел славу блестящего педагога и лектора. Умер Кристиан Герхард Леопольд в 1912 г. от сердечного приступа во время отпуска в Баренбурге. Пройдут годы, но память о нем навсегда останется в истории акушерства, так как и в конце XIX в. медики будут пользоваться незаменимыми приемами Леопольда.

Литература / References:

1. Bumm E. Gerhard Leopold. Arch. f. Gynak, 95- I-IV 1912.
2. Speert H. Obstetric and Gynecologic Mile stones. The Parthenon publishing group. New York/London. 1996; 228-31.

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.

About the author:

Makatsariya Nataliya Aleksandrovna – Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of First Moscow State Medical Sechenov University. Address: ul. Trubetskaya, 8-2, Moscow, 119048, Russia. E-mail: makatsariya@gmail.com.

ХІ ВСЕРОССИЙСКИЙ ЕЖЕГОДНЫЙ КОНГРЕСС СПЕЦИАЛИСТОВ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ «СОВРЕМЕННАЯ ПЕРИНАТОЛОГИЯ: ОРГАНИЗАЦИЯ, ТЕХНОЛОГИИ, КАЧЕСТВО», ПОСВЯЩЕННЫЙ 90-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ АКАДЕМИКА В.А. ТАБОЛИНА

Важно не только спасти жизнь ребенка, но и сохранить здоровье, обеспечить его гармоничное развитие.

30 сентября – 1 октября в Москве состоялся XI Всероссийский ежегодный конгресс специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии, качество», посвященный 90-летию со дня рождения академика В.А. Таболина. Крупный научный форум собрал врачей из всех субъектов РФ и их зарубежных коллег, работающих в области оказания медицинской помощи будущим матерям, новорожденным и детям раннего возраста.

Перинатология – самая динамично развивающаяся область медицины, в которой крайне важно междисциплинарное взаимодействие. Грамотность и своевременность работы акушерско-гинекологической службы напрямую влияет на эффективность последующих действий неонатологов и педиатров. Именно поэтому впервые организаторами Конгресса выступили сразу две профессиональные организации: Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины и Союз педиатров России. Мероприятие стало площадкой для обмена опытом, демонстрации новейших инновационных разработок и выработки практических рекомендаций.

Конгресс посвящен 90-летию со дня рождения академика В.А. Таболина. Выдающийся российский ученый,



Официальное открытие XI Всероссийского ежегодного конгресса «Современная перинатология: организация, технологии, качество». В президиуме: Н.Н. Володин – президент РАСПМ, академик РАН; Л.С. Намазова-Баранова – президент Европейской педиатрической ассоциации, заместитель председателя исполкома СПР, главный внештатный специалист детский по профилактической медицине Минздрава России; А.Н. Стрижаков – вице-президент РАСПМ, академик РАН.



Президент РАСПМ, академик РАН Н.Н. Володин (в центре) с зарубежными гостями конгресса Ф. Червенаком – президентом Международного общества «Плод как пациент» и А. Курьяком (справа) – президентом Международной академии перинатальной медицины.

блестящий педагог стоял у истоков отечественной перинатологии, заложил основы методов лечения и диагностики, нашедших широкое применение на современном этапе. «Академику Таболину была присуща огромная любовь к своей профессии, стремление достичь в ней максимальных результатов. Мы стараемся не опускать высокую планку, которую задал Вячеслав Александрович. Главные усилия современных специалистов направлены на снижение младенческой смертности. И здесь наблюдается постоянная положительная динамика, показатели по этому критерию сопоставимы с развитыми странами Европы и США», – отметил президент РАСПМ, академик РАН Н.Н. Володин.

С приветствием к участникам и гостям конгресса обратился председатель правительства РФ Д.А. Медведев: «За время своего существования ваш форум стал важным научным событием. И сегодня вновь объединил известных ученых, врачей неонатологов, педиатров, акушеров-гинекологов и других смежных специальностей. Все вы – уникальные специалисты, в руках которых в буквальном смысле находится будущее нашей страны. Ведь вы заботитесь о женском здоровье, помогаете ребенку появиться на свет, выхаживаете самых маленьких детей».

Приветствия в адрес конгресса также отправили Президент Союза медицинского сообщества «Национальная медицинская палата», д.м.н., профессор Л.М. Рошаль, Вице-президент Российской академии наук, академик РАН И.И. Дедов и другие.

В форуме приняли участие ведущие отечественные и зарубежные эксперты в области перинатологии: Н.Н. Володин – президент РАСПМ, академик РАН; Л.С. Намазова-Баранова – президент Европейской педиатрической ассоциации, заместитель председателя исполкома СПР, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России, член-корреспондент РАН; А. Курьяк – президент Международной академии перинатальной медицины; М. Луна – президент Европейского союза неонатальных и перинатальных обществ; Ф. Червенак – президент Международного общества «Плод как пациент»; И.Г. Солдатова – профессор, заместитель министра здравоохранения Московской области – начальник Управления организации медицинской помощи матерям и детям.

В рамках научной программы конгресса включены симпозиумы: «Генетика в неонатологии», «Реабилитационные и профилактические программы у детей, родившихся в критических состояниях», «Врожденные инфекции: новый взгляд – новые подходы», «Беременность высокого перинатального риска: достижения и перспективы», «Актуальные вопросы вакцино- и иммунопрофилактики» и другие, а также независимые дебаты «Вынашивание vs Выхаживание». Известные производители фармацевтических препаратов, медицинского оборудования, детского питания презентовали последние образцы своей продукции. «Мы строим свою деятельность на понимании того факта, что каждая новая жизнь заслуживает здоровое будущее и что во многом оно зависит от правильного питания с первых дней, – подчеркнула руководитель научного отдела компании «Нутриция» А.В. Суржик. Абсолютно невозможно делать это в одиночку, поэтому мы сотрудничаем с ведущими специалистами и институтами по всему миру и, конечно, в России. В партнерстве с Союзом педиатров России, Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины и другими профессиональными союзами мы реализуем образовательные проекты, чтобы донести глобальные научные и практические подходы к сохранению здоровья детей до каждого врача» – добавила Александра Витальевна.

Президент Европейской педиатрической ассоциации, заместитель председателя исполкома СПР, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине МЗ РФ, член-корреспондент РАН Л.С. Намазова-Баранова представила совместный проект Российского союза специалистов перинатальной медицины и Союза педиатров России – видеорекомендации о грудном вскармливании. «В глобальной сети, в печатных изданиях циркулирует огромное количество ложной информации о тех или иных аспектах детского здоровья. И в таком важном вопросе, как грудное вскармливание, до сих пор не было грамотного пособия для родителей. Подготовленный нами видеогид поможет молодым семьям получить необходимую информацию по всем вопросам, связанным с кормлением малыша материнским молоком. Рекомендации дадут врачи, ведущие эксперты в данной области. Цель проекта – поддержание, распространение и популяризация идеологии пользы грудного вскармливания детей. Видеокурс решит задачу профилактики осложнений и побочных эффек-



Лауреаты, номинанты и участники торжественной церемонии награждения лауреатов III Всероссийской Премии «Первые лица».

тов, возникающих из-за недостатка профессиональных советов, станет хорошим подспорьем для специалистов роддомов, педиатров городских и районных поликлиник» – отметила Лейла Сеймуровна.

Также в рамках проведения форума состоялась торжественная церемония награждения лауреатов III Всероссийской Премии «Первые лица». Удостаиваются ее специалисты и медицинские учреждения, внесшие заметный вклад в развитие перинатальной медицины в России. Девять победителей определились по результатам конкурсной борьбы, еще троих лауреатов специальными призами отметили Экспертный и Попечительский советы. Партнеры Премии отметили высокий уровень работ, представленных к участию в профессиональном состязании. «От лица AbbVie выражаю огромную благодарность



Специальный гость торжественной церемонии награждения лауреатов III Всероссийской Премии «Первые лица» народный артист РФ Олег Митяев.

специалистам перинатальной медицины России. Российские неонатологи и перинатологи – врачи международного класса, экспертиза которых по достоинству высоко оценивается государством и международной медицинской общественностью. Премия «Первые лица» позволяет отметить их выдающиеся достижения, а также инновационные проекты в области перинатологии и неонатологии. AbbVie стремится вносить значительный вклад в жизнь пациентов, столкнувшихся с проблемой недоношенности, и я очень рад, что могу выразить благодарность врачам, которые ежедневно спасают детей и помогают их родителям», – заявил Энтони Вонг, региональный генеральный менеджер AbbVie в России, Украине и СНГ. Почетный гость церемонии – народный артист Олег Митяев – посвятил докторам свои проникновенные хиты.



CONTROVERSIES in
THROMBOSIS and HEMOSTASIS

НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ
ПО ТРОМБОЗУ И ГЕМОСТАЗУ



Впервые в России совместно

20 - 22 ОКТЯБРЯ, 2016

Москва, Россия

8 я

**Всероссийская
Конференция
ПО КЛИНИЧЕСКОЙ
ГЕМОСТАЗИОЛОГИИ
И ГЕМОРЕОЛОГИИ**

**CONGRESS ON
CONTROVERSIES IN
THROMBOSIS &
HEMOSTASIS (CITH)**

3rd



www.cith2016.ru