

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2016 • Том 10 • № 4



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2016 Vol. 10 No 4

www.gynecology.su

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

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.L. Kapanadze (Georgia), PhD

D. Kh. Khizroeva (Moscow), prof., d.m.s.

N.P. Kintraia (Georgia), prof., d.m.s.

P.Ya. Kintraia (Georgia), 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. Malyschkina (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. Stanojevic (Croatia), Prof., M.D. PhD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2016 • Vol. 10 • № 4

Contents:

News3

Original articles

Makatsariya A.D., Solopova A.E., Gurov S.N., Ternovoy S.K.
*Evaluation of neoadjuvant chemotherapy response in patients with ovarian cancer –
modern abilities of magnetic resonance imaging*5

Solopova A.E., Ternovoy S.K., Mukhamatullina E.Z., Makatsaria A.D.
*Advanced magnetic resonance imaging technique in the diagnosis
of ovarian lesions*12

Il'ina A.Ya., Shumilov P.V., Mishchenko A.L., Barinova A.S.,
Kokaya I.Yu., Kashin V.N., Pobedinskaya O.S., Solov'eva I.V.,
Kharlamova T.S., Budancev A.V., Akhalova E.A.
*Thrombophilia as a factor of ethiology and pathogenesis of disorders
in the system "woman – fetus – newborn"*21

Atabaeva H.L.
*Principles of pregravid preparation and management of pregnant
women with preeclampsia in the background of thrombophilia*30

Adamyan L.V., Sonova M.M., Loginova O.N., Arslanyan K.N.
The role of aromatase in the development of endometriosis39

Mamedova S.N.
*Mortality of prematurely born newborns with respiratory
distress syndrome received poractant alpha*49

Bantyeva M.N.
Analysis of maternity obstetric service indicators in Russia in 2006-2013 years54

Case studies

Drandrova E.G., Shchepelev M.E., Moskvichev E.V., Leont'eva T.Yu., Tsyrlina I.V.
Rare clinical case of endometriosis of round ligament of the uterus60

Payanidi Yu.G., Zhordania K.I., Stilidi I.S., Zakharova T.I., Bokhyan V.Yu.
Rare forms of uterine leiomyomas (description of a case)66

Review articles

Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh., Khamani I.V.
*Placental insufficiency in complicated pregnancy and possibility
of treatment with dipyridamole*72

Blinov D.V.
*Perinatal brain injury: current issues of epidemiology
and approaches to classification*84

Idrisova L.E., Solopova A.G., Tabakman Yu.Yu., Makatsariya A.D., Surenkov A.A.
The main directions of psychological rehabilitation of oncogynecologic patients94

Kulavskii V.A., Kulavskii E.V., Ziganshin A.M.
Surgical menopause in women of reproductive age105

Krivosos M.I., Zainulina M.S., Selkov S.A.
Antiphospholipid syndrome and early reproductive failure114

From history

Makatsariya N.A.
Gabriele Fallopio123

Project-manager – E.V. Digevskaia

Managing editor – E.I. Stoinova

Copy editor – N.A. Ramos

Advertising manager – Yu.D. Volodina

Designer – E.V. Shibkova

Proofreader – N.I. Kononova

Online version – V.N. Kostrov,

T.A. Doroshenko

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.ru
10 000 copies ISSN 2313-7347

Specialized title for experts of public health
services.

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

The certificate on registration
ПН № ФЧ77-39270

Publication of manuscripts is free for post-
graduate students.

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

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

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

В преждевременных родах может быть виноват стрептококк

Стрептококки группы В встречаются во влагалище или прямой кишке 20-30% женщин. Чаще всего это не приводит к каким-либо проблемам, однако в некоторых случаях стрептококк может вызывать преждевременные роды и другие осложнения беременности.

Исследовательская группа из Индийского технологического института выяснила, что бактерии способны образовывать крошечные везикулы, связывающиеся с мембранами. Внутри везикул находились бактериальные токсины и другие факторы, необходимые для размножения стрептококков –

всего 8 различных белков. Каким образом они образуются, пока неясно, но уже понятно, что они могут перемещаться в матку из вагины, вызывая там воспаление и мешая нормальному ходу беременности и развитию плода.

В экспериментах на мышах было показано, что инъекция везикул в амниотический мешок беременных самок мышей вызывала преждевременные роды и мертворождение. Везикулы вводили на сроке беременности 14,5 дней (всего беременность у мышей длится 19 дней). В 60% случаев роды происходили преждевременно. В контрольной

группе мышей, которым делали инъекции физраствора, преждевременные роды случались у 10% самок.

Ученые предполагают, что именно такие везикулы могут быть причиной возникновения хориоамнионита неизвестного генеза. Справиться с везикулами с помощью антибиотиков невозможно, отмечают они, поэтому необходимо заняться разработкой нового препарата, предотвращающего их образование.

По материалам Medportal.ru

Названо время года, когда лучше не беременеть

По мнению шведских ученых, летние месяцы не подходят для зачатия ребенка, так как именно в этот период возрастает угроза появления гестационного диабета.

Дело в том, что в жаркое время температура тела повышается, из-за чего уровень сахара увеличивается больше чем в половину. Результатом становятся изменения в периферическом кровотоке и последующее изменение состава крови в капиллярной системе.

В исследовании участвовали 11,5 тыс. беременных женщин. На сроке 28 нед. все беременные проходили обычный тест на восприимчивость к глюкозе. Оказалось, что у 4% будущих мам наблюдался гестационный диабет.

Ученые выяснили, что при зачатии ребенка в начале весны частота этого заболевания у беременных была 2,9%, а уже в первый летний месяц – возросла до 5,8%.

По материалам Medportal.ru

Ученые выяснили, что препятствует зачатию ребенка

Ученые пришли к выводу, что кофеин негативно влияет на активность фаллопиевых труб, по которым, как известно, яйцеклетка попадает в матку.

Специалисты объяснили с научной точки зрения потрясшее многих кофеманок заявление о том, что кофе мешает забеременеть.

Яйцеклетка попадает в матку по фаллопиевым трубам, на мышечную активность которых негативно влияет кофеин. Сокращение мышечных стенок труб подталкивают яйцеклетку по направлению к матке. Кофеин нарушает работу клеток-ритмоводителя на стенках труб, которые координируют сокращение маточных труб.

Действие кофе на способность забеременеть изучалось учеными из Университета Невады на примере лабораторных мышей.

По материалам MIGnews.com

Стресс негативно влияет на вероятность зачатия

Хорошо известно, что стресс, который испытывает беременная женщина, может влиять на ее нерожденного ребенка. Однако еще большее влияние стресс оказывает еще до зарождения эмбриона, в момент, когда у женщины происходит овуляция.

Ученые из Луисвилльского университета и Университета Эмори обнаружили, что у тех женщин, которые часто беспокоились во время активного планирования беременности, шансы зачать были на 45% ниже, чем у тех, кто не нервничал; кроме того, у одной и той же женщины вероятность зачатия также значительно отличалась в зависимости от стресса, который она испытывала в конкретном месяце – разница достигала 40%.

В исследовании участвовало 400 женщин в возрасте до 40 лет. Эти жен-

щины ежедневно заполняли подробный дневник, в котором оценивали уровень своего стресса по 4-балльной шкале, а также отмечали другие важные факторы, влияющие на возможное зачатие (курение, алкоголь и т.д.). Этот дневник велся до тех пор, пока женщина не беременела или же до конца исследования, если забеременеть ей так и не удалось. Кроме того, ученые брали у участниц слюну на анализ, чтобы выявить в ней биомаркеры стресса.

139 женщин из 400 зачали детей во время исследования. Ознакомившись с дневниками всех участниц, научная группа выяснила, что каждое повышение уровня стресса на 1 единицу значительно снижало шансы женщин на появление беременности, вне зависимости от дополнительных факторов – и тех, которые указывались в дневниках,

и других, таких, как возраст и индекс массы тела. Что интересно, у тех женщин, которым удавалось зачать ребенка, в конце месяца, когда это происходило, уровень стресса значительно повышался. Исследователи предположили, что, возможно, это связано либо с известием о беременности (тест или анализ на ХГЧ), либо с гормональными изменениями в организме на малых сроках.

Эпидемиолог Кира Тэйлор – одна из авторов исследования – заявила, что стресс может мешать женщине забеременеть и результаты научных изысканий это доказывают: беспокойство является таким же фактором риска, как и курение, употребление алкоголя, слишком высокая масса тела и т.д.

По материалам Medportal.ru

Грудное вскармливание полезно для кормящих мам

Исследователи продолжают выяснять, чем же полезно грудное вскармливание. О преимуществах для ребенка сказано уже довольно много, и Всемирная организация здравоохранения рекомендует кормить младенцев исключительно грудным молоком хотя бы до шести месяцев, а затем, вместе с прикормом, продолжать грудное вскармливание до двух лет.

Однако в последнее время появляется все больше исследований, посвященных пользе грудного вскармливания для самих кормящих матерей. Вот

еще одно: ученые продемонстрировали, что женщины, кормившие своих детей более полугода, имели больше шансов выжить при раке молочной железы.

В исследовании приняли участие 629 женщин, которые перенесли операцию по поводу рака молочной железы. Оказалось, что те, кто кормил малышей грудным молоком более 6 месяцев, реже умирали от этой формы рака, а двадцатилетняя общая выживаемость среди них была максимальной.

Кроме того, было показано, что женщины, страдавшие во время беремен-

ности гестационным диабетом, которые начинали кормить ребенка грудным молоком сразу после родов, в два раза реже заболевали диабетом 2-го типа в течение двух лет после родов, чем те, чьи дети были на искусственном вскармливании.

Исследователи считают, что все это свидетельствует о том, что грудное вскармливание важно как для детей, так и для матерей, а это значит, что необходимо продолжать пропаганду грудного вскармливания.

По материалам Medportal.ru

Курение во время беременности опасно для мозга ребенка

Матери, которые курят в процессе беременности, повышают риск развития психических расстройств у своих детей. К такому выводу пришли специалисты из Колумбийского университета. Ученые проанализировали данные около 1000 человек с шизофренией и психически здоровых людей, родившихся в Финляндии в 1983-1998 гг.

Анализ показал: у детей матерей с высокими уровнями никотина в крови риск шизофрении был повышен на 38%. Никотин легко проникает через плаценту в кровь и нарушает процесс развития мозга плода, что приводит к различным патологиям. Высокие уровни никотина (продукта распада никотина) исследователи обнаружили у 20% матерей детей, больных шизофренией и 14,7% матерей участников из контрольной группы.

Также исследователи установили, что у детей, матери которых курили в процессе беременности, оказался увеличен риск развития биполярного расстройства. Специалисты учли факторы, которые могли повлиять на результаты, включая наличие психических расстройств у родственников, социально-экономический статус и возраст матери. Ученые напоминают: курение во время беременности связано с рядом других проблем у будущего ребенка, таких как низкий вес при рождении и нарушение внимания.

По материалам NDTV

Употребление свежих фруктов во время беременности повышает IQ будущего ребенка

Чем больше фруктов употребляет беременная женщина, тем выше будет уровень интеллекта у ее ребенка. Это выяснили специалисты из Университета Альберты, проанализировав данные 688 детей. Исследователи учли факторы, которые могли повлиять на результаты.

Исследование показало, что дети матерей, потреблявших больше фруктов во время беременности, в возрасте до одного года лучше справлялись с тестами на уровень развития. В год IQ у детей, матери которых в среднем употребляли 6-7 порций фруктов или фруктового сока в день, оказался выше на 6-7 пунктов.

Также ученые провели исследование на плодовых мушках. По словам специалистов, у мушек есть 85% генов, участвующих в процессе функционирования мозга у людей. Исследователи обнаружили, что у потомства мушек, которым давали фруктовый сок, память была существенно лучше.

По материалам Prothom Alo

Изобретен тампон, синхронизирующийся со смартфоном

Ранее уже сообщалось о смартфонах на беременность, устройствах для диагностики отита, которые синхронизируются с телефоном, и специальном приложении, способном следить за правильным и своевременным приемом таблеток.

Теперь же американские ученые разработали тампон my.Flow, который снабжен специальным сенсором, способным при наполнении тампона связываться по Bluetooth со смартфоном и напоминать о необходимости сменить его. Это по-

зволяет избежать развития синдрома токсического шока. Согласно рекомендациям экспертов менять тампон необходимо каждые восемь часов или чаще.

Соединенный с тампоном датчик находится в специальной клипсе, которая прикреплена к одежде. Устройство отправляет сигнал о наполненности тампона на телефон, на который нужно установить специально разработанное приложение.

Аманда Бриф из Калифорнийского университета объясняет, что приложе-

ние, с которым будет совместим тампон my.Flow, также сможет отслеживать время начала и конца менструации и определять дни наибольшей интенсивности выделений.

Впрочем, некоторые специалисты сомневаются в необходимости использования специальных устройств для контроля наполненности тампонов, отмечая, что не так уж сложно вспомнить о тампоне и понять, что его пора поменять.

По материалам Medportal.ru

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ – СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

Макацария А.Д.¹, Солопова А.Е.¹, Гуров С.Н.², Терновой С.К.¹

¹ ФГБОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

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

Резюме

Цель исследования – оценка диагностических возможностей магнитно-резонансной томографии (МРТ) с использованием диффузионных последовательностей в анализе ответа на неоадьювантное химиотерапевтическое лечение распространенного рака яичника. **Материалы и методы.** 23 пациенткам с распространенными стадиями рака яичника была проведена МРТ органов малого таза и брюшной полости для уточнения распространенности опухолевого процесса, решения вопроса о проведении неоадьювантной химиотерапии и повторно после 1-го и 3-го курса в оценке ее эффективности. МР-исследование было выполнено на 1,5 Тл томографе, проведена оценка динамики размеров образований в соответствии с критериями RECIST 1.1, параметров измеряемого коэффициента диффузии (ИКД). **Результаты.** При сравнительной оценке показателей ИКД до и после лечения отмечается достоверное его повышение после 3-го курса неоадьювантной химиотерапии ($p=0,008$), повышение после 1-го курса в первичной опухоли и различия в ИКД до и после лечения в перитонеальных и сальниковых имплантатах менее выражено и недостоверно ($p=0,89$; $0,758$; $0,695$ соответственно). Показатели информативности в оценке размеров резидуальной опухоли и степени лечебного патоморфоза МРТ составили: чувствительность – 93,3%, специфичность – 84,6%, точность – 91,3%. **Выводы.** МРТ с использованием ДВИ показывает высокую информативность в определении ответа на неоадьювантную ПХТ при распространенном раке яичника. Достоверные различия средних показателей ИКД были получены для солидного компонента первичных опухолей, что свидетельствует об их большей чувствительности к неоадьювантному химиотерапевтическому лечению.

Ключевые слова

Рак яичников, МРТ, диффузионно-взвешенные изображения, неоадьювантная химиотерапия, оптимальная циторедукция.

Статья поступила: 24.10.2016 г.; в доработанном виде: 30.11.2016 г.; принята к печати: 22.12.2016 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

Макацария А.Д., Солопова А.Е., Гуров С.Н., Терновой С.К. Оценка эффективности неоадьювантной химиотерапии больных раком яичников – современные возможности магнитно-резонансной томографии. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2016; 4: 5-11.

EVALUATION OF NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY RESPONSE IN PATIENTS WITH OVARIAN CANCER – MODERN ABILITIES OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING

Makatsariya A.D.¹, Solopova A.E.¹, Gurov S.N.², Ternovoy S.K.¹

¹ FSBEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia

² Cancer clinical dispensary №1 Department of Health of Moscow

Summary

The purpose – to evaluate the capability of the integrated magnetic resonance imaging (MRI) with diffusion sequences in the assessment of neoadjuvant chemotherapy treatment response of ovarian cancer. *Materials and methods*. 23 patients with disseminated stages of ovarian cancer underwent pelvic and abdominal MRI to clarify the tumor spread, the issue of neoadjuvant chemotherapy (NHT) and again after 1 and 3 courses in the evaluation of its effectiveness. MR-study was performed on a superconductive 1.5 T MRI, using protocol: T2-, stir, T1-, Dynamic 3D FS, DWI with b-factors 0,1000 m/mm², with an estimate value of the apparent diffusion coefficient (ADC). The evaluation of differences in size of the entities was performed in accordance with RECIST 1.1 criteria, parameter measured: ADC. *Results*. Comparative assessment of ADC before and after treatment revealed significant increase after 3 courses of chemotherapy ($p=0.008$), improvement after 1 course in the primary tumor and differences in the ADC before and after treatment in the omental and the peritoneal implants are less pronounced and insignificant ($R=0.89$; 0.758 ; 0.695 respectively). Informativity in evaluation of residual tumor and the degree of therapeutic pathomorphosis MRI were: sensitivity 93.3%, specificity 84.6%, and accuracy 91.3%. *Conclusions*. Diffusion MRI has high informativity and reproducibility in determination of response to neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer. A significant difference in the mean ADC values was obtained for the solid component of the primary tumors, suggesting greater sensitivity to neoadjuvant chemotherapeutic treatment.

Key words

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

Received: 24.10.2016; in the revised form: 30.11.2016; accepted: 22.12.2016.

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

Makatsariya A.D., Solopova A.E., Gurov S.N., Ternovoy S.K. Evaluation of neoadjuvant chemotherapy response in patients with ovarian cancer – modern abilities of magnetic resonance imaging. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya* / Obstetrics, gynecology and reproduction. 2016; 4: 5-11 (in Russian).

Corresponding author

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

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

Введение

Злокачественные новообразования яичников (ЗНОЯ) обладают наиболее высокими показателями летальности среди злокачественных новообразований женской репродуктивной системы [2]. Связано это, в первую очередь, с поздней выявляемостью заболевания – в 60–75% диагностируется на III–IV стадии, после распространения опухолевого процесса за пределы малого таза, что является следствием отсутствия специфической клинической симптоматики, эффективных методов ранней диаг-

ностики и сложностями дифференциальной диагностики [1]. Классический алгоритм лечения при распространенных стадиях рака яичника (РЯ) включает на первом этапе хирургическое вмешательство с последующей адъювантной химиотерапией (ХТ). При этом наиболее значимым прогностическим фактором заболевания является остаточный объем опухоли после циторедукции, что у значительного количества больных является технически невозможным. Применение неoadъювантной химиотерапии направлено на снижение частоты неоптимальной циторедукции,

послеоперационных осложнений у максимального числа больных.

Отбор пациенток для неоадьювантной ХТ основывается в первую очередь на детальной визуализационной оценке резектабельности опухоли, а также соматического статуса. Методы лучевой диагностики также имеют ключевое значение, наряду с анализом концентрации опухолевых маркеров (ОМ) на этапе контроля ответа на ХТ и возможности проведения циторедуктивной операции на втором этапе лечения [3,7]. Анализ динамики размеров опухоли осуществляется согласно критериям RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) [5]. Существуют определенные сложности ранней оценки, а также анализа реакции перитонеальных и сальниковых имплантов с использованием данной системы. Кроме того, отсутствуют возможности анализа дифференцированного ответа первичной опухоли и метастатического поражения с помощью онкомаркеров (ОМ).

В настоящее время современные возможности диффузионных и перфузионных методик магнитно-резонансной томографии (МРТ) широко используются для мониторинга лечения различных видов злокачественных опухолей, однако количество исследований в оценке ответа на неоадьювантную ХТ при РЯ крайне ограничено, что в значительной степени связано с ограниченным внедрением данной методики лечения в клиническую практику.

Цель исследования – анализ диагностических возможностей МРТ с использованием диффузионных последовательностей в оценке ответа на неоадьювантное химиотерапевтическое лечение распространенного рака яичника.

Материалы и методы

Комплексное клинико-лучевое исследование в рамках оценки эффективности неоадьювантной ХТ у 27 пациенток с распространенными стадиями ЗНОЯ. Одна пациентка была исключена из исследования ввиду изменения окончательного гистологического диагноза по результатам хирургической верификации – метастатическое поражение распространенной аденокарциномой толстой кишки. Три пациентки

исключены из окончательного анализа ввиду отсутствия возможности проведения МРТ после 3-го курса терапии и/или отследить результаты хирургического лечения. Таким образом, исследуемую группу составили 23 пациентки в возрасте от 46 до 66 лет (средний возраст составил $54 \pm 5,8$ года).

Всем пациенткам, включенным в исследование, проведено неоадьювантное химиотерапевтическое лечение по схемам, рекомендованным Европейской Ассоциацией Клинической Онкологии (ESMO): три курса карбоплатин AUC 6/ (карбоплатин AUC 6+ паклитаксел 175 мг/м²) с интервалом в 21 день. Далее, вторым этапом, выполнялось циторедуктивное лечение с последующей адьювантной ХТ (в объеме трех курсов и более).

Комплексное МР-исследование с количественной оценкой параметров функциональных последовательностей (ИКД – среднее значение, минимальное значение) по разработанной методике выполняли до/после первого курса химиотерапии/после 3-го курса химиотерапии. Средняя длительность между окончанием курса ХТ и МРТ составила $4 \pm 2,8$ дней.

Как видно из таблицы 1, наибольшую долю (39%) составили пациентки с IIIB стадией в соответствии с классификацией FIGO, то есть с наличием метастазирования вне таза до 2 см и в забрюшинные лимфатические узлы. Среди пациенток с IV стадией у одной был диагностирован плевральный выпот – IVA (FIGO) и еще в одном случае – метастатическое поражение печени и паховых лимфатических узлов.

Гистологические характеристики выявленных опухолей представлены в таблице 2.

Средние значения уровня СА-125 в крови до лечения составили 2915,8 Ед/мл (35-12340 Ед/мл).

Магнитно-резонансную томографию малого таза выполняли на аппарате Vantage Atlas (Toshiba Medical System) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла в положении пациентки на спине, с прямыми ногами. На область малого таза накладывали широкий пояс толщиной 25-30 см – для фиксации передней брюшной стенки с целью снижения артефактов от движения пациентки. Перед исследованием проводили катете-

Количество больных N (%)	Стадия опухолевого процесса (TNM)	Стадия опухолевого процесса (FIGO)
6 (26,1%)	T3aN0M0	IIIA
9 (39,1%)	T3bN0M0	IIIB
4 (17,4%)	T3aN1M0	IIIC
2 (8,7%)	T3bN1M0	IIIC
2 (8,7%)	T3bN0M1	IV

Таблица 1. Распределение больных в соответствии с TNM- и FIGO – классификациями ЗНО яичников.

Примечание. FIGO – классификация, разработанная International Federation of Gynecology and Obstetrics; TNM – международная классификация стадий злокачественных новообразований.

Характеристика	Количество пациенток (% от общего N=23)
<i>Гистологические характеристики</i>	
Серозная аденокарцинома	19 (82,7%)
Муцинозная аденокарцинома	2 (8,7%)
Светлоклеточная карцинома	1 (4,3%)
Эндометриоидная карцинома	1 (4,3%)
<i>Степень дифференцировки</i>	
G1	2 (8,7%)
G2	8 (34,8%)
G3	13 (7,35%)

Таблица 2. Распределение больных раком яичника в соответствии с морфологической структурой.

ризацию вены с последующей установкой катетера и подсоединением инжектора.

Для первичной оценки анатомических соотношений органов малого таза выполняли T2-взвешенные последовательности без подавления сигнала от жира, в сагиттальной плоскости между головками бедренных костей, в аксиальной плоскости от ворот почек до лобкового симфиза, при необходимости в коронарной плоскости и с использованием подавления сигнала от жировой ткани (FS) в третьей плоскости, для оценки наличия крови/жирового компонента опухоли – T1-взвешенные изображения (В.И.). На серии изображений в сагиттальной плоскости выделяли срез с наилучшей визуализацией образования, который является основным ориентиром для определения выделения области использования функциональных последовательностей.

МР-диффузия, основанная на регистрации изменений характера броуновского движения молекул воды при различных патологических процессах, *in vivo* зависит от большого количества факторов и, в первую очередь, от наличия в области исследования макромолекул и клеточных мембран. Ограничение диффузии повышается с увеличением числа клеток (мембран) в тканях и наоборот.

Для получения диффузионо-взвешенных изображений (ДВИ) использовали сверхбыстрые одноимпульсные (single shot) эхо-планарные последовательности без подавления сигнала от свободной жидкости с парой дополнительных диффузионных градиентов (дефазировочного и рефазировочного) одинаковой амплитуды и длительности. Для повышения воспроизводимости (снижение влияния других параметров) в автоматическом режиме определяли измеряемый коэффициент диффузии (ИКД) – количественный параметр диффузии, не зависит от времен спин-спиновой и спин-решетчатой релаксации.

С помощью автоматического инжектора внутривенно болюсно вводили контрастное вещество из расчета 0,1 ммоль/кг со скоростью 2 мл/сек. (20 мл физиологического раствора) и после 10-секундной задержки выполняли постконтрастные серии с аналогичными техническими параметрами.

Динамические контрастные серии выполняли, используя последовательность Dynamic 3D FatSat (Phase encode Spider 2,0), последовательность в аксиальной плоскости – с толщиной среза 3 мм (межсрезовый интервал 0,3 мм), с высокой разрешающей способностью.

Общее время комплексного МРТ малого таза + ДВ МРТ брюшной полости составляло в среднем 31 (22-35 мин.).

Постпроцессинговая обработка полученных изображений включала построение кривых для анализа накопления контрастного препарата мягкотканым компонентом образования. Для оценки распределения контрастного препарата (КП) в исследованной области проводили анализ его накопления в зоне интереса неизменной грушевидной мышцы путем ее выделения в наиболее однородном участке с построением перфузионной кривой и оценкой максимальной амплитуды его накопления.

Для оценки количественных параметров в режиме свободной руки выделяли зону интереса в солидном компоненте образования/метастатического поражения на T2-В.И. для обеспечения наиболее эффективного исключения кистозного компонента и соответствующем пре-контрастном аксиальном T1-В.И. с последующей количественной оценкой изменения интенсивности сигнала на постконтрастных сериях, выбирая наиболее информативный срез, на котором определялся мягкотканый компонент в его максимально однородной части.

При анализе МР-изображений, полученных после лечения, выделение зоны интереса выполняли на максимально приближенных уровнях срезов относительно основных ориентиров анатомической области.

Результаты и их обсуждение

Мониторинг консервативного лечения проведен 23 пациенткам, у которых было исследовано 62 зоны интереса в злокачественных образованиях (первичных опухолях, метастатическом поражении различных локализаций). 11 зон интереса были исключены из анализа динамики на фоне лечения из-за полного регресса на МР-изображениях, выполненных после 3-го курса ХТ. Согласно RECIST 1.1 наличие частичного ответа на ХТ трактовалось при уменьшении суммы диаметров образования на 30% и более, прогресс злокачественного процесса – более 20% от исходного, стабилизация процесса также рассматривалась как отсутствие ответа на терапию. Оценка проводилась для каждой локализации отдельно для дискретного анализа ответа на ХТ в зависимости от локализации. Верификационным критерием неэффективности

проведенного химиотерапевтического лечения явилось отсутствие снижения показателя СА-125 на ½ от исходного [4].

В 82,6% (19 наблюдениях) после курса проведено циторедуктивное хирургическое лечение с гистологической верификацией результатов. Среди них в шести наблюдениях отмечена полная резорбция образований в одной/нескольких локализациях на фоне ХТ (4-я степень лечебного патоморфоза). В 16,6% (четыре наблюдения) положительного ответа на химиотерапию получено не было, верификация прогрессирования злокачественного процесса проведена на основе динамического наблюдения в течение не менее 6 мес.

После трех курсов ХТ проведена сравнительная оценка размеров выявленных образований и рестадирование опухолевого процесса в соответствии с критериями TNM РЯ (см. табл. 3, 4).

Размеры выявленных образований в зависимости от локализации (первичная опухоль, перитонеальные и сальниковые импланты) и их динамика на фоне проведения ПХТ представлены в таблице 3.

Как видно из таблиц 3, 4, в 17,4% наблюдений при контрольном исследовании МР-признаков резидуальных образований в одной/нескольких локализациях выявлено не было. В 56,5% определялось уменьшение размеров опухоли (средние размеры первичной опухоли до лечения – $7,4 \pm 3,6$ (2,5-18,6 см), после – $5,2 \pm 3,8$ (2,0-11,9 см)). В 26% наблюдений отмечено отсутствие динамики/увеличение размеров образований на фоне проводимой терапии.

Средние значения уровня СА-125 в крови до лечения составили 854,2 Ед/мл (12-5340 Ед/мл).

Были исследованы средние значения ИКД солидного компонента образований в зависимости от локализации: в первичной опухоли; перитонеальных имплантах; имплантах по большому сальнику (см. табл. 5).

Оценка полуколичественных параметров динамического внутривенного контрастирования (периода полуподъема, амплитуда накопления КП) не показала достоверных различий в зависимости от локализации, не было отмечено корреляционной связи между данными показателями и размерами мягкотканного компонента выявленных образований.

Локализация	Размеры	Размеры до лечения	Размеры после ХТ
Первичная опухоль		$7,4 \pm 3,6$ (2,5-18,6 см)	$5,2 \pm 3,8$ (2,0-11,9 см)
Перитонеальные импланты		$4,6 \pm 2,8$ (1,0-12,6 см)	$2,1 \pm 2,9$ (0,18-8,9 см)
Сальниковые импланты		$9,8 \pm 1,9$ (5,1-16,9 см)	$6,0 \pm 1,6$ (1,9-12,1 см)

Таблица 3. Размеры образований в зависимости от локализации и их динамика после неоадьювантной химиотерапии (ХТ).

Количество больных N (%)	Стадия опухолевого процесса (TNM)	Стадия опухолевого процесса (TNM)
6 (26,1%)	T3aN0M0	3 (13%) T3aN0M0 2 (8,7%) T2aN0M0 1 (4,4%) T1bN0M0
9 (39,1%)	T3bN0M0	6 (26,1%) T3bN0M0 2 (8,7%) T3aN0M0 1 (4,4%) T1bN0M0
4 (17,4%)	T3aN1M0	2 (8,7%) T3aN1M0 1 (4,4%) T3aN0M0 1 (4,4%) T2bN0M0
2 (8,7%)	T3bN1M0	1 (4,4%) T3bN1M0 1 (4,4%) T2aN0M0
2 (8,7%)	T3bN0M1	1 (4,4%) T3bN0M1 1 (4,4%) T2aN0M0

Таблица 4. Распределение больных в соответствии с TNM-классификацией рака яичников до и после неоадьювантной химиотерапии (ХТ).

Локализация	Первичная опухоль	Сальниковые импланты	Перитонеальные импланты
DWI (количество пациентов)	23	15	21
ИКД (среднее значение) ($\times 10^{-3}$ мм ² /сек.)	$1,18 \pm 0,10$	$1,09 \pm 0,06$	$0,97 \pm 0,07$

Таблица 5. Средние значения измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) у пациенток подгруппы до начала химиотерапевтического лечения.

Параметр Локализация	Отвечившие на ХТ (N=17)			Не отвечившие на ХТ (N=6)		
	ИКД ($\times 10^{-3}$ мм ² /сек.) До ХТ	ИКД ($\times 10^{-3}$ мм ² /сек.) После 1 курса ХТ	ИКД ($\times 10^{-3}$ мм ² /сек.) После 3 курсов ХТ	ИКД ($\times 10^{-3}$ мм ² /сек.) До ХТ	ИКД ($\times 10^{-3}$ мм ² /сек.) После 1 курса ХТ	ИКД ($\times 10^{-3}$ мм ² /сек.) После 3 курсов ХТ
Первичная опухоль (N=23)	1,13 $\pm$ 0,28	1,28 $\pm$ 0,29	1,35 $\pm$ 0,35	1,03 $\pm$ 0,12	1,17 $\pm$ 0,13	1,10 $\pm$ 0,24
<i>p</i>	0,751	0,528	0,017	–	–	–
Перитонеальные импланты (N=15)	0,91 $\pm$ 0,12	1,06 $\pm$ 0,14	1,12 $\pm$ 0,15	0,98 $\pm$ 0,11	1,11 $\pm$ 0,15	1,00 $\pm$ 0,21
<i>p</i>	0,934	0,784	0,640	–	–	–
Сальниковые импланты (N=21)	1,01 $\pm$ 0,08	0,91 $\pm$ 0,28	1,15 $\pm$ 0,28	1,05 $\pm$ 0,26	1,10 $\pm$ 0,10	1,02 $\pm$ 0,16
<i>p</i>	0,921	0,809	0,550	–	–	–

Таблица 6. Показатели количественной оценки МР-диффузии у пациенток подгруппы до начала химиотерапевтического лечения, после 1-го и 3-го курса химиотерапии соответственно.

p – достоверность различий показателей между группами, ответившими и не ответившими на химиотерапию (ХТ).

Показатели ИКД в первичной опухоли были максимальными, перитонеальные импланты имели минимальные показатели ИКД, при этом данные различия были достоверными (см. табл. 6).

Использование современных методик МРТ, таких как диффузионно-взвешенные последовательности, открывает широкие перспективы т.н. «функциональной» оценки структуры опухоли. Показатель ИКД позволяет произвести количественный анализ скорости диффузии в исследованной ткани, что повышает специфичность и воспроизводимость методики [3,9].

Согласно результатам проведенного исследования различия значений ИКД после первого курса неоадьювантной ХТ были достоверны для мягкотканного компонента первичной опухоли при условии анализа средних его показателей в области интереса, выполненных в режиме «свободной руки», что согласуются с данными, полученными в работах ряда исследований (Sala E., 2012; Kyriazi S., 2011) [8,9,10]. Так, в исследовании Kyriazi S., Collins D.J. и соавт. отмечено достоверное повышение значений ИКД уже после первого цикла ХТ при отсутствии достоверных изменений в группе резистентных [8].

При сравнении с результатами послеоперационного гистологического исследования, проведенного после курсов ХТ (N=19, 58 зон интереса), была изучена информативность МРТ в диагностике остаточной опухоли яичника по каждой из локализаций (зон интереса). Истинно отрицательные результаты зарегистрированы в 18,9% (11/58 зонах интереса), истинно положительные – в 72,4% (42/58 зон интереса). Ложно отрицательные результаты зарегистрированы в 5,2% (3/58 наблюдения) – в 1/58 при гистологическом исследовании отмечено наличие перитонеальной имплантации, 1/58 – наличие остаточной опухоли в левом яичнике, 1/58 – в Дугласовом пространстве. При гистологическом исследовании в вышеописанных

зонах отмечен лечебный патоморфоз 2-3-й степени. Основной причиной диагностической ошибки стало наличие выраженной пневматизации кишечника в сочетании со спаечным процессом (предыдущие оперативные вмешательства в полости малого таза, побочные эффекты ХТ).

Использованный протокол комплексного магнитно-резонансного исследования по результатам исследования обладает высокой информативностью – показатели диагностической эффективности МРТ в оценке остаточной опухоли составили: чувствительность – 93,3%, специфичность – 84,6%, точность – 91,3%, прогностическая ценность положительного результата – 95,4% и отрицательного – 78,6%.

Заключение

Согласно результатам проведенного исследования МРТ с использованием ДВИ показывает высокую информативность и воспроизводимость в определении ответа на неоадьювантную ХТ при распространенном раке яичника, анализе размеров, степени распространения резидуальной опухоли после ХТ. Методика не требует введения контрастного препарата, несущественно удлинняет исследование, что обеспечивает возможности ее широкого применения в стандартном протоколе мониторинга ХТ у пациенток РЯ.

Средние показатели измеряемого коэффициента диффузии в первичной опухоли до лечения достоверно выше, чем в перитонеальных и сальниковых имплантатах ($p=0,018$ и $p=0,021$ соответственно). При сравнительной оценке показателей ИКД до и после лечения отмечается достоверное его повышение после 3-го курса ХТ ($p=0,008$), повышение после 1-го курса в первичной опухоли, и различия в ИКД до и после лечения в перитонеальных и сальниковых имплантатах менее выражены и недостоверны ($p=0,89$; $0,758$; $0,695$ соответственно).

Литература:

1. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы. Онкогинекология. 2012; 1: 18-24.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2013 г. (заболеваемость и смертность). М. 2015; 250 с.
3. Солопова А.Е., Чашин А.А., Солопова А.Г., Макацария А.Д. Неoadьювантная терапия рака яичников. Современные возможности и критерии отбора. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 10 (2): 44-54.
4. Chudecka-Glaz A.M., Cymbaluk-Płoska A.A., Menkiszak J.L., Sompolska-Rzechuła A.M. et al. Serum HE4, CA125, YKL-40, bcl-2, cathepsin-L and prediction optimal debulking surgery, response to chemotherapy in ovarian cancer. Journal of Ovarian Research. 2014; 7: 62.

References:

1. Aksel' E.M. *Onkoginekologiya*. 2012; 1: 18-24.
2. Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. Malignancies in Russia in 2013 (morbidity and mortality) [*Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2013 g. (zabolevaemost' i smertnost' (in Russian))*]. Moscow. 2015; 250 s.
3. Solopova A.E., Chashchin A.A., Solopova A.G., Makatsariya A.D. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2016; 10 (2): 44-54.
4. Chudecka-Glaz A.M., Cymbaluk-Płoska A.A., Menkiszak J.L., Sompolska-Rzechuła A.M. et al. Serum HE4, CA125, YKL-40, bcl-2, cathepsin-L and prediction optimal debulking surgery, response to chemotherapy in ovarian cancer. *Journal of Ovarian Research*. 2014; 7: 62.

5. 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.
6. Gómez-Hidalgo N.R., Martínez-Cannon B.A., Nick A.M., Lu K.H., Sood A.K., Coleman R.L., Ramirez P.T. Predictors of optimal cytoreduction in patients with newly diagnosed advanced-stage epithelial ovarian cancer: Time to incorporate laparoscopic assessment into the standard of care. *Gynecological Oncology*. 2015; 137 (3): 553-8. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.03.049.
7. Fagö-Olsen C.L., Ottesen B., Kehlet H., Antonsen S.L. et al. Does neoadjuvant chemotherapy impair long-term survival for ovarian cancer patients? A nationwide Danish study. *Gynecologic Oncology*. 2014; 132: 292-298.

8. 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.
9. Sala E., DeSouza N., Lee S.I., Atri M., Hricak H. Gynaecological Cancer InterGroup. Ovarian cancer: the role of functional imaging as an end point in clinical trials. *Int J Gynecol Cancer*. 2010; 20 (6): 971-8. DOI:10.1111/IGC.0b013e3181e0a353.
10. Sala E., Kataoka M.Y., Priest A.N., Gill A.B., McLean M.A., Joubert I., Graves M.J., Crawford R.A., Jimenez-Linan M., Earl H.M., Hodgkin C., Griffiths J.R., Lomas D.J., Brenton J.D. Advanced ovarian cancer: multiparametric MR imaging demonstrates response- and metastasis-specific effects. *Radiology*. 2012; 263 (1): 149-59. DOI:10.1148/radiol.11110175.

5. 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.
6. Gómez-Hidalgo N.R., Martínez-Cannon B.A., Nick A.M., Lu K.H., Sood A.K., Coleman R.L., Ramirez P.T. Predictors of optimal cytoreduction in patients with newly diagnosed advanced-stage epithelial ovarian cancer: Time to incorporate laparoscopic assessment into the standard of care. *Gynecological Oncology*. 2015; 137 (3): 553-8. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.03.049.
7. Fagö-Olsen C.L., Ottesen B., Kehlet H., Antonsen S.L. et al. Does neoadjuvant chemotherapy impair long-term survival for ovarian cancer patients? A nationwide Danish study. *Gynecologic Oncology*. 2014; 132: 292-298.

8. 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.
9. Sala E., DeSouza N., Lee S.I., Atri M., Hricak H. Gynaecological Cancer InterGroup. Ovarian cancer: the role of functional imaging as an end point in clinical trials. *Int J Gynecol Cancer*. 2010; 20 (6): 971-8. DOI:10.1111/IGC.0b013e3181e0a353.
10. Sala E., Kataoka M.Y., Priest A.N., Gill A.B., McLean M.A., Joubert I., Graves M.J., Crawford R.A., Jimenez-Linan M., Earl H.M., Hodgkin C., Griffiths J.R., Lomas D.J., Brenton J.D. Advanced ovarian cancer: multiparametric MR imaging demonstrates response- and metastasis-specific effects. *Radiology*. 2012; 263 (1): 149-59. DOI:10.1148/radiol.11110175.

Сведения об авторах:

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.

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

Гуров Сергей Николаевич – к.м.н., врач-онколог высшей квалификационной категории, заведующий отделением химиотерапии ГБУЗ «Онкологический клинический диспансер №1 Департамента здравоохранения города Москвы». Адрес: ул. Бауманская 17/1. Тел: 8 (495)3613917.

Терновой Сергей Константинович – академик РАН, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119048. Тел.: +7(499)2487791. E-mail: prof_ternovoy@list.ru.

About the authors:

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

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

Gurov Sergey Nikolaevich – MD, Head of Chemotherapy Department at the Cancer clinical dispensary №1 Department of Health of Moscow. Address: ul. Baumanskaya, 17/1. Tel.: 8(495)3613917.

Ternovoy Sergey Konstantinovich – MD, academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Radiology, First Moscow State Medical Sechenov University. Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moskva, Russia, 119048. Tel.: +7(499)2487791. E-mail: prof_ternovoy@list.ru.

МЕТОДИКА КОМПЛЕКСНОГО МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В УТОЧНЯЮЩЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ОБРАЗОВАНИЙ ЯИЧНИКА

Солопова А.Е., Терновой С.К., Мухаматуллина Э.З., Макацария А.Д.

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

Резюме

Цель исследования – совершенствование методики, уточнение протокола и оценка возможностей комплексного магнитно-резонансного исследования в уточняющей диагностике опухолей яичников. **Материалы и методы.** С 2011 по 2015 г. 256 больным с 289 образованиями яичника была проведена МРТ органов малого таза и брюшной полости (по необходимости) для уточнения характера и распространенности опухолевого процесса. МРТ было выполнено на 1,5 Тл томографе. Протокол исследования включал получение T2-ВИ (в трех проекциях), STIR, T1-ВИ, DWI с b-факторами 0,1000 м/мм², с оценкой значения коэффициента диффузии, динамическое внутривенное контрастирование. Результаты МРТ сопоставлены с данными гистологического строения опухоли, полученными интраоперационно, или верификация выполнена на основании динамического наблюдения не менее 6 мес. **Результаты.** Количественная оценка параметров перфузионных изображений показала, что амплитуда накопления контрастного препарата (КП) была достоверно выше у злокачественных опухолей – 167% (115,2–212,5%), чем у доброкачественных – 61,2% (41,2–99,0%; $P < 0,001$) и пограничных опухолей – 85,7% (58,3–138,2%; $P < 0,01$); период полуподъема интенсивности сигнала (ИС) достоверно больше у доброкачественных опухолей – 35,1 сек (30,8–42,5 сек.), чем у пограничных – 27,9 сек. (23,5–29,8 сек.; $P < 0,05$), и у злокачественных – 23,1 сек. (20,5–30,9 сек.) ($P = 0,01$). Максимальный наклон кривой (%/сек) составил 1,78 (1,0–2,6); 2,86 (2,01–3,95) и 6,1 (4,19–9,46) для доброкачественных, пограничных и злокачественных опухолей, соответственно, и был достоверно выше у злокачественных инвазивных новообразований ($P < 0,01$). Пороговые значения параметров количественной оценки перфузионных кривых составляют: период полуподъема ИС – менее 29,7 сек., амплитуда накопления КП – более 116%, максимальный наклон кривой – более 4,6%. Средние значения измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) злокачественных образований были достоверно ниже соответствующих значений у доброкачественных ($1,012 \pm 0,18$ мм²/с $\times 10^{-3}$ и $1,54 \pm 0,25$ мм²/с $\times 10^{-3}$ соответственно), интервалы значений не пересекались. Пороговое значение ИКД для злокачественных опухолей яичника – менее $1,139$ мм²/с $\times 10^{-3}$. Показатели информативности при применении усовершенствованной методики МРТ составили: точность – 92,1%, чувствительность – 93,6% и специфичность – 91,2%. **Выводы.** Показатели диагностической эффективности МРТ с количественной оценкой параметров перфузионных кривых и измеряемого коэффициента диффузии составили: чувствительность – 93,6%, специфичность – 91,2%, точность – 92,1%. Оптимизация методики и стандартизация протокола комплексного МР-исследования у больных с образованиями яичника обеспечивает получение полноценной диагностической информации о природе образования, позволяет при необходимости адекватно оценить распространение злокачественного процесса в рамках первичного стадирования, а также сопоставить результаты исследования что, в свою очередь, обеспечивает осуществление эффективного мониторинга на фоне лечения.

Ключевые слова

Рак яичников, МРТ, диффузионно-взвешенные изображения, перфузионные изображения.

Статья поступила: 19.10.2016 г.; в доработанном виде: 30.11.2016 г.; принята к печати: 23.12.2016 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., Терновой С.К., Мухаматуллина Э.З., Макасария А.Д. Методика комплексного магнитно-резонансного исследования в уточняющей диагностике образований яичника. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 4: 12-20.

ADVANCED MAGNETIC RESONANCE IMAGING TECHNIQUE IN THE DIAGNOSIS OF OVARIAN LESIONS

Solopova A.E., Ternovoy S.K., Mukhamatullina E.Z., Makatsaria A.D.

FSBEI HE I.M. Sechenov First MSU MOH Russia

Summary

The aim objective: to improve the methods, protocol specification and assessment of the possibilities of the complex magnetic resonance imaging in the diagnosis of ovarian lesions. Materials and methods. From 2011 to 2015 256 patients with 289 ovarian lesions underwent pelvic and abdominal (if necessary) MRI results compared with histological data, obtained intraoperatively, or verification is made on the basis of dynamic observation for at least 6 months. Results. Quantitative estimation showed that the amplitude of the accumulation of the contrast agent was significantly higher in malignant tumors – 167% (115.2-212.5%), than benign – 61.2% (41.2-99.0%; $P<0.001$) and borderline tumors – 85.7% (58.3-138.2%; $P<0.01$); the period of 1/2 signal intensity rise significantly higher in benign tumors of 35.1 seconds (30.8 seconds and 42.5 seconds) than in the borderline – 27.9 sec (23.5 sec to 29.8 sec; $P<0.05$), and malignant – 23.1 sec (20.5 h is 30.9 sec; $P=0.01$). Maximum slope of the contrast enhancement curve (%/sec) amounted to 1.78 (1.0-2.6); 2.86 (2.01-3.95) and 6.1 (4.19-9.46) for benign, borderline and malignant tumors, respectively, and was significantly higher in malignant invasive tumors ($P<0.01$). The average values of the apparent diffusion coefficient (ADC) of malignant tumors was significantly lower than the corresponding values in benign ($1.012\pm0.18 \text{ mm}^2/\text{s}\times10^{-3}$ and $1.54\pm0.25 \text{ mm}^2/\text{s}\times10^{-3}$, respectively), the value intervals do not overlap. The threshold value of ADC for malignant ovarian tumors: less $1,139 \text{ mm}^2/\text{s}\times10^{-3}$. Advanced MRI technique accuracy was 92.1%, with sensitivity of 93.6% and specificity of 91.2%. Conclusions. Optimization of the technique and protocol standardization of complex MR studies in patients with ovarian lesions provides a complete diagnostic information about the nature, allows if necessary to adequately assess the spread of malignant tumors in primary staging.

Key words

Ovarian cancer, MRI, diffusion sequences, MR-perfusion.

Received: 19.10.2016; in the revised form: 30.11.2016; accepted: 23.12.2016.

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., Ternovoy S.K., Mukhamatullina E.Z., Makatsaria A.D. Advanced magnetic resonance imaging technique in the diagnosis of ovarian lesions. Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction. 2016; 4: 12-20 (in Russian).

Corresponding author

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

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

Введение

Образования яичников представляют собой гистологически гетерогенную группу с полиморфной визуализационной картиной. Более 80% из них – доброкачественные и возникают преимущественно у молодых женщин в возрасте от 20 до 45 лет. Злокачественные

новообразования (ЗНО) яичника составляют, по различным данным, от 2 до 3% от всех ЗНО у женщин, и это пятая по частоте причина смерти по причине злокачественных новообразований у женщин [1,2,7]. Сложности ведения пациенток ЗНО яичника связаны с поздним обращением, когда имеют место распростра-

ненные стадии с множественным метастатическим поражением, что значительно ограничивает возможности и, как следствие, эффективность лечения [5].

MPT на сегодняшний день широко применяется в качестве метода уточняющей диагностики образований яичника при наличии сложностей УЗИ-оценки и размерах образований, превышающих 7 см [3,8,9]. Однако, несмотря на активное использование метода в РФ, нет единого протокола исследования с учетом современных функциональных возможностей, позволяющего получать максимальную информацию при оптимизации времени исследования.

Цель исследования – совершенствование методики, уточнение протокола и оценка возможностей комплексного магнитно-резонансного исследования в уточняющей диагностике опухолей яичников.

Материалы и методы

С 2011 по 2015 г. комплексное диагностическое обследование проведено у 256 пациенток с 289 образованиями яичников. Возраст пациенток варьировал в пределах 18-72 лет (средний возраст – $51,5 \pm 8,5$ лет), 41,9% пациенток находились в менопаузе.

Комплексное обследование на первом этапе включало контрольное УЗИ с доплерографией, анализ онкомаркеров сыворотки крови (CA-125, вычисления индекса ROMA).

MPT органов малого таза и брюшной полости (по необходимости) – с целью уточнения структуры образования яичника, распространенности опухолевого процесса перед оперативным лечением.

Верификация результатов исследования: в 79,7% (204 пациентки) были выполнены эндоскопические или полостные оперативные вмешательства, в остальных случаях – по результатам динамического наблюдения в течение не менее 6 мес. или до полного регресса образования.

Магнитно-резонансная томография выполнялась на сверхпроводящем МР-томографе Vintage Atlas (Toshiba M.S.) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл, обладающей полем обзора – 55 см, размером туннеля – 71 см и диапазоном движения стола – 205 см. Для исследования органов малого таза использовалась гибкая 32-канальная катушка для тела (Atlas body coil).

Подготовка пациенток перед исследованием:

1. Для уменьшения перистальтики кишечника пациентка соблюдала 2 дня бесшлаковую диету, 2-3 ч голодания перед исследованием, использовали антиперистальтический препарат (гиосцина бутилбромид).
2. Пациентке было рекомендовано опорожнить мочевой пузырь за 1 ч до исследования, далее не мочиться.

Далее инструктировали в отношении правильной техники дыхания преимущественно грудной клеткой с целью снижения количества артефактов от движения передней брюшной стенки.

Исследование выполняли в положении пациентки на спине, с прямыми ногами. На область малого таза накладывали широкий пояс толщиной 25-30 см – для фиксации передней брюшной стенки с целью снижения артефактов от движения пациентки. Перед исследованием проводили катетеризацию вены с последующей установкой катетера и подсоединением инжектора.

Протокол МР-исследования был составлен таким образом, чтобы при минимальных временных затратах получать максимальную диагностическую информацию не только о распространенности первичного очага, но и о потенциальных зонах регионарного метастазирования.

1-й этап – Методика нативного исследования органов малого таза (см. табл. 1).

Последовательность, взвешенность и ось сканирования	TR	TE	FOV (см)	MTX	ST (мм)	GAP	NAQ
Сагиттальные T2 FSE 2D	5600-6500	105	28,0×28,0	245×384	4,0-5,0	2,0	1,0
Аксиальные T2 FSE 2D	6200-7100	95-110	43,0×32,0	320×384	3,0	0,5	2,0
Косоаксиальные T2 FSE 2D (перпенд. эндометриальной полости)	6200-7100	95-110	43,0×32,0	320×384	3,0	0,5	2,0
Корональные T2FSE 2D FatSat	4500-5000	160	40,0×30,0	256×384	5,0	0,5	1,0
Косокорональные T2FSE 2D (вдоль длинной оси тела матки)	4500-5000	160	40,0×30,0	256×384	3,0	0,5	1,0
Аксиальные T1 SE 2D (+FS)	625	18	40,0×37,0	288×288	6,0	1,0	1,0
DWI b=1000	720	80	35,0×51,0	128×128	3,0	1,0	5,0
Isotropic FFE 3D	12	5	37,6×37,6	256×256	3,0	1,0	1,0
Dynamic 3D FatSat (Phase encode Spider 2,0)	5,5	2,5	28,0×25,0	192×256	3	0,3	2,0

Таблица 1. Технические параметры протокола комплексного МР-исследования органов малого таза у пациенток с образованиями яичников.

Для первичной оценки анатомии органов малого таза выполняли T2-взвешенные последовательности (В.П.) без подавления сигнала от жира, в сагиттальной плоскости между головками бедренных костей, в аксиальной плоскости от ворот почек до лобкового симфиза, при необходимости в коронарной плоскости и/или с использованием подавления сигнала от жировой ткани (FS) в третьей плоскости; для оценки наличия крови/жирового компонента опухоли – T1-В.П.

Дополнительно для опухолей с высокой интенсивностью сигнала (И.С.) на T1-В.П., T1-В.П. с подавлением сигнала от жира (FatSat) – для дифференциальной диагностики жирового/муцинозного компонента, реже меланина.

На серии изображений в сагиттальной плоскости выделяли срез с наилучшей визуализацией образования (при наличии крупного образования/образования сложной структуры – зону максимальной однородности солидного компонента), который служил основным ориентиром для определения выделения области использования функциональных последовательностей.

2-й этап – Методика магнитно-резонансного диффузионного исследования органов малого таза.

МР-диффузия, основанная на регистрации изменений характера броуновского движения молекул воды при различных патологических процессах, *in vivo* зависит от большого количества факторов и в первую очередь наличия в области исследования макромолекул и клеточных мембран. Ограничение диффузии повышается с увеличением числа клеток (мембран) в тканях и наоборот. Для получения диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) использовали сверхбыстрые одноимпульсные (single shot) эхо-планарные последовательности без подавления сигнала от свободной жидкости с парой дополнительных диффузионных градиентов (дефазировочного и рефазировочного) одинаковой амплитуды и длительности [8,10].

При нулевом значении фактора взвешенности молекулы воды имели высокую интенсивность сигнала, основанную на T2-взвешенности – практически данные ДВИ являлись стандартными T2-В.И. Высокое значение b-фактора (1000 с/мм^2) приводило к полному подавлению сигнала от областей свободной диффузии и сохранению его в малоподвижных, содержащих большое количество мембран или крупномолекулярных веществ очагах.

Для повышения воспроизводимости методики (снижение влияния других параметров) в автоматическом режиме определяли измеряемый коэффициент диффузии (ИКД) – количественный параметр диффузии, который не зависит от времен спин-спиновой и спин-решетчатой релаксации (см. рис. 1).

3-й этап – Методика внутривенного динамического контрастирования.

Для динамического внутривенного контрастирования использовали Dynamic 3D FatSat (Phase encode Spider 2,0), последовательность в аксиальной плоскости с толщиной среза 3 мм (межсрезовой интервал 0,3 мм), с высокой разрешающей способностью до введения контрастного препарата. С помощью автоматического инжектора внутривенно, болюсно вводили контрастное вещество из расчета $0,1 \text{ ммоль/кг}$ со скоростью 2 мл/сек. (20 мл физиологического раствора) и выполняли постконтрастные серии с аналогичными техническими параметрами.

Общее время комплексного МРТ малого таза + ДВ МРТ брюшной полости составляло в среднем 31 (22-35 мин.).

4-й этап – Постпроцессинговая обработка полученных изображений, включавшая построение кривых для анализа накопления контрастного препарата мягкотканым компонентом образования.

Для оценки распределения контрастного препарата (КП) в исследованной области проводили анализ его накопления в зоне интереса неизменной грушевидной мышцы путем ее выделения в наиболее однородном участке с построением перфузионной кривой и оценкой максимальной амплитуды его накопления.

Для оценки количественных параметров в режиме «свободной руки» выделяли зону интереса в солидном компоненте образования/метастатического поражения на T2-В.И. для обеспечения наиболее эффективного исключения кистозного компонента и соответствующем преконтрастном аксиальном T1-В.И. с последующей количественной оценкой изменения интенсивности сигнала на постконтрастных сериях, выбирая наиболее информативный срез, на котором определялся мягкотканый компонент в его максимально однородной части.

Затем с использованием специализированной программы Mirian XP-female pelvis (Intrasence, Франция) оценивали изменение МР-сигнала в выбранных областях во всех сериях динамического исследования в виде кривых

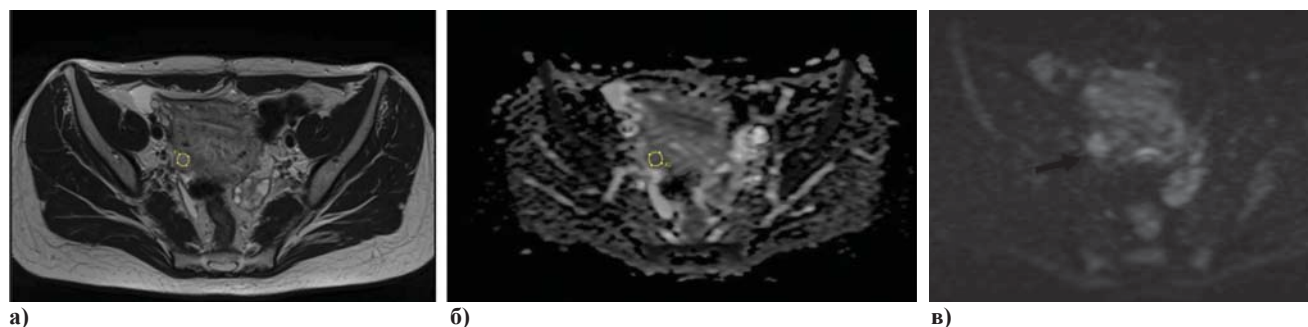


Рисунок 1. Схема анализа диффузионных изображений, использованная в исследовании.

а) аксиальное T2-В.И.; б) параметрическая ИКД-карта; в) диффузионно-взвешенные изображения ($b=1000$).

«интенсивность сигнала – время», в которых за точку отсчета принимали интенсивность сигнала от зоны интереса до введения контрастного препарата (см. рис. 2).

Критерии оценки образований яичника при нативном исследовании:

1. Размер образования (наибольший из трех линейных);
2. Односторонняя/двусторонняя локализация;
3. Отсутствие мягкотканного компонента (кистозная структура с содержанием жидкости/крови/жира);

4. Наличие солидного компонента/вегетаций/неравномерного утолщения стенок или внутренних перегородок образования;
5. Интенсивность сигнала солидного компонента на T2-взвешенных изображениях;
6. Интенсивность сигнала от солидного компонента на диффузионно-взвешенных изображениях с высоким фактором диффузии ($b=1000$ сек./мм²), значение ИКД;
7. Наличие МР-признаков инвазивного роста образования (имплантов – перитонеальных, мезен-

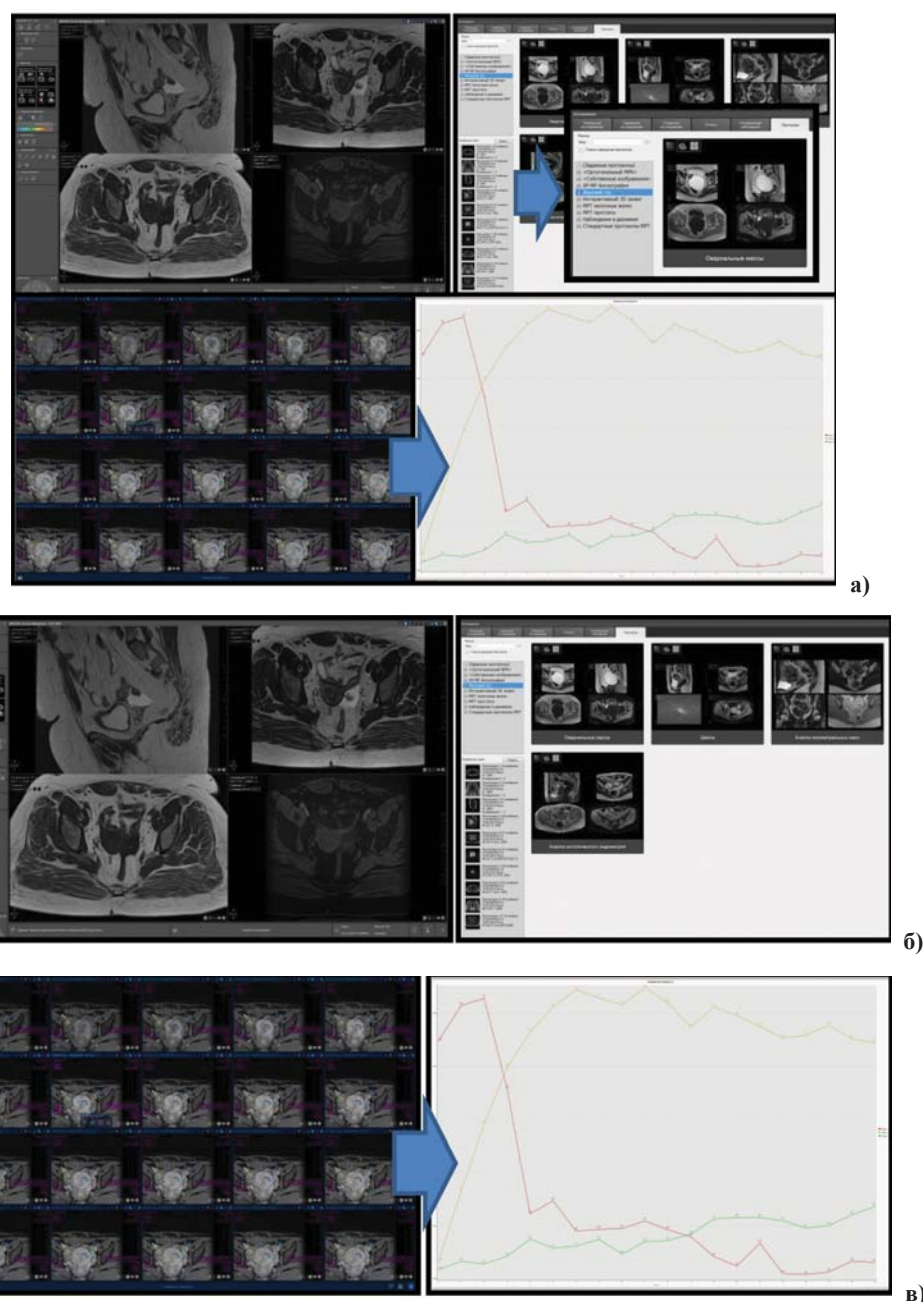


Рисунок 2. Схема анализа нативных, диффузионных и перфузионных изображений в программе Myrian XP-female pelvis (Intrasence, Франция):

а) – одномоментная оценка T2-В.И. в сагиттальной, аксиальной плоскостях, б) постконтрастные серии, в) перфузионные кривые зависимости «интенсивность сигнала – время» в различных зонах интереса (образование яичника, строма яичника, неизменный миометрий).

териальных, сальниковых; асцита; поражение лимфатических узлов из групп региональных и отдаленных).

Критерии оценки образований яичника при динамическом контрастировании – оценка характеристик кривой зависимости «интенсивность МР-сигнала – время» в зоне интереса, размеченной в наиболее однородной зоне солидного компонента в режиме «свободной руки»:

1. Амплитуда накопления контрастного препарата;
2. Максимальный наклон кривой;
3. Период полуподъема интенсивности сигнала.

Критерии МР-оценки местной распространенности в соответствии с обновленной системой FIGO (2013) в рамках стадирования злокачественных новообразований яичников (ЗНОЯ) представлены в таблице 2.

Результаты

Структура выявленных патологий: истинные опухоли яичника – 71%, эндометриомы – 16%, кисты – 11%, тубовариальные абсцессы – 2% (см. рис. 1).

Среди истинных опухолей по гистологическому типу наибольшую группу составили серозные эпителиальные опухоли (51%), муцинозные эпителиальные опухоли (26%), эндометриоидные (2%), дермоидные кисты (6%), светлоклеточные карциномы (2%), гранулезоклеточные опухоли (6%), фибромы (4%), опухоли Бреннера (1%), метастатические опухоли (3%).

Распределение выявленных опухолей по степени злокачественности: доброкачественные – 49%, пограничные – 12% (встречались только в группе эпителиальных опухолей), злокачественные – 39%. При стадировании пограничных опухолей яичника, согласно FIGO, 66% были классифицированы как IA стадия, 34% – IC. Среди злокачественных опухолей: 7,3% – IA, 17% – IIA, 12,2% – IIB, 17% – IIC, 21,9% – IIIB, 14,6% – IIIC, 9,7% – IV.

Среди обследованных средний возраст пациенток с эндометриомами был существенно ниже в сравнении с пациентами других групп ($38,2 \pm 10,4$). Средний возраст больных доброкачественными опухолями яичника – $36,1 \pm 15,9$, злокачественными новообразованиями – $55,9 \pm 16,1$.

I стадия	Опухоль ограничена тканью яичника
IA	Опухоль ограничена одним из яичников/стенкой маточной трубы, отсутствует асцит, содержащий злокачественные клетки. Опухоль не прорастает в капсулу яичника
IB	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	Опухоль ограничена одним или двумя яичниками/маточными трубами в сочетании с одним из следующих признаков:
IC1	Повреждение капсулы опухоли во время операции – только интраоперационно
IC2	Прорастание опухолью капсулы или распространение опухоли на поверхности яичника/маточной трубы
IC3	Обнаружение злокачественных клеток в асцитической жидкости/перитонеальных смывах – только интраоперационно
II стадия	Опухоль поражает один или оба яичника/маточные трубы или первичный рак брюшины, с распространением по брюшине, ограниченным полостью таза
IIA	Распространение опухоли и/или имплантаты на матке и/или маточных трубах и/или яичниках
IIB	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	Метастазы только в забрюшинные лимфатические узлы
IIIA1i	Метастазы в лимфатических узлах размерами до 10 мм
IIIA1ii	Метастазы в лимфатических узлах размерами более 10 мм
IIIA2	Микроскопически установленное поражение брюшины за пределами таза (только интраоперационно) с/без метастазов в забрюшинные лимфатические узлы
IIIB	Макроскопически видимый метастаз вне таза до 2 см с/без метастазов в забрюшинные лимфатические узлы
IIIC	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	Плевральный выпот со злокачественными клетками
IVB	Метастазы в паренхиматозные и другие органы брюшной полости, а также паховые лимфатические узлы и лимфатические узлы за пределами брюшной полости

Таблица 2. Критерии МР-оценки местной распространенности в соответствии с обновленной системой FIGO (2013) в рамках стадирования злокачественных новообразований яичников.

Средние значения уровня СА-125 были достоверно ниже в группе больных с кистами яичника ($36,8 \pm 25,8$). У пациенток с эндометриомами уровень СА-125 был выше, чем в группе с доброкачественными опухолями яичника ($78,5 \pm 51,4$ и $42,8 \pm 28,1$). Уровень СА-125 в группе больных злокачественными новообразованиями был достоверно выше, чем у пациенток других групп – $315,4 \pm 118,4$.

Дифференциальная диагностика опухолей яичника

Количественная оценка параметров перфузионных изображений показала, что амплитуда накопления контрастного препарата была достоверно выше у злокачественных опухолей – 167% ($115,2-212,5\%$), чем у доброкачественных – 61,2% ($41,2-99,0\%$; $P < 0,001$) и пограничных опухолей – 85,7% ($58,3-138,2\%$; $P < 0,01$); период полуподъема интенсивности сигнала достоверно больше у доброкачественных опухолей – 35,1 сек. ($30,8-42,5$ сек.), чем у пограничных – 27,9 сек. ($23,5-29,8$ сек.; $P < 0,05$), и у злокачественных – 23,1 сек. ($20,5-30,9$ сек.; $P = 0,01$). Максимальный наклон кривой (%/сек.) составил 1,78 ($1,0-2,6$); 2,86 ($2,01-3,95$) и 6,1 ($4,19-9,46$) для

доброкачественных, пограничных и злокачественных опухолей, соответственно, и был достоверно выше у злокачественных инвазивных новообразований ($P < 0,01$).

Пороговые значения параметров количественной оценки перфузионных кривых составляют: период полуподъема ИС – менее 29,7 сек., амплитуда накопления КП – более 116%, максимальный наклон кривой – более 4,6%.

Средние значения ИКД злокачественных образований были достоверно ниже соответствующих значений у доброкачественных ($1,012 \pm 0,18$ мм²/сек $\times 10^{-3}$ и $1,54 \pm 0,25$ мм²/сек $\times 10^{-3}$ соответственно), интервалы значений не пересекались. Пороговое значение ИКД для злокачественных опухолей яичника – менее $1,139$ мм²/сек $\times 10^{-3}$.

Использование МРТ с количественной оценкой параметров перфузионных кривых и измеряемого коэффициента диффузии позволяет с высокой точностью дифференцировать доброкачественные и злокачественные опухоли яичников (чувствительность – 93,6%, специфичность – 91,2%, точность – 92,1%).

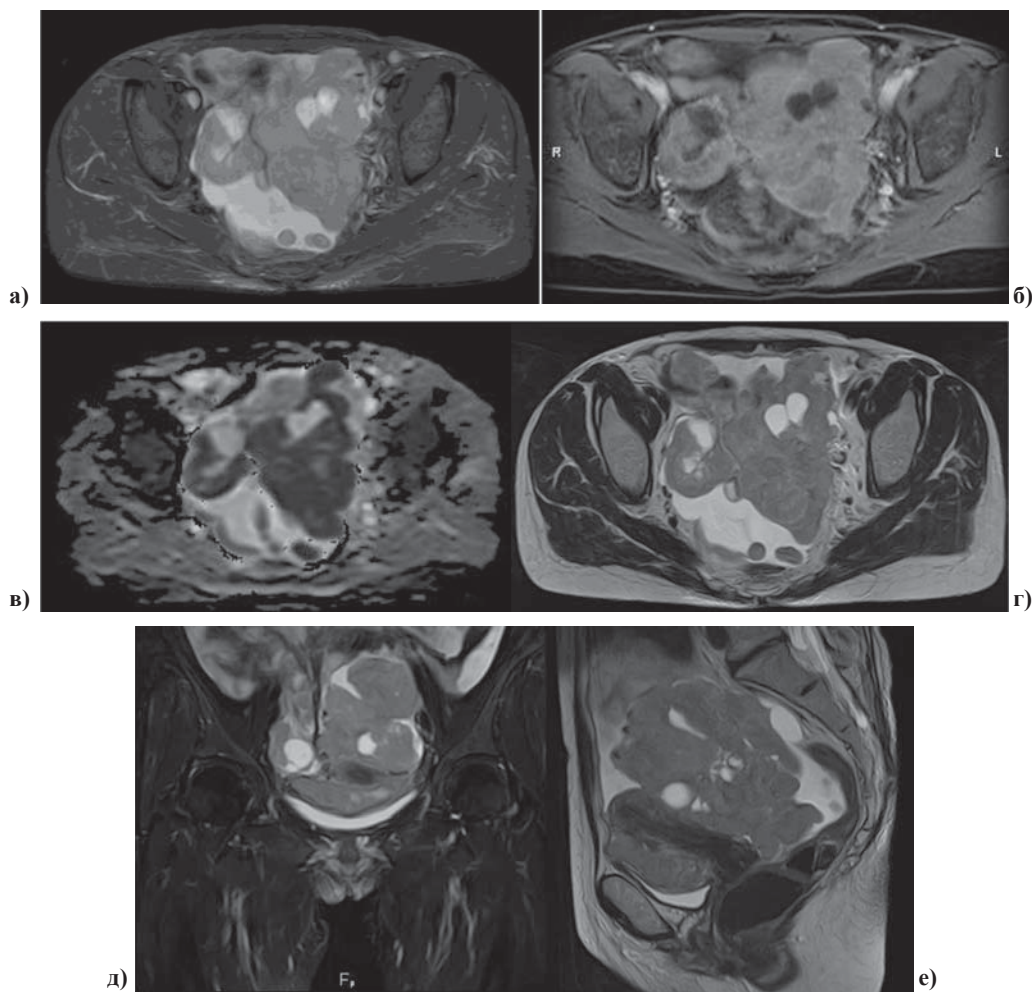


Рисунок 3. МРТ малого таза.

Мультипараметрическая оценка образования у пациентки X., 56 лет, с распространенной стадией рака яичника (IV FIGO): а) T2-В.И. в аксиальной плоскости FS; б) перфузионное изображение; в) параметрическая диффузионная карта; г) T2-В.И. в аксиальной плоскости; д) T2-В.И. FS в коронарной плоскости; е) T2-В.И. в сагиттальной плоскости.

Обсуждение

На ранних стадиях рак яичников протекает бессимптомно или вызывает появление лишь минимальной симптоматики, которая зачастую игнорируется пациентами. 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) [5,7].

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 СА-125 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 СА-125 повышается у 85% пациенток. Изменение уровня маркера СА-125 не является патогномоничным признаком 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) [4,5].

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) [4].

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 [12]. Кроме того, использование маркера HE4 оказалось оправданным в дифференциальной диагностике эпителиального рака и метастатического поражения яичников [7].

УЗИ является визуализационным методом выбора на первом этапе диагностики 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 существенно ниже и весьма вариабельна – от 39 до 89%, что, в первую очередь, обусловлено высокой операторозависимостью исследования [1,3,6,9].

У 20-30% 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 [9].

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%. В ткани опухоли яичника обнаруживается значительная перестройка архитектоники сосудов микроциркуляторного русла, что проявляется в значительном преобладании вновь образованных, неполноценных сосудов с нарушенным перicyтарным покровом и гиперэкспрессией клетками эндотелия рецепторов к сосудистому эндотелиальному фактору роста (VEGF). Выявление участков ткани с аномальным кровотоком возможно благодаря методике МРТ-перфузии. Так, динамическое контрастирование позволяет повысить чувствительность исследования до 92-100% с одновременным повышением специфичности до 94-99%, что определяет его использование как метода выбора уточняющей диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей яичников [9,10]. 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 [8,10].

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 позволяет проводить неинвазивную предоперационную диагностику даже у пациенток с нарушенной функцией почек и аллергией на контрастные препараты [1,8,10].

Заключение

Показатели диагностической эффективности МРТ с количественной оценкой параметров перфузионных кривых и измеряемого коэффициента диффузии составили: чувствительность – 93,6%, специфичность – 91,2%, точность – 92,1%. Оптимизация методики и стандартизация протокола комплексного МР-исследования у пациенток с образованиями яичника обеспечивает получение полноценной диагностической информации о природе образования, позволяет при необходимости адекватно оценить распространение злокачественного процесса в рамках первичного стадирования, а также сопоставить результаты исследования что, в свою очередь, обеспечивает осуществление эффективного мониторинга на фоне лечения.

Литература:

1. Бахтиозин Р.Ф., Сафиуллин Р.Р. Диффузионно-взвешенное исследование всего тела в диагностике и лечебном мониторинге злокачественных новообразований. *REJR*. 2011; 1(2): 13-18.
2. Солопова А.Е., Чашин А.А., Солопова А.Г., Макацария А.Д. Эпителиальный рак яичников. Клиническая лекция. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2016; 10 (3): 52-64.
3. Forstner R., Thomassin-Naggara I., Cunha T.M. et al. ESUR recommendations for MR imaging of the sonographically indeterminate adnexal mass: an update. *Eur Radiol*. 2016 Oct 21PubMed PMID: 27770228.
4. 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. *Japanese women Tumor Biol*. 2015; 36: 1045-1053.
5. 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.
 6. Medeiros L.R. Accuracy of Ultrasonography With Color Doppler in Ovarian Tumor. A Systematic Quantitative Review *International Journal of Gynecological Cancer*. February 2009; 19 (2): 230-236.
 7. 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.
8. Sala E., Kataoka M.Y., Priest A.N., Gill A.B., McLean M.A., Joubert I., Graves M.J., Crawford R.A., Jimenez-Linan M., Earl H.M., Hodgkin C., Griffiths J.R., Lomas D.J., Brenton J.D. Advanced ovarian cancer: multiparametric MR imaging demonstrates response- and metastasis-specific effects. *Radiology*. 2012; 263 (1): 149-59. DOI:10.1148/radiol.11110175.
 9. Spencer J.A. ESUR guidelines for MR imaging of the sonographically indeterminate adnexal mass: an algorithmic approach. *EurRadiol*. 2010; 20: 25-35.
 10. 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 p.

References:

1. Bakhtiozin R., Safiullin R. Whole-body diffusion-weighted imaging in diagnosis and monitoring of malignant neoplasm treatment. *REJR*. 2011; 1(2): 13-18.
2. Solopova A.E., Chashchin A.A., Solopova A.G., Makatsariya A.D. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2016; 10 (3): 52-64.
3. Forstner R., Thomassin-Naggara I., Cunha T.M. et al. ESUR recommendations for MR imaging of the sonographically indeterminate adnexal mass: an update. *Eur Radiol*. 2016 Oct 21PubMed PMID: 27770228.
4. Fujiwara H., Suzuki M. et al. Evaluation of human epididymis protein 4 (HE4) and Risk

- as diagnostic tools of type I and type II epithelial ovarian cancer. *Japanese women Tumor Biol*. 2015; 36: 1045-1053.
5. 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.
 6. Medeiros L.R. Accuracy of Ultrasonography With Color Doppler in Ovarian Tumor. A Systematic Quantitative Review *International Journal of Gynecological Cancer*. February 2009; 19 (2): 230-236.
 7. 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*. 2015; Version 2.

8. Sala E., Kataoka M.Y., Priest A.N., Gill A.B., McLean M.A., Joubert I., Graves M.J., Crawford R.A., Jimenez-Linan M., Earl H.M., Hodgkin C., Griffiths J.R., Lomas D.J., Brenton J.D. Advanced ovarian cancer: multiparametric MR imaging demonstrates response- and metastasis-specific effects. *Radiology*. 2012; 263 (1): 149-59. DOI:10.1148/radiol.11110175.
9. Spencer J.A. ESUR guidelines for MR imaging of the sonographically indeterminate adnexal mass: an algorithmic approach. *EurRadiol*. 2010; 20: 25-35.
10. 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 p.

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.

Терновой Сергей Константинович – академик РАН, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119048. Тел.: +7(499)2487791. E-mail: prof_ternovoy@list.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.

Мухаматуллина Эльвира Зилауровна – врач-рентгенолог отделения компьютерной томографии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119991. E-mail: elzilaur33@gmail.com.

About the authors:

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

Ternovoy Sergey Konstantinovich – MD, academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Radiology, First Moscow State Medical Sechenov University. Address: ul. Trubetskaya, 8-2, Moscow, Russia, 119048. Tel.: +7(499)2487791. E-mail: prof_ternovoy@list.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, Moscow, Russia, 119048. Tel.: +7(495)7885840. E-mail: gemostasis@mail.ru.

Mukhamatullina Elvira Zilaurovna – MD, radiologist at the department of computed tomography of the First Moscow Medical Sechenov University. Address: ul. Trubetskaya, 8-2, Moscow, Russia, 119991. E-mail: elzilaur33@gmail.com.

ТРОМБОФИЛИЯ КАК ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ФАКТОР НАРУШЕНИЙ В СИСТЕМЕ «ЖЕНЩИНА – ПЛОД – НОВОРОЖДЕННЫЙ»

Ильина А.Я.¹, Шумилов П.В.¹, Мищенко А.Л.³, Баринова А.С.¹,
Кокая И.Ю.², Кашин В.Н.², Побединская О.С.³, Соловьева И.В.²,
Харламова Т.С.², Буданцев А.В.², Ахалова Е.А.¹

¹ ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

² ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ – филиал»

³ ФГБОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

Резюме

Цель – оценка состояния здоровья женщин с антифосфолипидным синдромом (АФС) и наследственной тромбофилией (НТ) и состояния здоровья их новорожденных детей. **Материалы и методы.** Клинически и лабораторно-инструментально обследованы 92 женщины с тромбофилией (коагулограмма, исследование генетики гемостаза методом ПЦР, УЗИ плода в I, II, III триместре беременности, доплерометрическое исследование кровотока в артериях пуповины, кардиотокография) и их 92 новорожденных ребенка (нейросонография, исследование глазного дна, УЗИ органов брюшной полости и почек, УЗИ тазобедренных суставов). **Результаты.** Соматический анамнез у женщин с АФС был чаще отягощен синдромом вегетативной дистонии (82,61%), а у женщин с НТ – пролапсом митрального клапана (30,43%) и миопией (28,26%). У всех женщин с тромбофилией особенностью акушерско-гинекологического анамнеза были в достаточно высоком проценте случаев фето-плацентарная недостаточность (60,87% у женщин с АФС и 67,39% у женщин с НТ), угроза прерывания беременности (50,00% у женщин с АФС и 65,22% у женщин с НТ) и эрозия шейки матки (23,91% у женщин с АФС и 45,65% у женщин с НТ). У детей, родившихся у женщин с АФС наиболее часто диагностировались гипоксически-ишемическое поражение ЦНС (78,26%), конъюгационная желтуха (56,52%) и морфо-функциональная незрелость (45,65%), а у детей, родившихся у женщин с НТ – гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы (65,96%), задержка внутриутробного развития (34,04%). **Заключение.** Достаточно высокий процент заболеваний у женщин с тромбофилией и у их новорожденных детей требует дальнейшей разработки алгоритма лечения в системе «женщина – плод – новорожденный» с целью снижения заболеваемости и улучшения социальной адаптации родившихся детей в дальнейшем.

Ключевые слова

Тромбофилия, антифосфолипидный синдром, полиморфизм генов, волчаночные антитела, новорожденные дети.

Статья поступила: 30.11.2016 г.; **в доработанном виде:** 09.12.2016 г.; **принята к печати:** 23.12.2016 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

Ильина А.Я., Шумилов П.В., Мищенко А.Л., Барина А.С., Кокая И.Ю., Кашин В.Н., Побединская О.С., Соловьева И.В., Харламова Т.С., Буданцев А.В., Ахалова Е.А. Тромбофилия как этиопатогенетический фактор нарушений в системе «женщина – плод – новорожденный». Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 4: 21-29.

THROMBOPHILIA AS A FACTOR OF ETHIOLOGY AND PATHOGENESIS OF DISORDERS IN THE SYSTEM “WOMAN – FETUS – NEWBORN”

Il'ina A.Ya.¹, Shumilov P.V.¹, Mishchenko A.L.³, Barinova A.S.¹, Kokaya I.Yu.², Kashin V.N.², Pobedinskaya O.S.³, Solov'eva I.V.², Kharlamova T.S.², Budancev A.V.², Akhalova E.A.¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

² City Clinical Hospital №52 of the Department of Health of Moscow – branch

³ First Moscow State Medical Sechenov University of the Ministry of Health Russian Federation

Summary

Objective: the assessment of a condition of health of women with antiphospholipid syndrome (APS) and hereditary thrombophilia (HT) and a condition of health their newborn children. **Materials and Methods.** We examine clinically and by laboratorial and special exams (coagulogram, polymerase chain reaction diagnostics of genetics of hemostasis, ultrasonography of fetus at I, II, III trimester of pregnancy, doppler ultrasonography of blood flow in umbilical arteries, cardiotocography) 92 women with thrombophilia and their 92 newborn children (neurosonography, fundoscopy, abdominal ultrasound, nephrosonography, ultrasonography of hip joint). **Results.** The somatic anamnesis was more often burdened by vegetative dystonia syndrome (82.61%) at women with APS and by prolapse of the mitral valve (30.43%) and myopia (28.26%) at women with HT. In high percentage of cases fetoplacental insufficiency (60.78% at women with APS and 67.39% at women with HT), threatened miscarriage (50.00% at women with APS and 65.22% at women with HT) and cervical erosion (23.91% at women with APS and 45.65% at women with HT) was peculiarity of obstetric and gynecology anamnesis at all women with thrombophilia. Hypoxic-ischemic encephalopathy (78.26%), conjugation jaundice (56.52%) and morphofunctional immaturity (45.65%) was diagnosed more often at children who was born to the women with APS and hypoxic-ischemic encephalopathy (65.96%) and intrauterine growth restriction (34.04%) was diagnosed at children who was born to the women with HT. **Conclusion.** Rather high percentage of diseases at women with thrombophilia and at their newborn children claim further development the therapy algorithm in the system “woman – fetus – newborn” with the case of decrease of the morbidity and improvement of social adaptation of newborn children in the future.

Key words

Thrombophilia, antiphospholipid syndrome, gene polymorphism, lupus antibodies, newborns.

Received: 30.11.2016; **in the revised form:** 09.12.2016; **accepted:** 23.12.2016.

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

Il'ina A.Ya., Shumilov P.V., Mishchenko A.L., Barinova A.S., Kokaya I.Yu., Kashin V.N., Pobedinskaya O.S., Solov'eva I.V., Kharlamova T.S., Budancev A.V., Akhalova E.A. Thrombophilia as a factor of etiology and pathogenesis of disorders in the system “woman – fetus – newborn”. Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction. 2016; 4: 21-29 (in Russian).

Corresponding author

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

E-mail: alldoctor@mail.ru (Il'ina A.Ya.).

Введение

В настоящее время в перинатологии на первый план все более отчетливо выходят проблемы, связанные с изменениями метаболизма и гомеостаза, обусловленные нарушениями в системе «женщина – плод – новорожденный». Известно, что условия развития и состояние здоровья плода, а также состояние здоровья

родившихся детей определяется состоянием здоровья матерей [4,5]. При этом, по данным Федеральной службы государственной статистики РФ, в 2015 г. показатель материнской смертности по сравнению с 2005 г. снизился в 2,5 раза, составив 10,1 на 100000 родившихся живыми, а по сравнению с 2010 и 2011 гг. – в 1,5 раза [10]. И если структуру материнской смер-

тности у каждой четвертой составили не прямые причины акушерской смерти, которые, как известно, включают заболевания органов кровообращения, органов дыхания, пищеварения и другие экстрагенитальные заболевания, то у каждой второй ведущее место в структуре материнской смерти занимали нарушения гемостаза. Необходимо отметить, что среди заболеваний, осложнивших роды у женщин в РФ, наиболее часто диагностируется анемия – 36%, у каждой четвертой женщины – гестоз и практически в равном процентном соотношении – болезни мочеполовой системы и системы кровообращения, и у 14% – констатированы нарушения родовой деятельности [10]. В то же время, по данным различных авторов, за последние годы половина венозных тромбозов у женщин связана с беременностью, а среди осложнений гестационного процесса у каждой пятой диагностируются невынашивание беременности и самопроизвольные выкидыши. При этом констатируется 185000 нерожденных желанных детей. Также необходимо отметить, что в структуре невынашивания беременности дефекты системы гемостаза составляют 59% [1,3,7,8]. По данным профессора А.Д. Макацария, в 75-80% случаев причина акушерской патологии – наследственные и приобретенные аномалии гемостаза [1,7,8]. И важно подчеркнуть, что тромбофилия констатируется у каждой четвертой женщины в мире, при этом частота диагностики полиморфизмов гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) составляет 8-16%, генов рецепторов тромбоцитов – 15% [2,6,13]. Известно, что под тромбофилией понимают преобладание гемостаза над антигемостазом, приводящее к обильному и частому образованию тромбов и сгустков. И важно отметить, что ее приобретенные и наследственные формы клинически манифестируют именно в течение гестационного процесса и, как оказалось, не только в форме тромбозов, но и в форме типичных акушерских осложнений: невынашивания беременности, тяжелых гестозов и преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, приводящих к репродуктивным потерям, а именно – синдрому потери плода. Что касается антифосфолипидного синдрома, то на сегодняшний день это симптомокомплекс, сочетающий определенные клинические признаки и лабораторные данные, то есть наличие в циркуляции антифосфолипидных антител в сочетании с артериальными и венозными тромбозами, синдромом потери плода, иммунной тромбоцитопенией и неврологическими расстройствами. По данным профессора Г.Т. Сухих, проведение этиопатогенетической терапии в связи с эндотелиопатией у женщин с антифосфолипидным синдромом определяет показатели частоты рождения жизнеспособных детей, составляющие 90-95% у женщин, получающих терапию низкомолекулярными гепаринами, и всего 5-10% – у женщин без лечения [11].

По данным Федеральной службы государственной статистики, в 2015 г. показатель младенческой смер-

тности составил 6,5 на 1000 родившихся живыми, а показатель перинатальной смертности – 8,29 на 1000 родившихся живыми и мертвыми [10]. При этом примерно у 40-47% умерших новорожденных на аутопсии находят геморрагии и тромбозы различной локализации [6]. По данным А.Я. Ильиной, А.С. Бариновой, у детей, родившихся у женщин с наследственной тромбофилией, наиболее часто диагностировались функциональные нарушения ЖКТ (90%), гипоксически-ишемическое поражение ЦНС (59%) и морфофункциональная незрелость (50%) [12].

Таким образом, технологический прогресс в здравоохранении последнего десятилетия XX и начала XXI вв. позволил, с одной стороны, значительно увеличить удельный вес женщин с различными формами тромбофилии, способных выносить и родить детей, а с другой – данное обстоятельство потребовало детальной разработки методов коррекции различных нарушений гемостаза у этой категории женщин, а также обусловило необходимость пристального изучения условий развития плода и качества здоровья родившихся детей.

Цель исследования – оценить состояние здоровья женщин с АФС и наследственной тромбофилией и родившихся у них детей.

Материалы и методы

В родильном доме филиала городской клинической больницы № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы были обследованы 92 беременные женщины с тромбофилией и их дети раннего неонатального периода. I группу исследования составили 46 женщин с приобретенной тромбофилией – антифосфолипидный синдром (АФС) и их дети, а II группу – 46 женщин с наследственной тромбофилией (НТ) и их дети. Важно подчеркнуть, что женщины I и II групп с 7 нед. беременности и до родоразрешения находились на терапии низкомолекулярными гепаринами: надропарином кальция в дозе от 0,3 до 0,6 мл либо эноксапарином натрия в дозе от 0,3 до 0,6 мл в зависимости от уровня показателей тромбинемии.

Статическую оценку достоверности различий между исследуемыми группами проводили с помощью непараметрического критерия углового распределения Фишера. Для подсчета критерия Фишера использовали программу Microsoft Excel 2010.

Результаты и их обсуждение

Нами была изучена структура приобретенной и наследственной тромбофилии у беременных женщин, находившихся под наблюдением. И важно отметить, что I группу исследования составили женщины преимущественно с вторичным АФС (80%) (см. рис.1).

Среди женщин с наследственной тромбофилией, а это каждая вторая, преобладали женщины с сочетанием полиморфизмов генов метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) и ингибитора активатора плазминогена (PAI-I). И практически в одинаковом проценте случаев у женщин II группы были диагностированы

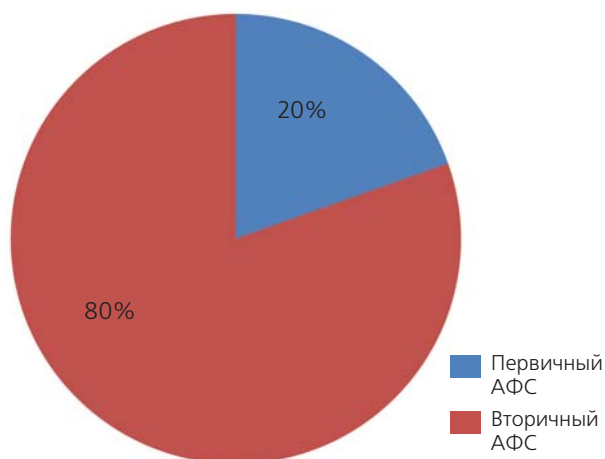


Рисунок 1. Структура антифосфолипидного синдрома (АФС) у беременных женщин I группы.

гипергомоцистеинемия (13%), полиморфизмы генов фибриногена (11%), V коагуляционного фактора (мутация Лейдена) (9%) и генов тромбоцитарных гликопротеидов (9%) (см. рис. 2).

Нами изучен соматический анамнез у женщин с тромбофилией. Среди соматических заболеваний у женщин с тромбофилиями отмечались миопия, варикозное расширение вен нижних конечностей, пролапс митрального клапана (ПМК), синдром вегетативной дистонии (СВД), анемия, хронический гастродуоденит, хронический пиелонефрит и аутоиммунный тиреоидит.

Как видно из рисунка 3, у женщин с АФС в структуре соматических заболеваний преобладали СВД (82,61%)

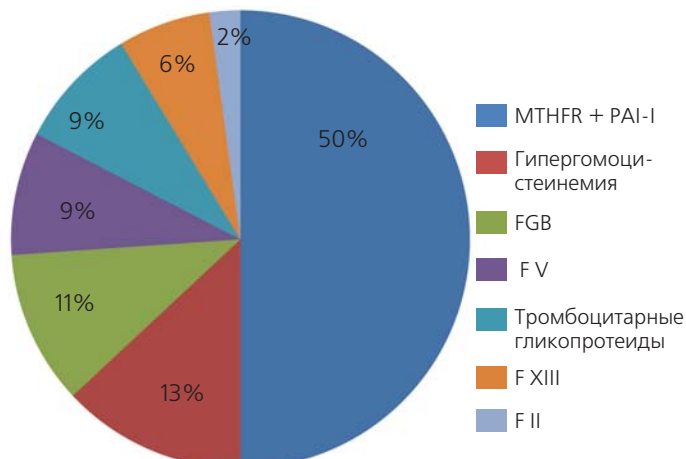


Рисунок 2. Структура наследственной тромбофилии у беременных женщин II группы.

Примечание. MTHFR+PAI-I – сочетание полиморфизмов генов метилентетрагидрофолатредуктазы и ингибитора активатора плазминогена.

и у каждой третьей – варикозное расширение вен нижних конечностей (30,43%), тогда как у каждой третьей женщины с НТ диагностировался ПМК (30,43%) и миопия (28,26%). И важно подчеркнуть, что у женщин с АФС по сравнению с женщинами с НТ достоверно чаще диагностировался СВД (82,61 и 17,39% соответственно, $p < 0,01$), а у женщин с НТ достоверно чаще по сравнению с женщинами с АФС диагностировался ПМК (30,43 и 8,70% соответственно, $p < 0,01$) и миопия (28,26 и 4,35% соответственно, $p < 0,01$).

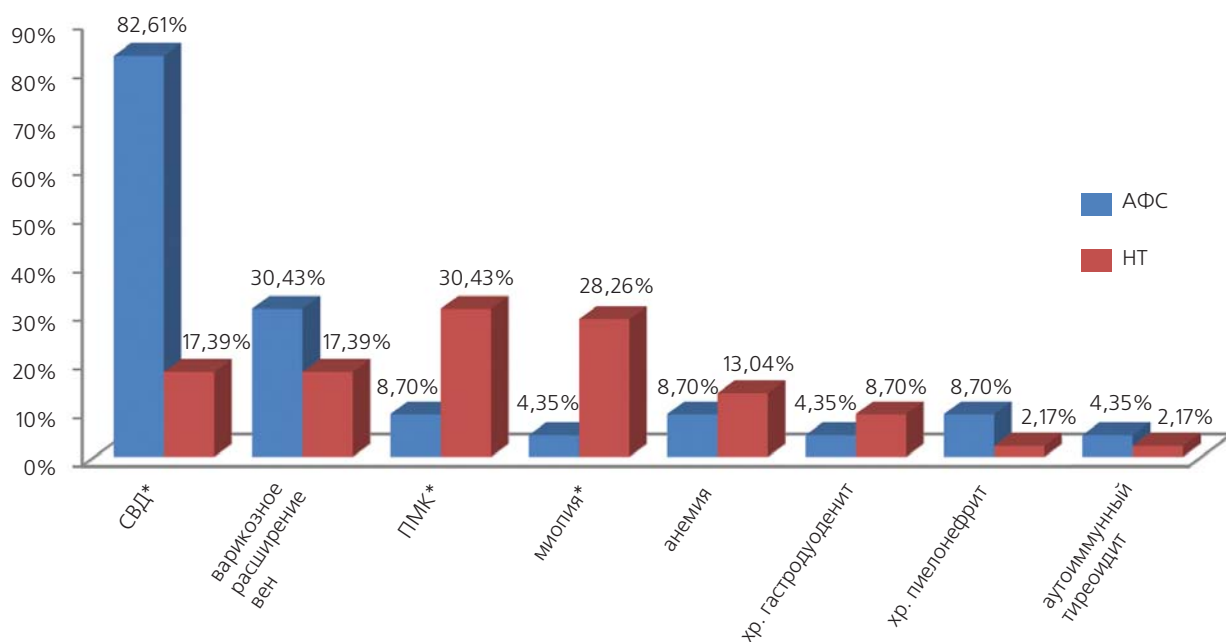


Рисунок 3. Соматические заболевания у женщин I и II групп.

Примечание. СВД – синдром вегетативной дистонии; ПМК – пролапс митрального клапана.

* Достоверность $p < 0,01$.

При изучении гинекологического анамнеза у женщин с тромбофилией нами установлено, что, во-первых, структура гинекологических заболеваний у женщин с тромбофилией представлена эрозией шейки матки, аднекситом, миомой матки, эндометриозом и бесплодием и, во-вторых, у женщин с НТ достоверно чаще по сравнению с женщинами с АФС диагностированы эрозия шейки матки (45,65 и 23,91% соответственно, $p < 0,05$), аднексит (17,39 и 6,52% соответственно, $p < 0,05$) и миома матки (13,04 и 4,35% соответственно, $p < 0,05$) (см. рис.4).

Также необходимо отметить, что только у женщин с НТ были диагностированы уреоплазмоз (13,04%), микоплазмоз и герпетическая инфекция по 6,52% соответственно (см. рис. 5).

При изучении акушерского анамнеза у женщин как с АФС, так и с НТ нами была констатирована в достаточно высоком проценте случаев фетоплацентарная недостаточность (ФПН) (60,87 и 67,39% соответственно, $p < 0,05$). Также обращает на себя внимание частота диагностики угрозы прерывания беременности как у женщин с АФС, так и у женщин с НТ (50,00 и

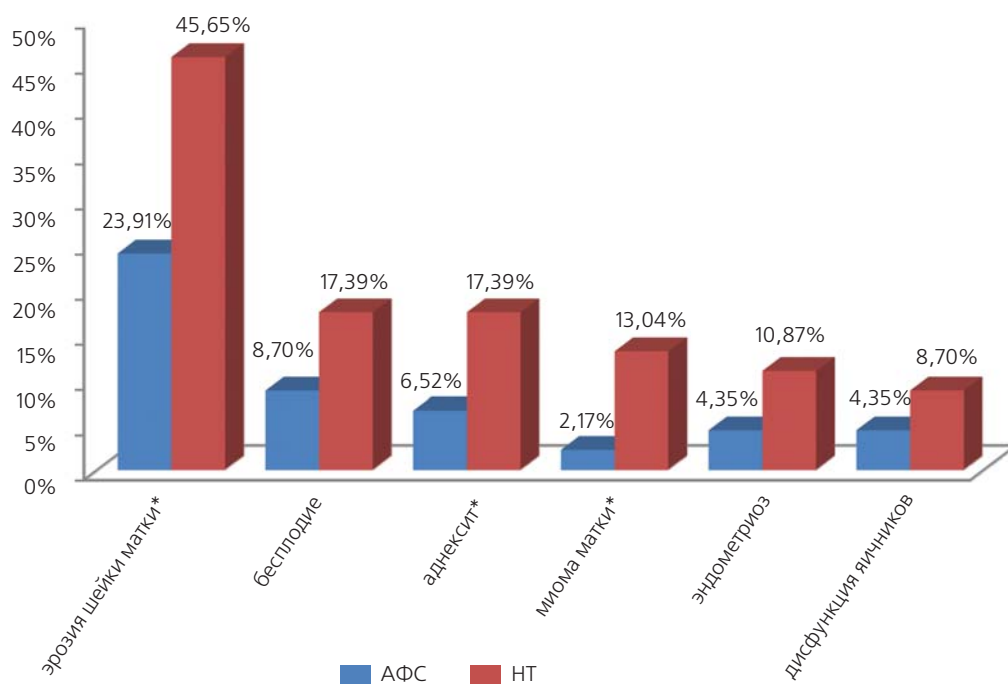


Рисунок 4. Гинекологические заболевания у женщин I и II групп.

Примечание. АФС – антифосфолипидный синдром; НТ – наследственная тромбофилия.

* Достоверность $p < 0,01$.



Рисунок 5. Частота диагностики половых инфекций у женщин I и II групп.

Примечание. АФС – антифосфолипидный синдром; НТ – наследственная тромбофилия; ЦМВ – цитомегаловирусная инфекция. Достоверность $p > 0,05$.

65,22% соответственно, $p < 0,05$), гестоза (41,30 и 30,43% соответственно, $p < 0,05$), самопроизвольных выкидышей (39,13 и 30,43% соответственно, $p < 0,05$) и токсикоза (19,57 и 23,91% соответственно, $p < 0,05$). И важно подчеркнуть, что более чем у половины женщин с АФС и НТ было проведено родоразрешение путем экстренного кесарева сечения (58,70 и 60,87% соответственно, $p > 0,05$) (см. рис. 6).

Известно, что состояние здоровья плода и новорожденного во многом определяется состоянием здоровья матери. Необходимо отметить, что достаточно отягощенный акушерский анамнез у беременных женщин с тромбофилией определяет частоту диагно-

стики внутриутробной гипоксии плода как у женщин с АФС, так и у женщин с НТ (73,91 и 65,96% соответственно, $p < 0,05$). Известно, что по данным Федеральной службы государственной статистики в РФ недоношенными родились 5,7% новорожденных детей [9,10]. Нами установлено, что по сравнению со среднестатистическими данными как у женщин с АФС, так и у женщин с НТ чаще дети рождались недоношенными (23,91 и 14,89% соответственно). По нашим данным, достоверно чаще у детей, родившихся у женщин с АФС, по сравнению с детьми, родившимися у женщин с НТ, была диагностирована интранатальная асфиксия (34,78 и 10,64% соответственно, $p < 0,01$) (см. рис. 7).

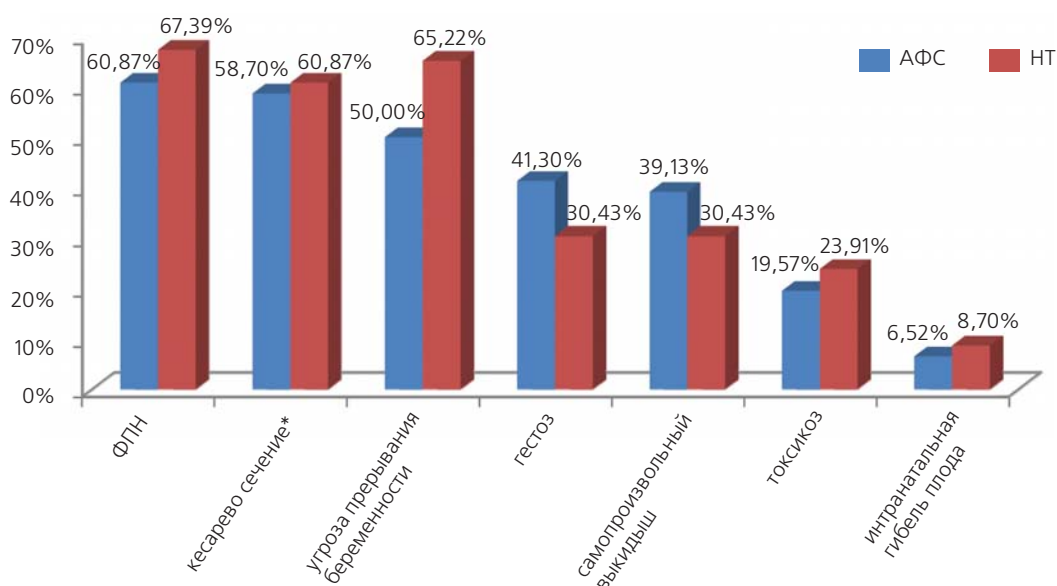


Рисунок 6. Акушерские заболевания у женщин I и II групп.

Примечание. АФС – антифосфолипидный синдром; НТ – наследственная тромбофилия; ФПН – фетоплацентарная недостаточность. * Достоверность $p > 0,05$.

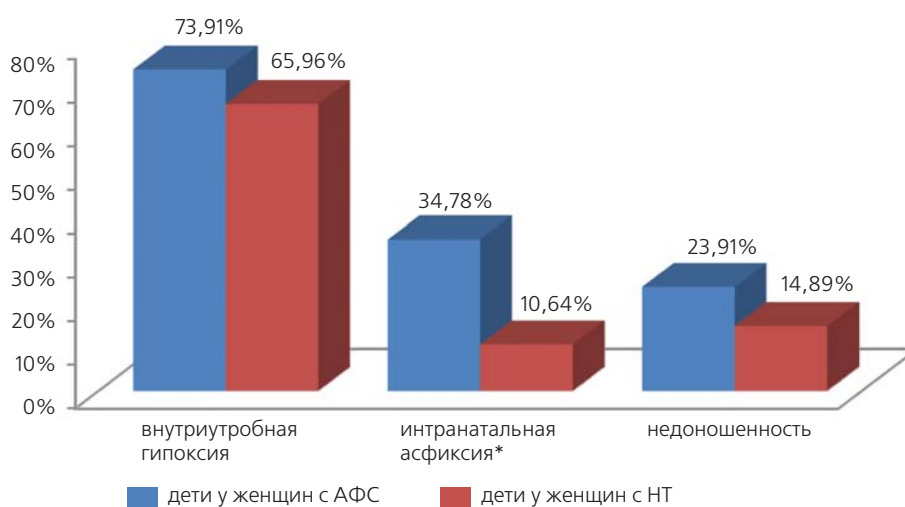


Рисунок 7. Частота диагностики внутриутробной гипоксии, интранатальной асфиксии и недоношенности у обследуемых детей I и II групп.

Примечание. АФС – антифосфолипидный синдром; НТ – наследственная тромбофилия. * Достоверность $p < 0,01$.

При оценке тяжести состояния новорожденных необходимо отметить, что более чем у половины родившихся детей I и II групп, независимо от формы тромбофилии, у матери было диагностировано состояние средней степени тяжести (52,17 и 59,57% соответственно, $p>0,05$). И важно подчеркнуть, что у каждого третьего ребенка (34,78%), родившегося у женщин с АФС, и у каждого пятого ребенка (19,15%), родившегося у женщин с НТ, состояние было расценено как тяжелое (см. рис. 8).

Также нами изучена частота диагностики заболеваний новорожденных детей I и II групп в зависимости от формы тромбофилии у матери.

Как видно из рисунка 9, среди заболеваний у обследованных нами детей наиболее часто в связи с высо-

кой частотой ФПН у беременных женщин диагностировалось гипоксически-ишемическое поражение ЦНС (ГИП ЦНС). Нами установлено, что у детей I группы, родившихся у женщин с АФС, ГИП ЦНС выявлялось в 78,26%, а у детей II группы, родившихся у женщин с НТ – в 65,96% случаев. Необходимо отметить, что чаще клиническим проявлением ГИП ЦНС у детей как I, так и II исследуемых групп был синдром угнетения ЦНС (45,65 и 36,17% соответственно). Важно подчеркнуть, что конъюгационная желтуха у детей I группы, родившихся у женщин с АФС, по сравнению с детьми II группы, родившимися у женщин с НТ, диагностировалась достоверно чаще (56,52 и 23,40% соответственно, $p<0,01$). Также у детей I группы по сравнению с детьми II группы достоверно чаще констатировалась



Рисунок 8. Тяжесть состояния новорожденных детей I и II групп.

Примечание. АФС – антифосфолипидный синдром; НТ – наследственная тромбофилия. Достоверность $p>0,05$.

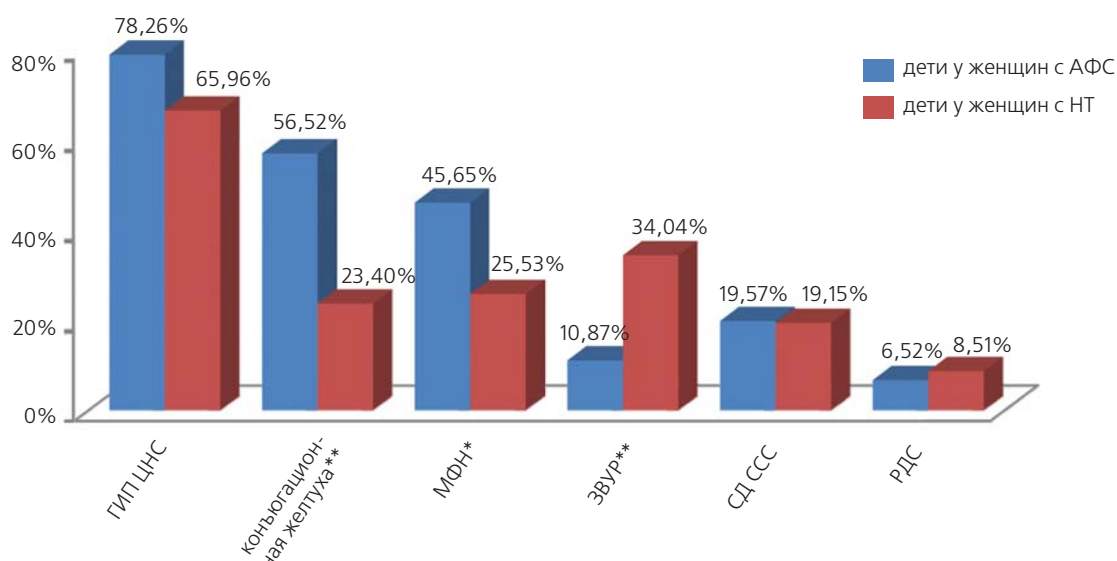


Рисунок 9. Частота диагностики заболеваний у новорожденных детей I и II групп.

Примечание. АФС – антифосфолипидный синдром; НТ – наследственная тромбофилия.

* Достоверность $p<0,05$; ** Достоверность $p<0,01$.

морфо-функциональная незрелость (МФН) (45,65 и 25,53% соответственно; $p < 0,05$). В то же время у детей II группы, родившихся у женщин с НТ, по сравнению с детьми I группы, родившимися у женщин с АФС, достоверно чаще диагностировалась задержка внутриутробного развития (ЗВУР) (34,04 и 10,87% соответственно; $p < 0,01$). Необходимо отметить, что у каждого пятого ребенка обеих групп, то есть родившегося как у женщин с АФС, так и у женщин с НТ, диагностировался синдром дезадаптации сердечно-сосудистой системы (19,57 и 19,15% соответственно, $p > 0,05$).

Таким образом, клиническими эквивалентами среди заболеваний раннего неонатального периода у детей I группы, родившихся у женщин с АФС, являются конъюгационная желтуха и МФН, а у детей II группы, родившихся у женщин с НТ, – ЗВУР на фоне высокой частоты диагностики ГИП ЦНС у детей обеих групп.

Заключение

Таким образом, структура АФС, представленная преимущественно вторичным АФС, а наследственная тромбофилия – сочетанием полиморфизмов генов

МТНFR и PAI-I, осложненный соматический анамнез синдромом вегетативной дистонии у женщин с АФС, пролапсом митрального клапана и миопией у женщин с наследственной тромбофилией, осложненный гинекологический анамнез в виде эрозии шейки матки у женщин с тромбофилией, ассоциированной уреоплазмозом, микоплазмозом и герпетической инфекцией только у женщин с НТ, осложненный акушерский анамнез как у женщин с АФС, так и у женщин с НТ в высоком проценте случаев в виде ФПН и угрозы прерывания беременности определили показатели тяжести состояния детей при рождении, обусловленные на фоне гипоксически-ишемического поражения ЦНС, конъюгационной желтухой и МФН у детей, родившихся у женщин с АФС и ЗВУР у детей, родившихся у женщин с НТ.

Данное обстоятельство, с одной стороны, требует дальнейшей разработки алгоритма ведения и родоразрешения женщин с тромбофилией, а с другой – обуславливает необходимость дальнейшего изучения как условий развития и состояния здоровья плода, так и состояния здоровья родившихся детей.

Литература:

- Акиншина С.В., Макасария А.Д., Бицадзе В.О., Андреева М.Д. Клиника, диагностика и профилактика тромбоэмболических осложнений во время беременности. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014; 4: 27-36.
- Вашукова Е.С., Глотов А.С., Бикмуллина Д.Р., Зайнулина М.С., Баранов В.С. Наследственная тромбофилия и риск развития гестоза у беременных России. *Медицинская генетика*. 2010; 11: 39-45.
- Губарь Т.К., Алексеева Л.Л., Стуров В.Г. Актуальность проблемы тромбофилии для пациенток Республики Бурятия. *Вестник Бурятского Государственного Университета*. 2015; 12: 107-109.
- Ильина А.Я. Современные проблемы состояния здоровья новорожденных раннего неонатального периода, родившихся у женщин с кардиоваскулярной патологией, АФС и нарушением антиэндоксинного иммунитета. *Дисс. ...докт. мед. наук*. М. 2004.
- Ильина А.Я., Шумилов П.В., Туркина Т.И., Кириллова Н.И., Баранова А.С., Кузин И.И., Мищенко А.Л., Кокая И.Ю., Кашин В.Н., Побединская О.С. Антифосфолипидный синдром. Состояние системы гемостаза и липидного обмена в системе «женщина-плод-новорожденный». *«Педиатрия» журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2016; 74-84.
- Ковтун О.П., Баранов Д.А., Кузнецов Н.Н., Плаксина А.Н. Тромботические и нетромботические эффекты тромбофилии: актуальные аспекты педиатрической практики (обзор литературы). *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2011; 4: 131-136.
- Макасария А.Д., Бицадзе В.О., Баймуратова С.М., Долгушина Н.В., Юдаева Л.С., Хирзоева Д.Х., Акиншина С.В. Антифосфолипидный синдром – иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии. М. 2013.
- Макасария А.Д., Червеняк Ф.А., Бицадзе В.О. Беременность высокого риска. М. 2015.
- Состояние здоровья беременных, рожениц, родильниц и новорожденных (Данные Минздрава России, расчет Росстата). Обновлено 25.11.2016. <http://www.gks.ru/>. Дата доступа: 28.11.16.
- Статистический бюллетень. Естественное движение населения Российской Федерации за 2015 год. Федеральная служба государственной статистики. М. 2016.
- Сухих Г.Т. Перинатальные центры – спасательный круг матерям и новорожденным. *Мать и Дитя*. 2015; 2: 1-3.
- Шумилов П.В., Ильина А.Я., Кокая И.Ю., Кашин В.Н., Баранова А.С., Кириллова Н.И., Чугунова Е.А., Целоева Х.И., Шифрин Ю.А. Клиническое значение наследственной тромбофилии в системе «женщина-плод-новорожденный». *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015; 60: 165.
- Шумилов П.В., Ильина А.Я., Мищенко А.Л., Кириллова Н.И., Науменко М.Г., Алещева А.С. Особенности периода ранней адаптации новорожденных от матерей с различными вариантами наследственной тромбофилии. *«Педиатрия» журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2014; 93 (1): 10-16.
- Il'ina A.Ya. Modern problems of the health of the early neonatal period, infants born to women with cardiovascular pathology, APS and violation antiendotoxin immunity. MD diss. [*Sovremennye problem sostoyaniya zdorov'ya novorozhdennykh ranego neonatal'nogo perioda, rodivshikhsya u zhenshchin s kardiovaskulyarnoi patologiei, AFS i narusheniem antiendotoksinovogo immuniteta*]. Moscow. 2004.
- Il'ina A.Ya., Shumilov P.V., Turkina T.I., Kirillova N.I., Barinova A.S., Kuzin I.I., Mishchenko A.L., Kokaya I.Yu., Kashin V.N., Pobedinskaya O.S. *«Pediatriya» zhurnalim. G.N. Speranskogo*. 2016; 74-84.
- Kovtun O.P., Baranov D.A., Kuznetsov N.N., Plaksina A.N. *Vestnik Ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki*. 2011; 4: 131-136.
- Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Baimuratova S.M., Dolgushina N.V., Yudaeva L.S., Khirzoeva D.Kh., Akin'shina S.V. *Antiphospholipid syndrome – immune*

References:

- Akin'shina S.V., Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Andreeva M.D. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktiya/ Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2014; 4: 27-36.
- Vashukova E.S., Glotov A.S., Bikmullina D.R., Zainulina M.S., Baranov V.S. *Meditsinskaya genetika*. 2010; 11: 39-45.
- Gubar' T.K., Alekseeva L.L., Sturov V.G. *Vestnik Buryatskogo Gosudarstvennogo Universiteta*. 2015; 12: 107-109.
- Il'ina A.Ya. Modern problems of the health of the early neonatal period, infants born to women with cardiovascular pathology, APS and violation antiendotoxin immunity. MD diss. [*Sovremennye problem sostoyaniya zdorov'ya novorozhdennykh ranego neonatal'nogo perioda, rodivshikhsya u zhenshchin s kardiovaskulyarnoi patologiei, AFS i narusheniem antiendotoksinovogo immuniteta*]. Moscow. 2004.
- Il'ina A.Ya., Shumilov P.V., Turkina T.I., Kirillova N.I., Barinova A.S., Kuzin I.I., Mishchenko A.L., Kokaya I.Yu., Kashin V.N., Pobedinskaya O.S. *«Pediatriya» zhurnalim. G.N. Speranskogo*. 2016; 74-84.
- Kovtun O.P., Baranov D.A., Kuznetsov N.N., Plaksina A.N. *Vestnik Ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki*. 2011; 4: 131-136.
- Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Baimuratova S.M., Dolgushina N.V., Yudaeva L.S., Khirzoeva D.Kh., Akin'shina S.V. *Antiphospholipid syndrome – immune*

- thrombophilia in obstetrics and gynecology [Antifosfolipidnyi sindrom – immunnaya trombofiliya v akusherstve i ginekologii (in Russian)]. Moscow. 2013.
8. Makatsariya A.D., Chervenak F.A., Bitsadze V.O. High Risk Pregnancy [Beremennost' vysokoriska (in Russian)]. Moscow. 2015.
 9. Sostojanie zdorov'ja beremennyh, rozhenic, rodil'nic i novorozhdennyh (Dannye Minzdrava Rossii, raschet Rosstat), Obnovleno 25.11.2016. <http://www.gks.ru/>. Accessed: 28.11.16.
 10. Statistical Bulletin. The natural movement of the population of the Russian Federation for 2015. Federal State Statistics Service [Statisticheskii byulleten'. Estestvennoe dvizhenie naseleniya Rossiiskoi Federatsii za 2015 god. Federal'naya sluzhba gosudarstvennoi statistiki (in Russian)]. Moscow. 2016.
 11. Sukhikh G.T. *Mat' i Ditya*. 2015; 2: 1-3.
 12. Shumilov P.V., Il'ina A. Ya., Kokaya I.Yu., Kashin V.N., Barinova A.S., Kirillova N.I., Chugunova E.A., Tseloeva Kh.I., Shifrin Yu.A. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2015; 60: 165.
 13. Shumilov P.V., Il'ina A. Ya., Mishchenko A.L., Kirillova N.I., Naumenko M.G., Aleshcheva A.S. «Pediatriya» zhurnalim. G.N. Speranskogo. 2014; 93 (1): 10-16.

Сведения об авторах:

Ильина Алла Яковлевна – д.м.н., проф. каф. госпитальной педиатрии им. акад. В.А. Таболина ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. E-mail: alldoctor@mail.ru

Шумилов Петр Валентинович – д.м.н., зав. каф. госпитальной педиатрии им. акад. В.А. Таболина ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. E-mail: peter_shumilov@mail.ru

Мищенко Александр Леонидович – д.м.н., ведущий научный сотрудник НИО НИЦ Клиническая гемостазиология Первого МГМУ имени И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119048. E-mail: amink@mail.ru.

Баринова Анастасия Сергеевна – интерн каф. госпитальной педиатрии им. акад. В.А. Таболина ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. E-mail: abarserg@gmail.com.

Кокая Инга Юрьевна – к.м.н. Зам. главного врача по медицинской части ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ – филиал», врач акушер-гинеколог высшей квалификационной категории. Адрес: ул. Сосновая, д. 11, Москва, Россия, 123182. E-mail: i.kokaya@mail.ru.

Кашин Валерий Николаевич – к.м.н., зав. I акушерским физиологическим отделением ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ – филиал», врач акушер-гинеколог высшей квалификационной категории. Адрес: ул. Сосновая, д. 11, Москва, Россия, 123182. E-mail: valericus8@gmail.com.

Побединская Олеся Сергеевна – к.м.н., врач акушер-гинеколог Клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева Первого МГМУ имени И.М. Сеченова. Адрес: ул. Еланского, д. 2, стр.1, Москва, Россия, 119435. E-mail: pobedinskaya-o@yandex.ru.

Соловьева Ирина Владимировна – зав. отделением для новорожденных «ГКБ № 52 ДЗМ – филиал», врач-неонатолог высшей квалификационной категории. Адрес: ул. Сосновая, д. 11, Москва, Россия, 123182. E-mail: irina-solovevai@yandex.ru.

Харламова Татьяна Сергеевна – врач-неонатолог второй квалификационной категории отделения для новорожденных «ГКБ № 52 ДЗМ – филиал» Адрес: ул. Сосновая, д. 11, Москва, Россия, 123182. E-mail: ejik27@mail.ru.

Буданцев Александр Вячеславович – зав. отделением реанимации и интенсивной терапии для новорожденных новорожденных «ГКБ № 52 ДЗМ – филиал», врач анестезиолог-реаниматолог высшей квалификационной категории. Адрес: ул. Сосновая, д. 11, Москва, Россия, 123182. E-mail: doctor_budantsev@mail.ru

Ахалова Елена Алексеевна – интерн каф. госпитальной педиатрии им. акад. В.А. Таболина ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. E-mail: akhalovae@mail.ru

About the authors:

Il'ina Alla Yakovlevna – MD, Professor of the Department of Hospital Pediatrics named after Academician VA Tabolin, Pirogov Russian National Research Medical University. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997.

Shumilov Petr Valentinovich – MD, Head of the Department of Hospital Pediatrics named after Academician VA Tabolin, Pirogov Russian National Research Medical University. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997.

Mishchenko Aleksandr Leonidovich – MD, Leading Researcher of the Research Center "Clinical Hemostasis", First Moscow State Medical Sechenov University of the Ministry of Health Russian Federation. Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moscow, Russia, 119048.

Barinova Anastasiya Sergeevna – intern of the Department of Hospital Pediatrics named after Academician VA Tabolin, Pirogov Russian National Research Medical University. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997.

Kokaya Inga Yur'evna – Candidate of Medicine, the deputy chief physician at the medical unit City Clinical Hospital №52 of the Department of Health of Moscow – branch, obstetrician-gynecologist of the highest qualification category. Address: ul. Sosnovaya, 11, Moscow, Russia, 123182.

Kashin Valerii Nikolaevich – Candidate of Medicine, Head of I obstetric physiological department City Clinical Hospital №52 of the Department of Health of Moscow – branch, obstetrician-gynecologist of the highest qualification category. Address: ul. Sosnovaya, 11, Moscow, Russia, 123182.

Pobedinskaya Olesya Sergeevna – Candidate of Medicine, obstetrician-gynecologist of the Clinic of Obstetrics and Gynecology named after VF Snegirev, First Moscow State Medical Sechenov University of the Ministry of Health Russian Federation. Address: ul. Elanskogo, 2-1, Moscow, Russia, 119435.

Solov'eva Irina Vladimirovna – Head of neonatal department of the City Clinical Hospital №52 of the Department of Health of Moscow – branch, neonatologist of the highest qualification category. Address: ul. Sosnovaya, 11, Moscow, Russia, 123182.

Kharlamova Tat'yana Sergeevna – neonatologist of the second qualification category of neonatal department of the City Clinical Hospital №52 of the Department of Health of Moscow – branch. Address: ul. Sosnovaya, 11, Moscow, Russia, 123182.

Budancev Aleksandr Vjacheslavovich – head of emergency department for newborns of the City Clinical Hospital №52 of the Department of Health of Moscow – branch, anaesthesiologist resuscitator of the high qualification category. Address: ul. Sosnovaya, 11, Moscow, Russia, 123182.

Akhalova Elena Alekseevna – intern of the Department of Hospital Pediatrics named after Academician VA Tabolin, Pirogov Russian National Research Medical University. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ПОДГОТОВКИ К БЕРЕМЕННОСТИ И ЕЕ ВЕДЕНИЕ У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ НА ФОНЕ ВЫЯВЛЕННОЙ ТРОМБОФИЛИИ

Атабаева Х.Л.

Республиканский клинический центр охраны здоровья матери и ребенка им. А. Кадыровой, г. Грозный

Резюме

Цель исследования – изучить патогенетическое значение генетической и приобретенной тромбофилии и совершенствовать принципы профилактики преэклампсии. **Материалы и методы.** Обследовано 65 пациенток, которые были разделены на две группы: I группу составили 35 женщин – беременные, имеющие повторные эпизоды преэклампсии в настоящую беременность, во II группу вошли 30 первобеременных женщин с преэклампсией во время текущей беременности. **Результаты.** Патогенетически обоснованная профилактика с использованием низкомолекулярного гепарина, витаминов и антиоксидантов у пациенток с преэклампсией и мультигенной тромбофилией с ранних сроков беременности позволила улучшить течение гестационного процесса и перинатальные исходы у беременных. При этом достоверно лучшие исходы имели место у пациенток, которые получали терапию с ранних сроков беременности и в фертильном цикле. **Заключение.** Ранняя (дородовая) диагностика, патогенетическая профилактика и дифференцированная терапия позволяют не только предупредить развитие акушерских осложнений, но и снизить материнскую смертность и заболеваемость, а также улучшить перинатальные показатели у пациенток с различными формами тромбофилии. Патогенетическая профилактика повторных эпизодов преэклампсии должна быть основана на профилактике проявлений провоспалительного статуса и генетической тромбофилии.

Ключевые слова

Преэклампсия, система гемостаза, тромбофилия, нарушения гемостаза, профилактика осложнений беременности, низкомолекулярный гепарин, ведение беременности.

Статья поступила: 19.10.2016 г.; **в доработанном виде:** 29.11.2016 г.; **принята к печати:** 26.12.2016 г.

Конфликт интересов

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

Для цитирования

Атабаева Х.Л. Основные принципы подготовки к беременности и ее ведение у беременных с преэклампсией на фоне выявленной тромбофилии. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 4: 30-38.

PRINCIPLES OF PREGRAVID PREPARATION AND MANAGEMENT OF PREGNANT WOMEN WITH PREECLAMPSIA IN THE BACKGROUND OF THROMBOPHILIA

Atabaeva H.L.

Republican clinical center maternal and child health, Grozny

Summary

Objective. To study the pathogenetic significance of genetic and acquired thrombophilia and improve the principles of prevention of preeclampsia. **Materials and Methods.** 65 patients were examined, who were divided into 2 groups: I group consisted of 35 women – pregnant women with repeated episodes of preeclampsia in the present pregnancy, in the II group consisted of 30 primigravida women with preeclampsia during the current pregnancy. **Results.** Pathogenetically substantiated prophylaxis with low molecular weight heparin, vitamins and antioxidants in patients with preeclampsia and multigenic thrombophilia in early pregnancy has improved during gestation and perinatal outcomes in pregnant women. This was significantly better outcomes have occurred in patients who were treated with early pregnancy and childbearing cycle. **Conclusion.** Early (antenatal) diagnosis, prevention and differentiated pathogenetic therapy can not only prevent the development of obstetric complications, and, consequently, reduce maternal mortality and morbidity, and improve perinatal outcomes in patients with various forms of thrombophilia. Pathogenic prevention of recurrent episodes of preeclampsia should be based on prevention of manifestations of pro-inflammatory status and genetic thrombophilia.

Key words

Preeclampsia, hemostasis system, thrombophilia, hemostatic disorders, prevention of pregnancy complications, low molecular weight heparin, pregnancy management.

Received: 19.10.2016; **in the revised form:** 29.11.2016; **accepted:** 26.12.2016.

Conflict of interests

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

For citation

Atabaeva H.L. Principles of pregravid preparation and management of pregnant women with preeclampsia in the background of thrombophilia. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2016; 4: 30-38 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. S.Sh. Lorsanova, 1, Grozny, Chechen Republic, Russia, 364051.

E-mail: vedeno195@mail.ru (Atabaeva H.L.).

Введение

Преэклампсия является тяжелейшим осложнением беременности и остается одной из главных причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [1,2,3,5,6]. Исследователи проблемы генетической и приобретенной тромбофилии в разных странах мира, независимо друг от друга, установили доминирующую роль антифосфолипидных антител, мутаций и полиморфизмов генов, предрасполагающих к развитию тромбофилии, в патогенезе преэклампсии и других осложнений беременности [6,8,10]. Кроме того, изучение проблемы тромбофилии позволило глубже понять патологию механизмов имплантации, инвазии трофобласта, плацентации и формирования осложнений в системе «мать – плацента – плод».

Проблема тромбофилии приобретает особое значение при преэклампсии.

По данным мировых исследователей, а также по нашим данным, установлено, что у 80% пациенток с преэклампсией выявлена тромбофилия [2,7,10,22, 26]. И такая высокая частота тромбофилии позволяет рассматривать ее в качестве важнейшего этиопатогенетического фактора развития преэклампсии. Тромбофилия способствует развитию эндотелиопатии при повреждении эндотелия сосудов комплексами антифосфолипидных антител (АФА), гомоцистеином и продуктами его метаболизма, уменьшает выработку естественных антикоагулянтов с усилением прокоагулянтов, что приводит к возрастанию уровня фактора Виллебранда и фибронектина, которые, в свою

очередь, являются одновременно факторами патогенеза и ДВС-синдрома, и преэклампсии. Риск возникновения преэклампсии значительно возрастает при сочетании генетически обусловленной тромбофилии с антифосфолипидным синдромом (АФС) [13,15,33].

Патогенетические особенности преэклампсии в условиях тромбофилии

Беременность представляет собой «приобретенный» фактор риска венозного тромбоэмболизма в антенатальном и послеродовом периоде. Лишь только из-за наличия гестационного процесса у женщин в 5-6 раз увеличен риск венозного тромбоэмболизма [2,16,19].

В течение гестационного процесса среди физиологических изменений свертывающей системы важными в системном кровотоке являются:

- 1) повышение уровня активных факторов свертывания и тромбинемия (в т.ч. фактор VIII, фактор фон Виллебранда, фактор V, фибриноген);
- 2) снижение естественных антикоагулянтов (анти-тромбин III (AT III), протеин С, ингибитор пути тканевого фактора (TFPI));
- 3) приобретенная резистентность к активированному протеину С;
- 4) нарушение фибринолитической активности за счет повышения экспрессии ингибиторов активатора плазминогена (PAI-1, PAI-2) и снижения секреции активаторов плазминогена урокиназного и тканевого типов (u-PA, t-PA).

При беременности адаптационные изменения в системе свертывания направлены на предотвращение послеродовых кровотечений, главной причины материнской смертности. Физиологическая адаптация также необходима для обеспечения интеграции быстро увеличивающегося материнского и плодового кровотоков в области их «границы раздела» — плаценты [23,25].

Согласно нашим данным, мутация метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) C677T наиболее часто (по сравнению с другими мутациями) обнаруживается у беременных с преэклампсией. По-видимому, это обусловлено еще и наличием, помимо генетически обусловленной предрасположенности к гипергомоцистеинемии, приобретенных факторов (несбалансированное питание и соответственно дефицит фолатов, магния, витаминов группы В, высокая морбидность и в первую очередь экстрагенитальная патология), также способствующих повышению уровня гомоцистеина.

Безусловно, дополнительным обстоятельством является сочетание нескольких генетических дефектов, предрасполагающих к тромбофилии и/или сочетание генетической и приобретенной тромбофилии. Если роль АФС как причины привычного невынашивания беременности не вызывала сомнений, то преэклампсия как клиническое проявление АФС лишь недавно была включена в определение термина «антифосфолипидный синдром». Преэклампсия развива-

ется у 18% беременных с циркуляцией АФА, при этом внутриутробная задержка развития плода имеет место у 22% [21,30].

В свете последних данных о роли тромбофилии, сосудистых и внутрисосудистых расстройств в патогенезе преэклампсии, с нашей точки зрения, существуют определенные резервы в профилактике и терапии преэклампсии. С учетом исключительной роли эндотелиопатий в патогенезе преэклампсии необходимо проводить специфическую терапию, направленную на профилактику проявлений тромбофилии.

В целом успех профилактики и терапии преэклампсии зависит от своевременно начатого лечения, с учетом известных механизмов патогенеза. Учитывая одну из основополагающих теорий возникновения преэклампсии вследствие недостаточной инвазии трофобласта и неполноценной плацентации, необходимо, по возможности, обеспечить полноценную инвазию трофобласта и плацентацию. А поскольку эти процессы во многом зависят от гормонального статуса, состояния эндотелия, а также состояния системы гемостаза, важна своевременная коррекция гормональных нарушений, лечения воспалительных заболеваний и гемостазиологических нарушений еще до наступления беременности. Так, например, назначение антикоагулянтной и/или антиагрегантной терапии у женщин с генетическими формами тромбофилии или с АФС уже в фертильном цикле, согласно данным наших ученых, улучшает прогноз во время беременности [4,6,18,25].

Несмотря на противоречивые результаты применения антиоксидантов у беременных с преэклампсией, исследования последних лет свидетельствуют о том, что применение антиоксидантов наряду с базисной терапией низкомолекулярным гепарином в фертильном цикле и с ранних сроков беременности позволяет оптимизировать ведение беременных с высоким риском развития преэклампсии [29,37].

Возвращаясь к роли различных форм тромбофилии в патогенезе преэклампсии наиболее важным представляется мультифакториальный генез и полиморфизм генетических форм тромбофилии. Суть заключается в том, что тромбофилия, как конечный результат, может быть следствием:

- 1) дефектов различных компонентов системы гемостаза;
- 2) различных дефектов (различных точечных мутаций) одного и того же компонента;
- 3) варьировать по степени выраженности в зависимости от гетеро- или гомозиготной формы мутации;
- 4) сочетаться с другими генетическими или приобретенными дефектами и/или факторами риска [26,34].

В целом же тромбофилия является результатом: а) снижения естественной противотромботической защиты; б) активации протромботических механизмов или сочетания этих факторов.

Поскольку в условиях гипергомоцистеинемии основная патогенная роль принадлежит окислительному стрессу и свободным радикалам, то весьма обоснована, с нашей точки зрения, и ранняя антиоксидантная профилактика в группах беременных с мутацией MTHFR C677T и гипергомоцистеинемией. Другой важный аспект мутации MTHFR C677T в условиях преэклампсии – фолат-дефицитная анемия, которая дополнительно усугубляет гипоксию, течение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и, тем самым, способствует прогрессированию микроциркуляторных расстройств [11,12,31].

Также в патогенезе преэклампсии может иметь значение и полиморфизм гена ингибитора активатора плазминогена I типа (PAI-1), с учетом того, что во время беременности могут присутствовать и другие дополнительные факторы, способствующие повышению уровня PAI-1, такие как гипоксия, цитокины, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. PAI-1 играет важную роль в процессе имплантации: в условиях повышения его уровня резко угнетается фибринолиз, происходит недостаточное разрушение экстрацеллюлярного матрикса и внедрение бластоцисты в эндометрий, тем самым нарушается формирование системы «мать – плацента – плод». Это, с одной стороны, является причиной бесплодия и ранних преембрионических и эмбрионических потерь, а с другой – приводит к плацентарным аномалиям и составляет патогенетический механизм преэклампсии [10,14].

При этом сочетание различных факторов может быть особенно неблагоприятным, к таковым мы относим либо те формы, которые потенцируют взаимные эффекты через одни и те же механизмы (то есть действуют на одну и ту же «мишень»), являясь по отдельности менее тромбогенными, как, например, изолированные полиморфизмы генов PAI-1 или ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), либо сочетание наиболее тромбогенных форм тромбофилии (FV Leiden, протромбин G20210A, MTHFR C677T, АФА), когда задействованы различные механизмы возникновения тромбофилии, как то эндотелиальные расстройства, повышенная тромбинемия вследствие высокого уровня факторов свертывания (как при мутации протромбина G20210A), снижение естественных противотромботических ресурсов (при мутации FV Leiden, АФС, гипофибринолизе) [15,20].

Таким образом, наличие генетически обусловленного гипофибринолиза в сочетании с другими генетическими формами тромбофилии ведет к нарушению процессов имплантации, инвазии трофобласта, плацентации, что в конечном итоге приводит к развитию таких осложнений как преэклампсия (см. рис. 1).

Материалы и методы

Принципы подготовки к беременности и ее ведение на фоне выявленной тромбофилии

Нами обследовано 65 пациенток, которые были разделены на две группы. I группу составили 35 женщин – беременные, имеющие повторные эпизоды

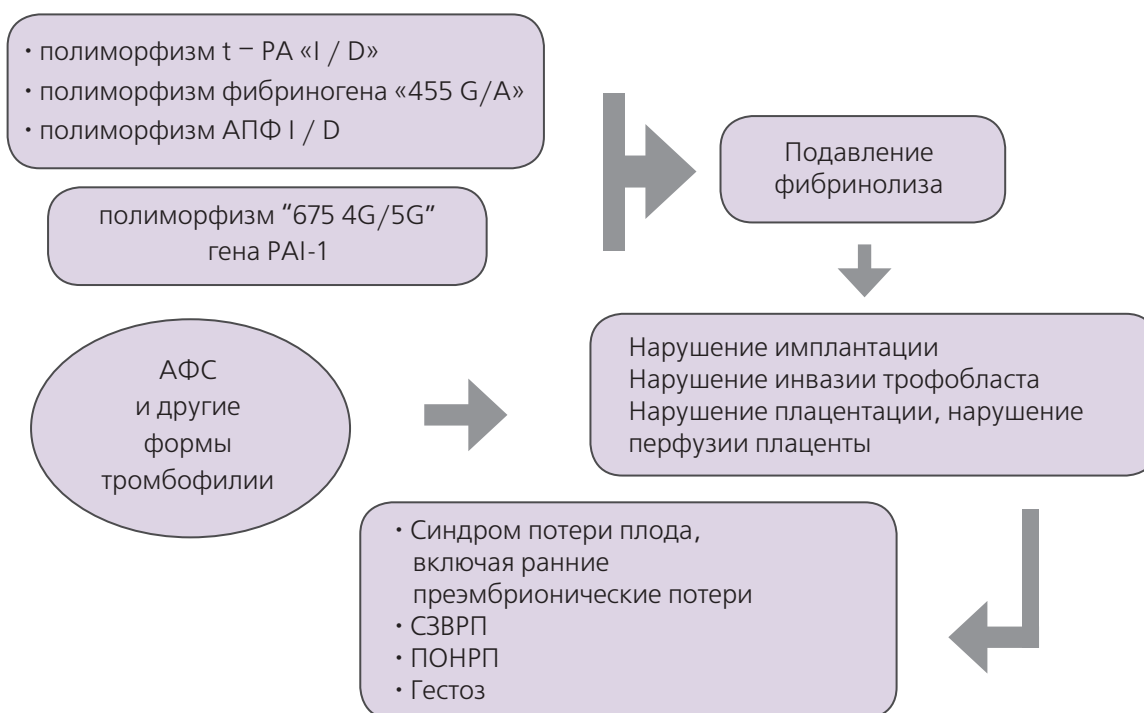


Рисунок 1. Генетический гипофибринолиз, антифосфолипидный синдром (АФС) и акушерская патология.

Примечание. АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; АФС – антифосфолипидный синдром; СЗВРП – синдром задержки внутриутробного развития плода; ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.

преэклампсии в настоящую беременность. Во II группу вошли 30 первобеременных женщин с преэклампсией во время текущей беременности.

Все 35 пациенток I группы, имевшие в анамнезе случаи преэклампсии, были обследованы и наблюдались нами в течение всего гестационного периода вплоть до родоразрешения и послеродового периода. Им была проведена профилактика повторных осложнений беременности: фолиевая кислота (минимум 1 мг в сут.), БАД с антиоксидантами, витамин Е в дозировке 400 МЕ, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (омега-3 ПНЖК), также при наличии АФС или полиморфизма тромбоцитарных рецепторов была назначена ацетилсалициловая кислота – 75 мг в сут.

Пациентки II группы были обследованы в III триместре беременности с признаками уже развившейся преэклампсии. Данным пациенткам терапия была назначена с момента установления диагноза.

В качестве базисного терапевтического препарата в обеих группах мы использовали низкомолекулярные гепарины (НМГ) – надропарин кальция, эноксапарин натрия, далтепарин натрия. Доза препарата корректировалась в зависимости от уровней маркеров тромбофилии, агрегационной активности тромбоцитов, веса беременной женщины. Оценка эффективности длительного применения НМГ производилась с учетом как клинических, так и лабораторных критериев.

В процессе ведения беременности мы считаем необходимым исследование молекулярных маркеров тромбофилии, таких как комплексы ТАТ, Д-димер, так как они позволяют:

- установить наличие тромбофилии;
- обосновать противотромботическую профилактику;
- осуществлять контроль эффективности противотромботической профилактики;
- осуществлять коррекцию дозы препарата во избежание тромбо-геморрагических осложнений.

К важнейшим лабораторным критериям эффективности проводимой профилактики относится снижение вплоть до полной нормализации молекулярных маркеров тромбофилии (ТАТ, Д-димер) и нормализация агрегационной активности тромбоцитов.

Для статистической оценки полученных результатов в группах обследования использовался непарный t-тест (тест Стьюдента), для оценки эффективности лечения в пределах каждой группы использовался парный t-тест.

Результаты и их обсуждение

Согласно нашим данным, назначение антикоагулянтной и/или антиагрегантной терапии у женщин с преэклампсией в анамнезе и генетическими формами тромбофилии и/или с АФС уже в фертильном цикле способствует улучшению прогноза беременности.

Положительная динамика через две недели противотромботической терапии была отмечена у 30 пациенток I группы и 25 пациенток II группы. У пяти пациенток I группы и пяти пациенток II группы отмечалось прогрессирование преэклампсии, в связи с чем они были родоразрешены путем операции кесарева сечения в сроке 32-36 нед. беременности.

В I группе у 30 (78,95%) женщин произошли срочные роды. Из них 9 (25,71%) пациенток были родоразрешены путем операции кесарева сечения, 21 (60%) – через естественные родовые пути. Средняя масса новорожденных составила 2900 ± 256 г, рост – $47,5 \pm 2,4$ см, среднее значение оценки по шкале Апгар по группе составило на 1 и на 5-й минуте $6,8 \pm 0,6$ и $7,4 \pm 0,6$ баллов соответственно.

Из 30 женщин II группы у 25 (83,33%) произошли срочные роды, 5 (16,67%) пациенток были родоразрешены в сроке 32-36 нед. беременности. 15 (60%) из 25 пациенток были родоразрешены путем операции кесарева сечения, 10 (40%) – через естественные родовые пути. Средняя масса новорожденных в данной группе составила 3110 ± 187 г, рост – $48,5 \pm 2,5$ см, среднее значение оценки по шкале Апгар по группе на 1-й и на 5-й минуте составило $6,2 \pm 0,5$ и $7,5 \pm 0,5$ баллов соответственно. Потери плода наблюдались у четырех женщин.

При диагностировании наследственной мультигенной или комбинированной формы тромбофилии назначалась дифференцированная противотромботическая профилактика в зависимости от причины и степени ее выраженности, наличия гомо- или гетерозиготной формы мутаций, приводящих к состоянию тромбофилии, а также в зависимости от выявления циркуляции и уровня маркеров тромбофилии (ТАТ, Д-димер) и агрегационной активности тромбоцитов.

В процессе подготовки к беременности пациенткам I группы назначалась витаминотерапия (а при наличии АФС или полиморфизма тромбоцитарных рецепторов – мини-дозы ацетилсалициловой кислоты – 75 мг в сут.). Поддерживающая витаминотерапия включала фолиевую кислоту (минимум 1 мг в сут.), БАД с антиоксидантами, витамин Е в дозировке 400 МЕ, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (омега-3 ПНЖК). Пациенты с мутацией MTHFR C677T и гипергомоцистемией получали более высокие дозы фолиевой кислоты (4 мг в сут.), а также дополнительно витамины группы В в таблетированной форме. В фертильном цикле и с наступлением беременности пациенткам к проводимой ранее терапии добавлялся НМГ надропарин кальция в профилактической дозе (от 0,3 до 0,6 мл 1 раз в сут. подкожно), реже назначались эноксапарин натрия и далтепарин натрия, с учетом критериев эффективности и безопасности (см. табл. 1). Также после консультации терапевта назначалась гипотензивная терапия.

Патогенетически обоснованная профилактика с использованием НМГ, витаминов и антиоксидантов у пациенток с преэклампсией и мультигенной тромбо-

Критерии эффективности и безопасности	
клинические	лабораторные
1. купирование угрозы прерывания беременности	1. Снижение уровня маркеров тромбофилии: ТАТ, Д-димер
2. УЗИ-контроль	2. Нормализация агрегации тромбоцитов
3. Допплерометрия маточно-плацентарного кровотока	3. Нормализация количества тромбоцитов или отсутствие снижения их количества (при исходно нормальных значениях)

Таблица 1. Критерии эффективности и безопасности протромботической профилактики у беременных, диагностированных генетической или приобретенной формами тромбофилии.

филией с ранних сроков беременности позволила улучшить течение гестационного процесса и перинатальные исходы у беременных. При этом достоверно лучшие исходы имели место у пациенток, которые получали терапию с ранних сроков беременности и в фертильном цикле. Что касается оптимизации профилактики, то в связи с выяснением новых форм тромбофилии (таких, например, как PAI-1) и роли фибринолиза на ранних этапах имплантации, нам представляется весьма многообещающим включение гирудотерапии в процесс подготовки в фертильном цикле, что требует дальнейших исследований.

Генетическое исследование демонстрирует у женщин с преэклампсией генетическую форму гипофибринолиза, которая, с нашей точки зрения, может играть важную роль в нарушении процессов имплантации, инвазии трофобласта и плацентации. Именно этим, а также отсутствием патогенетической терапии можно объяснить наличие бесплодия, синдрома потери плода, ФПН, преэклампсии в предшествующие беременности. В пользу этого говорит факт благополучного вынашивания беременности при применении патогенетической профилактики НМГ в прегравидарном периоде и в течение всей беременности.

Усугубляет эндотелиопатию протромботический статус – повышенный уровень фибриногена, повышенный уровень PAI-1, наличие генетической и/или приобретенной (АФС) форм тромбофилии. Помимо этого, протромботический статус является независимым фактором тромбоза у данной категории больных. Поскольку имплантация, инвазия трофобласта и дальнейшее функционирование плаценты представляются многоступенчатыми процессами эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий со сложной аутокринно-паракринной регуляцией, то при тромботической тенденции, в случае генетических дефектов свертывания, дисфункции эндотелия эти процессы объективно нарушаются. В условиях гипофибринолиза (как в результате полиморфизма PAI-1, так и других причин) происходит десинхронизация локальных процессов фибринолиза и фибринообразования при имплантации. В такой ситуации протеаз, синтези-

руемых бластоцистой, становится относительно недостаточно, чтобы разрушить экстрацеллюлярный матрикс в эндометрии и внедриться на достаточную глубину.

Если при этом еще имеет место и циркуляция АФА, то это усугубляет ситуацию, поскольку АФА не только усиливают протромботические механизмы и потому десинхронизируют процессы фибринолиза и фибринообразования, но и также могут изменять поверхностные предимплантационные характеристики плодного яйца: как заряд, так и конфигурацию.

Следует особо отметить, что уже по истечении 10 дней после назначения антикоагулянтов и антиагрегантов была отмечена положительная динамика снижения маркеров тромбофилии и агрегационной активности тромбоцитов с использованием различных индукторов. Также следует подчеркнуть, что при оценке уровня маркеров тромбофилии и агрегационной активности тромбоцитов в I группе мы наблюдали статистически достоверное снижение уровня маркеров тромбофилии и агрегационной активности тромбоцитов уже через 10 дней ($p < 0,001$). Во II группе снижение маркеров тромбофилии и агрегационной активности тромбоцитов было более достоверно значимо, чем у пациенток I группы ($p < 0,001$). Динамика уровня маркеров тромбофилии и агрегационной активности тромбоцитов с использованием различных индукторов представлена на рисунках 2, 3 и 4.

После 20 нед. беременности у пациенток I группы и у беременных женщин II группы, которые наблюдались с III триместра, особое внимание уделялось не только исследованию гемостаза, но и клиническим признакам с целью раннего выявления возможных осложнений, таких как признаки преэклампсии, синдром задержки внутриутробного развития плода (СЗВРП), плацентарной недостаточности. Помимо классических признаков преэклампсии, оценивались данные доплерометрии маточно-плацентарного кровотока, УЗИ, кардиотокографии. Также как и в I группе, у беременных II группы, которые наблюдались с III триместра, помимо УЗИ, осуществлялся и контроль маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока с использованием

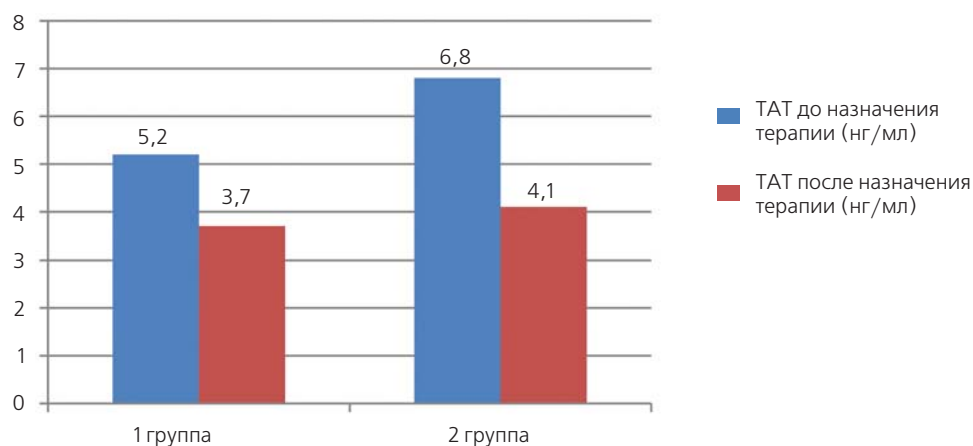


Рисунок 2. Уровень маркера тромбофилии (ТАТ) в I и II группах до назначения терапии и через 10 дней от начала терапии.

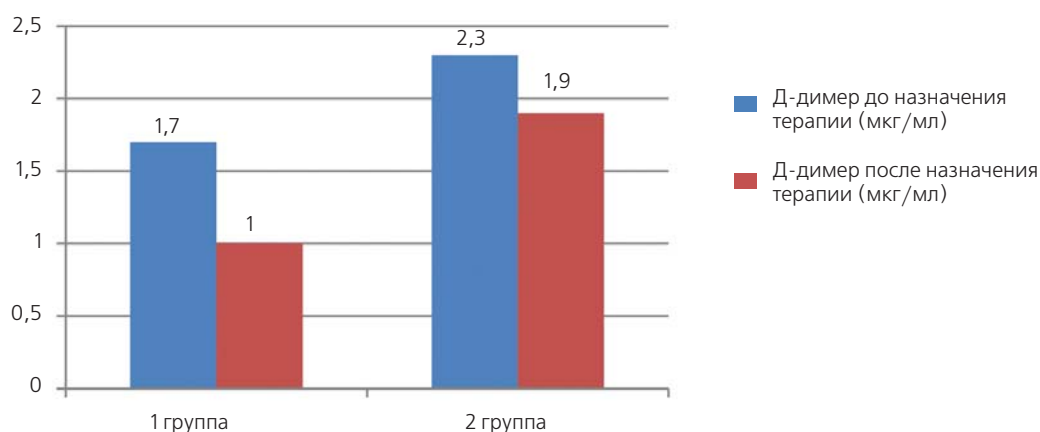


Рисунок 3. Уровень маркера тромбофилии (Д-димер) в I и II группах до назначения терапии и через 10 дней от начала терапии.

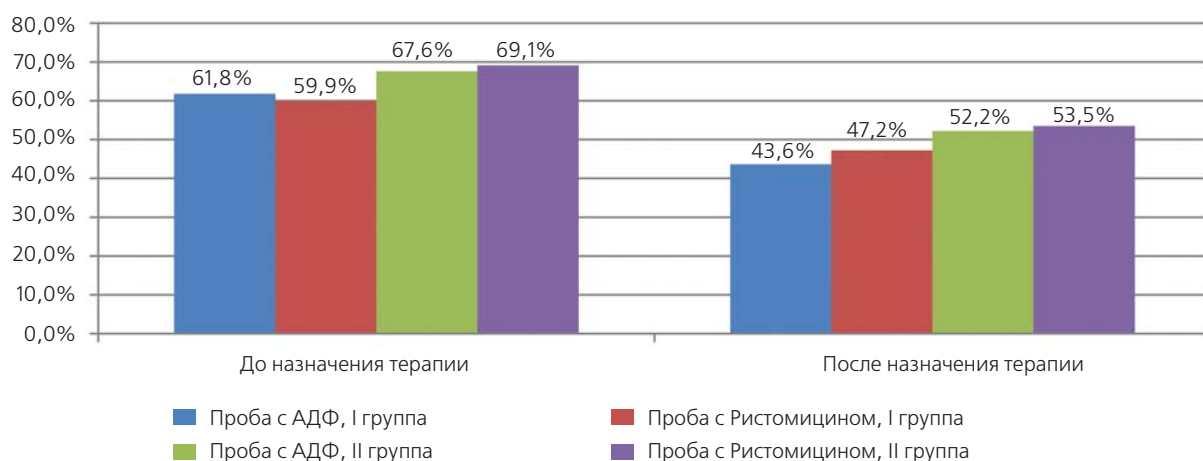


Рисунок 4. Агрегационная активность тромбоцитов у пациенток в I и II группах до терапии и через 10 дней от начала терапии.

цветного доплера, оценка клинических признаков преэклампсии, ФПН.

Заключение

Таким образом, следует признать роль тромбофилических расстройств в патогенезе осложнений геста-

ционного процесса у женщин с преэклампсией и с учетом «тромбофилической составляющей» оптимизировать ведение беременных высокого риска. Стоит подчеркнуть, что ранняя (дородовая) диагностика, патогенетическая профилактика и дифференцированная терапия позволяют не только предупредить разви-

тие акушерских осложнений, но и, следовательно, снизить материнскую смертность и заболеваемость, а также улучшить перинатальные показатели.

Позитивный эффект применения НМГ объясняется как широкими противотромботическими эффектами НМГ (анти-Ха активность, увеличение активности антитромбина III, высвобождение естественного ингибитора внешнего пути свертывания TFPI, активация фибринолиза, ингибция прокоагулянтного действия лейкоцитов, взаимодействие с гепарин-кофактором II, связывание с белками, рецепторно- и нерецепторно-обусловленная модуляция сосудистого эндотелия), так и противовоспалительными эффектами НМГ (ингибирование лейкоцитарно-эндотелиального взаимодействия, снижение содержания провоспалитель-

ных цитокинов (фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-8, интерлейкина-6 и интерлейкина-1-b), транслокация ядерного фактора NF- κ B).

Патогенетически обоснованное лечение и профилактика с использованием НМГ (надропарина кальция, эноксапарина натрия, далтепарина натрия), витаминов и омега-3 ПНЖК у пациенток с различными формами тромбофилии с ранних сроков беременности позволили улучшить течение гестационного процесса и перинатальные исходы у беременных с преэклампсией в анамнезе.

Патогенетическая профилактика повторных эпизодов преэклампсии должна быть основана на профилактике проявлений провоспалительного статуса и генетической тромбофилии.

Литература:

- Айламазян Э.К., Мозговая Е.В. Гестоз. Теория и практика. М. 2008; 272 с.
- Бицадзе В.О. Патогенез, принципы диагностики и профилактики осложнений беременности, обусловленных тромбофилией. Дисс. ...докт. мед. наук. М. 2004; 271 с.
- Иткина Л.В., Мозговая Е.В. Методы коррекции эндотелиальной дисфункции беременных с гестозом. Трудный пациент. 2008; 8: 20-29.
- 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.
- Макаров И.О. Функциональное состояние системы мать-плацента-плод при гестозе. Автореф. дисс. ...докт. мед. наук. М. 1999; 32 с.
- Макацария А.Д. Антифосфолипидный синдром. М. 2000; 373 с.
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. М. 2003; 904 с.
- Матвеева Т.Е. Вопросы патогенеза и профилактики синдрома потери плода у беременных с тромбофилией. Дисс. ...канд. мед. наук. М. 2002; 131 с.
- Малышенко А.О. Иммунобиохимические маркеры системного воспалительного ответа при гестозе у беременных. Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. Новосибирск. 2005; 24 с.
- Мальцева Л.И., Замалева Р.С., Никогосян Д.М., Черепанова Н.А. Применение низкомолекулярных гепаринов для профилактики тяжелого течения и осложнений гестоза. Гинекология. 2005; 7 (2): 88-89.
- Передеряева Е.Б., Пшеничникова Т.Б., Андреева М.Д., Макацария А.Д. Патогенетические механизмы развития преэклампсии у женщин с метаболическим синдромом. Акушерство, гинекология и репродукция. 2015; 3: 54-65.
- Пересада О.А., Писаренко Е.А. Комплексная профилактика и терапия плацентарной недостаточности в амбулаторных и стационарных условиях. Медицинские новости. 2007; 10: 47-50.
- Репина М.А. Преэклампсия и материнская смертность. СПб. 2005; 207 с.
- Серов В.Н. Эклампсия. М. 2002. 206 с.
- Сидорова И.С., Макаров И.О., Солоницын А.Н., Боровкова Е.И. Характер изменений маркеров ангиогенеза при гестозе. Акушерство и гинекология. 2009; 3: 38.
- Солоницын А.Н. Клиническое значение маркеров ангиогенеза для определения тяжести гестоза. Автореф. ...канд. мед. наук. М. 2008; 24 с.
- Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Мусаев З.М. Гестоз: диагностика, акушерская тактика, и интенсивная терапия. М. 2007; 79 с.
- Суханова Л.П., Юсупова А.Н., Глушенкова В.А. Клинико-статистический анализ современных тенденций материнской смертности в России. Здравоохранение Российской Федерации. 2009; 14: 14-19.
- Сухих Г.П., Мурашко Л.Е., Ванько Л.В., Милованов А.П. Преэклампсия. Руководство под ред. акад. РАМН Г.Т. Сухих, проф. Мурашко. М. 2010; 576 с.
- Шифман Е.М. Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром. Петрозаводск. 2003; 432 с.
- Azizieh F., Raghupathy R., Makhseid M. Maternal cytokine production patterns in women with pre-eclampsia. Am J Reprod Immunol. 2005; 54 (1): 30-37.
- Bick Rodger L., Hoppensteadt D. Disseminated intravascular coagulation in obstetrics, pregnancy, and gynecology: Criteria for diagnosis and management Hematological Complications in Obstetrics, Pregnancy, and Gynecology. Ed. R.L. Bick et al. Published by Cambridge University Press. 2006.
- Borzychowski A.M., Sargent I.L., Redman C.W.G. Inflammation and pre-eclampsia. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine. 2006; 11: 309-316.
- Bowen R.S., Moodley J., Dutton M.F., Theron A.J. Oxidative stress in pre-eclampsia. Acta Obstet Gynecol Scand. 2001; 80 (8): 719-725.
- Braekke K., Harsem N.K., Staff A.C. Oxidative stress and antioxidant status in fetal circulation in preeclampsia. J. Pediatr. Res. 2006; 60 (5): 560-564.
- Bussen S. Influence of the vascular endothelial growth, factor on the development of severe pre-eclampsia or HELLP syndrome. Arch. Gynecol Obstet. 2010; 24-32.
- Chamy V.M., Lepe J., Catalán A., Retamal D., Escobar J.A. Oxidative stress is closely related to clinical-severity of pre-eclampsia. J. Biol. Res. 2006; 39 (2): 229-236.
- Davison J.M., Homuth V., Jeyabalan A. et al. New aspects in the pathophysiology of preeclampsia. J. Am. Soc. Nephrol. 2004; 15: 2440-2448.
- Hertig A., Liere P. New markers in preeclampsia. Clin. Chim. Acta. 2010; 411 (21-22): 1591-1595.
- Kulkarni A.V., Mehendale S.S., Yadav H.R., Kilari A.S. et al. Circulating angiogenic factors and their association with birth outcomes in preeclampsia. J Hypertens Res. 2010; 33 (6): 561-567.
- Lewis DF., Canzonieri B.J., Gu Y., Zhao S., Wang Y. Maternal levels of prostacyclin, thromboxane, ICAM, and VCAM in normal and preeclamptic pregnancies. Am J Reprod Immunol. 2010; 64 (6): 376-383.
- Liu Q., He J, Dong MY. Lou Clinical features and prognosis of early-onset preeclampsia. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2005; 34 (6): 506-509.
- Lopes L., Jacob G.P. Thrombophilia testing in pregnancy: should we agree to disagree? J Perinat Med. 2014.
- Mutter W.P., Karuman-chi S.A. Molecular mechanisms of preeclampsia. J Microvasc. Res. 2008; 75 (1): 1-8.

35. Ouyang Y.Q., Li S.J., Zhang Q., Cai H.B., Chen H.P. Interactions between inflammatory and oxidative stress in preeclampsia. *J Hypertens Pregnancy*. 2009 Feb; 28 (1): 56-62.

References:

1. Ailamazyan E.K., Mozgovaya E.V. Preeclampsia. theory and practice [*Gestoz teoriya i praktika (in Russian)*]. Moscow. 2008; 272 s.
2. Bitsadze V.O. The pathogenesis, principles of diagnosis and prevention of complications of pregnancy, due to thrombophilia. MD diss. [*Patogenez, printsipy diagnostiki i profilaktiki oslozhnenii beremennosti, obuslovlennykh trombofiliei. Diss. ...dokt. med. nauk (in Russian)*]. Moscow. 2004; 271 s.
3. Itkina J.I.B., Mozgovaya E.V. *Trudnyi patsient*. 2008; 8: 20-29.
4. Kudina E.G., Momot A.P., Trukhacheva N.V. The analysis of the effectiveness of thromboprophylaxis among pregnant women with mesenchymal dysplasia. *PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2014; 7 (2): 14-18 (In Russian.).
5. Makarov I.O. The functional state of the system mother-placenta-fetus gestosis. MD diss. [*Funktsional'noe sostoyanie sistemy mat'-platsenta-plod pri gestoze. Avtoref. diss. ...dokt. med. nauk (in Russian)*]. Moscow. 1999; 32 s.
6. Makatsariya A.D. Antiphospholipid syndrome [*Antifosfolipidnyi sindrom (in Russian)*]. Moscow. 2000; 373 s.
7. 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.
8. Matveeva T.E. Questions pathogenesis and prevention of fetal loss syndrome in pregnant women with thrombophilia. PhD diss. [*Voprosy patogeneza i profilaktiki sindroma poteri ploda u beremennykh s trombofiliei. Diss. ...kand. med. nauk (in Russian)*]. Moscow. 2002; 131 s.
9. Malysenko A.O. Immune Biochemical markers of systemic inflammatory response in pregnant women with preeclampsia. PhD diss. [*Immunobiokhimicheskie markery sistemnogo vospalitel'nogo otveta pri gestoze u beremennykh. Avtoref. diss. ...kand. med. nauk (in Russian)*]. Novosibirsk. 2005; 24 s.
10. Mal'tseva L.I., Zamaleeva R.S., Nikogosyan D.M., Cherepanova H.A. *Ginekologiya*. 2005; 7 (2): 88-89.
11. Perederyaeva E.B., Pshenichnikova T.B., Andreeva M.D., Makatsariya A.D. The pathogenetic mechanisms of development of preeclampsia in women with metabolic syndrome. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2015; 3: 54-65 (in Russian).
12. Peresada O.A., Pisarenko E.A. *Meditinskiiye novosti*. 2007; 10: 47-50.
13. Repina M.A. Pre-eclampsia and maternal mortality [*Preeklampsiya i materinskaya smertnost' (in Russian)*]. SPb. 2005; 207 s.
14. Serov V.N. Eclampsia [*Eklampsiya (in Russian)*]. Moscow. 2002. 206 s.
15. Sidorova I.S., Makarov I.O., Solonitsyn A.N., Borovkova E.I. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2009; 3: 38.
16. Solonitsyn A.N. The clinical significance of angiogenesis markers to determine the severity of preeclampsia. PhD diss. [*Klinicheskoe znachenie markerov angiogeneza dlya opredeleniya tyazhesti gestoza. Avtoref. ...kand. med. nauk (in Russian)*]. Moscow. 2008; 24 s.
17. Strizhakov A.N., Davydov A.I., Musaev Z.M. Preeclampsia: diagnostics, obstetric tactics and intensive care [*Gestoz: diagnostika, akusherskaya taktika, i intensivnaya terapiya (in Russian)*]. Moscow. 2007; 79 s.
18. Sukhanova L.P., Yusupova A.N., Glushenkova V.A. *Zdravookhraneniye Rossiiskoi Federatsii*. 2009; 14: 14-19.
19. Sukhikh G.P., Murashko J.I.E., Van'ko J.I.B., Milovanov A.P. Preeclampsia. Manual ed. Acad. RAMS GT Sukhikh, prof. Murashko [*Preeklampsiya. Rukovodstvo pod red. akad. RAMN G.T. Sukhikh, prof. Murashko (in Russian)*]. Moscow. 2010; 576 s.
20. Shifman E.M. Pre-eclampsia, eclampsia, HELLP-syndrome [*Preeklampsiya, eklampsiya, HELLP-sindrom (in Russian)*]. Petrozavodsk. 2003; 432 s.
21. Azizieh F., Raghupathy R., Makhsecd M. Maternal cytokine production patterns in women with pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol*. 2005; 54 (1): 30-37.
22. Bick Rodger L., Hoppensteadt D. Disseminated intravascular coagulation in obstetrics, pregnancy, and gynecology: Criteria for diagnosis and management Hematological Complications in Obstetrics, Pregnancy, and Gynecology. Ed. R.L. Bick et al. Published by Cambridge University Press. 2006.
23. Borzychowski A.M., Sargent I.L., Redman C.W.G. Inflammation and pre-eclampsia. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2006; 11: 309-316.
24. Bowen R.S., Moodley J., Dutton M.F., Theron A.J. Oxidative stress in pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001; 80 (8): 719-725.144.
25. Braekke K., Harsem N.K., Staff A.C. Oxidative stress and antioxidant status in fetal circulation in preeclampsia. *J. Pediatr. Res*. 2006; 60 (5): 560-564.
26. Bussen S. Influence of the vascular endothelial growth, factor on the development of severe pre-eclampsia or HELLP syndrome. *Arch. Gynecol Obstet*. 2010; 24-32.
27. Chamy V.M., Lepe J., Catalán A., Retamal D., Escobar J.A. Oxidative stress is closely related to clinical-severity of pre-eclampsia. *J. Biol. Res*. 2006; 39 (2): 229-236.
28. Davison J.M., Homuth V., Jeyabalan A. et al. New aspects in the pathophysiology of preeclampsia. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2004; 15: 2440-2448.
29. Hertig A., Liere P. New markers in preeclampsia. *Clin. Chim. Acta*. 2010; 411 (21-22): 1591-1595.
30. Kulkarni A.V., Mehendale S.S., Yadav H.R., Kilari A.S. et al. Circulating angiogenic factors and their association with birth outcomes in preeclampsia. *J Hypertens Res*. 2010; 33 (6): 561-567.
31. Lewis DF., Canzonieri B.J., Gu Y., Zhao S., Wang Y. Maternal levels of prostacyclin, thromboxane, ICAM, and VCAM in normal and preeclamptic pregnancies. *Am J Reprod Immunol*. 2010; 64 (6): 376-383.
32. Liu Q., He J, Dong MY. Lou Clinical features and prognosis of early-onset preeclampsia. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2005; 34 (6): 506-509.
33. Lopes L., Jacob G.P. Thrombophilia testing in pregnancy: should we agree to disagree? *J Perinat Med*. 2014.
34. Mutter W.P., Karuman-chi S.A. Molecular mechanisms of preeclampsia. *J Microvasc. Res*. 2008; 75 (1): 1-8.
35. Ouyang Y.Q., Li S.J., Zhang Q., Cai H.B., Chen H.P. Interactions between inflammatory and oxidative stress in preeclampsia. *J Hypertens Pregnancy*. 2009 Feb; 28 (1): 56-62.
36. Sibai B.M. Diagnosis, Prevention, and Management of Eclampsia. *Obstet Gynecol*. 2005; 105 (2): 402-410.
37. Tsatsaris V., Fournier T., Winer N. Pathophysiology of preeclampsia. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2010; 29 (3): 13-18.

Сведения об авторе:

Атабаева Хадижат Лемиевна — зав. отделением патологии беременных РКЦОЗМиР им. А. Кадыровой г. Грозного. Адрес: ул. С.Ш. Лорсанова, 1, г. Грозный, Чеченская республика, Россия, 364051. E-mail: vedeno195@mail.ru.

About the author:

Atabaeva Khadizhat Lemievna — head of the department of pathology of pregnant Republican clinical center maternal and child health. Address: ul. S.Sh. Lorsanova, 1, Grozny, Chechen Republic, Russia, 364051. E-mail: vedeno195@mail.ru

РОЛЬ АРОМАТАЗЫ В РАЗВИТИИ ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА

Адамян Л.В., Сонова М.М., Логинова О.Н., Арсланян К.Н.

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

Резюме

Цель работы – повышение эффективности лечения генитального эндометриоза путем уточнения некоторых аспектов патогенеза эндометриоза. **Задачи исследования** – определение экспрессии ароматазы в эутопическом и эктопическом эндометрии, выявление взаимосвязи полиморфизмов гена ароматазы и генов детоксикации с целью оптимизации лечения больных генитальным эндометриозом. **Материалы и методы.** Определение полиморфных вариантов гена CYP19 проводили методом ПЦР со специфическими олигопраймерами с последующим рестрикционным анализом. **Результаты.** Экспрессия ароматазы при изученных формах эндометриоза положительно коррелирует со стадией заболевания. «Нулевой» вариант гена GSTM ассоциировался с тазовыми болями различной интенсивности, а также рецидивирующими формами заболевания ($\chi^2=8,78$, $p<0,05$), что имеет важное значение в прогнозе клинического течения заболевания. По гену GSTT1 каких-либо различий в группах, а также связи с клиническими проявлениями эндометриоза получено не было. **Заключение.** Обнаружение положительной экспрессии ароматазы в эктопических очагах, а также в эутопическом эндометрии при аденомиозе (58%) и наружном эндометриозе (80%), ее связи со стадией распространения заболевания и выраженностью болевого синдрома позволяет рассматривать данный фермент как перспективный для диагностики и разработки новых подходов к терапии эндометриоза с применением ингибиторов ароматазы. Исследование сочетанного полиморфизма генов ароматазы CYP19 и детоксикации GSTM можно рекомендовать в качестве прогностического теста для оценки риска развития и прогноза клинического течения эндометриоза.

Ключевые слова

Ароматаза, эндометриоз, ген GSTM1, ген GSTT1, эктопический эндометрий, аденомиоз.

Статья поступила: 14.09.2016 г.; в доработанном виде: 25.10.2016 г.; принята к печати: 12.12.2016 г.

Конфликт интересов

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук МК 6335.2015.7.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Адамян Л.В., Сонова М.М., Логинова О.Н., Арсланян К.Н. Роль ароматазы в развитии генитального эндометриоза. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 4: 39-48.

THE ROLE OF AROMATASE IN THE DEVELOPMENT OF ENDOMETRIOSIS

Adamyan L.V., Sonova M.M., Loginova O.N., Arslanyan K.N.

FSBEI HE A.I. Yevdokimov MSMSU MOH Russia

Summary

The **purpose of work** – improving the efficiency of treating endometriosis by clarifying some aspects of the pathogenesis of endometriosis. **Objectives** of the study – determining the expression of aromatase in atopicescom and ectopic endometrium, to identify the relationship of polymorphisms in the aromatase gene and gems of detoksikatsii to optimize the ingenious treatment of patients with endometriosis. **Materials and methods.** Definition of polymorphic gene variants of CYP19 was assessed by PCR with specific oligoprimers with subsequent restriction analysis. **Results:** the Expression

of aromatase in the studied forms of endometriosis is positively correlated with the stage of disease. The "zero" variant of the gene *GSTM* associated with pelvic pain of varying intensity, as well as recurrent forms of the disease ($\chi^2=0.78$; $p<0.05$), which is important in the prediction of the clinical course of the disease. By gene *GSTT1* any difference in the groups, as well as links with clinical manifestations of endometriosis was obtained. **Conclusion.** Detection of positive expression of aromatase in the ectopic foci, and also in the endometrium atypical when adenomyosis (58%) and external endometriosis (80%), its relationship with stage distribution of the disease and the severity of pain allows us to consider this enzyme as a promising for the diagnosis and development of new approaches to the treatment of endometriosis with aromatase inhibitors. The study of associated gene polymorphisms of the aromatase *CYP19* and detoxification *GSTM* can be recommended as a prognostic test for assessing the risk of development and prognosis the clinical course of endometriosis.

Key words

Aromatase, endometriosis, gene *GSTM1*, gene *GSTT1*, ectopic endometrium, adenomyosis.

Received: 14.09.2016; in the revised form: 25.10.2016; accepted: 12.12.2016.

Conflict of interests

The work was supported by the Russian President's grant for state support of young Russian scientists – PhD MK 6335.2015.7.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Adamyan L.V., Sonova M.M., Loginova O.N., Arslanyan K.N. The role of aromatase in the development of endometriosis. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2016; 4: 39-48 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Delegatskaya, 20-1, Moscow, Russia, 127473.

E-mail: poddubnay@yandex.ru (Loginova O.N.).

Введение

Согласно общепризнанному определению, эндометриоз – это гормонозависимое, генетически детерминированное заболевание, развивающееся на фоне нарушения иммунного гомеостаза, сущность которого проявляется разрастанием ткани, находящейся за пределами границ нормальной локализации слизистой оболочки тела матки, но идентичной по структуре и функции с эндометрием [1,2,6,7].

С момента установления факта, что менструальный рефлекс является практически универсальным феноменом [2,19,21], остается неясным вопрос: почему эктопический эндометрий не во всех случаях проявляет способность к адгезии, инвазии и пролиферации. Рядом ученых [8] установлены факты изменения некоторых из этих процессов как в очагах эктопии, так и в эндометрии. Можно предположить, что это связано с качественными особенностями эндометрия, забрасываемого в брюшную полость. В связи с этим изучение молекулярно-биологических особенностей эутопического и эктопического эндометрия является приоритетным. При этом важнейшее место занимает изучение процессов, обеспечивающих выживание эктопических клеток эндометрия. Результаты ряда исследований показали, что очаги эндометриоза

имеют автономный рост и обладают повышенной пролиферативной активностью со сниженным индексом апоптоза, усиленным ангиогенезом [6,7]. О важной роли локальной гипергормонемии для формирования такой «автономности» в репродуктивных органах сообщают и другие исследователи [5,15]. Как предполагается, местная гиперэстрогения может быть связана с ферментом ароматазой цитохрома P450 [15]. Известно, что под действием фермента ароматазы андрогены превращаются в эстрогены. Выявлено, что присутствие ароматазы способствует локальной продукции эстрогенов и приобретению свойств автономности [13]. Обнаружение экспрессии ароматазы в нехарактерном для нее эутопическом эндометрии (скорее всего, по причине генетических нарушений), сопряженной с экспрессией рецепторов эстрогенов, может дополнительно объяснить установленное ранее исследователями состояние локальной гипергормонемии [5] при эндометриозе, когда эктопическая ткань создает «выгодные» условия для собственных трофических потребностей. За счет гиперэстрогении на тканевом уровне такой важный физиологический процесс, как циклический ангиогенез, может стать патологическим. Результаты усиления ангиогенеза подтверждаются наличием гипертрофии

и гиперплазии миометрия при аденомиозе, обусловленных высокой экспрессией ангиогенных факторов роста. Адамян Л.В. и др. [2], изучая свойства и состояние перитонеальной жидкости при ретроцервикальном эндометриозе, установили, что уровень содержания сосудистого эндотелиального фактора роста А (СЭФР-А), сосудистого эндотелиального фактора роста Р-1 (рСЭФР Р-1), рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста Р-2 (рСЭФР-Р-2) в перитонеальной жидкости достоверно выше, чем у пациенток без эндометриоза. Следовательно, изучение состояния факторов роста и оценка их роли в развитии эндометриоза являются актуальными.

Фермент ароматаза катализирует конверсию андростендиона и тестостерона в эстрон и эстрадиол. Как было указано выше, ген, который кодирует этот фермент, экспрессируется у человека различными типами тканей и клеток, таких как гранулезные клетки яичников, плацентарный синцитиотрофобласт, клетки жировой ткани и фибробласты кожи, а также мозга. У женщин репродуктивного возраста яичники являются наиболее важным местом биосинтеза эстрогенов, который осуществляется циклически.

Известно, что клетки эндометрия и миометрия содержат самое высокое количество эстрогеновых рецепторов, являясь таким образом главной мишенью для эстрогенов. До недавних пор действие эстрогенов классически рассматривалось только через эндокринные механизмы: другими словами, за счет циркуляции эстрадиола, который секретируется яичниками или образуется из жировой ткани, обеспечивая эстрогенный эффект после доставки к тканям-мишеням с током крови. Среди эстроген-зависимых заболеваний экспрессия ароматазы при эндометриозе имеет большое значение, доказанное многими авторами [9,11,18]. Во-первых, исключительно высокий уровень ароматазы м-РНК был найден на имплантатах внеяичникового эндометриоза. Во вторых, стромальные клетки эндометриоидного происхождения в культуре, инкубированные с ц-АМФ аналогично показали высокий уровень активности ароматазы по сравнению с клетками синцитиотрофобласта [18,20,24]. Эти интересные факты привели к исследованию факторов роста, цитокинов и других субстанций, которые могут индуцировать активность ароматазы через ц-АМФ-зависимые пути патофизиологии эндометриоза. Было выявлено, что простагландин E2 (PG E2) является наиболее потенциальным индуктором активности ароматазы в стромальных эндометриоидных клетках. Эстрогены повышают образование PGE2 путем стимуляции фермента циклооксигеназы-2 (COX) в стромальных клетках в культуре [24,26]. Таким образом, положительная обратная связь на непрерывную локальную продукцию эстрогена и синтез простагландинов способствует развитию пролиферативных и воспалительных проявлений эндометриоза. Ароматаза была выделена в образцах эутопического эндометрия у больных тяжелыми формами эндометриоза при отсутствии ее в

контроле, хотя в намного меньших количествах, чем в имплантатах эндометриоза [26,32]. Это предполагает наличие генетического дефекта у женщин с эндометриозом на основании его выявления в эутопическом эндометрии. Можно полагать, что когда дефективные клетки эндометрия с низким уровнем патологической экспрессии ароматазы достигают тазовой брюшины путем ретроградной менструации, возникает местная воспалительная реакция, которая стимулирует локальную ароматазную активность, то есть образование эстрогенов, индуцированных напрямую и не напрямую с помощью простагландинов и цитокинов [26].

Не следует полагать, что нарушенная экспрессия ароматазы является самым важным молекулярным механизмом в развитии и росте эндометриоза, поскольку существует много других молекулярных механизмов, которые способствуют его развитию – нарушенная экспрессия энзимов-протеиназ, которые ремоделируют ткани или их ингибиторы (матриксные металлопротеиназы (MMP), их ингибиторы), важные цитокины (IL-6, RANTES – регулирующий активацию, экспрессию и секрецию Т-клеток) и факторы роста (эндотелиальный фактор роста (EGF)) – являются одними из них [13,16]. К тому же, дефективная иммунная система, которая не справляется с очищением перитонеума после ретроградной менструации, как предполагается, участвует в развитии эндометриоза [24].

Доказательством важности ароматазной активности в патофизиологии эндометриоза является успешное подавление уровня эстрадиола с аналогами гонадотропин рилизинг гормонов (ГтРГ) или индуцированной хирургической менопаузой. Купирование тазовой боли агонистами ГтРГ обычно успешно в процессе или сразу после лечения, в то же время болевой синдром рецидивирует более, чем в 75% случаев [31]. Одним из причин возобновления боли является присутствие эстрогенов в жировой ткани, коже, имплантатах во время лечения агонистами. Следовательно, блокада ароматазной активности в экстраовариальных местах с ингибитором ароматазы может приводить к ремиссии продолжительное время у определенного количества пациентов.

Недавние публикации показывают, что пациентки с эндометриозом в периоде перименопаузы успешно лечатся комбинацией ингибитора ароматазы с гестагеном. Эти женщины предварительно не отвечали на радикальную хирургию или медикаментозное лечение, которое послужило причиной многократного рецидивирования или персистенции боли в период лечения. После 6 мес. лечения с летрозолом и норэтиндрон ацетатом большая часть из них отмечала облегчение боли и уменьшение лапароскопически выявляемого эндометриоза [22,23,26,27,31]. О повышении результатов ЭКО при тяжелых формах эндометриоза в случае комбинации с аналогами гонадотропин рилизинг гормона (аГРГ) анастрозола на этапе десенсибилизации гипофиза сообщают К.В. Краснополянская, А.С. Калугина [4]. Таким образом, ароматазе, как

одному из молекулярно-биологических факторов, отводится ключевая роль в обеспечении так называемой локальной гиперэстрогении, которая поддерживая пролиферацию, препятствует нормальным секреторным преобразованиям клеток эндометрия, тем самым создавая условия для их выживания.

Цель исследования – повышение эффективности лечения генитального эндометриоза путем уточнения некоторых аспектов патогенеза эндометриоза.

Задачи исследования:

1. Определить экспрессию ароматазы в эутопическом и эктопическом эндометрии при аденомиозе и эндометриозных кистах яичников.
2. Определить роль экспрессии ароматазы в эндометрии во взаимосвязи с другими молекулярно-биологическими факторами и ее значение в клиническом течении заболевания.
3. Выявить взаимосвязь полиморфизмов гена ароматазы и генов детоксикации глутатион-S-трансфераза (GSTM) и глутатион-M-трансфераза (GSTT) у больных эндометриозными кистами яичников и основными клиническими проявлениями заболевания.
4. На основании полученных данных оптимизировать алгоритм обследования и лечения больных генитальным эндометриозом.

Материалы и методы

В группу больных наружным эндометриозом, которым были проведены генетические исследования, вошли 17 пациенток с обычным вариантом клинического течения с хорошим ответом на медикаментозную терапию, а также 11 пациенток с рецидивирующим течением, с проявлениями побочных эффектов от медикаментозной терапии или ее непереносимостью (см. табл. 1). Данные пациенты находились на стационарном лечении с 2014 по 2015 г. в гинекологических отделениях ГКБ №15 г. Москвы, являющихся

Параметр	Количество (абс.)	Количество (%)
Контроль	16	100%
Родственники пациентов контрольной группы	8	100%
Больные наружным генитальным эндометриозом:	28	100%
рецидивирующая форма	11	36%
нерецидивирующая форма	17	64%

Таблица 1. Характеристика обследуемых групп.

клинической базой кафедры репродуктивной медицины и хирургии ФПДО МГМСУ (зав. кафедрой – академик РАН Л.В. Адамьян). Контрольную группу составили 16 пациенток без клинических признаков эндометриоза репродуктивного возраста, а также восемь родственниц первой степени родства.

В работе были использованы следующие реактивы, ферменты, биопрепараты: акриламид, ЭДТА, 5% раствор глицерина, протеиназа К (фирма «Sigma» США), TEMED, додецилсульфат натрия, трис HCL (фирма «Serva», ФРГ), 2-меркаптоэтанол (фирма «Ferah», ФРГ), дезоксинуклеотид-трифосфаты, тритон X100, хлорид магния, сульфат аммония, персульфат аммония, ферменты рестрикции: Tag 1, Kpn1, Hinc11, BamH, Dra1, EcoRV, RsaI (компания «Сибэнзим», Россия), термостабильная ДНК-полимераза *Thermus aquaticus* (НПО «Биотекс», Россия), прибор для амплификации фирмы «ДНК-технология», (Россия), олигонуклеотидные праймеры (НПО «Сибэнзим», Россия).

Исследование полиморфизма гена ароматазы CYP19

Изучены особенности генетического полиморфизма гена ароматазы CYP19 и двух генов фазы детоксикации GSTM1 и GSTT1. Характеристика изученных полиморфных вариантов представлена в таблице 2.

Ген	Полиморфизм
CYP19	(TTTA) _n повтор в интроне 4
GSTM1	Del/del (0/0)
GSTT1	Del/del (0/0)

Таблица 2. Характеристика исследованных генов.

Образцы ДНК получали из лимфоцитов периферической крови, выделение ДНК из ядер лимфоцитов проводили в соответствии с методикой, приведенной в руководстве Самбрук с соавт. с некоторыми модификациями [30].

Определение полиморфных вариантов генов GSTM1 и GSTT1 проводили методом ПЦР со специфическими олигопраймерами, полиморфных вариантов гена CYP19 – методом ПЦР со специфическими олигопраймерами с последующим рестрикционным анализом. Для амплификации использовали программируемый термоциклер фирмы «ДНК-технология».

Смесь для амплификации объемом 25 мкл включала 15 нМ каждого праймера; 67 мМ трис-HCl; pH 8,8; 16,6 мМ сульфата аммония; 6,7 мМ MgCl₂; 7 мкМ ЭДТА; 10 мМ меркаптоэтанол; 170 мкг BSA; 1,0 мМ каждого dNTP и 1U ДНК-полимеразы (производства компании «Бион», Россия).

Для амплификации фрагмента гена GSTM1 использовали праймеры:

GST M1 F: 5' < GAA CTC CCT GAA AAG CTA AAG C > 3';

GST M1 R: 5' < GTT GGG CTC AAA TAT ACG GTG G > 3'.

Для амплификации фрагмента GSTT1 использовали праймеры:

GST T1 F: 5' < TTC CTT ACT GGT CCT CAC ATC TC > 3';

GST T1 R: 5' < TCA CCG GAT CAT GGC CAG CA > 3'.

Для амплификации фрагмента CYP19 использовали праймеры:

CYP19 F: 5' < GGT ACT TAG TTA GCT ACA ATC > 3';

CYP19 R: 5' < GTT ACA GTG AGC CAA GGT CGTGAG > 3'.

Ген	Денатурация	Денатурация	Отжиг	Синтез	Синтез
GSTM1	95 С° – 4 мин.	95 С° – 40 сек.	61 С° – 40 сек.	72 С° – 40 сек.	72 С° – 1 мин.
GSTT1	95 С° – 4 мин.	95 С° – 40 сек.	61 С° – 40 сек.	72 С° – 40 сек.	72 С° – 1 мин.
CYP19	95 С° – 12 мин.	95 С° – 1 мин. 30 сек.	42 С° – 1 мин.	72 С° – 1 мин.	72 С° – 1 мин.

Таблица 3. Условия проведения ПЦР.

При анализе делеций в генах глутатион S-трансфераз гомозиготы и гетерозиготы по нормальному аллелю «+» определяли на электрофореграммах по наличию продуктов амплификации размером 271 (GSTM1) и фрагмента 315 п.н. (GSTT1). Отсутствие соответствующих фрагментов указывало на гомозиготность индивидуума по делеции обоих аллелей. Гетерозиготные особи «0/+» были исключены.

Количество ТТТА-повторов в гене CYP19 определяли на электрофореграммах по наличию продуктов амплификации определенного размера. Размеры ПЦР-продукта, соответствующие определенным повторам, были следующие: (ТТТА)₇ – 169 п.н., (ТТТА)₈ – 173 п.н., (ТТТА)₉ – 177 п.н., (ТТТА)₁₀ – 181 п.н., (ТТТА)₁₁ – 185 п.н., (ТТТА)₁₂ – 189 п.н., (ТТТА)₁₃ – 193 п.н.

Анализ полученных данных производился с помощью стандартных методов математико-статистической обработки с использованием программного обеспечения MS Office Excel (Microsoft, США) и Statistica 6.0 (StatSoft, Inc, США). Для представления итоговых данных использовались методы описательной статистики и доказательной медицины. Количественные показатели представлены в виде средних и стандартных квадратических отклонений, а качественные признаки сгруппированы в таблицы сопряженности. Использовали методику сравнения групп по качественному бинарному признаку хи-квадрат (χ^2 с поправкой Йетса).

Сравнение выборок, не связанных напрямую друг с другом, по количественному признаку проводилось непараметрическим методом – по U-критерию Манна-Уитни. Для сравнения двух зависимых (связанных) групп использовался непараметрический метод – вычисление T-критерия Вилкоксона. Также опреде-

лялся доверительный интервал для средней разности. Для сравнения трех независимых (несвязанных) групп использовался параметрический дисперсионный анализ вариаций (ANOVA).

Результаты

Нами изучены особенности генетического полиморфизма трех генов – гена ароматазы (CYP19) и двух генов детоксикации 2-й фазы – GSTM1 и GSTT1 у 28 пациенток с наружным генитальным эндометриозом (16 условно здоровых женщин и восемь родственниц 1-й степени родства составили контрольную группу).

Результаты исследования гена CYP 19

Для выявления возможной связи полиморфизма гена CYP 19 ((ТТТА)_n повторов в интроне 4) с развитием эндометриоза проведен сравнительный анализ частот генотипов и аллелей изученных генов между выборкой больных с эндометриозом и контролем, а также в группе родственников по материнской линии 1-й степени родства.

При анализе повторов ТТТА в интроне гена CYP 19 нами выявлено шесть различных аллелей изучаемого гена, содержащих 7, 8, 9, 11, 12, 13 повторов. К мажорным аллелям можно отнести (ТТТА)₇, (ТТТА)₈, (ТТТА)₁₁, встречающихся с частотой 46,4%, 14,3%, 32,1% в группе больных с эндометриозом соответственно. В контрольной группе частота этих аллелей составила 48,9%, 14,4%, 30%, а в группе родственников – 25%, 37,5%, 37,5% соответственно. К редким аллелям относятся (ТТТА)₁₀, (ТТТА)₁₂ и (ТТТА)₁₃, встречающиеся с частотой менее 5%. Аллель (ТТТА)₉ не был обнаружен ни в группе больных эндометриозом, ни в группе контроля (см. табл. 4).

Аллели	Эндометриоз		Родственники		Контроль	
	n	%	N	%	n	%
7	26	46,4%	8	25,0%	15	48,9
8	8	14,3%	12	37,5%	4	14,4
9	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0
10	0	0,0%	0	0,0%	1	2,2
11	18	32,1%	12	37,5%	9	30,0
12	2	3,6%	0	0,0%	1	4,4
13	2	3,6%	0	0,0%	0	0,0
Всего	56		32		30	100

Таблица 4. Распределение частот аллелей по гену CYP19 ((ТТТА)_n полиморфизм) в группе больных эндометриозом и в контрольной группе.

Сравнительный анализ частот аллелей гена CYP19 не выявил статистически значимых различий между группой больных эндометриозом, родственниками и контрольной группой ($p>0,05$) (см. табл. 4).

При анализе частот генотипов изучаемого гена также не выявлено статистически значимых различий между сравниваемыми группами ($p>0,05$). Результаты представлены в таблице 5.

Частота генотипа (TTTA)₇ \ (TTTA)₇ в изучаемом гене в группе родственников снижена в 2 раза по сравнению с контрольной группой и группой больных, однако данное различие статистически недостоверно ($p>0,05$).

Отличий в распределении частот аллелей с различными повторами TTTA, а также в частоте генотипов по стадиям распространения эндометриоза выявлено не было.

Результаты исследования гена GSTM1

Для определения ассоциации полиморфизма гена GSTM1, кодирующего фермент глутатион-S-трансферазу M, важного участника второй фазы детоксикации ксенобиотиков у больных наружным генитальным эндометриозом, было проведено исследование полиморфизма гена GSTM1.

Сравнительный анализ частоты делеции (0/0) гена GSTM1 (см. табл. 6) между сравниваемыми группами не выявил статистически значимых различий ($p>0,05$). Частота «нулевого» генотипа GSTM1 0/0 и нормального GSTM1+ в группе больных эндометриозом составила соответственно 21,4% и 78,6%, а в контрольной группе и группе родственников – соответственно 40% и 60%, 75% и 25% (см. табл. 6). Отмечалось преобладание «нулевого» генотипа GSTM1 в группе родственников ($p<0,05$).

Результаты исследования полиморфизма гена GSTT1

Для оценки полноценности главных ферментов детоксикации у этих же пациентов было проведено исследование полиморфизма гена GSTT1, кодирующего глутатионтрансферазу T1, другого представителя этой группы ферментов, который активнее глутатионтрансферазы M1 в несколько раз.

Сравнительный анализ частоты делеции GSTT 0/0 в группе больных эндометриозом и в контрольной группе, а также в группе родственников не выявил статистически значимых различий ($p>0,05$). Частоты генотипов GSTT 0/0 и GSTT1+ составили в группе больных эндометриозом 21,4% и 78,6%, а в группе

(TTTA) _n полиморфизм	Эндометриоз		Родственники		Контроль	
	n	%	N	%	n	%
7..7	8	28,6%	2	12,5%	4	26,7%
7..8	2	7,1%	0	0,0%	2	13,3%
7..10	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
7..11	8	28,6%	4	25,0%	4	26,7%
7..12	0	0,0%	0	0,0%	1	6,7%
7..13	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
8..8	0	0,0%	4	25,0%	0	0,0%
8..10	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
8..11	6	21,4%	4	25,0%	2	13,3%
8..12	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
10..11	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
11..11	2	7,1%	2	12,5%	1	6,7%
11..12	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
11..13	2	7,1%	0	0,0%	1	6,7%
всего	28		16		15	100%

Таблица 5. Распределение частот генотипов по гену CYP19 ((TTTA)_n полиморфизм) в группе больных эндометриозом и в контрольной группе.

Генотипы	Контроль		Эндометриоз		Родственники	
	n	%	n	%	n	%
GSTM1 0/0	6	40,0%	6	21,4%	6	75,0%
GSTM1 +	9	60,0%	22	78,6%	2	25,0%
Итого:	15	100,0%	28	100%	8	100%

Таблица 6. Распределение частот генотипов гена GSTM1 в группе больных эндометриозом и в контрольной группе.

контроля и родственников соответственно 20% и 80%, 25% и 75% (см. табл. 7).

Главным методом консервативного лечения эндометриоза является гормонотерапия. Действия всех средств гормональной терапии опосредованы через метаболизм стероидов, в процессе которого образуются свободные радикалы. Глутатионтрансферазы, выполняя антиоксидантную функцию, способствуют удалению этих молекул из клеток и тканей и при их неполноценности, например, «нулевом» генотипе развивается окислительный стресс. Мы провели корреляционный анализ между наиболее неблагоприятными сочетаниями генотипов исследованных генов с некоторыми клиническими проявлениями (см. табл. 8).

Оценка ассоциативной связи сочетаний генов с основными клиническими проявлениями проводилась с использованием критерия хи-квадрат (χ^2). Нулевой вариант гена GSTM0 ассоциировался с интенсивностью болевого синдрома ($\chi^2=4,46$; $p<0,05$) и частотой рецидивирующих форм ($\chi^2=8,78$; $p<0,05$). Наиболее часто генотип CYP19 – (TTTA)₇/(TTTA)₁₁ сочетался с нулевым вариантом гена GSTM0 ($\chi^2=14,8$; $p<0,001$) и при этом сочетании обнаруживалась высокая коррелятивная связь между интенсивностью болевого синдрома ($\chi^2=7,3$; $p<0,05$), рецидивирующим течением ($\chi^2=13,9$; $p<0,001$) и 3-4-й степенью развития заболевания ($\chi^2=5,46$; $p<0,05$).

Исходя из полученных результатов, можно сделать вывод о том, что сочетание двух неполноценных генов в геноме является фактором риска развития выраженного болевого синдрома, рецидивирования заболевания, то есть более агрессивного клинического течения наружного генитального эндометриоза.

Результаты проведенного исследования являются попыткой выяснения информативности генетических систем в манифестации эндометриоза. Полученные

результаты не претендуют на исчерпывающую характеристику молекулярно-генетических основ заболевания, однако могут явиться важным шагом к пониманию значимости углубленного изучения генетической природы эндометриоза для выработки стратегии целенаправленной профилактики этой патологии. Важная роль генетического полиморфизма генов системы детоксикации уже установлена для многих онкологических и не онкологических заболеваний [1,3,8,12,15,18]. Основываясь на многочисленных данных литературы об участии экзогенных факторов в развитии эндометриоза, проживание всех обследованных нами пациенток в мегаполисе, а также указаний на различные вредные производственные факторы в 76% случаев, мы решили определить значение некоторых генов «внешней среды» в клинике заболевания. Частота генотипа (TTTA)₇/(TTTA)₇ в изучаемом гене в группе родственников была снижена в два раза по сравнению с контрольной группой и группой больных, однако данное различие статистически недостоверно ($p>0,05$). По частоте аллелей и генотипов с различными повторами TTTA других различий не было выявлено. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий в частоте встречаемости в общей группе больных, была выявлена сопряженная связь определенного генотипа (TTTA)₇/(TTTA)₁₁ с «нулевым» вариантом гена GSTM1 ($\chi^2=14,8$; $p<0,001$) при отсутствии такой ассоциации с генотипом GSTT1 ($\chi^2=0,05$; $p=0,08$). При корреляционном анализе распределения выявленных генотипов с основными клиническими проявлениями была установлена статистически значимая связь с болевым синдромом различной интенсивности ($\chi^2=7,3$; $p=0,007$) и с 3-4-й стадией заболевания ($\chi^2=5,46$; $p=0,019$). «Нулевой» вариант гена GSTM ассоциировался с тазовыми болями различной интенсивности, а также рецидивирующими формами заболевания ($\chi^2=8,78$; $p<0,05$), что

Генотипы	Контроль		Эндометриоз		Родственники	
	n	%	n	%	n	%
GSTT1 0/0	3	20,0%	6	21,4%	4	25,0%
GSTT1 +	12	80,0%	22	78,6%	12	75,0%
Итого:	15	100,0%	28	100%	16	100%

Таблица 7. Распределение частот генотипов GSTT1 в группе больных эндометриозом и в контрольной группе.

Параметр	Генотип CYP19 (TTTA) ₇ /(TTTA) ₁₁	GSTM0
GSTM0	14,8 ($p=0,00011$)	
GST T0	0,05 ($p=0,08$)	
Рецидив эндометриоза	13,9 ($p=,00019$)	8,78 ($p=,00304$)
Болевой синдром	7,3 ($p=,00702$)	4,46 ($p=,03479$)
3-4 ст. эндометриоза	5,46 ($p=,01946$)	

Таблица 8. Ассоциация между сочетаниями генов и основными клиническими проявлениями эндометриоза.

имеет важное значение в прогнозе клинического течения заболевания. По гену GSTT1 каких-либо различий в группах, а также связи с клиническими проявлениями эндометриоза получено не было. Однако другими исследователями получены достоверные корреляционные связи этого гена с развитием и тяжелым течением наружного генитального эндометриоза [5,12,16,25].

Исходя из анализа полученных нами результатов и данных литературы, можно сделать вывод об определенной роли полиморфных вариантов исследованных генов ароматазы и генов второй фазы детоксикации ксенобиотиков GSTM и GSTT в генезе эндометриоза. Несмотря на отсутствие достоверных различий между группой пациентов с эндометриозом в контрольной группе и группой родственников в частоте полиморфных генотипов в настоящем исследовании, мы получили статистически значимые корреляционные связи с определенными клиническими проявлениями, что позволяет нам согласиться с исследователями [12,16,25], предполагающими важное значение полиморфизма исследованных генов в патогенезе и клиническом течении эндометриоза. Таким образом, сочетание полиморфизма гена ароматазы и одного из генов глутатион-S-трансфераз GSTM обнаруживает ассоциацию с наружным эндометриозом, особенно с болевым синдромом, более тяжелыми стадиями и рецидивирующими формами заболевания, что имеет важное клиническое значение.

Известно, что в физиологических условиях в эндометрии отсутствует экспрессия ароматазы (ACYP450). По нашим данным, ни в одном образце эндометрия контрольной группы положительной экспрессии не было выявлено. В нашем исследовании экспрессия ароматазы была положительной во всех случаях в эктопическом эндометрии и при аденомиозе, и при наружном эндометриозе. Положительная экспрессия ароматазы в эктопическом эндометрии у пациенток с аденомиозом (I группа) (n=26) составила 57,7% (n=15), соответственно отсутствовала экспрессия ароматазы в эндометрии у 42,3% (n=11), а также в эпителиальных и в стромальных клетках эктопического эндометрия в 80% случаев наружного эндометриоза. Bulun Serdar E. и соавт. [11,12,14] изучили экспрессию ароматазы в эндометриозной и гиперпластической ткани эндометрия и показали высокий уровень экспрессии ароматазы в обоих случаях.

Нами выявлено, что экспрессия ароматазы при изученных формах эндометриоза положительно коррелирует со стадией заболевания, что имеет важное клиническое значение. Так, при 3-4-й стадии аденомиоза положительная экспрессия была 100%, в то время как при 1-2-й стадии – 38,9%, а в группе с отрицательной экспрессией ароматазы оказались больные только начальных стадий распространения.

На долю пациенток с 3-4-й стадией распространения наружного эндометриоза пришлось 86% из числа больных с положительной экспрессией ароматазы. Эти данные согласуются с результатами Bulun Serdar E. и соавт. [11,14], исследовавшими эктопический эндометрий у женщин с эндометриозом, результаты которого позволили им считать показатель уровня ароматазы как маркер диагностики и «плохого» прогноза клинического течения. Однако необходимо помнить о ее неспецифичности при эндометриозе, поскольку экспрессия ароматазы положительная и при других гиперпластических заболеваниях репродуктивной системы, в т.ч. и при злокачественных [15].

Выводы:

1. Существенным молекулярно-биологическим фактором, обнаруженным в эктопическом эндометрии при эндометриозе, является патологическая экспрессия ароматазы, способной в силу своей биологической активности привести к локальной гиперэстрогении. Выявлена положительная корреляционная связь между уровнями экспрессии ароматазы и стадией заболевания, выраженностью болевого синдрома.
2. Сочетание полиморфных вариантов гена ароматазы (CYP 19) и гена детоксикации GSTM ассоциировано с более тяжелыми стадиями (3-4-я) развития эндометриоза, болевым синдромом и рецидивирующими формами заболевания. По исследованию гена детоксикации GSTT не обнаружено какой-либо ассоциативной связи как с другими изученными генами, так и с основными клиническими проявлениями заболевания.
3. Обнаружение положительной экспрессии ароматазы в эктопических очагах, а также в эктопическом эндометрии при аденомиозе (в 58%) и наружном эндометриозе (80%), ее связи со стадией распространения заболевания и выраженностью болевого синдрома позволяет рассматривать данный фермент как перспективный для диагностики и разработки новых подходов к терапии эндометриоза с применением ингибиторов ароматазы. Высокая ассоциация положительной экспрессии ароматазы с воспалительными заболеваниями женской половой сферы обосновывает необходимость их своевременного выявления и лечения.
4. Исследование сочетанного полиморфизма генов ароматазы CYP19 и детоксикации GSTM можно рекомендовать в качестве прогностического теста для оценки риска развития и прогноза клинического течения эндометриоза.

Литература:

- Адамян Л.В., Андреева Е.Н. Генитальный эндометриоз: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение. Методическое пособие для врачей. М. 2001.
- Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы. Издание 2-е. М. 2006; 416 с.
- Баскаков В.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф. Эндометриодная болезнь. СПб. 2002; 452 с.
- Краснопольская К.В., Калугина. А.С. Первый опыт использования ингибитора ароматазы анастрозола в программе ЭКО при лечении бесплодия. Проблемы репродукции. 2001; 6: 24-28.
- Савицкий Г.А., Горбушин С.М. Перитонеальный эндометриоз и бесплодие (клинико-морфологическое исследование). СПб. 2002; 170 с.
- Сидорова И.С., Коган Е.А., Зайратянц О.В. и др. Новый взгляд на природу эндометриоза (аденомиоза). Акушерство и гинекология. 2002; 3: 32-38.
- Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Эндометриоз. Клинические и теоретические аспекты. М. 1995.
- Унанян А.Л., Сидорова И.С., Леваков С.А., Гуриев Т.Д., Игнатьева Н.Н. Новые аспекты патогенетической терапии аденомиоза в сочетании с миомой матки. XIV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Сборник материалов конгресса. М. 2007; 230-231.
- Abushahin F., Goldman K.N., Barbieri E., Milad M., Rademaker A., Bulun S.E. Aromatase inhibition for refractory endometriosis-related chronic pelvic pain. Fertility and Sterility. 2011; 96 (4): 939-942. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.07.1136>.
- Ailwadi R.K., Jobanputra S., Kataria M. et al. Treatment of endometriosis and chronic pelvic pain with letrozole and norethindrone acetate: a pilot study. Fertil.Steril. 2003; 81: 290-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.09.029>.
- Bulun S.E., Zeitoun K., Takayama K., Noble L., Michael D., Simpson E., Johns A., Putman M., Sasano H. Estrogen production in endometriosis and use of aromatase inhibitors to treat endometriosis. Endocr Relat Cancer. 1999; 6 (2): 293-301. DOI: <https://doi.org/10.1677/erc.0.0060293>.
- Bulun S.E., Zeitoun K.M., Kilic G. Expression of dioxin-related transactivating factors and target genes in human eutopic endometrial and endometriotic tissues. Am J Obstet Gynecol. 2000; 182 (4): 767-75. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(00\)70325-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(00)70325-5).
- Bulun S.E., Yang S., Fang Z., Gurates B., Tamura M., Sebastian S. Estrogen production and metabolism in endometriosis. Ann N Y Acad Sci. 2002; 955: 75-88. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb02767.x>.
- Bulun Serdar E., Gonca Imir, Hiroki Utsunomiya, Thung Steven Bilgin Gurates, Mitsutoshi Tamura, Zhihong Lin. Aromatase in endometriosis and uterine leiomyomata. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. 2005; 95 (1-5): 57-62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2005.04.012>.
- Bulun S.E., Lin Z., Zhao H., Lu M., Amin S., Reierstad S., Chen D. Ann. Regulation of aromatase expression in breast cancer tissue. N. Y. Acad Sci. 2009; 1155: 121-31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2008.05.038>.
- Bulun S.E. Endometriosis. N. Engl. J. Med. 2009; 360 (3): 268-79. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmra0804690>.
- Cobellis L., Razzi S., Fava A., Severi F.M., Igarashi M., Petraglia F. A danazol-loaded intrauterine device decreases dysmenorrhea, pelvic pain, and dyspareunia associated with endometriosis. Fertility and Sterility. 2004; 82 (1): 239-240. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.11.058>.
- Dodson Michael M., Simpson Evan R. A CRE-like sequence that binds CREB and contributes to cAMP-dependent regulation of the proximal promoter of the human aromatase P450 (CYP19) gene. Molecular and Cellular Endocrinology. 1997; 134 (2): 147 to 156. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s0303-7207\(97\)00178-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0303-7207(97)00178-0).
- Halme J., Hammond M.D., Hulka J.F. et al. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. Obstet. and Gynec. 1984; 64: 151-154. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/8.1.84>.
- Halme J., Becker S., Haskill S. Altered maturation and function peritoneal macrophages: possible role in pathogenesis of endometriosis. Amer. J. Obstet. Gynec. 1987; 156: 783-789. DOI: [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(87\)90333-4](https://doi.org/10.1016/0002-9378(87)90333-4).
- Halme J., Hammond M.D., Hulka J.F. et al. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. Obstet. and Gynec. 1984; 64: 151-154. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/8.1.84>.
- Hatem A.H. Potential role of aromatase inhibitors in the treatment of endometriosis. Int J Womens Health. 2014; 6: 671-680. DOI: 10.2147/IJWH.S34684.
- Henzi M.R., Corson S.L., Moghissi K. et al. Administration of nasal nafarelin as compared with oral danazol for endometriosis. N. Engl. J. Med. 1988; 318: 485-9. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejm198802253180805>.
- Hill J.A. Immunology and endometriosis. Fertil.Steril. 1992; 58: 262-4. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)55213-3](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)55213-3).
- Huang J.C., Dawood M.Y., Wu K.K. Regulation of cyclooxygenase-2-gene in cultured endometrial stromal cells by sex steroids. Am. Soc. Reprod. Med. Meeting. 1996; 5. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(98\)00260-x](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(98)00260-x).
- Langoi D., Pavone M.E., Gurates B., Chai D., Azlebas A.F., Bulun S.E. Aromatase inhibitor treatment limits progression of peritoneal endometriosis in baboons. Fertility and Sterility. 2012; 99 (3): 656-662.e3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.11.021>.
- Madny E. Efficacy of letrozole in treatment of endometriosis-related pain. Science direct. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mefs.2013.04.007>.
- Noble L.S., Simpson E.R., Johns A. et al. Aromatase expression in endometriosis. J. Clin Endocrinol. Metab. 1996; 81: 174-9.
- Pavone M.E., Bulun S.E. Aromatase inhibitors for the treatment of endometriosis. Fertility and Sterility. 2012; 98 (6): 1370-1379. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.08.053>.
- Sambrook Joseph, Russell David W. Molecular Cloning: A Laboratory Manual. The Quarterly Review of Biology. 2001; 76 (3): 348-349. DOI: <https://doi.org/10.1086/394015>.
- Taylor N.R., Hummelshoj L., Stratton P., Vercellini P. Pain and endometriosis: Etiology, impact, and therapeutics. Middle East Fertility Society Journal. 2012; 17 (4): 221-225. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mefs.2012.09.002>.
- Krasnopol'skaya K.V., Kalugina. A.S. Problemy reproduktiv. 2001; 6: 24-28.
- Savitskii G.A., Gorbushin S.M. Peritoneal endometriosis and infertility (clinical-morphological research) [Peritoneal'nyi endometriozi i besplodie (kliniko-morfologicheskoe issledovanie) (in Russian)]. SPb. 2002; 170 s.
- Sidorova I.S., Kogan E.A., Zairatyants O.V. et al. Akusherstvo i ginekologiya. 2002; 3: 32-38.
- Strizhakov A.N., Davydov A.I. Endometriosis. Clinical and theoretical aspects [Endometriozi. Klinicheskie i teoreticheskie aspekty (in Russian)]. Moscow. 1995.
- Unanyan A.L., Sidorova I.S., Levakov S.A., Guriev T.D., Ignat'eva N.N. New aspects of the pathogenesis of adenomyosis treatment in combination with uterine myoma. XIV Russian National Congress "Man and medicine". Collection of congress materials [Novye aspekty patogeneticheskoi terapii adenomioza v sochetanii s miomoi matki. XIV Rossiiskii natsional'nyi kongress «Chelovek i lekarstvo». Sbornik materialov kongressa (in Russian)]. Moscow. 2007; 230-231.
- Abushahin F., Goldman K.N., Barbieri E., Milad M., Rademaker A., Bulun S.E. Aromatase inhibition for refractory endometriosis-related chronic pelvic pain. Fertility and Sterility. 2011; 96 (4): 939-942. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.07.1136>.

References:

- Adamyan L.V., Andreeva E.N. Genital endometriosis: etiopathogenesis, clinical picture, diagnosis, treatment. Methodological manual for doctors [Genital'nyi endometriozi: etiopatogenez, klinika, diagnostika, lechenie. Metodicheskoe posobie dlya vrachei (in Russian)]. Moscow. 2001.
- Adamyan L.V., Kulakov V.I., Andreeva E.N. Endometriosis. Edition 2-e [Endometriozy. Izdanie 2-e (in Russian)]. Moscow. 2006; 416 s.
- Baskakov V.P., Tselev Yu.V., Kira E.F. Endometriod disease [Endometrioidnaya bolezn' (in Russian)]. SPb. 2002; 452 s.
- Krasnopol'skaya K.V., Kalugina. A.S. Problemy reproduktiv. 2001; 6: 24-28.
- Savitskii G.A., Gorbushin S.M. Peritoneal endometriosis and infertility (clinical-morphological research) [Peritoneal'nyi endometriozi i besplodie (kliniko-morfologicheskoe issledovanie) (in Russian)]. SPb. 2002; 170 s.
- Sidorova I.S., Kogan E.A., Zairatyants O.V. et al. Akusherstvo i ginekologiya. 2002; 3: 32-38.
- Strizhakov A.N., Davydov A.I. Endometriosis. Clinical and theoretical aspects [Endometriozi. Klinicheskie i teoreticheskie aspekty (in Russian)]. Moscow. 1995.
- Unanyan A.L., Sidorova I.S., Levakov S.A., Guriev T.D., Ignat'eva N.N. New aspects of the

pathogenesis of adenomyosis treatment in combination with uterine myoma. XIV Russian National Congress "Man and medicine". Collection of congress materials [Novye aspekty patogeneticheskoi terapii adenomioza v sochetanii s miomoi matki. XIV Rossiiskii natsional'nyi kongress «Chelovek i lekarstvo». Sbornik materialov kongressa (in Russian)]. Moscow. 2007; 230-231.

Abushahin F., Goldman K.N., Barbieri E., Milad M., Rademaker A., Bulun S.E. Aromatase inhibition for refractory endometriosis-related chronic pelvic pain. Fertility and Sterility. 2011; 96 (4): 939-942. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.07.1136>.

10. Ailwadi R.K., Jobanputra S., Kataria M. et al. Treatment of endometriosis and chronic pelvic pain with letrozole and norethindrone acetate: a pilot study. *Fertility and Sterility*. 2003; 81: 290-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.09.029>.
11. Bulun S.E., Zeitoun K., Takayama K., Noble L., Michael D., Simpson E., Johns A., Putman M., Sasano H. Estrogen production in endometriosis and use of aromatase inhibitors to treat endometriosis. *Endocr Relat Cancer*. 1999; 6 (2): 293-301. DOI: <https://doi.org/10.1677/erc.0.0060293>.
12. Bulun S.E., Zeitoun K.M., Kilic G. Expression of dioxin-related transactivating factors and target genes in human eutopic endometrial and endometriotic tissues. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 182 (4): 767-75. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(00\)70325-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(00)70325-5).
13. Bulun S.E., Yang S., Fang Z., Gurates B., Tamura M., Sebastian S. Estrogen production and metabolism in endometriosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2002; 955: 75-88. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb02767.x>.
14. Bulun Serdar E., Gonca Imir, Hiroki Utsunomiya, Thung Steven Bilgin Gurates, Mitsutoshi Tamura, Zhihong Lin. Aromatase in endometriosis and uterine leiomyomata. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2005; 95 (1-5): 57-62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsmb.2005.04.012>.
15. Bulun S.E., Lin Z., Zhao H., Lu M., Amin S., Reierstad S., Chen D. Ann. Regulation of aromatase expression in breast cancer tissue. *N. Y. Acad Sci*. 2009; 1155: 121-31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2008.05.038>.
16. Bulun S.E. Endometriosis. *N. Engl. J. Med*. 2009; 360 (3): 268-79. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmra0804690>.
17. Cobellis L., Razzi S., Fava A., Severi F.M., Igarashi M., Petraglia F. A danazol-loaded intrauterine device decreases dysmenorrhea, pelvic pain, and dyspareunia associated with endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2004; 82 (1): 239-240. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.11.058>.
18. Dodson Michael M., Simpson Evan R. A CRE-like sequence that binds CREB and contributes to cAMP-dependent regulation of the proximal promoter of the human aromatase P450 (CYP19) gene. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 1997; 134 (2): 147 to 156. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s0303-7207\(97\)00178-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0303-7207(97)00178-0).
19. Halme J., Hammond M.D., Hulka J.F. et al. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet. and Gynec.* 1984; 64: 151-154. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/8.1.84>.
20. Halme J., Becker S., Haskill S. Altered maturation and function peritoneal macrophages: possible role in pathogenesis of endometriosis. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 1987; 156: 783-789. DOI: [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(87\)90333-4](https://doi.org/10.1016/0002-9378(87)90333-4).
21. Halme J., Hammond M.D., Hulka J.F. et al. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet. and Gynec.* 1984; 64: 151-154. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/8.1.84>.
22. Hatem A.H. Potential role of aromatase inhibitors in the treatment of endometriosis. *Int J Womens Health*. 2014; 6: 671-680. DOI: 10.2147/IJWH.S34684.
23. Henzl M.R., Corson S.L., Moghissi K. et al. Administration of nasal nafarelin as compared with oral danazol for endometriosis. *N. Engl. J. Med*. 1988; 318: 485-9. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejm198802253180805>.
24. Hill J.A. Immunology and endometriosis. *Fertility and Sterility*. 1992; 58: 262-4. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)55213-3](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)55213-3).
25. Huang J.C., Dawood M.Y., Wu K.K. Regulation of cyclooxygenase-2-gene in cultured endometrial stromal cells by sex steroids. *Am. Soc. Reprod. Med. Meeting*. 1996; 5. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(98\)00260-x](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(98)00260-x).
26. Langoi D., Pavone M.E., Gurates B., Chai D., Azleabas A.F., Bulun S.E. Aromatase inhibitor treatment limits progression of peritoneal endometriosis in baboons. *Fertility and Sterility*. 2012; 99 (3): 656-662.e3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.11.021>.
27. Madny E. Efficacy of letrozole in treatment of endometriosis-related pain. *Science direct*. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mefs.2013.04.007>.
28. Noble L.S., Simpson E.R., Johns A. et al. Aromatase expression in endometriosis. *J. Clin Endocrinol. Metab*. 1996; 81: 174-9.
29. Pavone M.E., Bulun S.E. Aromatase inhibitors for the treatment of endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2012; 98 (6): 1370-1379. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.08.053>.
30. Sambrook Joseph, Russell David W. Molecular Cloning: A Laboratory Manual. *The Quarterly Review of Biology*. 2001; 76 (3): 348-349. DOI: <https://doi.org/10.1086/394015>.
31. Taylor N.R., Hummelshoj L., Stratton P., Vercellini P. Pain and endometriosis: Etiology, impact, and therapeutics. *Middle East Fertility Society Journal*. 2012; 17 (4): 221-225. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mefs.2012.09.002>.

Сведения об авторах:

Адамян Лейла Вагоевна – академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой репродуктивной медицины и хирургии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. Адрес: ул. Делегатская, 20, стр. 1, Москва, Россия, 127473. E-mail: adamyandleila@gmail.com.

Сонова Марина Мусабиевна – д.м.н., профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. Адрес: ул. Делегатская, 20, стр. 1, Москва, Россия, 127473. E-mail: msonova@mail.ru.

Логинова Ольга Николаевна – к.м.н., ассистент кафедры репродуктивной медицины и хирургии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. Адрес: ул. Делегатская, 20, стр. 1, Москва, Россия, 127473. E-mail: poddubnay@yandex.ru.

Арсланян Карине Норайровна – к.м.н., доцент кафедры репродуктивной медицины и хирургии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. Адрес: ул. Делегатская, 20, стр. 1, Москва, Россия, 127473. E-mail: karslanyan@mail.ru.

About the authors:

Adamyane Leila Vagoevna – Academician of RAS, MD, PhD, professor, Chief of the Department of reproductive medicine and surgery, Faculty of postgraduate professional education. Moscow State Dental University. Address: ul. Delegatskaya, 20-1, Moscow, Russia, 127473. E-mail: adamyandleila@gmail.com.

Sonova Marina Musabievna – MD, PhD, professor of the Department of reproductive medicine and surgery, Faculty of postgraduate professional education. Moscow State Dental University. Address: ul. Delegatskaya, 20-1, Moscow, Russia, 127473. E-mail: msonova@mail.ru.

Loginova Olga Nikolaevna – MD, PhD, assistant of the Department of reproductive medicine and surgery, Faculty of postgraduate professional education. Moscow State Dental University. Address: ul. Delegatskaya, 20-1, Moscow, Russia, 127473. E-mail: poddubnay@yandex.ru.

Arslanyan Karine Norairovna – MD, PhD, associate professor of the Department of reproductive medicine and surgery, Faculty of postgraduate professional education. Moscow State Dental University. Address: ul. Delegatskaya, 20-1, Moscow, Russia, 127473. E-mail: karslanyan@mail.ru.

СМЕРТНОСТЬ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С РЕСПИРАТОРНЫМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМОМ, ПОЛУЧАВШИХ ПОРАКТАНТ АЛЬФА

Мамедова С.Н.

Республиканский Перинатальный Центр, Баку, Азербайджан

Резюме

Цель – оценить эффективность лечения порактантом альфа недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом и определить возможности ее повышения на примере родовспомогательных учреждений Азербайджана. **Материалы и методы.** В течение 2014-2015 гг. исследовали практику использования препарата порактант альфа у недоношенных новорожденных с диагнозом респираторный дистресс-синдром. **Результаты.** Общий уровень летальности среди новорожденных с респираторным дистресс-синдромом на фоне терапии препаратом порактант альфа составлял 25,3%. **Выводы.** Применение порактанта альфа для лечения недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом позволяет сохранить жизнь до 74,7% больных. Эффект лечения порактантом альфа зависит от массы новорожденного при рождении.

Ключевые слова

Респираторный дистресс-синдром, порактант альфа, порактант альфа, недоношенность, стандартизованная летальность.

Статья поступила: 27.10.2016 г.; в доработанном виде: 29.11.2016 г.; принята к печати: 27.12.2016 г.

Конфликт интересов

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

Для цитирования

Мамедова С.Н. Смертность недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом, получавших порактант альфа. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 4: 49-53.

MORTALITY OF PREMATURELY BORN NEWBORNS WITH RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME RECEIVED PORACTANT ALPHA

Mamedova S.N.

Republican Perinatal Center, Baku, Azerbaijan

Summary

Objective: to estimate efficiency of treatment with poractant alpha of premature newborns with respiratory distress syndrome and to define possibilities of its increase on the example of obstetrical medical centers in Azerbaijan. **Materials and methods.** we examined routine practice of poractant alfa usage in premature newborns with respiratory distress syndrome during 2014-2015. **Results.** The general level of lethality among newborns with respiratory distress

*syndrome with poractant alfa therapy was 25.3%. **Conclusions.** The use of poractant alfa for treatment of prematurely newborns with respiratory distress syndrome allows to keep life till 74.7% of patients. There is correlation between efficiency of treatment with poractant alfa and weight of newborn.*

Key words

Respiratory distress syndrome, poractant alfa, prematurity, standardized lethality.

Received: 27.10.2016; **in the revised form:** 29.11.2016; **accepted:** 27.12.2016.

Conflict of interests

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

For citation

Mamedova S.N. Mortality of prematurely born newborns with respiratory distress syndrome received poractant alfa. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2016; 4: 49-53 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Yusif Safarov, 22, Baku, Khatai, Azerbaidzhan, AZ1025.

E-mail: agayevakamala@mail.ru (Mamedova S.N.).

Введение

Преждевременные роды часто встречаются в акушерской практике и лежат в основе высокого уровня заболеваемости новорожденных и неонатальной смертности [1-3]. Эта проблема более заметна в развивающихся странах, где служба перинатальной помощи слаба и не имеет развитую региональную сеть. Высокий риск смертности недоношенных новорожденных часто связан с респираторными нарушениями. Поэтому высока актуальность лечения респираторного дистресс-синдрома новорожденного в неонатальном периоде. Опыт многих стран подтверждает эффективность профилактического и лечебного назначения экзогенного сурфактанта недоношенным детям с установленным респираторным дистресс-синдромом [5-9]. В Республике Азербайджан, где ежегодно рождаются более 15 тыс. недоношенных детей, использование экзогенного сурфактанта в государственных родовспомогательных учреждениях начато с 2013 г. В связи с этим представляет интерес изучение смертности недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом на начальном этапе внедрения программы лечения с использованием экзогенного сурфактанта с целью оценки роли организационных мероприятий в формировании позитивного исхода лечения.

Цель исследования – оценить эффективность лечения порактантом альфа недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом и определить возможности повышения эффективности на примере родовспомогательных учреждений Азербайджана.

Материалы и методы

В течение 2014-2015 гг. с разрешения Министерства Здравоохранения Республики Азербайджан было

использовано 1300 ампул препарата порактанта альфа. В ампуле 1,5 мл содержится 120 мг порактанта альфа. Показанием для использования порактанта альфа был респираторный дистресс-синдром у недоношенных новорожденных. Врожденные пороки развития, врожденная пневмония, неонатальный аспирационный синдром, родовая травма были критериями исключения из исследования. Перед началом применения порактанта альфа был организован тренинг для неонатологов и медицинских сестер всех родовспомогательных учреждений, в которых проводилось данное исследование. Тренинг продолжительностью не менее чем 6 дней (39 ч) проводился в девяти группах. По завершении тренинга лицам, успешно освоившим правила применения порактанта альфа в соответствии с его инструкцией по медицинскому применению, выдавался сертификат установленного образца.

Данные о количестве детей, которым применялась терапия порактантом альфа в рамках данной программы, приведены в таблице 1: всего в исследование было включено 660 недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. В качестве основного критерия эффективности терапии была выбрана выживаемость новорожденного. Определялся уровень (коэффициент) летальных исходов по родовспомогательным учреждениям, с учетом массы плода при рождении, средней ошибки летальности и 95% доверительного интервала [4]. Для обеспечения адекватности сравнительной оценки уровня летальности по родовспомогательным учреждениям был рассчитан стандартизованный по массе тела плода коэффициент смертности. В качестве стандарта было использовано распределение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом по массе тела в Республике Азербайджан в 2014-2015 гг. (доля ново-

Наименование родовспомогательного учреждения	Число детей, охваченных терапией	Число умерших	Уровень летальности (%)	95% доверительный интервал (%)
Республиканский перинатальный центр	459	81	17,6±1,8	14,0-21,2
Бакинский центр здоровья	42	28	66,7±7,3	52,1-81,3
Родильное отделение Республиканской клинической больницы	10	1	10,0±9,5	0-29,0
Шекинский региональный перинатальный центр	18	3	16,7±8,8	0-34,3
Сабирабадский региональный перинатальный центр	15	6	40,0±12,7	14,6-65,4
Губинский региональный перинатальный центр	40	23	57,5±7,8	41,9-73,1
Гянджинский перинатальный центр	35	8	22,9±7,1	8,7-37,1
Родильный дом города Баку №5	19	10	52,6±11,5	29,6-75,6
Сумгаитский городской родильный дом	22	7	31,8±9,9	12,0-51,6
Все	660	167	25,3±1,7	21,9-28,7

Таблица 1. Уровень летальности среди новорожденных с респираторным дистресс-синдромом на фоне терапии Куросурфом разных родовспомогательных учреждениях.

рожденных с массой тела 500-999, 1000-1499, 1500-1999, 2000-2499, 2500 г и более составляла: 14,9; 32,3; 35,0 и 17,8% соответственно). При стандартизации был использован прямой метод. Расчеты проводились с применением стандартного пакета «Анализ данных» программы Excel 2010 (Microsoft, США).

Результаты

Обращает на себя внимание существенность различия уровня летальности детей с респираторным дистресс-синдромом на фоне терапии порактантом альфа в родовспомогательных учреждениях разных типов (данные о случаях летальных исходов также показаны в таблице 1). Так, относительно меньший уровень летальности отмечен в Республиканском, Шекинском региональном, Гянджинском перинаталь-

ном центрах. Статистически значимо более высокий уровень летальности детей отмечен в Бакинском центре здоровья (66,7±7,3%), Сабирабадском (40,0±12,7%) и Губинском региональном центрах (57,5±7,8%) и родильном доме №5 города Баку (52,6±11,5%). Общий уровень летальности среди новорожденных с респираторным дистресс-синдромом, получавших порактант альфа, составлял 25,3±1,7% (95% доверительный интервал – 21,9-28,7%). Отмеченный уровень летальности может быть связан как с состоянием плода, так и с качеством организации лечебного процесса в целом.

Основные характеристики состояния новорожденных с респираторным дистресс-синдромом приведены в таблице 2. Из данных таблицы видно, что между новорожденными, появившимися на свет в различных

Показатель	Все	Республиканский перинатальный центр	Бакинский центр здоровья	Губинский перинатальный центр	Прочие
Масса тела при рождении, г (средняя величина±средняя ошибка)	1525±14	1525±15	1399±50*	1650±35*	1375±24*
Срок гестации, нед. (средняя величина±средняя ошибка)	30,2±0,12	30,2±0,14	29,5±0,42	30,7±0,43	29,2±0,32*
Мальчики (%) Девочки (%)	70,0 30,0	65,0 35,0	81,0 19,0	75,0 25,0	84,0 16,0
Оценка по шкале Апгар (балл) (средняя величина±средняя ошибка) на 1-й мин. жизни на 5-й мин. жизни	5,8±0,6 6,7±0,6	5,5±0,7 6,4±0,5	5,8±0,8 6,7±0,7	5,9±0,7 6,8±0,6	6,0±0,6 6,9±0,7
Маловесные новорожденные для гестационного возраста, SGA (%)	10,0±1,2	9,8±1,4	11,9±5,0	12,5±5,2	9,2±2,6

Таблица 2. Характеристика новорожденных с респираторным дистресс-синдромом.

* $p < 0,05$ по сравнению с Республиканским перинатальным центром.

Масса новорожденного при рождении, г	Республиканский перинатальный центр	Бакинский центр здоровья	Губинский перинатальный центр	Прочие региональные перинатальные центры	Всего по республике
500-999	17,1±4,51	85,7±13,23*	50,0±20,4	53,3±12,88*	29,6±4,61
1000-1499	19,4±3,35	60,0±10,95*	62,5±12,10*	23,7±6,89	27,2±3,05
1500-1999	13,6±2,64	63,6±14,50*	30,0±14,49*	24,4±6,71	18,6±2,56
2000 и более	23,8±4,76	75,0±21,65*	87,5±11,69*,**	30,8±9,05	31,4±4,27**
Всего	17,7±1,78	66,7±7,27*	57,5±7,82*	29,2±4,14*	25,3±1,69
Стандартизованный масса плода	17,8	67,8	53,7	29,6	25,3

Таблица 3. Уровень летальности среди новорожденных с респираторным дистресс-синдромом на фоне терапии порактантом альфа в зависимости от массы тела плода и места проведения лечения.

* $p < 0,05$ по сравнению с Республиканским перинатальным центром;

** $p < 0,05$ по сравнению с группой новорожденных массой тела 1500-1999 грамм.

родовспомогательных учреждениях, имеют место существенные различия по средней массе тела при рождении и среднему сроку гестации. Это отражает неоднородность группы получавших порактант альфа в рамках исследования и, возможно, может повышать вероятность смертности новорожденных с респираторным дистресс-синдромом на фоне лечения порактантом альфа.

Уровень летальности среди новорожденных с респираторным дистресс-синдромом при лечении их порактантом альфа приведен в таблице 3. В Республиканском перинатальном центре статистически значимо высокий уровень смертности отмечен в группе новорожденных массой 2000 г и более (23,8±4,76%) по сравнению с группой новорожденных с массой тела 1500-1999 г (13,6±2,64%). В Бакинском центре здоровья максимальная величина уровня летальности была в группе новорожденных с массой тела 500-999 г. Вероятность летального исхода новорожденных в зависимости от массы плода при рождении существенно не изменилась в Бакинском центре здоровья, которая была значительно выше, чем в соответствующих группах в Республиканском перинатальном центре.

В Губинском перинатальном центре уровень смертности новорожденных с респираторным дистресс-синдромом на фоне лечения порактантом альфа был наименьшим при массе тела 1500-1999 г (30,0±14,49%) и наибольшим – при массе тела 2000 г и более (87,5±11,69%). По сравнению с Республиканским перинатальным центром Губинский перинатальный центр характеризуется достоверно ($p < 0,05$) высоким уровнем летального исхода детей на фоне лечения порактантом альфа.

Таким образом, смертность новорожденных с респираторным дистресс-синдромом при лечении порактантом альфа изменчива, зависит от массы новорожденного, наиболее высокая зафиксирована в

Бакинском центре здоровья (66,7±7,27%), Губинском (57,5±7,82%) и прочих региональных центрах (29,2±4,14%), наименьшая – в Республиканском перинатальном центре (17,7±1,78%). Стандартизованный по массе тела плода уровень смертности новорожденных подтверждает эту закономерность и дает основание полагать, что высокая вероятность смертности больных в Бакинском центре здоровья и Губинском перинатальном центре, возможно, обусловлена качеством организации лечебного процесса новорожденных с респираторным дистресс-синдромом.

Обсуждение

Аманатхан с соавт. отмечает, что в зависимости от массы тела при рождении смертность новорожденных на фоне лечения порактантом альфа колебалась в интервале от 11,7% (при массе 500-749 г) до 2,7% (при массе 1000-1249 г) [9]. Эти данные получены в США, где накоплен большой опыт лечения детей с респираторным дистресс-синдромом. Андреа с соавт. на основе анализа большого материала (более 50 тыс. детей со средним гестационным возрастом до 30 нед.) за 2005-2010 гг. лечения недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом порактантом альфа показывает, что уровень смертности составляет 7,2% [5]. По сравнению с этими данными наши результаты очень скромные, летальность относительно высокая (25,3±1,69%). Очевидно, что эффективность применения порактанта альфа зависит от условий организации лечебного процесса. Наши данные об изменчивости уровня смертности новорожденных с респираторным дистресс-синдромом при лечении порактантом альфа в зависимости от типа родовспомогательных учреждений (сравнительно низкий уровень в Республиканском перинатальном центре, высокий уровень смертности в Бакинском центре здоровья и Губинском региональ-

ном перинатальном центре) подтверждают роль медико-организационных факторов в повышении эффективности лечения.

Выводы

1. Применение порактанта альфа для лечения недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом позволяет сохранить жизнь до $74,7 \pm 1,7\%$ больных.
2. Эффект лечения порактантом альфа коррелирует с массой новорожденного при рождении

(наилучший результат получен при массе 1500–1999 г), зависит от типа родовспомогательного учреждения (наилучший результат получен в Республиканском перинатальном центре).

3. Зависимость риска смертности новорожденных с респираторным дистресс-синдромом на фоне лечения порактантом альфа от массы плода обуславливает необходимость использования стандартизованных по массе тела коэффициентов смертности при сравнении результатов лечения.

Литература:

1. Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. Клинические рекомендации. Под ред. акад. РАН Н.Н. Володина. Утверждены Президентом Российской Ассоциации специалистов перинатальной медицины. 2015; 63 с.
2. Перепелица С.А., Голубев А.М., Мороз В.В. Респираторный дистресс-синдром новорожденных: ранняя диагностика, профилактика и лечение. Общая реаниматология. 2012; VIII (4): 95–101.
3. Принципы ведения новорожденных с респираторным дистресс-синдромом.

Методические рекомендации.

www.RASM.net. Дата обращения: 20.09.16.

4. Стентон Г. Медико-биологическая статистика. М. 1999; 459 с.
5. Andrea T., Christoph P.H., Reese C. et al. Comparative effectiveness of three surfactant preparations in premature infants. *J Pediatr*. 2013 October; 163 (4): 955–960.
6. Dani C., Ravasio R., Fioravanti L., Circelli M. Analysis of the cost-effectiveness of surfactant treatment (Curosurf) in respiratory distress syndrome therapy in preterm infants; early treatment compared to late treatment. *Italian journal of pediatrics*. 2014; 40 (40).
7. Dargaville P.A., Kamlin C.O., Paoli A.G. et al.

The optimist-a trial: evaluation of minimally-invasive surfactant therapy in preterm infants 25–28 weeks gestation. *BMC Pediatrics*. 2014; 14: 213.

8. Jeon G.W., Sin J.B. Efficacy of Surfactant – TA, Surfactant and Poractant alfa for preterm infants with respiratory distress syndrome; a retrospective Study. *Yonsei Med S*. 2015; 56 (2): 433–439.
9. Ramanathan R., Sekar K., Ernst F.R. Mortality in preterm infants with respiratory distress syndrome treated with poractant alfa, Calfaktant or beractant: a retrospective study. *Journal of Perinatology*. 2013; 33: 119–125.

References:

1. Keeping infants with respiratory distress syndrome. Clinical guidelines. Ed. Acad. RAS NN Volodin. Approved by the President of the Russian Association of perinatal medicine specialists [*Vedenie novorozhdennykh s respiratornym distress-sindromom. Klinicheskie rekomendatsii. Pod red. akad. RAN N.N. Volodina. Uтверждены Президентом Rossiiskoi Assotsiatsii spetsialistov perinatal'noi meditsiny (in Russian)*]. 2015; 63 s.
2. Perepelitsa S.A., Golubev A.M., Moroz V.V. *Obshchaya reanimatologiya*. 2012; VIII (4): 95–101.

3. Basis of newborns with respiratory distress syndrome. Guidelines [*Printsiipy vedeniya novorozhdennykh s respiratornym distress-sindromom. Metodicheskie rekomendatsii (in Russian)*]. www.RASM.net. Accessed: 20.09.16.
4. Stenton G. *Mediko-biologicheskaya statistika*. M. 1999; 459 s.
5. Andrea T., Christoph P.H., Reese C. et al. Comparative effectiveness of three surfactant preparations in premature infants. *J Pediatr*. 2013 October; 163 (4): 955–960.
6. Dani C., Ravasio R., Fioravanti L., Circelli M. Analysis of the cost-effectiveness of surfactant treatment (Curosurf) in respiratory distress syndrome therapy in preterm infants; early treatment compared to late treatment. *Italian*

journal of pediatrics. 2014; 40 (40).

7. Dargaville P.A., Kamlin C.O., Paoli A.G. et al. The optimist-a trial: evaluation of minimally-invasive surfactant therapy in preterm infants 25–28 weeks gestation. *BMC Pediatrics*. 2014; 14: 213.
8. Jeon G.W., Sin J.B. Efficacy of Surfactant – TA, Surfactant and Poractant alfa for preterm infants with respiratory distress syndrome; a retrospective Study. *Yonsei Med S*. 2015; 56 (2): 433–439.
9. Ramanathan R., Sekar K., Ernst F.R. Mortality in preterm infants with respiratory distress syndrome treated with poractant alfa, Calfaktant or beractant: a retrospective study. *Journal of Perinatology*. 2013; 33: 119–125.

Сведения об авторе:

Мамедова Севиндж Надир кызы – к.м.н., докторант кафедры акушерства и гинекологии Азербайджанского медицинского университета; директор Республиканского Перинатального Центра. Адрес: ул. Юсиф Сафаров, 22, г. Баку, Хатаи, Азербайджан, AZ1025. E-mail: agayevakamala@mail.ru.

About the author:

Mamedova Sevindh Nadir kzy – PhD, doctoral student Department of Obstetrics and Gynecology, the Azerbaijan Medical University; Director of the Republican Perinatal Center. Address: ul. Yusif Safarov, 22, Baku, Khatai, Azerbaidzhan, AZ1025. E-mail: agayevakamala@mail.ru.

АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РОДОВСПОМОЖЕНИЯ В РОССИИ В ДИНАМИКЕ ЗА 2006-2015 гг.

Бантьева М.Н.

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

Резюме

Актуальность анализа показателей системы родовспоможения, являющегося своеобразным инструментом формирования здоровья популяции не только в настоящее время, но и на перспективу, не вызывает сомнений. Цель исследования – проанализировать показатели родовспоможения в России в динамике за 2006-2015 гг. по данным официальной статистики. Материалы и методы. Данные официальных статистических наблюдений проанализированы методом описательной статистики. Результаты. Число родов в России увеличилось за изучаемый период на 30,1% и, начиная с 2012 г., превысило уровень 1991 г. Отмечается рост частоты внематочной беременности за исследуемый период (с 1,62 до 2,6% всех зарегистрированных беременностей). Анализ данных о заболеваемости беременных женщин выявил, что на протяжении последних шести лет сохраняется ее высокий уровень (около 80%). В то же время отмечается снижение встречаемости среди беременных анемий, значительного числа экстрагенитальных заболеваний, гестоза. Нарушения родовой деятельности снизились за 10 лет на 27,5%, составив в 2015 г. 88,4 на 1000 родов, что ниже показателя 1991 г. (96,5‰). Частота кровотечений в родах уменьшилась за период наблюдения на 11,4%, причем снизилось число кровотечений в последовом и послеродовом периоде, а в связи с предлежанием плаценты и нарушением свертываемости крови – увеличилось. Число кесаревых сечений возросло за 10 лет в два раза. Заключение. Проведенный анализ свидетельствует о благоприятных тенденциях репродуктивной ситуации в стране – увеличении числа деторождений, снижении репродуктивных потерь, отдельных осложнений беременности и родов. В то же время высокий уровень управляемой патологии в родах (кровотечения, сепсис) определяет пути совершенствования оказания акушерской помощи.

Ключевые слова

Родовспоможение, осложнения беременности, осложнения родов.

Статья поступила: 13.10.2016 г.; в доработанном виде: 14.11.2016 г.; принята к печати: 16.12.2016 г.

Конфликт интересов

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

Для цитирования

Бантьева М.Н. Анализ показателей родовспоможения в России в динамике за 2006-2015 гг. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 4: 54-59.

ANALYSIS OF MATERNITY OBSTETRIC SERVICE INDICATORS IN RUSSIA IN 2006-2013 YEARS

Bantyeva M.N.

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

Summary

*The relevance of the analysis of indicators of maternity obstetric service, which is a kind of tool for shaping the health of the population, not only now, but also for the future is not in doubt. **Objective.** To analyze the maternity obstetric service indicators in Russia in dynamics for 2006-2015 years, according to official statistics. **Materials and Methods.** Official statistic data is analyzed by descriptive method of statistics. **Results.** The number of births in Russia has increased during the period of study for 30.1%, and was higher than the level of 1991, from 2012. An increase in the frequency of ectopic pregnancy was marked during the study period (from 1.62 to 2.6% of all reported pregnancies). Analysis of data on the incidence of pregnant women found that its high level saves over the last six years (about 80%). At the same time there is a decrease incidence of anemia among pregnant, extragenital diseases and preeclampsia. Violations of labor decreased for 18.4% in 10 years, their number in 2015 is 88.4 for 1000 labor, that is lower, than in 1991 (96.5‰). The frequency of bleeding during childbirth has decreased during the observation period by 11.4%, the number of bleeding in the 3 period of labor decreased, whereas in the postpartum period and because of the placenta detachment and because of coagulopathy- increased. The number of caesareans has increased two times over 10 years. **Conclusion.** Analysis has shown favorable trends reproductive situation in the country – an increase in the number of births, the decline of reproductive losses, some complications of pregnancy and childbirth. At the same time a high level of controlled disease in childbirth (bleeding, sepsis) determine ways to improve maternity obstetric service.*

Key words

Delivery, complications of pregnancy, childbirth complications.

Received: 13.10.2016; **in the revised form:** 14.11.2016; **accepted:** 16.12.2016.

Conflict of interests

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

For citation

Bantyeva M.N. Analysis of maternity obstetric service indicators in Russia in 2006-2013 years. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2016; 4: 54-59 (in Russian).

Corresponding author

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

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

Введение

Сложившаяся в России на рубеже XX-XXI вв. неблагоприятная демографическая ситуация, естественная убыль и негативные тенденции в состоянии здоровья населения определяют особую социальную и политическую значимость охраны материнства и детства. При этом основную роль играет система родовспоможения, являющаяся своеобразным инструментом формирования здоровья популяции не только в настоящее время, но и на перспективу [6,9,8,11].

На данный момент в стране сложилась сложная социально-экономическая ситуация, отмечаются низкие показатели здоровья беременных и высокий уровень осложнений в родах, а также объективные

трудности организации акушерско-гинекологической помощи населению, что, в свою очередь, оказывает отрицательное влияние на процессы формирования репродуктивного здоровья, обуславливая высокую заболеваемость рождающегося потомства и высокие показатели репродуктивных потерь [3,11,12,13].

Благодаря внедрению программ государственной поддержки, реализуемым в этой области, в настоящее время есть позитивные сдвиги, однако снижение репродуктивных потерь по-прежнему остается одной из приоритетных задач здравоохранения [2,4,6,9,12]. Так, с целью преодоления демографического кризиса и укрепления здоровья населения с 2006 г. в стране реализуется приоритетный национальный проект

«Здоровье», включающий введение родового сертификата, а с 2007 г. – материнского («семейного») капитала.

Однако сегодня мы находимся на этапе окончания позитивного периода развития репродуктивно-демографического процесса, характеризующегося максимальным уровнем рождаемости за весь постсоветский период (что было обусловлено увеличением числа женщин фертильного возраста) перед неизбежным снижением рождаемости в ближайшие годы в условиях «затухания» эффекта от государственных мер по ее стимулированию [1].

Вопросы совершенствования охраны материнства и детства особенно актуальны в настоящее время в связи с предстоящим снижением рождаемости из-за уменьшения численности женщин фертильного возраста вследствие «демографической волны» как результата сверхнизкой рождаемости в 90-е гг. [1,5,7].

Стратегическая задача здравоохранения на современном этапе – максимально использовать все возможности повышения репродуктивного потенциала населения: укрепление репродуктивного здоровья женщин, сохранение каждой желанной беременности и каждого рождающегося ребенка путем сокращения предотвратимой патологии при беременности и в родах – повышения качества базовой акушерской и перинатальной помощи не только в федеральных учреждениях и перинатальных центрах, но в ЛПУ 1-2-го уровня, где наблюдается большинство неблагоприятных перинатальных и материнских исходов беременности [9,10].

Цель исследования – проанализировать показатели родовспоможения в России в динамике за 2006-2015 гг.

Материалы и методы

Проведен анализ форм Федерального статистического наблюдения №32 «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам» и №14 «Сведения о деятельности стационара». Для обработки статистических данных использован Microsoft Office Excel 2003-2007 (Microsoft, США). С помощью метода описательной статистики проанализированы данные, характеризующие параметры здоровья беременных, рожениц, а также исходы беременностей и родов в динамике за 2006-2015 гг.

Результаты и их обсуждение

Число родов в России (согласно статистической форме ФСН №32 «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам») увеличилось с 1454366 в 2006 г. до 1892640 в 2015 г., или на 30,1%, и начиная с 2012 г. (1863439) стало превышать уровень 1991 г. (1755487).

В течение 2006-2015 гг. наблюдалось улучшение качества диспансерного наблюдения за беременными. Так, доля не состоявших на учете в женской консультации сократилась за эти годы более чем в два раза

(с 3,58% до 1,58). Показатель «ранней явки» – до 12 нед. беременности увеличился с 76,5 до 86,2%, что может быть обусловлено в том числе выплатой соответствующего денежного пособия за «раннюю явку» [6].

Доля осмотренных терапевтом беременных колеблется с 2006 г. по 2015 г. около 98%, при том у беременных до 12 нед. она возросла – с 74,2 до 83,6% (на 12,7%). Число беременных, которым произведено УЗИ плода, увеличилось за эти годы с 89,3 до 97,3% (на 8,9%), а частота выявленных при этом врожденных пороков развития (ВПР) возросла почти в 1,5 раза – с 8,4 до 12,4 на 1000 обследованных.

Рост частоты внематочной беременности за 2006-2015 гг. (с 1,62 до 2,6% от числа всех зарегистрированных беременностей) и увеличение распространенности ее в популяции (с 1,20 до 1,42 на 1000 женщин фертильного возраста за те же годы) подтверждает тезис о продолжающемся снижении уровня репродуктивного здоровья современных женщин и согласуется с ростом частоты гинекологической патологии, а также невынашивания беременности [6,9,12]. В отношении к числу родов частота внематочной беременности составляет сегодня 2,7% (50602 женщина с внематочной беременностью в 2015 г. при 1892640 родах).

Актуальным вопросом воспроизводства населения в современных условиях являются вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), прежде всего экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), которое сегодня рассматривается как один из способов повышения рождаемости в стране. Основанием для этой позиции является рост числа бесплодных браков – на 26,9% за пятилетний период [12]. Согласно статистической форме №30, в 2009 г. в учреждениях Минздрава ЭКО было проведено 13112 женщинам (в 2013 г. – 29901, в 2015 г. – 37664), из них беременность наступила у 4107 женщин (в 2013 г. – 9824, в 2015 г. – 11968), или в 31,3% (в 2013 г. – 32,9%, в 2015 г. – 31,8%). Если допустить, что все женщины в 2015 г. доносили наступившую в результате ВРТ беременность до срока родов, это составило бы 0,63% от числа родов в стране (что в 2,6 раза выше, чем в 2009 г. – 0,24%). При этом их доля крайне мала для преодоления демографического кризиса в стране, а значит и методы ВРТ сегодня не решают демографической проблемы, не занимая значимого места в процессе воспроизводства населения [6].

Анализ данных о заболеваемости беременных женщин выявил, что на протяжении последних десяти лет сохраняется ее высокий уровень (около 75-80%) [6]. За период 2006-2015 гг. катастрофически продолжает расти частота сахарного диабета у беременных – в 12 раз (с 0,18 до 2,2%), что может быть связано с увеличением возраста рожавших женщин. Также увеличилась частота венозных осложнений – на 26,8% (с 4,1 до 5,2%).

Следует отметить постепенное уменьшение частоты анемии беременных с 41,6 в 2006г. до 32,6 в 2015 г., или на 21,6%. Это является признаком некоторого

повышения уровня жизни населения, поскольку анемия рассматривается экспертами ВОЗ как индикатор социального неблагополучия населения (анемия – «болезнь бедных») [6].

Снизилась распространенность некоторой экстрагенитальной заболеваемости при беременности – болезней системы кровообращения (с 10,9 до 8,3 на 100 закончивших беременность, или на 23,9% за 2006–2015 гг.), болезней щитовидной железы (с 7,99 до 4,4 на 100 беременных, или на 45%), патологии мочеполовой системы (с 21,3 до 16,6 на 100 закончивших беременность, или на 22,1%).

За исследуемый период постепенно уменьшилась частота гестоза беременных – с 20,8 до 9,2 на 100 закончивших беременность (на 55,8%), в основном за счет тяжелых форм – преэклампсии тяжелой степени и эклампсии (с 2,0 до 0,5, или в 4 раза).

Частота угрозы прерывания беременности, учитываемой в России с 2009 г., в сроке до 22 нед. гестации увеличилась с 18,3 в 2009 г. до 19,9% в 2011 г., а затем к 2013 г. достигла уровня 2009 г., на котором и стагнировалась до 2015 г.; в сроке 22–37 нед. угроза преждевременных родов (согласно современным подходам) составила 17,1 в 2009 г. и 12,1 в 2015 г. (снижение на 29,2%). Несмотря на снижение показателей угрозы прерывания беременности и отчасти преждевременных родов, их уровень вызывает тревогу, поскольку невынашивание беременности (самопроизвольные выкидыши) занимает лидирующее место в структуре репродуктивных потерь, и при прогнозируемом снижении рождаемости в России задачей родовспоможения является сохранение каждой желанной беременности [2,4,6,10].

Среди наблюдавшихся в женской консультации увеличилась частота преждевременных родов – с 3,29 в 2006 г. до 5,86 в 2013 г. (что связано еще и с переходом на новые критерии рождения с 2012 г.), в 2015 г. она составила 5,72 при продолжающемся снижении числа беременностей, закончившихся абортom.

Выявленные признаки улучшения диспансерного наблюдения за беременными и наблюдающееся уменьшение соматической заболеваемости женщин не всегда сопровождаются значимым снижением перинатальной патологии и нарушений репродуктивного здоровья женщин – невынашивания. Следовательно, уровень здоровья беременной и развивающегося плода, несмотря на положительную динамику некоторых параметров, нуждается в дальнейшем улучшении.

Анализ показателей стационарной акушерской помощи выявляет продолжающееся снижение доли осложненных родов за период 2006–2015 гг. на 3,7% (с 65,1 до 62,7%), однако почти 4-кратный региональный разброс показателя неосложненных родов (от 18,6 до 65,8% в различных федеральных округах) определяет его как весьма субъективный и малоинформативный [6].

При анализе осложнений в родах надо отметить, что нарушения родовой деятельности продолжают

снижаться – с 121,9 на 1000 родов в 2006 г. до 99,5 – в 2013 г.; и 88,4 – в 2015 г., что отражает снижение на 27,5% за десять лет, и находится ниже уровня дореформенного показателя (96,5 в 1991 г.). В то же время эта патология, прежде всего слабость родовой деятельности, является патологией управляемой и чрезвычайно важной, предопределяющей последующие осложнения как для матери (отслойка плаценты, атония матки, эндометрит в послеродовом периоде), так и для плода (интранатальная гипоксия, инфицирование плода) [6].

Частота кровотечений в родах уменьшилась с 27,1 на 1000 родов в 2006 г. до 24,0 – в 2015 г. (на 11,4%), причем число кровотечений в послеродовом и послеродовом периоде снизилось с 15,9 до 10,8 на 1000 родов, за те же годы (на 32,1%). В то же время кровотечения в связи с отслойкой и предлежанием плаценты возросли с 10,7 в 2006 г. до 11,1 – в 2015 г., что на 18,0% выше их уровня 1991 г. (9,1 на 1000 родов). Крайне неблагоприятным является рост числа наиболее жизнеопасных – коагулопатических кровотечений с 0,55 до 2,0 на 1000 родов за 2006–2015 гг. соответственно (почти в 4 раза за 10 лет), что, вероятно, связано с улучшением качества и доступности лабораторной диагностики, позволяющей диагностировать подобные состояния [6]. В результате за период с 2006 по 2015 г. в структуре кровотечений снизилась доля атонических кровотечений (с 58,5 до 45,2%) и возросла доля кровотечений в связи с отслойкой и предлежанием плаценты (с 39,5 до 46,4%), а также смертельно опасных коагулопатических (с 2,0 до 8,4%).

Частота анемии в послеродовом периоде уменьшилась с 260‰ в 2006 г. до 229,9‰ в 2013 г. и снова возросла до 236,0‰ в 2015 г., что существенно выше показателя 1991 г. (90,2‰), а поскольку анемия в послеродовом периоде имеет преимущественно постгеморрагическую природу, этот факт косвенно характеризует неблагополучие ситуации с акушерскими кровотечениями.

Наблюдаемое резкое снижение частоты септических осложнений в родах и послеродовом периоде с 1,30 на 1000 родов в 2006 г. до 0,28 в 2013 г. и 0,19 в 2015 г., или в 6,8 раза за 10 лет, в значительной степени связано с изменением диагностических критериев – отсутствием учета эндометрита в структуре генерализованной послеродовой инфекции, но проблема септических осложнений существует и сегодня, особенно после родов через естественные родовые пути [6], так как доля перитонита после кесарева сечения в структуре сепсиса составила 5,4 и 10,9% в 2006 и 2013 гг. соответственно, а после родов через естественные родовые пути – 94,6 и 89,1% соответственно.

Рост числа кесаревых сечений в стране продолжается и в последние годы – с 183,9 на 1000 родов в 2006 г. до 253,3 – в 2013 г. и до 276,5 – в 2015 г., или в 2 раза за 10 лет. Но снижение при этом материнской (с 23,8 на 100000 живорождений в 2006 г. до 16,7

в 2010 г. и 11,3 – в 2015 г.), ранней неонатальной смертности (с 4,2‰ – в 2006 г. до 2,8 – в 2010 г., далее подъем до 3,7 в 2012 (за счет перехода на новые критерии рождения) и снова снижение до 2,8 в 2013 г. и 2,1 – в 2015 г.) и мертворождаемости (с 5,3 до 4,6‰ за 2006-2010 гг., далее подъем до 6,76‰ в 2012 г., затем снижение до 6,57 в 2013 г. и 6,1 – в 2015 г. соответственно) позволяет характеризовать рост оперативной активности в акушерстве как положительный факт [6]. Летальность при кесаревом сечении в динамике уменьшилась (с 0,03 до 0,02 и 0,01 на 100 оперированных за 2006-2013-2015 гг. соответственно), частота перитонита снизилась (с 0,38 до 0,12 на 1000 операций за 2006-2013 гг.).

Отмечается устойчивый рост в динамике до 2015 г., а затем незначительное снижение частоты операции вакуум-экстракции плода с 0,83 до 0,82 и 0,97 на 1000 родов за 2006-2013-2015 гг. – при одновременном снижении частоты наложения акушерских щипцов за те же годы с 1,75 до 0,91 и 0,71 на 1000 родов соответственно. Эта динамика соответствует таковой в развитых странах и обусловлена повышением качества вакуум-экстрактора [6].

Частота операции гистерэктомии в послеродовом периоде повысилась в целом по стране с 1,36 на 1000 родов до 1,46 и 1,48 за 2006-2013-2015 гг. – со снижением летальности при ней с 2,17 до 0,85% за период 2006-2013 гг. и повышении до 1,1% в 2015 г. (при этом с 2012 г. в данной строке учитывается не только экстирпация, как в 2006 г., но и надвлагалищная ампутация матки) [6].

Выводы

1. Проведенный анализ свидетельствует о благоприятных тенденциях репродуктивной ситуации в стране – увеличение числа деторождений, снижение материнской и перинатальной смертности, отдельных осложнений при родах. В то же время регистрация управляемой патологии в родах (нарушения родовой деятельности, кровотечения, сепсис) определяет пути совершенствования оказания акушерской помощи.

Литература:

1. Архангельский В.Н. К оценке резервов повышения рождаемости в России и ее регионах. Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Демографическое настоящее и будущее России и ее регионов». М. 2012; 11-25.
2. Байбарина Е.Н., Дектярев Д.Н. Перинатальная медицина: от теории к практике. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2013; 58 (5): 4-7.
3. Бантьева М.Н. Прилипо Н.С. Возрастные аспекты госпитализации взрослого населения на койки круглосуточного пребывания. Социальные аспекты здоровья населения. 2013; 29 (1). <http://vestnik.mednet.ru/content/view/457/30/lang.ru/>. Дата обращения: 15.05.2016.
4. Баранов А.А., Величковский Б.Т., Кучма В.Р. Реализация требований законодательства по предотвращению репродуктивных потерь – важная составляющая демографической политики государства. Российский педиатрический журнал. 2010; (5): 4-7.
5. Рост внематочной беременности, а также достаточно высокие показатели невынашивания и недонашивания беременности характеризуют низкий уровень репродуктивного потенциала населения и повышают ответственность системы родовспоможения за обеспечение должного уровня медицинской помощи матери и ребенку.
6. Анализ данных о заболеваемости беременных женщин выявил, что на протяжении последних шести лет сохраняется ее высокий уровень (около 80%). В то же время отмечается снижение встречаемости среди беременных анемий, значительного числа экстрагенитальных заболеваний, гестоза. Тем не менее, уровень здоровья беременных, несмотря на положительную динамику некоторых показателей, нуждается в улучшении.
7. Масштаб и характер регистрируемой сегодня акушерской и перинатальной патологии, обусловленной в значительной степени влияниями медико-социальных факторов, бедностью населения, но также и находящейся на стадии совершенствования акушерской и неонатальной помощи, в полной мере отражает социально-экономические, демографические и медицинские проблемы в стране, являясь популяционным признаком социального неблагополучия населения и индикатором необходимости совершенствования не только реанимационной, но и базовой, наиболее приближенной к населению, акушерской и перинатальной помощи.
8. Ведущее значение в исходах беременности в плане не только выживаемости, но и сохранения здоровья рождающихся детей, имеет организация системы охраны материнства и детства. И сегодня, в сложных демографических условиях в стране, родовспоможение и педиатрическая служба, формирующие здоровье населения на перспективу, должны быть абсолютным приоритетом не только в здравоохранении, но и в государственной политике России в целом.
9. Вишневский А.Г. Россия: демографические итоги двух десятилетий. Мир России. Социология, этнология. 2012; 21 (3): 3-40.
10. Гусева Е.В., Александрова Г.А. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. М. 2012; 191 с.
11. Захаров С.В. Рост числа рождений в России закончился? Polit.ru. 2011; <http://polit.ru/article/2011/03/14/demo-score453/>. Дата обращения: 10.05.2016.

8. Кулаков В.И. Роль охраны репродуктивного здоровья населения России в решении демографических проблем. *Врач*. 2006; 9: 3-4.
9. Стародубов В.И., Суханова Л.П. Репродуктивные проблемы в демографическом развитии России. М. 2012; 320 с.
10. Стародубов В.И., Суханова Л.П., Сыченков Ю.Г. Репродуктивные потери как медико-социальная проблема демографического развития России. Социальные аспекты здоровья населения. <http://vestnik.mednet.ru/content/view/367/30/lang.ru/>. Дата обращения: 15.05.2016.
11. Суханова Л.П., Леонов С.А. Родовспоможение в России – состояние, тенденции развития, пути совершенствования. *Социальные аспекты здоровья населения* 2010; 14 (2). URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/201/30/>. Дата обращения: 15.05.2016.
12. Сухих Г.Т., Адамян Л.В. Охрана репродуктивного здоровья – важный раздел модернизации здравоохранения. В сб.: Проблемы репродукции. Специальный выпуск: материалы VI Международного конгресса по репродуктивной медицине, 17-20 января 2012; М. 2012; 5-10.
13. Филиппов О.С., Гусева Е.В., Фролова О.Г. Итоги мониторинга материнской смертности в Российской Федерации в 2006 г. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2008; 8 (2): 9-12.

References:

1. Arkhangel'skiy V.N. On assessment of reserves for increasing birth rate in Russia and its regions. In: "Demographic present and future of Russia and its regions", All-Russian scientific and practical conference. Proceedings [K otsenke rezervov povysheniya rozhdaemosti v Rossii i ee regionakh (In Russian)]. Moscow. 2012; 11-25.
2. Baybarina E.N., Dektyarev D.N. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2013; 58 (5): 4-7.
3. Bantyeva M.N., Prilipko N.S. *Sotsial' nye aspekty zdorov' ya naseleniya*. 2013; 29 (1). URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/457/30/lang.ru/>. Accessed: 15.05.2016.
4. Baranov A.A., Velichkovskiy B.T., Kuchma V.R. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2010; (5): 4-7.
5. Vishnevskiy A.G., Andreev E.M. *Voprosy ekologii*. 2001; (1): 27-44.
6. Guseva E. V., Aleksandrova G. A. The Main indicators of mother's and child's health, the activities of the service for the protection of childhood and maternity in Russian Federation. [Osnovniye pokazateli zdorovya materi i rebyonka, deyatelnost' sluzby okhrany detstva i rodovspomozeniya v Rossiiskoy Federscii (In Russian)]. Moscow. 2012; 191.
7. Zakharov SV. Has an increase in the birth rate in Russia finished? [Rost chisla rozhdeniy v Rossii zakonchilsya? (In Russian)] URL: <http://polit.ru/article/2011/03/14/demoscope453/>. Accessed: 10.05.2016.
8. Kulakov V.I. *Vrach*. 2006; (9): 3-4.
9. Starodubov V.I., Sukhanova L.P. Reproductive problems in demographic development of Russia [Reproduktivnye pproblemi v demograficheskoy razvitiy Rossii (In Russian)]. Moscow. 2012; 320 p.
10. Starodubov V.I., Sukhanova L.P., Sychenkov Yu.G. *Sotsial' nye aspekty zdorov' ya naseleniya*. 2011; 6 (22). <http://vestnik.mednet.ru/content/view/367/30/lang.ru/>. Accessed: 10.05.2016.
11. Sukhanova L.P., Leonov S.A. *Sotsial' nye aspekty zdorov' ya naseleniya*. 2010; 14 (2). <http://vestnik.mednet.ru/content/view/201/30/>. Accessed: 10.05.2016.
12. Sukhikh G.T., Adamyan L.V. *Problemy reproduktivnoy*. 2012; Special issue: 5-10.
13. Filippov O.S., Guseva E.V., Frolova O.G. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2008; 8 (2): 9-12.

Сведения об авторе:

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

About the author:

Bantyeva 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: str. Dobrolubova, 11, Moscow, Russia, 127254. E-mail: ba.mani@yandex.ru.

РЕДКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЭНДОМЕТРИОЗА КРУГЛОЙ СВЯЗКИ МАТКИ

Драндрова Е.Г.^{1,2}, Щепелев М.Е.^{1,2}, Москвичев Е.В.^{1,3},
Леонтьева Т.Ю.², Цырлина И.В.².

¹ ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», Чебоксары

² БУ ЧР «Больница скорой медицинской помощи» Минздрава ЧР, Чебоксары

³ БУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава ЧР, Чебоксары

Резюме

Эндометриоз круглой связки матки – редкая клиническая патология, представляющая сложность для дифференциальной диагностики. В статье описан клинический случай эндометриоза круглой связки матки, освещены вопросы этиологии и патогенеза эндометриоза паховой области, обозначены современные подходы к диагностике и лечению. Сопоставление данных гинекологического анамнеза, жалоб с результатами лабораторных и инструментальных методов исследования позволяет выставить верный предоперационный диагноз и сократить время между первым обращением пациентки к врачу и оперативным лечением.

Ключевые слова

Экстрагенитальный эндометриоз, круглая связка матки, оперативное лечение, гистологическое исследование.

Статья поступила: 26.09.2016 г.; в доработанном виде: 21.10.2016 г.; принята к печати: 30.11.2016 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

Драндрова Е.Г., Щепелев М.Е., Москвичев Е.В., Леонтьева Т.Ю., Цырлина И.В. Редкий клинический случай эндометриоза круглой связки матки. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 4: 60-65.

RARE CLINICAL CASE OF ENDOMETRIOSIS OF ROUND LIGAMENT OF THE UTERUS

Drandrova E.G.^{1,2}, Shchepelev M.E.^{1,2}, Moskvichev E.V.^{1,3}, Leont'eva T.Yu.², Tsyrlina I.V.²

¹ The Ulianov Chuvash State University, Cheboksary

² Emergency hospital, Cheboksary

³ Republic clinical oncologic dispensary, Cheboksary

Summary

Endometriosis of the round ligament of the uterus is a rare clinical pathology, that is difficult for differential diagnostics. Clinical case of the endometriosis of the round ligament of the uterus is described. Issues of etiology and pathogenesis of inguinal endometriosis are mentioned. Modern views about diagnostics and treatment of endometriosis are described. Mapping of data of gynaecological anamnesis, complaints with the results of laboratory and instrumental research methods allows put correct preoperational diagnosis and decrease time from the first visit of doctor up to operative treatment.

Key words

Extragenital endometriosis, round ligament of the uterus, operative treatment, histological investigation.

Received: 26.09.2016; **in the revised form:** 21.10.2016; **accepted:** 30.11.2016.

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

Drandrova E.G., Shchepelev M.E., Moskvichev E.V., Leont'eva T.Yu., Tsyrlina I.V. Rare clinical case of endometriosis of round ligament of the uterus. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2016; 4: 60-65 (in Russian).

Corresponding author

Address: Moskovskii prospekt, 15, Cheboksary, Russia, 428015.

E-mail: office@chuvsu.ru (Drandrova E.G.).

Введение

Эндометриоз – процесс, при котором за пределами полости матки происходит доброкачественное разрастание ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию [7]. На сегодняшний день данная патология занимает одно из ведущих мест в структуре гинекологических заболеваний [5]. Во всем мире общее число женщин в возрасте от 15 до 49 лет, страдающих эндометриозом, в настоящее время достигло 176 млн [2,3,4]. Однако эндометриоз может возникнуть и у 10% девочек в период менархе, и у 2-4% женщин в период менопаузы [1,6].

Наиболее часто очаги эндометриоза локализуются в полости таза: в стенке матки (аденомиоз), на яичниках, тазовой брюшине, ректовагинальной перегородке. Реже эндометриозидные гетеротопии обнаруживаются за пределами малого таза – на диафрагме, плевре, перикарде и др. На сегодняшний день считают, что эндометриоз может поражать все органы, за исключением сердца и селезенки [12,14].

Паховая область – относительно редкая локализация эндометриоза, частота встречаемости составляет 0,3-0,6% всех больных эндометриозом [11,15]. Впервые данная патология была описана Allen в 1896 г., и с тех пор в научной литературе появилось не более 70 сообщений о подобных клинических случаях [13,17]. Очаги эндометриоза в паховой области поражают внебрюшинную часть круглой связки матки, паховые лимфоузлы, подкожную жировую клетчатку и даже брюшину грыжевых мешков при паховых и бедренных грыжах [20]. Эндометриоз паховой области наиболее часто встречается у женщин в возрасте 22-46 лет с пиком выявляемости 30-40 лет [8,17]. Малая информированность врачей-клиницистов о существовании данной патологии приводит к тому, что между первым обращением пациентки и оперативным лечением проходит довольно большой промежуток времени, в течение которого болезнь прогрессирует и снижает качество жизни больной.

Клинический случай

Представляем вашему вниманию клинический случай эндометриоза правой круглой связки матки в сочетании с генитальным эндометриозом.

Больная И., 45 лет, обратилась в клинику с жалобами на наличие болезненного опухолевидного образования в правой паховой области. Опухолевидное образование появилось два года назад. Усиление болезненности женщина отмечает во время менструаций. При расспросе выяснилось, что в течение последних пяти лет месячные стали обильными и болезненными. Из гинекологического анамнеза: беременностей – две. Из них первая – срочные самопроизвольные роды на сроке 38 нед. (1995); вторая – искусственный аборт на сроке 5-6 нед. (1997). Операции на органах малого таза больная отрицает. На передней брюшной стенке послеоперационных рубцов нет.

При осмотре в правой паховой области в проекции поверхностного пахового кольца пальпируется опухолевидное образование тестоватой консистенции без четких контуров размерами 10×35 мм, болезненное при надавливании. Симптом кашлевого толчка – отрицательный.

При гинекологическом осмотре выявлено: тело матки в *anteflexio*, увеличено до 5-6 нед. беременности, шаровидной формы, тестоватой консистенции, гладкое, подвижное, безболезненное при пальпации. Придатки матки с обеих сторон не увеличены, безболезненны.

Произведено ультразвуковое исследование органов малого таза и мягких тканей передней брюшной стенки. Обнаружено: эхопризнаки аденомиоза, ретроцервикального эндометриоза (между перешейком матки и стенкой кишечника визуализируется гипоехогенный участок с четкими неровными контурами размерами 26×10 мм, частично сливается с кишечником). В правой

паховой области в структуре мышц передней брюшной стенки визуализируется гипоехогенное образование с четкими бугристыми контурами размерами 57×16 мм – признаки очагового изменения мягких тканей передней брюшной стенки (структурно больше данных за эндометриоз).

В плановом порядке проведено оперативное лечение: лапароскопия. Надвлагалищная ампутация матки без придатков. Иссечение очага ретроцервикального эндометриоза. При ревизии органов малого таза – внутрибрюшинная часть правой круглой связки матки – без видимой патологии. Произведена конверсия. Разрез в проекции поверхностного пахового кольца справа. При осмотре: внебрюшинная часть правой круглой связки матки представляется в виде опухолевидного образования размерами 2×2×5 см без четких границ с окружающими тканями (см. рис. 1). Внебрюшинная часть круглой связки матки выделена в пределах здоровых тканей и отсечена. Разрез передней брюшной стенки послойно ушит.

Послеоперационный диагноз: «аденомиоз с геморрагическим синдромом; эндометриоз ретроцервикальный с частичным прорастанием в прямую кишку; эндометриоз правой круглой связки матки с переходом на апоневроз наружной косой мышцы».

Макропрепараты: тело матки, очаг ретроцервикального эндометриоза и внебрюшинная часть правой круглой связки матки, пораженная эндометриозом, отправлены на патологистологическое исследование. Диагноз гистологически подтвержден. Морфологическая картина имела характерные признаки: эндометриальные железы со стромальными клетками среди волокон соединительной ткани, а также клетки-маркеры хронического воспаления и скопления гемосидерофагов [3,8,16] (см. рис. 2).

Послеоперационный период протекал без особенностей. Больная выписана из стационара на 6-й день в

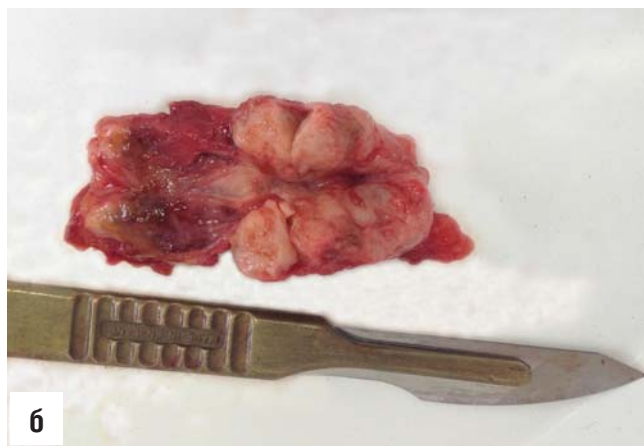
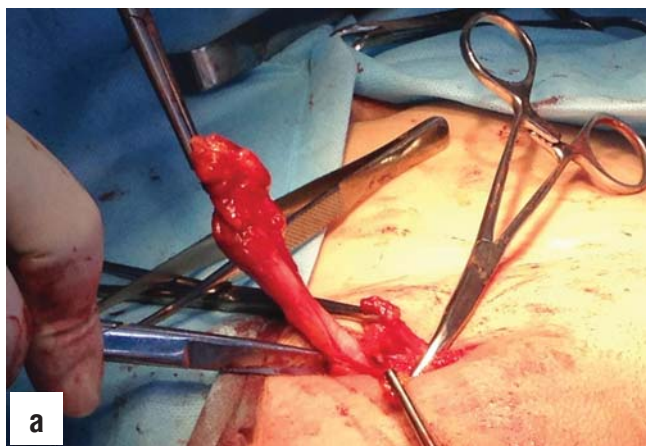


Рисунок 1. а – Интраоперационная фотография. Правая круглая связка матки, пораженная эндометриозом, выделена из окружающих тканей; б – Макропрепарат после удаления.

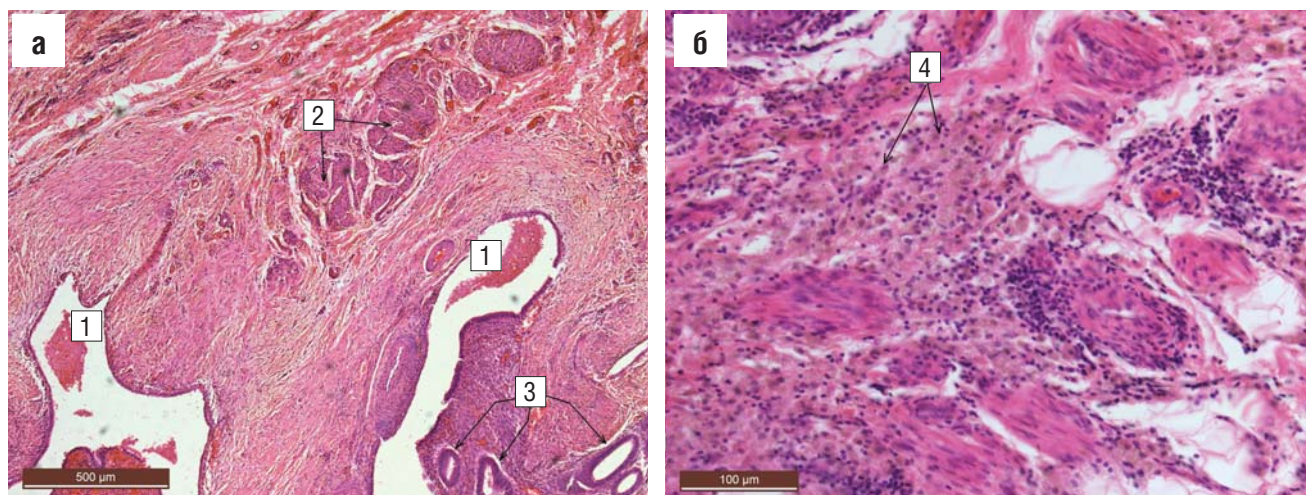


Рисунок 2. Очаги эндометриоза в фиброзно-мышечной ткани. Окраска гематоксилином и эозином. Leica DM 4000: а – ув. 100×; б – ув. 400×

1 – кистозная трансформация желез; 2 – волокна круглой связки матки; 3 – эндометриальные железы; 4 – скопления гемосидерофагов в очаге эндометриоза.

удовлетворительном состоянии. Гормональная терапия не проводилась.

Обсуждение

Диагностика эндометриоза паховой области представляет сложность для врачей. Верный предоперационный диагноз у больных с данной патологией выставляется в менее чем 50% случаев [18,20]. Дифференциальная диагностика этой нозологии проводится с такими состояниями как ущемленная грыжа, лимфаденопатия, неврома, абсцесс, гидроцеле пахового канала, первичный или метастатический рак, лимфома, липома, гематома, саркома и подкожная киста [9,17,18]. Ключевое значение в правильной постановке диагноза имеет тщательный сбор, анализ и интерпретация жалоб и гинекологического анамнеза. Усиление болей в очаге во время менструаций – важный симптом, позволяющий дифференцировать эндометриоз с другой патологией паховой области [9,20].

Инструментальные методы диагностики, такие как рентгенография, компьютерная томография, не позволяют поставить точный диагноз. При вышеперечисленных методах исследования невозможно отличить эндометриому от опухолевидного образования такой же плотности (гематомы, лимфомы, саркомы, десмоидной опухоли). Рутинным методом диагностики генитального эндометриоза в последние годы стала эхография [7], однако для выявления эндометриоза паховой области ультразвуковым методом необходимо хорошее оборудование и высокая квалификация специалиста. Метод магниторезонансной томографии более специфичен, так как он позволяет обнаружить наличие железа в скоплениях гемосидерина, содержащихся в эндометриоме [18]. Также в ряде случаев верный предоперационный диагноз

ставится при проведении пункционной core-биопсии с последующим анализом полученного биоптата. Отсутствие атипичных клеток при цитологическом исследовании позволяет исключить метастатическое поражение паховой области [16,20].

Согласно статистическим данным, в 90-94% случаев эндометриоза паховой области он обнаруживается справа [13,17,19]. Некоторые авторы объясняют этот факт циркуляцией жидкости в полости брюшины по ходу часовой стрелки из левого бокового канала по тазовому дну и далее вверх, в правый боковой канал к печени. Такое направление тока жидкости связывают с перистальтикой кишечника и дыхательными движениями. Клетки эндометрия задерживаются на брюшине тазового дна по законам притяжения, тогда как жидкость продолжает свое движение в правый боковой канал. Сигмовидная кишка и ее брыжейка, вероятно, служат барьером для рефлюкса менструальной крови в левую паховую область, поэтому эндометриоз поражает, как правило, правую сторону [8,10,14].

Эффективным методом лечения пахового эндометриоза является хирургический – иссечение в пределах здоровых тканей [8,9]. Если вмешательство произведено по поводу опухолевидного образования в паховой области и диагноз установлен интраоперационно, рекомендуется одномоментно выполнить лапароскопию, так как в 91% случаев эндометриоз паховой области сочетается с генитальным эндометриозом [8,19]. После адекватного хирургического лечения случаи рецидивов очень редки [8,20], однако ряд авторов рекомендует в послеоперационном периоде, в особенности у больных с распространенным генитальным эндометриозом, проводить гормональную терапию агонистами гонадотропин-рилизинг гормона, ингибиторами гонадотропинов и прогестагенами [3,6,14].

Заключение

Таким образом, паховая область — довольно редкая локализация очагов эндометриоза. Немаловажную роль в правильной постановке предоперационного диагноза играет тщательный сбор жалоб и гинекологического

анамнеза пациентки. Информированность клиницистов о существовании данной патологии позволит уменьшить время от момента первого обращения пациентки к врачу до начала лечения, а также снизит процент расхождения предварительных и послеоперационных диагнозов.

Литература:

1. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы. Изд. 2-е. М. 2007; 416 с.
2. Адамян Л.В., Сонова М.М., Тихонова Е.С., Зимина Э.В., Антонова С.О. Медицинские и социальные аспекты генитального эндометриоза. Проблемы репродукции. 2011; 6: 78-81.
3. Гаспарян С.А., Ионова Р.М., Попова О.С., Хрипунова А.А. Эндометриоз и фертильность. Ключевые моменты лечения. Акушерство, гинекология и репродукция. 2015; 4: 66-72.
4. Кузнецова И.В. Эндометриоз и тазовая боль. Эффективная фармакотерапия. 2014; 35: 18-24.
5. Логонова О.Н., Сонова М.М. Клинические особенности наружного генитального эндометриоза. Акушерство, гинекология и репродукция. 2011; 3: 5-9.
6. Оразов М.Р., Чайка А.В., Носенко Е.Н. Купирование хронической тазовой боли, обусловленной аденомиозом, прогестагенами нового поколения. Акушерство, гинекология и репродукция. 2014; 3: 6-10.
7. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические

- рекомендации по ведению больных. Под ред. Л.В. Адамян. М. 2013. 86 с.
8. Candiani G.B., Vercellini P., Fedele L. et al. Inguinal endometriosis: pathogenetic and clinical implications. *Obstet Gynecol.* 1991; 78: 191-194.
9. Goh J.T.W., Flynn V. Inguinal endometriosis. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 1994; 34: 121.
10. Gui B., Valentini A.L., Mingote M.C. et al. Deep endometriosis: don't forget about round ligaments. MRI features, clinical and anatomic review. *European Society of Radiology.* 2013. DOI:10.1594/eocr2013/C-1100.
11. Hagiwara Y., Hatori M., Moriya T. et al. Inguinal endometriosis attaching to the round ligament. *Australas Radiol.* 2007; 51: 91-94.
12. Kapan M., Kapan S., Durgun A.V., Goksoy E. Inguinal endometriosis. *Arch Gynecol Obstet.* 2005; 271: 76-78.
13. Licheri S., Pisano G., Erda E. et al. Endometriosis of the round ligament: description if a clinical case and review of the literature. *Hernia.* 2005; 9: 294-297.
14. Mashficul M.A.S., Tan Y.M., Chintana C.W. Endometriosos of the inguinal canal

- mimicking a hernia. *Singapore Med. J.* 2007; 48 (6): 157-159.
15. Novellas S., Chassang M., Bouaziz J. et al. Anterior pelvic endometriosis: MRI features. *Abdom Imaging.* 2010; 35 (6): 742-749.
16. Perez-Seoane C., Vargas J., De Agustin P. Endometriosis in an inguinal crural hernia. Diagnosis by fine needle aspiration biopsy. *Acta Cytologica.* 1991; 35 (3): 350-352.
17. Prabhu R., Krishna S., Senoy R., Thangavelu S. Endometriosis of extra-pelvic round ligament, a diagnostic dilemma for physicians. *BMJ Case Rep.* 2013. DOI: 10.1136/bcr-2013-200465.
18. Seydel A.S., Sickel J.Z., Warner E.D., Sax H.C. Extrapelvic endometriosis: diagnosis and treatment. *American Journal of Surgery.* 1996; 171 (2): 239-241.
19. Uzunlar A.K., Yilmaz F., Yaldiz M. et al. Inguinal endometriosis: a report of two cases and a review of the literature. *Turk J Med Sci.* 2000; 30: 389-392.
20. Wong W.S.F., Lim C.E.D., Luo X. Inguinal endometriosis: an uncommon differential diagnosis as an inguinal tumour. *ISRN Obstetrics and Gynecology.* 2011; Vol. 2011: 1-4.

References:

1. Adamyan L.V., Kulakov V.I., Andreeva E.N. Endometriosis. Ed. 2. [*Endometriozy. Izd. 2-e (in Russian)*]. Moscow. 2007; 416 p.
2. Adamyan L.V., Sonova M.M., Tikhonova E.S., Zimina E.V., Antonova S.O. *Problemy reproduktzii.* 2011; 6: 78-81.
3. Gasparyan S.A., Ionova R.M., Popova O.S., Khripunova A.A. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya / Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2015; 4: 66-72.
4. Kuznetsova I.V. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2014; 35: 18-24.
5. Loginova O.N., Sonova M.M. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya / Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2011; 3: 5-9.
6. Orazov M.R., Chaika A.V., Nosenko E.N. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya / Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2014; 3: 6-10.
7. Endometriosis: diagnostics, treatment, rehabilitation. Federal clinical practice guidelines for treatment of patients. Under the editorship of L.V. Adamyan [*Endometriozy: diagnostika, lechenie i reabilitatsiya. Federal nye klinicheskie*

- rekomentatsii po vedeniyu bol'nykh. Pod red. L.V. Adamyan (in Russian)*]. Moscow, 2013; 86 p.
8. Candiani G.B., Vercellini P., Fedele L. et al. Inguinal endometriosis: pathogenetic and clinical implications. *Obstet Gynecol.* 1991; 78: 191-194.
9. Goh J.T.W., Flynn V. Inguinal endometriosis. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 1994; 34: 121.
10. Gui B., Valentini A.L., Mingote M.C. et al. Deep endometriosis: don't forget about round ligaments. MRI features, clinical and anatomic review. *European Society of Radiology.* 2013. DOI: 10.1594/eocr2013/C-1100.
11. Hagiwara Y., Hatori M., Moriya T. et al. Inguinal endometriosis attaching to the round ligament. *Australas Radiol.* 2007; 51: 91-94.
12. Kapan M., Kapan S., Durgun A.V., Goksoy E. Inguinal endometriosis. *Arch Gynecol Obstet.* 2005; 271: 76-78.
13. Licheri S., Pisano G., Erda E. et al. Endometriosis of the round ligament: description if a clinical case and review of the literature. *Hernia.* 2005; 9: 294-297.

14. Mashficul M.A.S., Tan Y.M., Chintana C.W. Endometriosos of the inguinal canal mimicking a hernia. *Singapore Med. J.* 2007; 48 (6): 157-159.
15. Novellas S., Chassang M., Bouaziz J. et al. Anterior pelvic endometriosis: MRI features. *Abdom Imaging.* 2010; 35 (6): 742-749.
16. Perez-Seoane C., Vargas J., De Agustin P. Endometriosis in an inguinal crural hernia. Diagnosis by fine needle aspiration biopsy. *Acta Cytologica.* 1991; 35 (3): 350-352.
17. Prabhu R., Krishna S., Senoy R., Thangavelu S. Endometriosis of extra-pelvic round ligament, a diagnostic dilemma for physicians. *BMJ Case Rep.* 2013. DOI:10.1136/bcr-2013-200465.
18. Seydel A.S., Sickel J.Z., Warner E.D., Sax H.C. Extrapelvic endometriosis: diagnosis and treatment. *American Journal of Surgery.* 1996; 171 (2): 239-241.
19. Uzunlar A.K., Yilmaz F., Yaldiz M. et al. Inguinal endometriosis: a report of two cases and a review of the literature. *Turk J Med Sci.* 2000; 30: 389-392.
20. Wong W.S.F., Lim C.E.D., Luo X. Inguinal endometriosis: an uncommon differential diagnosis as an inguinal tumour. *ISRN Obstetrics and Gynecology.* 2011; Vol. 2011: 1-4.

Сведения об авторах:

Драндрова Елена Геннадьевна – к.м.н., старший преподаватель кафедры нормальной и топографической анатомии с оперативной хирургией, Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова. Адрес: Московский проспект, д. 15, г. Чебоксары, Россия, 428015. E-mail: office@chuvsu.ru; врач акушер-гинеколог гинекологического отделения №1, Больница скорой медицинской помощи Министерства здравоохранения Чувашской Республики. Адрес: Московский проспект, д. 47, г. Чебоксары, Россия, 428017. E-mail: bsmp@med.cap.ru.

Щепелев Михаил Евгеньевич – к.м.н., заведующий гинекологическим отделением №1, Больница скорой медицинской помощи Министерства здравоохранения Чувашской Республики. Адрес: Московский проспект, д. 47, г. Чебоксары, Россия, 428017. E-mail: bsmp@med.cap.ru; доцент кафедры акушерства и гинекологии имени Г.М. Воронцовой, Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова. Адрес: Московский проспект, д. 15, г. Чебоксары, Россия, 428015. E-mail: office@chuvsu.ru.

Москвичев Евгений Васильевич – д.м.н., профессор кафедры нормальной и топографической анатомии с оперативной хирургией, Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова. Адрес: Московский проспект, д. 15, г. Чебоксары, Россия, 428015. E-mail: office@chuvsu.ru; заведующий патологоанатомическим отделением, Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Чувашской Республики. Адрес: ул. Гладкова, д. 23, г. Чебоксары, Россия, 428020. E-mail: rkod@med.cap.ru.

Леонтьева Татьяна Юрьевна – врач акушер-гинеколог гинекологического отделения №1, Больница скорой медицинской помощи Министерства здравоохранения Чувашской Республики. Адрес: Московский проспект, д. 47, г. Чебоксары, Россия, 428017. E-mail: bsmp@med.cap.ru.

Цырлина Ирина Валерьевна – врач акушер-гинеколог гинекологического отделения №1, Больница скорой медицинской помощи Министерства здравоохранения Чувашской Республики. Адрес: Московский проспект, д. 47, г. Чебоксары, Россия, 428017. E-mail: bsmp@med.cap.ru.

About the authors:

Drandrova Elena Gennad'evna – PhD, senior lecturer of Normal and Topographic Anatomy with Operative Surgery Department, The Ulianov Chuvash State University. Address: Moskovskii prospekt, 15, Cheboksary, Russia, 428015. E-mail: office@chuvsu.ru; Obstetrician-gynecologist of Gynecology department no.1, Emergency hospital of Health Ministry of Chuvash Republic. Address: Moskovskii prospekt, 47, Cheboksary, Russia, 428017. E-mail: bsmp@med.cap.ru.

Shchepelev Mikhail Evgen'evich – PhD, Head of Gynaecology department no.1, Emergency hospital of Health Ministry of Chuvash Republic. Address: Moskovskii prospekt, 47, Cheboksary, Russia, 428017. E-mail: bsmp@med.cap.ru; Associate professor of Obstetrics and Gynecology Department named after G.M. Vorontsova, The Ulianov Chuvash State University. Address: Moskovskii prospekt, 15, Cheboksary, Russia, 428015. E-mail: office@chuvsu.ru.

Moskvichev Evgenii Vasil'evich – PhD, professor of Normal and Topographic Anatomy with Operative Surgery Department, The Ulianov Chuvash State University. Address: Moskovskii prospekt, 15, Cheboksary, Russia, 428015. E-mail: office@chuvsu.ru; Head of Pathology Department, Republic Clinical Oncologic Dispensary of Health Ministry of Chuvash Republic. Address: ul. Gladkova, 23, Cheboksary, Russia, 428020. E-mail: rkod@med.cap.ru.

Leont'eva Tat'yana Yur'evna – obstetrician-gynecologist of Gynecology Department no.1, Emergency hospital of Health Ministry of Chuvash Republic. Address: Moskovskii prospekt, 47, Cheboksary, Russia, 428017. E-mail: bsmp@med.cap.ru.

Tsyrlina Irina Valer'evna – obstetrician-gynecologist of Gynecology Department no.1, Emergency hospital of Health Ministry of Chuvash Republic. Address: Moskovskii prospekt, 47, Cheboksary, Russia, 428017. E-mail: bsmp@med.cap.ru.

РЕДКИЕ ФОРМЫ ЛЕЙОМИОМ МАТКИ (клинические наблюдения)

Паяниди Ю.Г., Жордания К.И., Стилиди И.С., Захарова Т.И., Бохян В.Ю.

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Резюме

Клиницистам очень часто приходится сталкиваться с гладкомышечными мезенхимальными опухолями матки. Большинство из них без труда классифицируются как доброкачественные (лейомиомы) или злокачественные на основании их макроскопических и микроскопических проявлений. Однако на практике иногда встречаются такие варианты лейомиом, которые не позволяют однозначно трактовать процесс, поскольку их морфологические признаки не противоречат доброкачественным новообразованиям, а клинически они проявляют себя как злокачественные опухоли. В частности к таким опухолям относят внутривенный лейомиоматоз.

Ключевые слова

Внутривенный лейомиоматоз, гладкомышечные мезенхимальные опухоли.

Статья поступила: 12.08.2016 г.; в доработанном виде: 21.10.2016 г.; принята к печати: 28.11.2016 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

Паяниди Ю.Г., Жордания К.И., Стилиди И.С., Захарова Т.И., Бохян В.Ю. Редкие формы лейомиом матки (клинические наблюдения). Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 4: 66-71.

RARE FORMS OF UTERINE LEIOMYOMAS (description of a case)

Payanidi Yu.G., Zhordania K.I., Stilidi I.S., Zakharova T.I., Bokhyan V.Yu.

N.N. Blokhin Russian Cancer Reserch Center, Moscow

Summary

Leiomyomas predominate among benign nonepithelial tumors of the corpus uteri. Leiomyoma is commonly an asymptomatic tumor and detectable in most cases at routine gynecological examinations. However, some forms of leiomyomas have a definite metastatic potential and, despite its benign morphological signs, may metastasize to the lung. Fatal cases resulting from tumor spread along the postcava to the right atrium are described.

Key words

Intravenous leiomyomatosis, leiomyoma.

Received: 12.08.2016; **in the revised form:** 21.10.2016; **accepted:** 28.11.2016.

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

Payanidi Yu.G., Zhordania K.I., Stilidi I.S., Zakharova T.I., Bokhyan V.Yu. Rare forms of uterine leiomyomas (description of a case). *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2016; 4: 66-71 (in Russian).

Corresponding author

Address: Kashirskoye shosse, 23, Moscow, Russia, 11547.

E-mail: paian-u@yandex.ru (Payanidi Yu.G.).

Среди доброкачественных неэпителиальных опухолей тела матки наиболее часто встречаются лейомиомы. В большинстве своем они протекают бессимптомно и обнаруживаются при рутинных гинекологических осмотрах. Однако на практике иногда встречаются такие варианты лейомиом, что мы затрудняемся предугадать прогноз заболевания, поскольку их морфологические признаки не противостоят доброкачественным новообразованиям, а клинически они проявляют себя как злокачественные опухоли [6,7].

Согласно морфологической классификации ВОЗ 2014 г., лейомиомы относят к мезенхимальным опухолям (гладкомышечной природы) [1]. Однако они не могут быть однозначно расценены как злокачественные или доброкачественные на основании общепринятых критериев [7].

Основные критерии злокачественности опухоли:

- клеточная атипия;
- количество митозов;
- наличие атипических митозов;
- наличие очагов некроза и их характер (гиалинизирующийся, коагуляционный);
- характер роста опухоли (инвазивный, отсутствие четкой капсулы).

Впервые необычайный феномен «метастазирования» доброкачественной опухоли матки в легкое был описан в 1901 г. W. Minakowski. Затем Steiner P.E. проанализировал имеющиеся подобные наблюдения и ввел термин «метастазирующая фибромиома

матки». С тех пор отдельные сообщения о «метастазировании» доброкачественных опухолей матки стали более широко появляться в мировой литературе, но все они, как правило, содержат лишь единичные описания отдельных случаев или небольших серий этих наблюдений.

К таким опухолям относят диффузный лейомиоматоз, метастазирующая лейомиома, внутривенный лейомиоматоз (ВЛ).

Диффузный лейомиоматоз. Встречается у женщин репродуктивного возраста. При этом стенки матки увеличиваются за счет множества мелких гладкомышечных узелков диаметром не менее 1 см. При этом каждый из них представляет собой самостоятельное образование. Микроскопически многие узелки имеют клеточное строение, иногда с периваскулярной пролиферацией клеток, что не позволяет однозначно дифференцировать процесс от эндометриальной стромальной саркомы низкой степени злокачественности.

Метастазирующая лейомиома. Доброкачественная гладкомышечная опухоль матки, способная «метастазировать» в отдаленные органы (лимфатические узлы, легкие). Обычно это наблюдается через несколько лет после гистерэктомии.

Внутривенный лейомиоматоз (ВЛ). Гистогенез до сих пор окончательно не изучен [2]. Считают, что эта опухоль развивается путем внутрисосудистой инвазии обычной лейомиомы или путем развития непосредственно из гладкомышечной стенки крупных вен. Макроскопически ВЛ выглядит в виде «червеобразных масс»

серовато-белого или розоватого цвета различной плотности, выполняющих просвет сосудов. Обычно ВЛ состоит из веретеновидных гладкомышечных клеток. Митотическая активность и клеточная атипия их выражены слабо. Однако, несмотря на, казалось бы, доброкачественные морфологические признаки, эти опухоли характеризуются злокачественным клиническим течением и нередко приводят к печальному исходу. Они обладают способностью метастазировать в легкие, а также распространяться по нижней полой вене (НПВ) вплоть до правого предсердия [3,4].

За последние пять лет в ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» было выявлено 11 подобных наблюдений. Одно – метастазирующая лейомиома с поражением легких, два – диссеминированный перитонеальный лейомиоматоз и восемь – внутривенный лейомиоматоз. В одном из восьми наблюдений ВЛ сочетался с папиллярной высокодифференцированной мезотелиомой брюшины, в другом – со светлоклеточной аденокарциномой тела матки и нейроэндокринной опухолью восходящего отдела поперечно-ободочной кишки, в третьем имело место метастатическое поражение легких. В трех наблюдениях опухолевые тромбы распространялись по венам малого таза в нижнюю полую вену и далее вплоть до правого желудочка сердца, при этом также отмечалось поражение легких.

При опухолевых тромбозах НПВ всегда существует опасность развития острых грозных осложнений и даже внезапной смерти больной. Хирургическая тактика в таких случаях зависит от уровня поражения НПВ. В случаях тромбоза инфраренального сегмента НПВ для уменьшения риска тромбоэмболии (как до операции, так и интраоперационно) целесообразна установка временного кава-фильтра обычно верхним доступом. Однако при высоком тромбозе НПВ единственным методом помощи становится хирургическое вмешательство, несмотря на опасность отрыва тромба во время манипуляций.

Поскольку эти заболевания являются большой редкостью, на двух наблюдениях нам бы хотелось остановиться подробнее.

Пациентка Ч., 35 лет. Менструация с 13 лет по 6-7 дней через 21 день, регулярная, умеренная. Замужем с 18 лет. Всего было 10 беременностей. Из них пять завершились рождением здоровых детей, а пять – медицинскими абортми.

С декабря 2013 г. стала отмечать боли в животе, больше справа. В январе 2014 г. в ГКБ №1 г. Москвы была выполнена диагностическая лапароскопия. Обнаружены опухолевые узлы в большом сальнике, произведена их биопсия. Гистологически – множественная ангиофиброма (узловатый ангиофиброматоз). Препараты консультированы в ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», выполнено иммуногистохимическое исследование. Поставлен диагноз – диссеминированный перитонеальный лейомиоматоз.

В декабре 2014 г. ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» выполнена операция: экстирпация матки с придат-

ками, удаление большого сальника и опухолевых узлов брюшной полости.

Интраоперационно в брюшной полости обнаружено: метастатическое поражение висцеральной брюшины размерами от 0,5 до 3,0 см. В большом сальнике – также множественные метастазы от просовидных до 10,0 см. Тело матки не увеличено, придатки с обеих сторон без особенностей (см. рис. 1, 2).

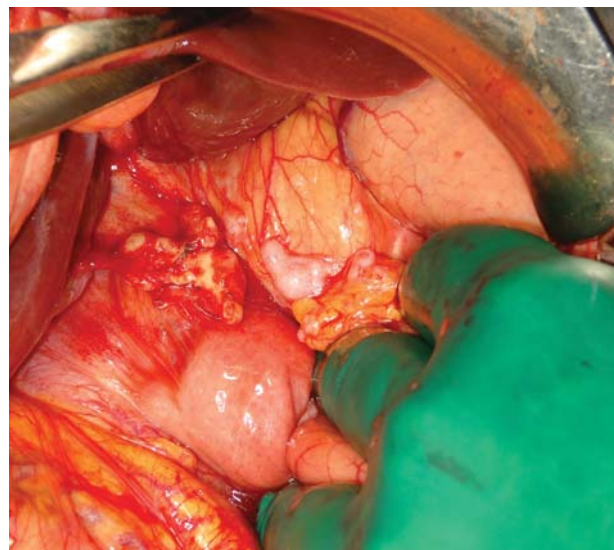


Рисунок 1. Опухолевые образования в воротах печени.



Рисунок 2. Опухолевые узлы в большом сальнике.

Гистологическое исследование: в большом сальнике и брюшной полости множественные образования, представленные разрастаниями мезенхимальной веретеноклеточной гиалинизированной опухоли. Заключение: морфологическая картина соответствует перитонеальному лейомиоматозу.

Для уточнения гистогенеза опухоли дополнительно проведено **иммуногистохимическое исследование** с использованием антител к виментину, Н-кальдесмону, десмину, миогенину, HMB-45, Melan A, CD 10, CD 31, CD 34, CD 99, CD 117, панцитокератину AE1/AE3, EMA, S100 протеину, GFAP, NF, b-катенину, рецепторам эстрогенов и прогестерона, Ki67. Была выявлена диффузная экспрессия в опухолевых клетках виментина, десмина, CD 10, S100 протеина (фокально) и панцитокератина AE1/AE3 (фокально), что при отсутствии экспрессии опухолевыми клетками остальных иммуногистохимических маркеров, включая рецепторы эстрогенов и прогестерона, свидетельствует в пользу гладкомышечной природы. Количество пролиферирующих опухолевых клеток, экспрессирующих Ki67 – 1%. Заключение: опухоль следует классифицировать как диссеминированный перитонеальный лейомиоматоз.

Пациентка П., 1962 г.р. Менструация с 13 лет по 3-4 дня через 28 дней регулярная, умеренная. Замужем с 19 лет. Всего было пять беременностей. Из них две завершились рождением здоровых детей, а три – медицинскими абортами.

Впервые миома матки была выявлена в 1998 г., и ее размеры соответствовали 5-6 нед. беременности. С октября 2002 г. женщина стала отмечать увеличение объема живота. При обследовании по месту жительства был отмечен рост опухоли матки до 19-20 нед. беременности, по поводу чего в апреле 2003 г. в ЦРБ была выполнена консервативная миомэктомия. Пациентка была отпущена под наблюдение.

С 2007 г. появились приступы слабости, головокружения, вплоть до потери сознания. Опухоль тела матки уже занимала всю брюшную полость и малый таз, в процесс была вовлечена и НПВ. Случай был признан нерезектабельным. В июне 2010 г. больная обратилась в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина».

При обследовании выявлена массивная забрюшинная опухоль с тромбозом НПВ.

Данные КТ-ангиографии: практически всю правую половину малого таза и большую часть забрюшинного пространства занимает массивная многоузловая опухоль до 35 см в диаметре. Нижний полюс опухоли прилежит к внутренней запирательной мышце справа и влагалищу, смещает шейку и резецированное тело матки и мочевого пузыря влево. Верхний полюс опухоли прилежит к 12-перстной кишке и висцеральной поверхности печени, смещает головку поджелудочной железы влево. Опухоль врастает в НПВ на уровне почечных вен, образуя опухолевый тромб, распространяющийся вверх на 16 см. Верхние отделы тромба занимают большую часть правого предсердия, диаметр тромба в предсердии – 4,5 см. (см. рис 3).

При ангиографии – в артериальной фазе в малом тазу и брюшной полости определяется массивная опухоль, кровоснабжающаяся преимущественно за счет ветвей маточных, яичниковых, правых поясничных артерий и капсулярных артерий правой почки.

Также в кровоснабжении опухоли принимают участие ветви верхней брыжеечной артерии (тонкокишечные артерии). Опухолевый массив значительно смещает верхнюю брыжеечную артерию вверх и влево. Обе почки незначительно смещены вверх и ротированы. Правая почечная артерия циркулярно сужена на протяжении до 1,0 см. Чревный ствол и его ветви – без видимых изменений.

Оперирована 24.06.10 г. Двухподреберная лапаротомия с перпендикулярным разрезом по срединной линии до основания мечевидного отростка (разрез типа «шеvron»). В рану предлежало белесоватого цвета опухолевое образование, напоминающее по макроскопическим характеристикам лейомиому. Опухоль занимала всю правую половину живота и переходила за среднюю линию влево. Нижний полюс образования находился у диафрагмы таза, верхний – на уровне правой почки. Опухоль состояла из отдельных, спаянных между собой узлов, размерами от 15×10 до 25×15 см. Капсула опухоли довольно плотными сращениями была связана с придатками и телом матки. Выполнена экстирпация матки с придатками. Правая яичниковая вена резко расширена. В ней определялся опухолевый тромб, переходящий в НПВ. Чтобы избежать отрыва тромба во время тракции опухоли, было произведено раздельное удаление опухолевых узлов вместе с забрюшинной клетчаткой и задней фасцией.

При этом были оставлены два опухолевых узла, в толще которых проходила яичниковая вена с тромбом. Рассечена диафрагма и перикард, визуализированы ВПВ и ушко правого предсердия. Обнаружено, что верхушка тромба выполняла правое предсердие.

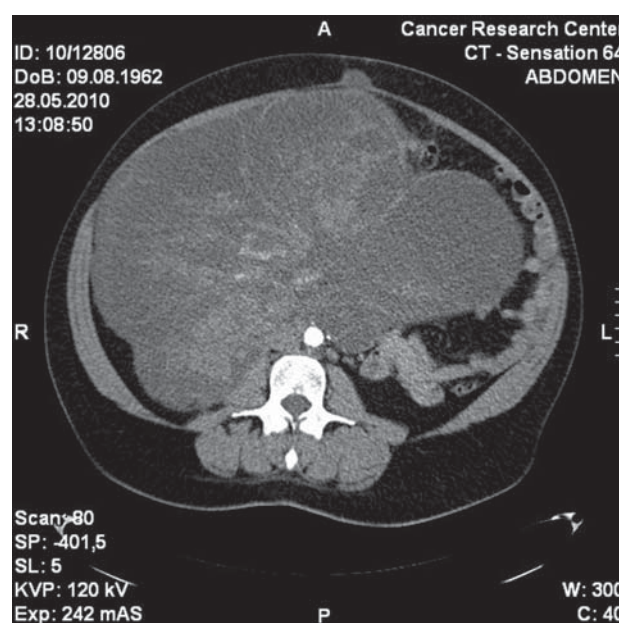


Рисунок 3. Массивная опухоль, занимающая большую часть брюшной полости с тромбозом нижней полой вены до правого предсердия.

Рассечена передняя стенка подпеченочного сегмента НПВ. Тромб смещен вниз от предсердия и вывихнут в рану до устья яичниковой вены (см. рис. 4).

Рассечена и резецирована стенка НПВ в зоне устья правой яичниковой вены. Тромб вместе с оставшимися опухолевыми узлами удален (см. рис. 5). Дефект стенки НПВ ушит непрерывным атравматическим швом. Восстановлен кровоток по НПВ. Восстановлена целостность диафрагмы.

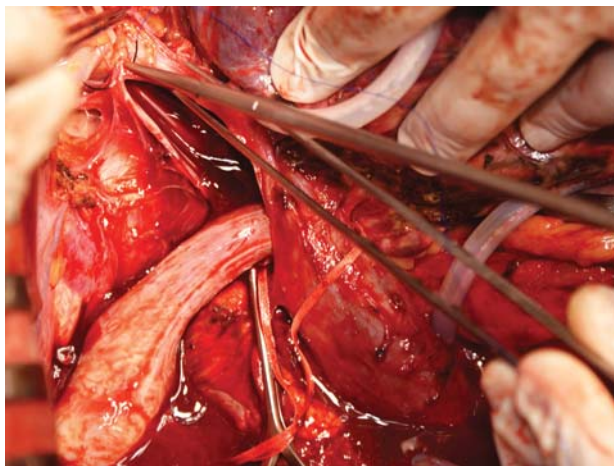


Рисунок 4. Этап удаления тромба: внутрисердечный компонент тромба смещен в рану через разрез нижней полой вены на уровне печеночных вен.

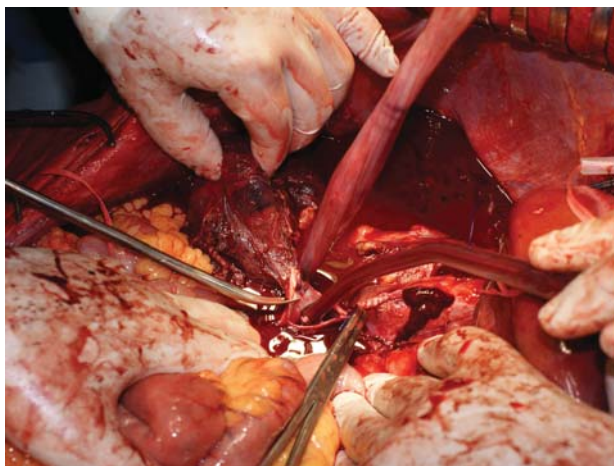


Рисунок 5. Этап окончательного удаления тромба с резекцией стенки нижней полой вены. Тромб натянут кверху.

Время операции составило 300 мин., интраоперационная кровопотеря – 1200 мл.

Макропрепарат: опухолевые узлы, тромб (длина 24 см, диаметр от 1,5 до 3 см), матка с придатками, аппендикулярный отросток (см. рис 6).

Гистологическое исследование: в теле матки – картина внутрисосудистого лейомиоматоза. В стенке крупного венозного сосуда – опухолевый тромб, пред-



Рисунок 6. Макропрепарат. Длина опухолевого тромба составила 24 см.

ставленный веретеноклеточной опухолью пучкового строения из клеток с вытянутыми овальными ядрами, участками миксоматоза и гиалиноза стромы, выраженными признаками кистообразования. Заключение: по морфологическим признакам структуру мезенхимальной опухоли гладкомышечной природы следует отнести к лейомиоме с очагами пролиферации. Однако следует подчеркнуть, что опухоль данной топографической зоны с учетом макроскопических особенностей роста обладает агрессивным потенциалом с развитием диссеминации, в т.ч. внутрисосудистой, в другие органы. Нельзя исключить, что опухолевый процесс может иметь многокомпонентный генез, сочетающий в себе ретроперитонеальную лейомиому с внутрисосудистым лейомиоматозом, возникшим из очагов лейомиом/лейомиоматоза тела матки.

Окончательный клинический диагноз: «внутрисосудистый лейомиоматоз матки, забрюшинная лейомиома с внутрисосудистым лейомиоматозом, с вращением в правую яичниковую вену, тромбозом НПВ до правого предсердия и желудочка сердца. Состояние после экстрипации матки с придатками, удаления опухоли, тромбэктомии, аппендэктомии от 24.06.10 г.».

Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. Больная была переведена на самостоятельное дыхание через 20 ч после окончания операции. Гемодинамические показатели были в норме. На 19-е сут. пациентка в удовлетворительном состоянии была выписана домой. На следующем этапе лечения были назначены препараты антиэстрогенного действия – тамоксифен (20 мг/сут.) в течение 6 мес. При контрольном обследовании в январе 2011 г. данных за рецидив заболевания не отмечено.

Данное наблюдение представляет большой практический интерес не только потому, что ВЛ является редким заболеванием. Необходимо отметить, что на сегодняшний день применяют несколько хирургических подходов при тромбэктомии из НПВ в случаях,

когда тромб достигает предсердия и/или проникает в него. Многие специалисты рекомендуют проводить операцию под искусственным кровообращением (ИК) и гипотермией [5]. Эта травматичная методика сопровождается большой кровопотерей, нарушениями гомеостаза и коагулопатией, требует специального оснащения, поэтому доступность ее для широкого применения весьма ограничена. В ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН при тромбозах НПВ до предсердия операция проводится, как правило, без использования аппарата ИК на работающем сердце открытым методом. При этом в данном конкретном случае

интраоперационная кровопотеря не превысила 1200 мл. Тяжелых и продолжительных гемодинамических нарушений в процессе операции не наблюдалось, что, безусловно, привело к скорому выздоровлению и реабилитации пациентки.

Согласно рекомендациям ВОЗ, основным методом лечения таких больных следует считать хирургический – экстирпацию матки с придатками [7]. При наличии остаточной опухоли или метастатическом поражении легких показана гормонотерапия [7]. В таких случаях рекомендуют использовать ингибиторы ароматаз и антиэстрогены.

Литература:

1. Савостикова М.В., Левченко Н.Е., Лактионов К.П., Краснощекова Г.И., Муштенко С.В. Мезенхимальные опухоли тела матки. Онкогинекология. 2014; 3: 11-22.
2. Canzoneiri V., E.S.G. D'Amore, Bartoloni G., Piazza M., Blandamura S., Carbone A. Leiomyomatosis with invasion. A unified pathogenesis regarding leiomyoma vascular

microinvasion, benign metastasing leiomyoma and intravenous leiomyomatosis. *Virchows Archiv*. 1994; 425: 541-5.

3. Jibiki M., Iwai T., Inoue Y., Sugano N., Kihara K., Hyochi N., Sunamori M. Surgical strategy for treating renal cell carcinoma with thrombus extending into the inferior vena cava. *J. Vasc. Surg.* 2004; 39 (4): 829-35.
4. Liu B., Liu C., Guan H., Li Y., Song X., Shen K., Miao Q. Intravenous leiomyomatosis with inferior vena cava and heart extension.

J. Vasc. Surg. 2009; 50 (4): 897-902.

5. Marshall J.F., Morris D.S. Intravenous leiomyomatosis of the uterus: case report. *Ann. Surg.* 1959; 149 (1): 126-34.
6. Steiner P. Metastazing fibroleiomyoma of the uteru. *Am. J. Pathol.* 1939; 15: 89-109.
7. Tavassoli F.A., Devilee P., eds. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. IARC Press Lyon: IARC Press; 2003: 218-42.

References:

1. Savostikova M.V., Levchenko N.E., Laktionov K.P., *Onkoginekologiya*. 2014; 3: 11-22.
2. Canzoneiri V., E.S.G. D'Amore, Bartoloni G., Piazza M., Blandamura S., Carbone A. Leiomyomatosis with invasion. A unified pathogenesis regarding leiomyoma vascular microinvasion, benign metastasing leiomyoma and intravenous leiomyomatosis. *Virchows Archiv*. 1994; 425: 541-5.

3. Jibiki M., Iwai T., Inoue Y., Sugano N., Kihara K., Hyochi N., Sunamori M. Surgical strategy for treating renal cell carcinoma with thrombus extending into the inferior vena cava. *J. Vasc. Surg.* 2004; 39(4): 829-35.
4. Liu B., Liu C., Guan H., Li Y., Song X., Shen K., Miao Q. Intravenous leiomyomatosis with inferior vena cava and heart extension. *J. Vasc. Surg.* 2009; 50(4): 897-902.
5. Marshall J.F., Morris D.S. Intravenous

leiomyomatosis of the uterus: case report. *Ann. Surg.* 1959; 149(1): 126-34.

6. Steiner P. Metastazing fibroleiomyoma of the uteru. *Am. J. Pathol.* 1939; 15: 89-109.
7. Tavassoli F.A., Devilee P., eds. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. IARC Press Lyon: IARC Press; 2003: 218-42.

Сведения об авторах:

Паяниди Юлия Геннадиевна – д.м.н., с.н.с. отделения гинекологического, ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина». Адрес: Каширское шоссе, 23, Москва, Россия, 115478. E-mail: paian-u@yandex.ru.

Жордания Кирилл Иосифович – д.м.н., профессор, в.н.с. гинекологического отделения, ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина». Адрес: Каширское шоссе, 23, Москва, Россия, 115478. E-mail: kiazo2@yandex.ru.

Стилиди Иван Сократович – д.м.н., профессор, член-корр РАН, заведующий абдоминальным отделением ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина». Адрес: Каширское шоссе, 23, Москва, Россия, 115478. E-mail: istilidi@front.ru.

Захарова Татьяна Ивановна, к.м.н., в.н.с. отделения патоморфологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина». Адрес: Каширское шоссе, 23, Москва, Россия, 115478. E-mail: znzacharov@rambler.ru.

Бохян Ваган Юрикович – к.м.н., с.н.с. абдоминального отделения ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина». Адрес: Каширское шоссе, 23, Москва, Россия, 115478. E-mail: v_bokhyan@kand.ru.

About the authors:

Payanidi Ulia Gennadiyevna – PhD, gynecological department, Blokhin Cancer Research Center. Address: Kashirskoye shosse, 23, Moscow, Russia, 115478. E-mail: paian-u@yandex.ru.

Zhordania Kirill Iosifovich – PhD, Professor, gynecological department, Blokhin Cancer Research Center. Address: Kashirskoye shosse, 23, Moscow, Russia, 115478. E-mail: kiazo2@yandex.ru

Stilidi Ivan Sokratovich – PhD, Professor, abdominal department, Blokhin Cancer Research Center. Address: Kashirskoye shosse, 23, Moscow, Russia, 115478. E-mail: istilidi@front.ru

Zacharova Tatiyana Ivanovna – PhD, morphological department, Blokhin Cancer Research Center. Address: Kashirskoye shosse, 23, Moscow, Russia, 115478. E-mail: znzacharov@rambler.ru.

Bokhyan Vagan Yurikovich – PhD., abdominal department, Blokhin Cancer Research Center. Address: Kashirskoye shosse, 23, Moscow, Russia, 115478. E-mail: v_bokhyan@kand.ru.

ПЛАЦЕНТАРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПРИ ОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ И ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ДИПИРИДАМОЛА

Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Хамани И.В.

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

Резюме

Плацентарная недостаточность является острым или хроническим процессом, приводящим к прогрессирующему нарушению функции плаценты, снижению трансплацентарного транспорта кислорода и питательных веществ от матери к плоду. Вследствие этого развивается гипоксемия, гипоксия и задержка внутриутробного развития плода с расстройством развития нервной системы ребенка в качестве исхода. В данной статье приводятся современные подходы к классификации, диагностике и ведению женщин с плацентарной недостаточностью на фоне осложненной беременности. Лечение плацентарной недостаточности включает антиагреганты, низкомолекулярные гепарины и витаминно-минеральные комплексы. Дипиридамолом является наиболее предпочтительным антиагрегантом, который может назначаться в I-III триместрах. Должная прегравидарная подготовка способна помочь предотвратить плацентарную недостаточность у женщин с осложненной беременностью.

Ключевые слова

Плацентарная недостаточность, осложненная беременность, низкомолекулярные гепарины, дипиридамолом.

Статья поступила: 20.10.2016 г.; в доработанном виде: 29.11.2016 г.; принята к печати: 20.12.2016 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

Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Хамани И.В. Плацентарная недостаточность при осложненной беременности и возможности применения дипиридамола. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 4: 72-82.

PLACENTAL INSUFFICIENCY IN COMPLICATED PREGNANCY AND POSSIBILITY OF TREATMENT WITH DIPYRIDAMOLE

Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh., Khamani I.V.

FSBEI HE I.M. Sechenov First MSU MOH Russia

Summary

Placental insufficiency is an acute or chronic process leading to progressive deterioration in placental function and a decrease in transplacental transfer of oxygen and nutrients to the fetus. The resulting fetal hypoxemia is hypoxia and reduction in fetal growth with abnormal neurodevelopment during childhood as outcome. Current approaches in classification, diagnostics and management of placental insufficiency in women with complicated pregnancy are presented in the review article. Treatment of placental insufficiency includes antiplatelet agents, low molecular weight heparins and vitamin and mineral supplementation. Dipyridamole is most preferred antiplatelet agents that could be prescribed in I-III trimesters. Proper preconception can help to prevent placental insufficiency in women with respective risk-factors.

Key words

Placental insufficiency, pregnancy complications, low molecular weight heparins, dipyridamole.

Received: 20.10.2016; **in the revised form:** 29.11.2016; **accepted:** 20.12.2016.

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

Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh., Khamani I.V. Placental insufficiency in complicated pregnancy and possibility of treatment with dipyridamole. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2016; 4: 72-82 (in Russian).

Corresponding author

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

E-mail: gemostasis@mail.ru (Makatsariya A.D.).

Введение

Плацентарная недостаточность является для роже-ниц и новорожденных серьезной проблемой во всем мире. Плацентарная недостаточность представляет собой острый или хронический клинико-морфологи-ческий симптомокомплекс, возникающий в результате сочетанной реакции плода и плаценты на различные нарушения состояния материнского организма. Исхо-дом плацентарной недостаточности является развитие острой или хронической гипоксии плода, а также

задержка внутриутробного развития. Также часто употребляются термины «фетоплацентарная недоста-точность», «маточно-плацентарная недостаточность», которые ставятся под сомнение вследствие того, что не в полной мере отражают весь комплекс изменений в системе «мать – плацента – плод» [22].

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) плацентарная недостаточность кодифицируется в классе «Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде» (см. табл. 1).

Класс XVI Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде (P00-P96)		
P00-P04	Поражения плода и новорожденного, обусловленные состояниями матери, осложнениями беременности, родов и родоразрешения	
	P02	Поражения плода и новорожденного, обусловленные осложнениями со стороны плаценты, пуповины и плодных оболочек
P05-P08	Расстройства, связанные с продолжительностью беременности и ростом плода	
	P05	Замедленный рост и недостаточность питания плода
	P07	Расстройства, связанные с укорочением срока беременности и малой массой тела при рождении, не классифицированные в других рубриках

Таблица 1. Плацентарная недостаточность в МКБ-10 (адаптировано из источников 14,15).

Хроническая плацентарная недостаточность является одной из наиболее частых причин внутриутробной гипоксии, задержки роста плода и других серьезных осложнений. При хронической плацентарной недостаточности имеются расстройства в системе «мать – плацента – плод» [1,22].

Эпидемиология

Распространенность плацентарной недостаточности является довольно высокой, при этом большую роль играют генез и ассоциированные заболевания. Так, плацентарная недостаточность при невынашивании встречается в 50-77% случаев, при прееклампсии – в 32%, при сочетании беременности с экстрагенитальной патологией – в 25-45%. Особенно часто хроническая плацентарная недостаточность встречается у женщин с вирусной или бактериальной инфекцией. В 60% плацентарная недостаточность приводит к задержке развития плода. Среди детей, родившихся

у женщин, перенесших плацентарную недостаточность, перинатальная смертность достигает 10,3% у доношенных и 49% у недоношенных [3,8,26].

Классификация

В настоящее время применяется несколько подходов к классификации плацентарной недостаточности – по времени и механизму возникновения, по клиническому течению, по степени гемодинамических нарушений в артериях, по наличию задержки развития плода и т.п. Критерии классификации, рекомендуемые к использованию Клиническими рекомендациями по акушерству Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ) 2015 г., приведены в таблице 2 [1].

По срокам и механизму возникновения различают первичную и вторичную плацентарную недостаточность. Первичная развивается до 16-й нед. беременности вследствие нарушения процессов имплантации и плацентации. Вторичная плацентарная недостаточ-

Критерий	Классификация	Характеристика
По срокам и механизму возникновения	Первичная плацентарная недостаточность	Возникает до 16-й недели беременности вследствие нарушения процессов имплантации и плацентации
	Вторичная плацентарная недостаточность	Развивается на фоне сформировавшейся плаценты (после 16-й недели беременности) под влиянием экзогенных факторов
По клиническому течению	Острая плацентарная недостаточность	Связана с преждевременной отслойкой, инфарктами плаценты
	Хроническая плацентарная недостаточность	<i>Хроническая компенсированная плацентарная недостаточность</i> В плаценте обнаруживают умеренные инволютивно-дистрофические изменения и значительные компенсаторно-приспособительные реакции: васкуляризацию ворсин, развитие синцитиокапиллярных мембран. При доплерометрии кровотока в системе «мать – плацента – плод» выявляют начальные изолированные нарушения маточно-плацентарного или плодово-плацентарного кровообращения без признаков централизации кровообращения. Могут быть начальные признаки гипоксии плода (КТГ), отставание роста плода при фетометрии отсутствует или минимальное (задержка роста плода – ЗРП 1-й степени)
		<i>Хроническая субкомпенсированная плацентарная недостаточность</i> В плаценте инволютивно-дистрофические изменения выраженные и сочетаются с компенсаторно-приспособительными реакциями: нарушение созревания ворсин, утолщение синцитиокапиллярных мембран. При доплерометрии кровотока в системе «мать – плацента – плод» определяют сочетанные нарушения маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения, которые могут сопровождаться признаками централизации кровообращения плода. Могут быть признаки умеренно выраженной гипоксии плода (КТГ), по данным УЗИ: ЗРП 1-2-й степени, маловодие
		<i>Хроническая декомпенсированная плацентарная недостаточность</i> В плаценте обнаруживают выраженные инволютивно-дистрофические изменения при слабо развитых компенсаторно-приспособительных реакциях: слабая васкуляризация ворсин, низкое содержание синцитиокапиллярных мембран, склероз стромы ворсин, редукция сосудистого русла, преобладание неразветвляющего ангиогенеза. При доплерометрии кровотока определяют критическое состояние плодово-плацентарного кровообращения на фоне нарушений маточно-плацентарного кровотока, признаки централизации кровообращения плода. По данным КТГ: признаки выраженной гипоксии плода; при УЗИ-фетометрии: ЗРП 3-й степени, маловодие

Таблица 2. Классификация плацентарной недостаточности (ПН) (адаптировано из источника 1).

ность развивается после 16-й нед. беременности на фоне сформировавшейся плаценты под влиянием экзогенных факторов. По клиническому течению различают острую и хроническую компенсированную, субкомпенсированную и декомпенсированную плацентарную недостаточность.

Морфологическими признаками острой недостаточности плаценты являются нарушения маточно-плацентарного кровообращения: усилено кровенаполнение, темно-красный или фиолетово-красный цвет плаценты на разрезе, крупные гематомы на материнской поверхности и под амнионом. При микроскопическом исследовании выявляется диффузная гиперемия ворсинчатого хориона. Компенсаторная васкуляризация ворсин характеризуется увеличением количества терминальных ворсин, содержащих 5 и более капилляров, с развитием очагового ангиоматоза. Также может быть увеличено количество ворсин с одной или несколькими синцитиокапиллярными мембранами (более 60-70%). Как правило, масса плода составляет около 4 кг, что может обуславливать затяжные роды. Масса последа также обычно больше нормы в 1,5-2 раза. Гиперемия ворсинчатого хориона, развивающаяся в процессе родов, сопровождается увеличением размеров ворсин и сужением межворсинчатых промежутков. Это приводит к уменьшению объема материнской крови, циркулирующей в интервиллезном пространстве, и способствует развитию быстро прогрессирующей гипоксии плода. Исходом острой плацентарной недостаточности нередко является внутриутробная гибель плода. При успешном родоразрешении новорожденные имеют сниженную оценку по Апгар, в постнатальном периоде у них имеется риск по нарушению адаптации и гипоксии вплоть до развития постгипоксической энцефалопатии [16]. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) развивается вследствие хронической или острой гипоксии (асфиксии) с сопутствующими явлениями вторичной ишемии, характеризуется повреждением нервной ткани и патологическим повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Вследствие выхода забарьерных нейроспецифических антигенов в периферический кровоток и формирования аутоиммунного ответа происходит хронизация патологического процесса с исходами в виде детского церебрального паралича (ДЦП), эпилепсии и т.п., проявляющимися инвалидизацией и снижением качества жизни [4,5].

Хроническая плацентарная недостаточность может развиваться в различные сроки беременности, протекает длительно и может быть компенсированной, субкомпенсированной и декомпенсированной [27]. При компенсированной плацентарной недостаточности в плаценте обнаруживают умеренные инволютивно-дистрофические изменения и значительные компенсаторно-приспособительные реакции: васкуляризацию ворсин, развитие синцитиокапиллярных мембран. При доплерометрии кровотока в системе

«мать – плацента – плод» выявляют начальные изолированные нарушения маточно-плацентарного или плодово-плацентарного кровообращения без признаков централизации кровообращения. Могут быть начальные признаки гипоксии плода (КТГ), отставание роста плода при фетометрии отсутствует или минимальное (задержка роста плода – ЗРП 1-й степени). При субкомпенсированной плацентарной недостаточности (ПН) в плаценте инволютивно-дистрофические изменения выраженные и сочетаются с компенсаторно-приспособительными реакциями: нарушение созревания ворсин, утолщение синцитиокапиллярных мембран. При доплерометрии кровотока в системе «мать – плацента – плод» определяют сочетанные нарушения маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения, которые могут сопровождаться признаками централизации кровообращения плода. Могут быть признаки умеренно выраженной гипоксии плода (КТГ), по данным УЗИ – ЗРП 1-2-й степени, маловодие. При декомпенсированной ПН в плаценте обнаруживают выраженные инволютивно-дистрофические изменения при слабо развитых компенсаторно-приспособительных реакциях: слабая васкуляризация ворсин, низкое содержание синцитиокапиллярных мембран, склероз стромы ворсин, редукция сосудистого русла, преобладание неразветвляющегося ангиогенеза. При доплерометрии кровотока определяют критическое состояние плодово-плацентарного кровообращения на фоне нарушений маточно-плацентарного кровотока, признаки централизации кровообращения плода. По данным КТГ: признаки выраженной гипоксии плода; при УЗ-фетометрии: ЗРП 3-й степени, маловодие.

Этиология и факторы риска

По этиологии различают первичную и вторичную плацентарную недостаточность. К формированию первичной плацентарной недостаточности могут приводить ряд эндогенных факторов, таких как генетическая предрасположенность, инфекции, эндокринные факторы, вызывающие нарушения плацентации, ангиогенеза, васкуляризации и дифференцировки ворсин хориона.

Формированию вторичной плацентарной недостаточности способствуют осложнения беременности и экстрагенитальные заболевания, которые приводят к нарушению маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения.

Следует отметить, что возможен переход первичной плацентарной недостаточности во вторичную, также как и формирование вторичной плацентарной недостаточности на фоне протекающих на ранних сроках беременности патологических процессов.

Наиболее значимыми факторами риска развития плацентарной недостаточности является спектр заболеваний и состояний, которые перечислены в таблице 3 [18,23,28,32].

Эндокринные расстройства	Сахарный диабет
	Дисфункция щитовидной железы
	Патология гипоталамуса и надпочечников
Сердечно-сосудистые заболевания	Артериальная гипер- и гипотензия
	Варикозная болезнь
Аутоиммунные заболевания	Антифосфолипидный синдром (АФС)
	Системная красная волчанка (СКВ)
	Склеродермия
Осложненная беременность	Презеклампсия
	Угроза преждевременного прерывания беременности
	Перенашивание беременности
	Многоплодная беременность
Патология матки	Миома матки
	Аденомиоз
Возрастные факторы	Возраст младше 17 и старше 35 лет
Патологические зависимости	Табакокурение
	Злоупотребление алкоголем
	Наркомания
Воздействие неблагоприятных физико-химических факторов на ранних сроках беременности	Плохая экологическая обстановка
	Вредные производства
Прочие факторы	Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез
	Экстрагенитальная патология
	Железодефицитная анемия (ЖДА)
	Хронические инфекционно-воспалительные заболевания

Таблица 3. Факторы риска развития плацентарной недостаточности.

Патогенез

Выделяют три ведущих патогенетических механизма развития плацентарной недостаточности. Это плацентарно-мембранный механизм, когда снижается способность синцитиокапиллярной мембраны к транспорту метаболитов, клеточно-паренхиматозный, обуславливающий нарушение клеточной активности трофобласта, и гемодинамический механизм, когда развиваются нарушения в сосудах маточно-плацентарного и плодово-плацентарного бассейнов кровообращения. В частности, имеет место недостаточность инвазии вневорсинчатого цитотрофобласта в спиральные артерии плацентарного ложа, реологические нарушения, патологическая незрелость ворсинок с сопутствующим нарушением их перфузии, патология плацентарного барьера и эндокринная дисфункция [13].

Инфекционная патология (заболевания мочевыделительной системы – хронический пиелонефрит,

хронические вирусные гепатиты, хронические урогенитальные инфекции, воспалительные заболевания шейки матки, вульвовагиниты и т.п.), восходящая бактериальная инфекция в экстраплацентарных оболочках, могут обуславливать повреждение плаценты. Морфологически при этом развиваются повреждения трофобласта (восходящая амниотическая инфекция): интервиллезит, разрушается синцитио-капиллярная мембрана и происходит накопление фибриноида. Различные инфекции обуславливают разные механизмы развития клеточно-плацентарной недостаточности. Так, при герпесвирусной инфекции ведущим является клеточно-паренхиматозный механизм, когда развивается специфическая воспалительная реакция против возбудителя и индукция апоптоза в клетках-мишенях. На фоне ВИЧ-инфекции преобладает плацентарно-мембранный механизм, при котором повреждение синцитиокапиллярной мембраны

происходит в результате гигантоклеточного метаморфоза и гибели эндотелиоцитов, активной репликации вируса в плацентарных макрофагах, сопровождающейся их гибелью и элиминацией, увеличением экспрессии антиангиогенного фактора TGFβ.

Клиническая картина

Острая плацентарная недостаточность может характеризоваться симптомами преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП) – различной степени выраженности болевым синдромом, развивающейся слабостью, головокружением, рвотой, при тяжелом течении – выраженными признаками геморрагического и болевого шока [25]. Развивается гипертонус матки, появляются признаки прогрессирующей гипоксии плода.

При хронической плацентарной недостаточности беременные, как правило, предъявляют жалобы, характерные для акушерских и экстрагенитальных заболеваний, на фоне которых она развивается. При декомпенсации могут ощущаться частые и беспорядочные шевеления плода с последующим снижением активности и брадикардией при отсутствии терапии, что отражает прогрессирование гипоксии. Также одним из наиболее характерных проявлений является развитие задержки развития плода, клинически проявляющееся отставанием размеров живота от средних показателей для текущего срока беременности [1,18,25].

Диагностика

Важно своевременно выявить наличие факторов риска развития плацентарной недостаточности при сборе анамнеза. Учитывая особенности клинической картины, нельзя пренебрегать физикальным обследованием. Следует оценивать размер окружности живота, тонус матки, наличие выделений из половых путей, количество шевелений плода и характер сердцебиения [1,23].

Основными лабораторными и инструментальными методами диагностики плацентарной недостаточности являются ультразвуковая доплерометрия (УЗД), кардиотокография (КТГ), УЗИ-фетометрия, определение уровня плацентарных гормонов, общей и плацентарной щелочной фосфатазы, а также биомаркеров гипоксии-ишемии.

В диагностике плацентарной недостаточности может применяться МРТ. Данным методом оценивают интенсивность сигнала и морфологические изменения [31].

Также применяется 3D-доплерография. В ходе недавно завершившегося клинического исследования было показано, что 3D-доплерография позволяет выполнить оценку объема плацентарной васкуляризации, оценить кровоток и провести дифференциальную диагностику при кальцификации плаценты [30,33].

В ходе доплерографии выделяют четыре степени гемодинамических нарушений [1]:

- I степень – нарушение маточно-плацентарного или плодово-плацентарного кровотока;
- II степень – нарушение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока;
- III степень – централизация плодово-плацентарного кровотока, нарушение маточного кровотока;
- IV степень – критические нарушения плодово-плацентарного кровотока (нулевой или реверсный диастолический кровоток в артерии пуповины и/или аорте).

Пульсация в вене пуповины после 16-й недели беременности, отсутствие ортоградного кровотока во все фазы сердечного цикла в венозном протоке указывают на декомпенсацию со стороны сердечно-сосудистой системы и нарушение оксигенации плода. Для выявления централизации кровообращения выполняют доплерографию средней мозговой артерии (СМА) плода.

Оценка кровотока в системе «мать – плацента – плод» с помощью УЗИ с фетометрией и доплерографией в качестве скрининговых методов проводится во II-III триместрах беременности. Женщина должна получить направление в стационар третьего уровня, если в ходе скрининга выявлена плацентарная недостаточность и задержка развития плода III степени [1,22].

Лечение

Ведение беременных с плацентарной недостаточностью включает медикаментозную профилактику в 1-2 триместрах. В 3-м триместре показаны медикаментозная терапия и досрочное родоразрешение. Лечение должно быть направлено на восстановление кровотока в системе «мать – плацента – плод» и улучшение функционального состояния плода для максимально возможного пролонгирования беременности. При плацентарной недостаточности с нарушениями гемодинамики I-II степени возможно сохранение беременности до 37 недель и естественные роды. Вместе с тем, критическое нарушение кровотока в артерии пуповины, централизация кровообращения плода, нарушение кровотока в венозном протоке являются показаниями к досрочному прерыванию беременности [1,16].

В составе комплексной терапии плацентарной недостаточности применяются низкомолекулярные гепарины (НМГ) – далтепарин натрия, надропарин кальция, эноксапарин натрия в индивидуально подобранных дозах. Также используются витамины и микроэлементы, включая органические соли магния и витамин B6 [6,7,9].

С целью коррекции расстройств гемодинамики используют вазоактивные и метаболические лекарственные средства, препараты, регулирующие тонус матки, а также антиагреганты. Применяемые в акушерстве антиагреганты должны характеризоваться рядом требованием, среди которых:

- отсутствие тератогенного и эмбриотоксического действия;

- нормализация соотношения простагландинов за счет увеличения синтеза простациклина PGI_2 , который подавляет агрегацию тромбоцитов и вызывает вазодилатацию;
- улучшение микроциркуляции и плацентарного кровотока;
- отсутствие риска кровотечения и ослабления гипотензивного эффекта препаратов, используемых для лечения преэклампсии.

Особенности действия различных антиагрегантов, которые широко назначаются специалистами, представлены в таблице 4.

Простациклин PGI_2 является мощным ингибитором агрегации тромбоцитов, который также оказывает сосудорасширяющее действие за счет увеличения уровня внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), а также потенцирует вазодилатацию за счет увеличения локальных уровней аденозина (см. рис. 1) [19].

В наиболее полной мере требованиям к применяемому в акушерстве антиагрегантам отвечает дипиридамо́л – производное пиримидопиримидина. Механизм действия дипиридамо́ла основан на увеличении локальной концентрации аденозина, активирующего аденилатциклазу в тромбоцитах, что, в свою очередь, ведет к увеличению внутриклеточного уровня цАМФ. Кроме того, за счет ингибирования фосфодиэстеразы (ФДЭ) дипиридамо́л предотвращает расщепление цАМФ. Увеличенный уровень цАМФ внутри клетки удерживает тромбоциты от активации. Помимо этого, за счет ингибирования ФДЭ в сосудистой стенке дипиридамо́л приводит к увеличению синтеза простациклина PGI_2 и уровня цГМФ в миоцитах сосудов, что обуславливает вазодилатацию (см. рис. 2 А). Также

дипиридамо́л потенцирует NO/цГМФ-опосредованный путь вследствие увеличения стимулирования эндотелиальным NO гуанилатциклазы (ГЦ) в тромбоцитах и клетках гладких мышц сосудов, что, в свою очередь, приводит к увеличению внутриклеточного цГМФ. Дипиридамо́л повышает уровень цГМФ за счет ингибирования ФДЭ и предотвращения распада цГМФ до ГМФ. Увеличение внутриклеточного уровня цГМФ в тромбоцитах и сосудистых клетках гладкой мускулатуры снижает активацию тромбоцитов и приводит к усилению вазодилатации (см. рис. 2 Б).

Действие дипиридамо́ла хорошо изучено в экспериментальных и клинических исследованиях. Дипиридамо́л приводит к уменьшению поглощения аденозина эритроцитами более чем на 90% и увеличивает его концентрацию в сыворотке крови на 60% [27]. В исследованиях *in vitro* было продемонстрировано, что введение дипиридамо́ла в среду, содержащую тромбоциты, минимизировало распад внутриклеточного цАМФ, что приводило к увеличению его уровня. Также было установлено, что дипиридамо́л ингибирует агрегацию тромбоцитов в цельной крови и потенцирует антиагрегантное действие аденозина [20,29,34]. Таким образом, дипиридамо́л обладает доказанным прямым и косвенным сосудорасширяющим действием.

Национальные клинические рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов 2015 г. в выборе средств терапии плацентарной недостаточности среди антиагрегантов отдают предпочтение дипиридамо́лу, обладающему как антиагрегантным, так и вазодилатирующим эффектами [1]. Дипиридамо́л выпускается в форме таблеток 25 и 75 мг, что дает возможность индивидуальной титровки. Дозировка и длительность лечения подбираются индивидуально с

Особенности действия	Ацетилсалициловая кислота	Пентоксифиллин	Дипиридамо́л
Инактивация тромбоцитов	Неуправляемая	–	Управляемая
Улучшение микроциркуляции	–	++	++
Улучшение плацентарного кровотока	–		+
Повышение синтеза простациклина PGI_2	Подавление	–	Повышение
Стимуляция роста сосудов плаценты	–	–	+++
Профилактика и лечение ДВС и тромбозов	+	–	+
Возможность назначения во всех триместрах беременности	Противопоказан в I и III триместрах	Противопоказан	Разрешен к применению
Индивидуальность титрования	–	+	+
Индукция тахикардии у матери и плода	–	++	–

Таблица 4. Особенности действия различных антиагрегантов (адаптировано из текста источников 2,10,11,17,21).

Примечание: «–» – отсутствие эффекта; «+» – слабый эффект; «+++» – умеренный эффект; «++++» – выраженный эффект.

плацентарной недостаточности при осложненной беременности в качестве одного из показаний к применению [10,11].

В заключение следует отметить еще дополнительное преимущество дипиридамола: как производное пиримидина, он является индуктором интерферона и оказывает модулирующее действие на функциональ-

ную активность системы интерферона [12]. Так, в исследованиях *in vitro* под действием дипиридамола было продемонстрировано повышение сниженной продукции интерферона альфа и гамма лейкоцитами крови. Таким образом, он способен повышать неспецифическую противовирусную резистентность к вирусным инфекциям.

Литература:

1. Акушерство: национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. 2-е изд., перераб. и доп. М. 2016; 1104 с.
2. Аспирин. Инструкция по медицинскому применению. Электронный ресурс: <http://grls.rosminzdrav.ru>. Дата доступа: 19.09.2016.
3. Блинецкая С.Л. Основные наследственные тромбофилии и их роль при привычном невынашивании беременности. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2009.
4. Блинов Д.В. Современные представления о роли нарушения резистентности гематоэнцефалического барьера в патогенезе заболеваний ЦНС. Часть 1: строение и формирование гематоэнцефалического барьера. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013; 5 (3): 65-75.
5. Блинов Д.В. Современные представления о роли нарушения резистентности гематоэнцефалического барьера в патогенезе заболеваний ЦНС. Часть 2: функции и механизмы повреждения гематоэнцефалического барьера. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014; 6 (1): 70-84.
6. Блинов Д.В., Зимовина У.В., Джобава Э.М. Ведение беременных с дефицитом магния: фармакоэпидемиологическое исследование. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2014; 7 (2): 23-32.
7. Дадак К., Макацария А.Д., Блинов Д.В., Зимовина У.В. Клинические и биохимические аспекты применения препаратов магния в акушерстве, гинекологии и перинатологии. Акушерство, гинекология и репродукция. 2014; 2: 69-78.
8. Зарудская О.М., Чурносоев М.И. Роль наследственной тромбофилии в развитии хронической фетоплацентарной недостаточности и синдрома внутриутробной задержки роста плода. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2012; 10 (129): 18.
9. 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.
10. Курантил №25. Инструкция по медицинскому применению. Электронный ресурс: <http://grls.rosminzdrav.ru>. Дата доступа: 19.09.2016.
11. Курантил №75. Инструкция по медицинскому применению. Электронный ресурс: <http://grls.rosminzdrav.ru>. Дата доступа: 19.09.2016.
12. Макаров И.О., Шешукова Н.А., Овсянникова Т.В. Особенности прегравидарной подготовки у женщин с инфекционным генезом невынашивания беременности. Акушерство, гинекология и репродукция. 2011; 5 (1): 5-7.
13. Макаров О.В., Волкова Е.В., Лысюк Е.Ю., Копылова Ю.В. Фетоплацентарный ангиогенез у беременных с плацентарной недостаточностью. Акушерство, гинекология и репродукция. 2013; 3: 13-19.
14. Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Электронный ресурс: <http://mkb-10.com>. Дата доступа: 14.10.2016.
15. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем; 10-й пересмотр. М. 1995.
16. Мельникова В.Ф., Аксенов О.А., Боронина Т.А., Насыров Р.А. Концепция плацентарной недостаточности. Педиатр. 2013; 4: 28-32.
17. Мозговая Е.В., Аржанова О.Н. Медикаментозная терапия и профилактика гестоза. Методические рекомендации Общества акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного региона. СПб. 2008; 44 с.
18. Серов В.Н., Тютюнник В.Л., Михайлова О.И. Современные представления о лечении плацентарной недостаточности. Рус. мед. журн. 2010; 18 (4): 157-62.
19. Сидельникова В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием: метод. пособия и клин. протоколы. 3-е изд. М. 2013; 224 с.
20. Соловьева Э.Ю., Джутова Э.Д., Тютюмова Е.А. Антиагрегантная терапия как компонент первичной и вторичной профилактики ишемического инсульта. Медицинский совет. 2016; 8: 24-33.
21. Трентал. Инструкция по медицинскому применению. Электронный ресурс: <http://grls.rosminzdrav.ru>. Дата доступа: 19.09.2016.
22. Тютюнник В.Л. Тактика ведения беременных при плацентарной недостаточности инфекционного генеза. РМЖ. 2006; 18: 1307.
23. Унанян А.Л., Аракелов С.Э., Полонская Л.С., Гуриев Т.Д., Ильичева Т.С., Бабуринов Д.В., Коссович Ю.М. Плацентарная недостаточность: особенности этиопатогенеза, терапии и профилактики. Consilium Medicum. 2015; 17 (6): 37-40.
24. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции. СПб. 2002; 352 с.
25. Ananth C.V., Lavery J.A., Vintzileos A.M., Skupski D.W., Varner M., Saade G., Biggio J., Williams M.A., Wapner R.J., Wright J.D. Severe placental abruption: clinical definition and associations with maternal complications. Am J Obstet Gynecol. 2016; 214 (2): 272.e1-9.
26. Chatelain P. Children born with intra-uterine growth retardation (IUGR) or small for gestational age (SGA): long term growth and metabolic consequences. Endocr Regul. 2000; 34 (1): 33-36.
27. German D.C., Kredich N.M., Bjornsson T.D. Oral dipyridamole increases plasma adenosine levels in human beings. Clin Pharmacol Ther. 1989; 45: 80-84.
28. Herrera E.A., Krause B., Ebensperger G. et al. The placental pursuit for an adequate oxidant balance between the mother and the fetus. Front Pharmacol. 2014; 5: 149.
29. Mills D.C., Smith J.B. The influence on platelet aggregation of drugs that affect the accumulation of adenosine 3':5'-cyclic monophosphate in platelets. Biochem J. 1971; 121: 185-196.
30. Moran M.C., Mulcahy C., Zombori G., Ryan J., Downey P., McAuliffe F.M. Placental volume, vasculature and

calcification in pregnancies complicated by pre-eclampsia and intra-uterine growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015; 195: 12-7.

31. Ohgiya Y., Nobusawa H., Seino N., Miyagami O., Yagi N., Hiroto S., Munechika J., Hirose M., Takeyama N.,

Ohike N., Matsuoka R., Sekizawa A., Gokan T. MR Imaging of Fetuses to Evaluate Placental Insufficiency. *Magn Reson Med Sci.* 2016; 15 (2): 212-219.

32. Parker S.E., Werler M.M. Epidemiology of ischemic placental disease: a focus on preterm gestations. *Semin Perinatol* 2014; 38 (3): 133-138.

33. Predoi C.G., Grigoriu C., Vladescu R., Mihart A.E. Placental damages in preeclampsia - from ultrasound images to histopathological findings. *J Med Life.* 2015; 8: 62-65.

34. Smith J.B., Mills D.C. Inhibition of adenosine 3',5'-cyclic monophosphate phosphodiesterase. *Biochem J.* 1970; 120: 20.

References:

1. Obstetrics: national leadership / ed. GM Savelyeva, GT Sukhikh, VN Serov, VE Radzinsky. 2nd ed., Rev. and ext [Akusherstvo: natsional'noe rukovodstvo / pod red. G.M. Savel'evoy, G.T. Sukhikh, V.N. Serova, V.E. Radzinskogo. 2-e izd., pererab. i dop. (in Russian)] Moscow. 2016; 1104 s.
2. Aspirin. Instruction for medical use [Aspirin. Instruktziya po meditsinskomu primeneniyu (in Russian)]. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru>. Accessed: 19.09.2016.
3. Bliznetskaya S.L. Main hereditary thrombophilia and their role in habitual miscarriage. PhD diss. [Osnovnye nasledstvennye trombofilii i ikh rol' pri privychnom nevyynashivani beremennosti. Avtoref. dis. ... kand. med. Nauk (in Russian)]. Moscow. 2009.
4. Blinov D.V. Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2013; 5 (3): 65-75.
5. Blinov D.V. Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2014; 6 (1): 70-84.
6. Blinov D.V., Zimovina U.V., Dzhibava E.M. FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. 2014; 7 (2): 23-32.
7. Dadak K., Makatsariya A.D., Blinov D.V., Zimovina U.V. Akusherstvo, ginekologiya i reproduktziya / *Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2014; 2: 69-78.
8. Zarudskaya O.M., Churnosov M.I. Seriya: Meditsina. Farmatsiya. 2012; 10 (129): 18.
9. Kudina E.G., Momot A.P., Trukhacheva N.V. FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. 2014; 7 (2): 14-18.
10. Kurantil №25. Instruction for medical use [Instruktziya po meditsinskomu primeneniyu (in Russian)]. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru>. Accessed: 19.09.2016.
11. Kurantil №75. Instruction for medical use [Instruktziya po meditsinskomu primeneniyu (in Russian)]. Instruktziya po meditsinskomu primeneniyu.

URL: <http://grls.rosminzdrav.ru>. Accessed: 19.09.2016.

12. Makarov I.O., Sheshukova N.A., Ovsyannikova T.V. Akusherstvo, ginekologiya i reproduktziya / *Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2011; 5 (1): 5-7.
13. Makarov O.V., Volkova E.V., Lysyuk E.Yu., Kopylova Yu.V. Akusherstvo, ginekologiya i reproduktziya / *Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2013; 3: 13-19.
14. The International Classification of Diseases 10th revision (ICD-10) [Mezhdunarodnaya klassifikatsiya boleznei 10-go peresmotra (MKB-10) (in Russian)]. URL: <http://mkb-10.com>. Accessed: 14.10.2016.
15. International Statistical Classification of Diseases and Related Health; 10th revision [Mezhdunarodnaya statisticheskaya klassifikatsiya boleznei i problem, svyazannykh so zdorov'em; 10-i peresmotr (in Russian)]. Moscow. 1995.
16. Mel'nikova V.F., Aksenov O.A., Boronina T.A., Nasyrov R.A. *Pediatr.* 2013; 4: 28-32.
17. Mozgovaya E.V., Arzhanova O.N. Drug therapy and prevention of preeclampsia. Guidelines Society of Obstetricians and Gynecologists of Saint Petersburg and the Northwest region [Medikamentoznaya terapiya i profilaktika gestoza. Metodicheskie rekomendatsii Obshchestva akusherov-ginekologov Sankt-Peterburga i Severo-Zapadnogo regiona (in Russian)]. SPb. 2008; 44 s.
18. Serov V.N., Tyutyunnik V.L., Mikhailova O.I. *Rus. med. zhurn.* 2010; 18 (4): 157-62.
19. Sidel'nikova V.M. Preparation and maintenance of pregnancy in women with recurrent pregnancy loss: manuals and clinical protocols. 3rd ed [Podgotovka i vedenie beremennosti u zhenshchin s privychnym nevyynashivaniem: metod. posobiya i klin. protokoly. 3-e izd (in Russian)]. Moscow. 2013; 224 s.
20. Solov'eva E.Yu., Dzhutova E.D., Tyutyumova E.A. *Meditsinskii sovet.* 2016; 8: 24-33.
21. Trental. Instruction for medical use [Trental. Instruktziya po meditsinskomu primeneniyu. (in Russian)]. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru>. Accessed: 19.09.2016.
22. Tyutyunnik V.L. *RMZh.* 2006; 18: 1307.
23. Unanyan A.L., Arakelov S.E., Polonskaya L.S., Guriev T.D., Il'icheva T.S., Baburin D.V., Kossovich Yu.M. *Consilium Medicum.* 2015; 17 (6): 37-40.

24. Tsinzerling V.A., Mel'nikova V.F. Perinatal infection [Perinatal'nye infektsii (in Russian)]. SPb. 2002; 352 s.
25. Ananth C.V., Lavery J.A., Vintzileos A.M., Skupski D.W., Varner M., Saade G., Biggio J., Williams M.A., Wapner R.J., Wright J.D. Severe placental abruption: clinical definition and associations with maternal complications. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 214 (2): 272.e1-9.
26. Chatelain P. Children born with intra-uterine growth retardation (IUGR) or small for gestational age (SGA): long term growth and metabolic consequences. *Endocr Regul.* 2000; 34 (1): 33-36.
27. German D.C., Kredich N.M., Bjornsson T.D. Oral dipyrindamole increases plasma adenosine levels in human beings. *Clin Pharmacol Ther.* 1989; 45: 80-84.
28. Herrera E.A., Krause B., Ebensperger G. et al. The placental pursuit for an adequate oxidant balance between the mother and the fetus. *Front Pharmacol.* 2014; 5: 149.
29. Mills D.C., Smith J.B. The influence on platelet aggregation of drugs that affect the accumulation of adenosine 3':5'-cyclic monophosphate in platelets. *Biochem J.* 1971; 121: 185-196.
30. Moran M.C., Mulcahy C., Zombori G., Ryan J., Downey P., McAuliffe F.M. Placental volume, vasculature and calcification in pregnancies complicated by pre-eclampsia and intra-uterine growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015; 195: 12-7.
31. Ohgiya Y., Nobusawa H., Seino N., Miyagami O., Yagi N., Hiroto S., Munechika J., Hirose M., Takeyama N., Ohike N., Matsuoka R., Sekizawa A., Gokan T. MR Imaging of Fetuses to Evaluate Placental Insufficiency. *Magn Reson Med Sci.* 2016; 15 (2): 212-219.
32. Parker S.E., Werler M.M. Epidemiology of ischemic placental disease: a focus on preterm gestations. *Semin Perinatol.* 2014; 38 (3): 133-138.
33. Predoi C.G., Grigoriu C., Vladescu R., Mihart A.E. Placental damages in preeclampsia - from ultrasound images to histopathological findings. *J Med Life.* 2015; 8: 62-65.
34. Smith J.B., Mills D.C. Inhibition of adenosine 3',5'-cyclic monophosphate phosphodiesterase. *Biochem J.* 1970; 120: 20.

Сведения об авторах:

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

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.

Хизроева Джамиля Хизриевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: Россия, 109004, Москва, ул. Земляной Вал, 62, стр. 1. Тел.: +7(499)2072763. E-mail: gemostasis@mail.ru.

Хамани Надин Моктаровна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119048.

About the authors:

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

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.

Khizroeva Dzhamilya Khizrievna – MD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical and Preventive, First Moscow State Medical Sechenov University. Address: ul. Zemlyanoi Val, 62-1, 109004, Moscow, Russia. Tel.: +7(499)2072763. E-mail: gemostasis@mail.ru.

Khamani Nadine Moktarovna – post graduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical and preventive, First Moscow State Medical Sechenov University. Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moscow, Russia, 119048.

Курантил®

ДИПИРИДАМОЛ

Антиагрегант¹

Вазодилатирующее средство¹

Курантил® N 25 таблетки 25 мг №120¹

Курантил® N 75 таблетки 75 мг №40¹

- **Улучшает микроциркуляцию¹**
- **Препятствует агрегации тромбоцитов¹**
- **Обладает сосудорасширяющими свойствами¹**

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 тромбоэмболии после операций при нарушении оттока крови из камер 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; печеночная недостаточность; геморрагические диатезы; заболевания со склонностью к кровотечениям (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и др.); детский возраст до 12 лет. **Побочное действие:** нечасто (> 1/1000; < 1/100): тахикардия, «приливы» крови к лицу, снижение артериального давления (особенно при совместном применении с другими вазодилататорами), синдром коронарного обкрадывания (при использовании в дозе более 225 мг/сут), тошнота, рвота, диарея, эпигастральная боль, тромбоцитопения, изменение функциональных свойств тромбоцитов, кровотечения. Редко (> 1/10000-1/1000): аллергические реакции, такие как кожная сыпь, крапивница. Очень редко (< 1/10000): повышенная кровоточивость после хирургических вмешательств. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** ксантиновые производные (кофе, чай, производные теофиллина) могут ослаблять сосудорасширяющее действие дипиридамола. Дипиридамола при одновременном применении может усиливать действие антикоагулянтов и ацетилсалициловой кислоты. Дипиридамола усиливает действие гипотензивных препаратов. Ослабляет свойства ингибиторов холинэстеразы. **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: 30 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® N25 (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. Инструкции по медицинскому применению препаратов Курантил® 25 (ПН016001/01-190112 и ПН016001/01-26092014), Курантил® N25 (ПН013897/01-280312 и ПН013897/01-290514), Курантил® N75 (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**

ПЕРИНАТАЛЬНОЕ ПОРАЖЕНИЕ МОЗГА: АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И ПОДХОДЫ К КЛАССИФИКАЦИИ

Блинов Д.В.

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Резюме

Перинатальные поражения ЦНС, включая гипоксически-ишемическую энцефалопатию (ГИЭ), остаются серьезной проблемой для здравоохранения. Данные о распространенности ГИЭ в России достаточно разнородны. В целом распространенность регистрируется выше, чем в развитых странах. В статье приводятся данные о распространенности ГИЭ в России, современные подходы к единой терминологии и классификации. Необходимы более масштабные исследования и ведение единого регистра для уточнения распространенности, заболеваемости, исходов и других показателей. Также важна дальнейшая систематизация критериев диагностики перинатальных поражений ЦНС. Использование в рутинной практике единых подходов, таких как классификации РАСПМ, Сарната, Левина, будет полезным как в эпидемиологических исследованиях, так и для унификации подходов к ведению больных с целью предотвращения гипердиагностики и выбора должной терапии.

Ключевые слова

Перинатальное поражение ЦНС, гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, гипоксически-ишемическая энцефалопатия, ГИЭ, перинатальная энцефалопатия.

Статья поступила: 27.09.2016 г.; в доработанном виде: 03.11.2016 г.; принята к печати: 16.12.2016 г.

Конфликт интересов

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

Для цитирования

Блинов Д.В. Перинатальное поражение мозга: актуальные вопросы эпидемиологии и подходы к классификации. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 4: 84-93.

PERINATAL BRAIN INJURY: CURRENT ISSUES OF EPIDEMIOLOGY AND APPROACHES TO CLASSIFICATION

Blinov D.V.

FSBE HE N.I. Pirogov RNRMU MOH Russia, Moscow

Summary

Perinatal brain injury including hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) is serious problem of healthcare. Data on HIE prevalence in Russia is quite heterogeneous. Generally, prevalence in Russia is higher than in developed countries.

The article presents the existing data on the prevalence of HIE in Russia, modern approaches to definition and classification. Large-scale studies and register could be helpful for further verification of the prevalence, incidence, outcomes and other measures. It is also important to further systematization of criteria for the diagnosis of perinatal CNS lesions. The usage of common approaches in routine practice, such as the RASPM classification, Sarnat classification, Levene classification would be helpful for epidemiological studies and for unifying approaches to the management of patients in order to prevent over-diagnosis and ensure proper choice of treatment.

Key words

Perinatal lesions of CNS, hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE, perinatal encephalopathy.

Received: 27.09.2016; **in the revised form:** 03.11.2016; **accepted:** 16.12.2016.

Conflict of interests

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

For citation

Blinov D.V. Perinatal brain injury: current issues of epidemiology and approaches to classification. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2016; 4: 84-93 (in Russian).

Corresponding author

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

E-mail: blinov2010@gmail.com.

Введение

Перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС (синонимы – перинатальная асфиксия, гипоксически-ишемическая энцефалопатия) развивается вследствие хронической или острой гипоксии (асфиксии) с сопутствующими явлениями вторичной ишемии, характеризуется наличием клинических и лабораторных данных повреждения нервной ткани. В России с 2012 г. введены новые критерии регистрации новорожденных, рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). В частности, в приказе Минздравсоцразвития РФ от 27 декабря 2011 г. медицинскими критериями рождения установлены срок беременности от 22 нед., вес ребенка – минимум 500 г или меньше (в случае многоплодной беременности), а также длина ребенка при рождении – 25 см, в случае если масса тела при рождении неизвестна, длина тела ребенка менее 25 см, при продолжительности жизни более 168 ч после рождения (7 сут.) [15,16]. Если раньше у глубоко недоношенных были минимальные шансы на выживание, то в настоящее время выхаживание таких детей становится рутинной практикой. Между тем, обратной стороной впечатляющих успехов последних лет в выхаживании

недоношенных и преодолении фатальных осложнений острой и хронической внутриутробной гипоксии плода в части случаев является увеличение встречаемости стойких неврологических расстройств. Таким образом, гипоксически-ишемическое поражение мозга в перинатальном периоде продолжает являться одной из основных причин как смертности новорожденных, так и развития тяжелой патологии ЦНС с исходом в инвалидизацию [30,34].

При перинатальном гипоксически-ишемическом поражении головного мозга средней и тяжелой степени наблюдаются необратимые структурные повреждения ЦНС, клинически проявляющиеся в виде различных форм гидроцефалии, вторичной микроцефалии, детского церебрального паралича (ДЦП), судорожных синдромов. Они практически всегда сопровождаются задержкой психомоторного развития различной степени выраженности [44]. Методами клинического и инструментального обследования оценить степень тяжести и прогноз гипоксически-ишемического поражения ЦНС у новорожденных не всегда представляется возможным [7,21,30,44]. Несмотря на разработку и коммерциализацию новых препаратов для терапии гипоксически-ишемического поражения

ЦНС и ее исходов, в т.ч. с использованием биотехнологий, ведение таких пациентов часто характеризуется невысокой эффективностью терапии. Это может быть следствием наличия пробелов в имеющихся представлениях о патогенезе хронизации нейродегенеративного процесса, представляющего собой определяющий момент в формировании исходов перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС. Ряд исследователей полагает, что вслед за первичным повреждением нервной ткани имеет место повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера и вовлечение аутоиммунных механизмов в патологический процесс [1,4,19]. Исходя из этого, диагностическую ценность может иметь определение концентрации нейроспецифических белков (НСБ) в сыворотке крови [12,19,27].

Эпидемиология

Эпидемиологические данные в отношении распространенности гипоксически-ишемической энцефалопатии новорожденных весьма разнятся. Вероятно, это следствие различных подходов к классификации и оценке исходов, существующих в практике до настоящего времени.

По зарубежным данным, неонатальная энцефалопатия диагностируется у 1-6 из 1000 доношенных новорожденных, при этом в основном она обусловлена гипоксически-ишемическим поражением ЦНС [25,28,39,43]. В крупных роддомах с количеством родов 10000 в год ежегодно фиксируется от 10 до 60 случаев неонатальной энцефалопатии [26]. В Литве частота встречаемости перинатального поражения ЦНС среди доношенных новорожденных в 1997 г. составляла 20,4 на 1000 и в 2014 г. – 15,5:1000, а гипоксически-ишемической энцефалопатии – 0,63:1000 [23].

По отечественным данным, пре- и перинатальные гипоксически-ишемические поражения ЦНС диагностируются примерно у 45% доношенных и у порядка 80% недоношенных детей [2,3]. По данным А.Б. Пальчика с соавт. [14], частота распространения гипоксически-ишемической энцефалопатии среди новорожденных одного из наблюдательных родильных домов Санкт-Петербурга, по классификации Ю.А. Якунина и соавт., у доношенных составила 38,0:1000, у недоношенных – 88,0:1000; по классификации Sarnat – 15,6:1000.

По данным Э.М. Цыбеловой, распространенность гипоксически-ишемической энцефалопатии у доношенных новорожденных, родившихся путем кесарева сечения, составляет 69,9-89,1%, естественными родами – 68,3% [18].

Современные статистические данные показывают, что у 20-50% новорожденных, которые во внутриутробном периоде и/или во время родов имели системную гипоксию, развиваются морфофункциональные нарушения со стороны ЦНС. Асфиксия сегодня – на третьем месте среди причин неонатальной смертности (23%) после недоношенности (28%) и тяжелых инфекций (26%) [22,33].

Анализ исходов перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС показывает, что до 80% детей, выживших после гипоксически-ишемической энцефалопатии тяжелой степени, 30-50% – средней степени могут иметь тяжелые неврологические расстройства, при этом здоровыми являются 10% и 10-20% соответственно. Дети с гипоксически-ишемической энцефалопатией легкой степени тяжести в основном не имеют серьезных расстройств со стороны ЦНС [29,41,46]. Когнитивные нарушения, расстройства концентрации и внимания имеют до 20% перенесших гипоксически-ишемическую энцефалопатию средней степени тяжести [37,42].

Терминология и классификация

В России и за рубежом все еще остаются терминологические различия, затрудняющие интерпретацию эпидемиологических исследований и клинических данных.

Под термином «перинатальная гипоксия» сегодня понимается симптомокомплекс, обусловленный кислородной недостаточностью плода и новорожденного. Различают внутриутробную гипоксию (гипоксия плода) и постнатальную гипоксию (гипоксия новорожденного). Гипоксия новорожденного всегда вторична по отношению к какой-либо иной патологии. Гипоксия плода может быть антенатальной, то есть иметь место до начала родовой деятельности, и интранатальной – при возникновении кислородной недостаточности во время родового акта [36,44,45]. Сочетанное воздействие гипоксии внутриутробно и в раннем неонатальном периоде рассматривается как перинатальное гипоксически-ишемическое поражение [5,6,9,23,31,32,44].

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ 10) подробно классифицирована патология ЦНС врожденного и наследственного генеза, в то время как перинатальные церебральные повреждения различной этиологии и их последствия на 1-м году жизни не систематизированы [11]. Это вызывает трудности с унификацией терминологии, подходами к ведению пациентов и оценке исходов [13]. Основные коды МКБ-10, которые могут применяться для постановки диагноза перинатальных поражений нервной системы и их последствий у детей первого года жизни, перечислены в таблице 1.

Ранее как в России, так и в международном сообществе широко использовался термин «перинатальная энцефалопатия», отражающий лишь период воздействия патологических факторов и общее понятие о дисфункции мозга [17]. Этот термин, заменивший не вполне корректные и узкие, с патогенетической и нозологической точек зрения, термины «нарушение мозгового кровообращения (НМК)», «родовая травма», «перинатальная асфиксия» (и их последствия), был положен в основу широко применявшейся «Классификации перинатальных поражений ЦНС» Ю.А. Якунина с соавт. (1975) [20]. Одним из наиболее распростра-

F 82	Специфические расстройства развития моторной функции
G 09	Последствия воспалительных болезней центральной нервной системы
G 40.0	Локализованная (фокальная) (парциальная) идиопатическая эпилепсия и эпилептические синдромы с судорожными припадками с фокальным началом
G 40.1	Локализованная (фокальная) (парциальная) симптоматическая эпилепсия и синдромы с судорожными припадками с фокальным началом
G 40.2	Локализованная (фокальная) (парциальная) симптоматическая эпилепсия и эпилептические синдромы с комплексными парциальными судорожными припадками
G 40.4	Симптоматическая эпилепсия раннего детского возраста. Инфантильные спазмы (синдром Уэста)
G 40.8	Другие уточненные формы эпилепсии
G 40.9	Эпилепсия неуточненная
G 41	Эпилептический статус grand mal (судорожные припадки)
G 41.9	Эпилептический статус неуточненный
G 51.0	Паралич Белла (Лицевой паралич)
G 51.8	Другие поражения лицевого нерва
G 54.0	Поражения плечевого сплетения (Инфраторакальный синдром)
G 54.1	Поражения пояснично-крестцового сплетения
G 56.2	Поражение локтевого нерва
G 81.1	Спастическая гемиплегия
G 81.9	Гемиплегия неуточненная
G 82.1	Спастическая параплегия
G 82.3	Вялая тетраплегия
G 82.4	Спастическая тетраплегия
G 83.0	Диплегия верхних конечностей
G 83.1	Моноплегия нижней конечности
G 83.2	Моноплегия верхней конечности
G 90.9	Расстройство вегетативной (автономной) нервной системы неуточненное
G 91.0	Сообщающаяся гидроцефалия
G 91.1	Обструктивная гидроцефалия
G 91.2	Гидроцефалия нормального давления
G 91.8	Другие виды гидроцефалии
G 93.2	Доброкачественная внутричерепная гипертензия
G 95.1	Сосудистые миелопатии
G 95.8	Другие уточненные болезни спинного мозга
H 49.2	Паралич 6-го (отводящего) нерва
J 38.0	Паралич голосовых складок и гортани
P 11.5	Родовая травма спинного мозга
P 57.0	Ядерная желтуха, обусловленная изоиммунизацией
P 57.8	Другие уточненные формы ядерной желтухи
P 57.9	Ядерная желтуха неуточненная
P 74.1	Дегидратация у новорожденного веществ
P 74.2	Дисбаланс натрия у новорожденного

Таблица 1. Основные коды МКБ-10, применяющиеся в диагностике перинатальных поражений ЦНС и их последствий.

ненных терминов сегодня является «гипоксически-ишемическая энцефалопатия» (ГИЭ), также широко используется термин «перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС». Данные термины отражают как антенатальное поражение, то есть когда гипоксически-ишемическое повреждение начинает развиваться еще в утробе матери до родов, так и интранатальное поражение, когда гипоксия развивается во время родов, а также их комбинацию.

Используемые сейчас в России подходы к классификации перинатальных поражений нервной системы у новорожденных были сформулированы под эгидой Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (РАСПМ) и утверждены Конгрессом Союза Педиатров России (СПР). На 6-м Конгрессе СПР в 2000 г. была утверждена «Классификация перинатальных поражений нервной системы у новорожденных», и, поскольку многообразие неврологических расстройств не может быть ограничено периодом новорожденности, в 2005 г. в ходе X Конгресса СПР была утверждена «Классификация последствий перинатальных поражений нервной системы у новорожденных» [8,9]. Таким образом, разработаны соответствующие мировым единые подходы к классификации перинатальных поражений нервной системы и их последствий в течение 1-го года жизни, что позволяет в рутинной практике объективно оценивать тяжесть и частоту перинатальных поражений нервной системы, начиная с периода новорожденности. Это, в свою очередь, дает возможность оценки статистических данных, включая анализ объективных причин заболе-

ваемости и смертности, в сопоставлении с мировыми показателями, обеспечить контроль эффективности различных методов профилактики и терапии, унифицировать подходы к ведению таких пациентов на всех возрастных этапах – в частности, предотвратить гипердиагностику и необоснованную с позиции доказательной медицины терапию перинатальных повреждений ЦНС [10,17].

В рамках данной классификации неврологические нарушения периода новорожденности разделены на четыре группы в зависимости от ведущего механизма повреждения (гипоксические, травматические, токсикометаболические и инфекционные). Также в каждой из групп предусмотрено выделение нозологической формы, степени тяжести и основных неврологических симптомов и синдромов. Гипоксические повреждения ЦНС были разделены на церебральную ишемию и внутримозговые кровоизлияния. При построении «Классификации последствий перинатальных поражений нервной системы у детей первого года жизни» (2005) были использованы следующие принципы [10, 13,17]: 1) этиология и патогенетическая основа поражений нервной системы перинатального периода, установленные в соответствии с положениями «Классификации перинатальных повреждений нервной системы у новорожденных» (2000); 2) варианты клинического течения – преходящие (транзиторные) и стойкие (органические) неврологические нарушения; 3) основные клинические синдромы; 4) исходы (полная компенсация, функциональные нарушения или стойкий неврологический дефицит к концу первого года жизни).

Этиология и патогенетическая основа	Варианты клинических форм	Клинические синдромы	Исходы
Последствия гипоксических поражений ЦНС			
Последствия церебральной ишемии-гипоксии I-II степени (P91.0; P91.2; P91.4)	Перинатальная транзиторная постгипоксически-ишемическая энцефалопатия	Гидроцефалия неуточненная (G91.9) Расстройство вегетативной (автономной) нервной системы неуточненное (G90.9) Гиперактивное поведение, гиперактивность (F90.1) Нарушение (задержка) моторного развития (F82)	Полная компенсация неврологических отклонений на первом году жизни
Последствия гипоксических внутримозговых кровоизлияний I-II степени (P52.0; P52.5; P52.1)	Перинатальная транзиторная постгеморрагическая энцефалопатия	Сочетанные формы задержки (F84.8) Симптоматические судороги и ситуационно обусловленные пароксизмальные расстройства (R56.0; R.56.8) (курабельные эпилептические синдромы)	Могут сохраняться негрубые функциональные нарушения
Последствия церебральной ишемии-гипоксии и/или внутримозгового кровоизлияния II-III степени (P21.9; P91.1; P91.2; P91.5; P91.8; P52.1-P52.9)	Перинатальное стойкое (органическое) постгипоксическое и постгеморрагические поражения ЦНС	Различные формы гидроцефалии (G91; G91.0; G91.1; G91.2; G91.8; G91.9) Тяжелые органические формы нарушения психического развития (БДУ F06.9) Тяжелые формы нарушения моторного развития (формирующиеся и сформированные ДЦП G80) (G80.0-G80.9) Симптоматические эпилепсии и эпилептические синдромы раннего детского возраста (G40; G40.1; G40.2; G40.4; G40.6; G40.8; G40.9; G41.0-G41.9) Поражения ЧМН (G52.1; G52.3; G52.8; G52.8; H47.2; H47.6; H48.0; H49.0; H49.2; H50.1; H51.1)	Неврологические отклонения не компенсированы к 1 году, сохраняется тотальный или парциальный неврологический дефицит

Таблица 2. Классификация последствий перинатальных поражений нервной системы у детей первого года жизни (РАСПМ, 2005).

Примечание: БДУ – без дополнительных уточнений.

Этиология и патогенетическая основа	Варианты клинических форм	Клинические синдромы	Исходы
Последствия родовой травмы нервной системы			
Последствия внутричерепной родовой травмы (P10.0; P10.1-P10.9; P11; P11.0-P11.2)	Перинатальная посттравматическая энцефалопатия	Различные формы гидроцефалии (G91; G91.0; G91.1; G91.2; G91.8) Расстройство вегетативной (автономной) нервной системы (вегетативно-сосудистая дисфункция) (G 90.9) Гиперактивное поведение, гиперактивность (F90.1) Курабельные и резистентные формы симптоматической эпилепсии раннего детского возраста (G40.2; G40.4; G40.6; G40.8; G40.9; G41) Очаговые нарушения (парезы и параличи) (G81.1; G82.1; G83.1; G83.2) Поражения ЧМН (G52.1; G52.3; G52.8; H52.5; H51.2; H49.0; H49.1; H49.2; H51.1; G51.8)	Зависят от ранней дигностики, адекватности терапии и в отдельных случаях определяются своевременностью нейрохирургической коррекции
Последствия родовой травмы спинного мозга (P 11.5)	Перинатальная посттравматическая миелопатия	Двигательные (парезы, параличи) и чувствительные нарушения зависят от локализации повреждения (G81.9; G82.3; G52.1; G52.3; G82.0; G82.4; G83.0; G52.3; G52.8) Другие болезни спинного мозга (G95) Нарушения функции сфинктеров («спинальный» мочевоy пузыря) (БДУ G95.8) Вегетативно-висцеральные расстройства (G 90.9)	
Последствия родовой травмы периферической нервной системы (P14; P14.0-P14.3; P14.8; P14.9)	Перинатальная посттравматическая невропатия	Периферические парезы и параличи, зависящие от локализации повреждения (G51.0; G51.8; G50.8; G52.1; G52.3; G82.0; G83.1; G83.2; H49.0; H49.1; H49.2; H49.9; H50.0; H50.1; H51.0; H51.1;) Поражения нервных корешков и сплетений (G54)	
Последствия перинатальных дисметаболических и токсико-метаболических нарушений функций ЦНС			
Последствия преходящих перинатальных дисметаболических нарушений (P57.8; P57.9; P57.0; P71.0; P74.1; P74.2)	Перинатальная дисметаболическая энцефалопатия (форма выделяется в зависимости от дисметаболического фактора, например, постгипогликемическая) Билирубиновая энцефалопатия	Курабельные и резистентные формы симптоматической эпилепсии раннего детского возраста (G40; G40.0; G40.2; G40.4; G40.6; G40.8; G40.9; G41) Тяжелые органические формы нарушения психического развития (БДУ F06.9) Гиперактивное поведение, гиперактивность (F90.1) Нарушение (задержка) моторного развития (F82)	Кратковременные дисметаболические нарушения, вовремя скорректированные, не приводят к стойким неврологическим дефектам, длительно сохраняющиеся (72 ч и более) дисметаболические нарушения могут приводить к стойким психо-неврологическим дефектам
Последствия токсико-метаболических повреждений ЦНС (P04-P04.4)	Токсико-метаболическая энцефалопатия (форма уточняется в зависимости от повреждающего фактора. Например, наркотическая, алкогольная, гидантоиновая и др.)	Различные формы симптоматической эпилепсии раннего детского возраста (G40; G40.0; G40.2; G40.4; G40.6; G40.8; G40.9; G41) Тяжелые органические формы нарушения психического развития (БДУ F06.9) Умственная отсталость (F70; F71; F72)	

Таблица 2 (продолжение). Классификация последствий перинатальных поражений нервной системы у детей первого года жизни (РАСПМ, 2005).

Примечание: БДУ – без дополнительных уточнений.

Этиология и патогенетическая основа	Варианты клинических форм	Клинические синдромы	Исходы
Последствия перинатальных инфекционных заболеваний ЦНС			
Поражение ЦНС вследствие перенесенного (врожденного) энцефалита, менингита, менинго-энцефалита (TORCH-синдром) (цитомегаловирусная инфекция, герпетическая инфекция, токсоплазмоз, врожденная краснуха, ЕСНО-вирусы и др., сифилис)	Перинатальное постинфекционное (врожденное) органическое поражение ЦНС (G09)	Различные формы гидроцефалии (G91; G91.0; G91.1; G91.2; G91.8; G91.9) Расстройство вегетативной (автономной) нервной системы (G90.9) Курабельные и резистентные формы симптоматической эпилепсии раннего детского возраста (G40; G40.2; G40.4; G40.6; G40.8; G40.9; G41) Очаговые нарушения (парезы и параличи) (G81.1; G82.1; G83.1; G83.2) Поражения ЧМН (H52.5; H51.2; H49.0; H49.1; H49.2; H51.1; G51.8)	Могут варьировать от легких до тяжелых форм умственной отсталости, ДЦП, симптоматических резистентных эпилепсий
Поражение ЦНС вследствие перенесенного неонатального сепсиса (менингит, менингоэнцефалит, вентрикулит, энцефалит) (P36.0-P36.9)	Постинфекционная энцефалопатия Постинфекционное органическое поражение ЦНС	Гидроцефалия неуточненная (G91.9) Расстройство вегетативной (автономной) нервной системы (G90.9) Гиперактивное поведение, гиперактивность (F90.1) Нарушение (задержка) моторного развития (F82) Различные формы гидроцефалии (G91; G91.0; G91.1; G91.2; G91.8; G91.9) Курабельные и резистентные формы симптоматической эпилепсии раннего детского возраста (G40; G40.2; G40.4; G40.6; G40.8; G40.9; G41) Очаговые нарушения (парезы и параличи) (G81.1; G82.1; G83.1; G83.2) Поражения ЧМН (H52.5; H51.2; H49.0; H49.1; H49.2; H51.1; G51.8) Тяжелые формы нарушения моторного развития (формирующиеся и сформированные ДЦП) (G80.0-G80.9)	Зависят от ранней диагностики и определяются своевременностью адекватной терапии, могут варьировать от легких функциональных до тяжелых психоневрологических нарушений

Таблица 2 (окончание). Классификация последствий перинатальных поражений нервной системы у детей первого года жизни (РАСПМ, 2005).

Примечание: БДУ – без дополнительных уточнений.

В зарубежной практике также широко применяются классификация Левина [35]. Она является полезным инструментом для оценки тяжести гипоксически-ишемического поражения ЦНС в рутинной практике (см. табл. 3).

Также применяется шкала оценки Сарната (Sarnat Grading Scale of HIE), разработанная Sarnat H.B и Sarnat M.S. в 1976 г. [40]. Она объединяет клиническую оценку и данные электроэнцефалографии (ЭЭГ) (см. табл. 4).

При формулировке клинического диагноза последствий перинатальных гипоксических поражений ЦНС

сначала определяется основной неврологический синдром (нозологическая форма) по МКБ 10, далее приводится ведущий этиопатогенетический фактор повреждения мозга в остром периоде с указанием его степени.

Таким образом, данные о распространенности перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС являются гораздо более однородными, нежели существующая российская статистика. Необходимы более масштабные исследования и ведение единого регистра таких пациентов для уточнения

Признак	ГИЭ легкой степени	ГИЭ средней степени	Тяжелая ГИЭ
Сознание	Возбуждение	Летаргия	Кома
Тонус	Гипотония	Заметная гипотония	Тяжелая гипотония
Судороги	Нет	Есть	Продолжительные
Сосание/дыхание	Плохо сосет	Не сосет	Не способен самостоятельно поддерживать дыхание

Таблица 3. Классификация гипоксически-ишемической энцефалопатии [35].

Примечание. ГИЭ – гипоксически-ишемическая энцефалопатия.

	Стадия 1	Стадия 2	Стадия 3
Уровень сознания	Выраженное возбуждение	Летаргия или заторможенность	Ступор
Нервно-мышечный контроль			
Мышечный тонус	Нормальный	Легкая гипотония	Снижен
Поза	Умеренный дистальный изгиб	Сильный дистальный изгиб	Поза децеребрации
Сухожильные рефлексы	Увеличены	Увеличены	Снижены или отсутствуют
миоклонус	Присутствует	Присутствует	Отсутствует
Рефлексы			
Сосательный рефлекс	Слабый	Слабый или отсутствует	Отсутствует
Рефлекс Моро	Выражен, низкий порог	Слабый, неполный, высокий порог	Отсутствует
Окуло-вестибулярный рефлекс	Нормальный	Повышенный	Слабый или отсутствует
Тонус мышц шеи	Слабый	Увеличенный	Отсутствует
Автономные функции	Активация симпатической системы	Активация парасимпатической системы	Угнетение симпатической и парасимпатической систем
Зрачки	Мидриаз	Миоз	Вариабельность, различный диаметр зрачков, слабая реакция на свет
Частота сердечных сокращений	Тахикардия	Брадикардия	Вариабельность частоты сердечных сокращений
Выделение слюны и секрета бронхов	Слабое	Обильное	Вариабельное
Моторика ЖКТ	Нормальная или сниженная	Усиленная, диарея	Вариабельная
Судороги	Отсутствуют	Часто, фокальные или мультифокальные	Редко (за исключением децеребрации)
Показатели ЭЭГ	Нормальные (в состоянии бодрствования)	Ранние проявления: серии низкоамплитудных дельта-и тета- потенциалов Отсроченное ЭЭГ: периодические паттерны (бодрствование) Судороги: фокальные 1 Гц пик-волновые потенциалы	Ранние проявления: периодические паттерны перемежающиеся участками низкой амплитуды Отсроченное ЭЭГ: повсюду – экстремально низкий уровень амплитуды
Продолжительность	Менее 24 часов	От 2 до 14 дней	От нескольких часов до нескольких недель

Таблица 4. Шкала оценки тяжести гипоксически-ишемической энцефалопатии Сарната.

распространенности, заболеваемости, исходов и других показателей. Также не менее важное значение имеет продолжение работы по систематизации терминологии и критериев диагностики перинатальных поражений ЦНС. Использование в рутинной практике

единых подходов, таких как классификации РАСПМ, Сарната, Левина будет полезным как в эпидемиологических исследованиях, так и для унификации подходов к ведению больных с целью предотвращения гипердиагностики и выбора должной терапии.

Литература:

1. Антонова О.М. Нейроспецифическая энтолаза и ее роль в механизмах антигипертензивной агрессии в мозг. Дисс. ...канд. мед. наук. М. 1997; 121 с.
2. Барашнев Ю.И., Кулаков В.И. Новорожденные высокого риска. Новые диагностические и лечебные технологии. М. 2006; 528 с.
3. Володин Н.Н. Перинатология. Исторические вехи. Перспективы развития. Актовая речь в РГМУ. М. 2006; 48 с.
4. Ганнушкина И.В. Патофизиология нарушений мозгового кровообращения. Кн. Мозг: теоретические и клинические аспекты. Под ред. Покровского В.И. М. 2003; 463-489.
5. Дегтярева М.Г. Динамический контроль функционального состояния ЦНС у детей с перинатальными постгипоксическими поражениями головного мозга на первом году жизни. Дисс. ...канд. мед. наук. 2002; 254 с.
6. Журба Л.Т., Мاستюкова Е.М. Нарушение психомоторного развития детей первого года жизни. М. 1981; 272 с.
7. Казьмин А.М., Дайкина Л.В., Озерова О.Е. Состояние нервной системы в первые 12-16 месяцев у детей, перенесших

- перивентрикулярную лейкомаляцию в периоде новорожденности. Журнал материнство и детство. 1992; 37 (4-5): 8-13.
8. Классификация перинатальных поражений нервной системы у новорожденных. Методические рекомендации. М. 2000; 40 с.
 9. Классификация последствий перинатальных поражений нервной системы у новорожденных. Методические рекомендации. М. 2005; 40 с.
 10. Классификация перинатальных поражений нервной системы и их последствий у детей первого года жизни (методические рекомендации). Вопросы Практической Педиатрии. 2006; 1: 5-32.
 11. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. В 2 томах. Всемирная организация здравоохранения. Женева. 1995.
 12. Мухтарова С.Н. Значение определения нейроспецифической енолазы в оценке тяжести гипоксически-ишемических поражений мозга у новорожденных. Медицинские Новости Грузии. 2010; 4 (181): 49-54.
 13. Новые подходы к диагностике перинатальных поражений нервной системы у детей первого года жизни и их классификация. Коллектив авторов. Педиатрия. 2004; 1: 1-5.
 14. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. М. 2013; 288 с.
 15. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 27 декабря 2011 г. N 1687н «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи».
 16. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 16 января 2013 г. N 7н «О внесении изменений в приложения N 1 и N 3 к приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 27 декабря 2011 г. N 1687н «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи».
 17. Рогаткин С.О. Диагностика, профилактика и лечение перинатальных постгипоксических поражений центральной нервной системы у новорожденных и детей раннего возраста. Дисс. ...докт. мед. наук. М. 2012; 284 с.
 18. Цыбелова Э.М. Распространенность, факторы риска и варианты клинического течения гипоксически-ишемической энцефалопатии у доношенных новорожденных, извлеченных путем операции кесарева сечения. Сибирский Медицинский журнал. 2007; 6: 27-31.
 19. Чехонин В.П., Дмитриева Т.Б., Жирков Ю.А. Иммунохимический анализ нейроспецифических антигенов. М. 2000; 416 с.
 20. Якунин Ю.А., Ямпольская Э.И., Кипнис С.Л., Сысоева И.М. Болезни нервной системы у новорожденных и детей раннего возраста. М. 1979; 280 с.
 21. Якунин Ю.А., Перминов В.С. Прогностические критерии гипоксических поражений ЦНС у детей. Рос. Вест. перинат. и пед. 1993; 38 (2): 20-24.
 22. Antonucci R., Porcella A., Pilloni M.D. Perinatal asphyxia in the term newborn. Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine 2014; 3 (2): e030269. DOI: 10.7363/030269.
 23. Basys V., Drazdiene N., Vezbergiene N., Isakova J. Perinatal injury of the central nervous system in Lithuania from 1997 to 2014. Acta Medica Lituanica. 2016; 23 (4): 199-205.
 24. Berger R., Garnier Y., Pathophysiology of perinatal brain damage. Brain. Res. Rev. 1999; 30: 107-134.
 25. de Haan M., Wyatt J.S., Roth S., Vargha-Khadem F., Gadian D., Mishkin M. Brain and cognitive-behavioural development after asphyxia at term birth. Dev Sci. 2006; 9: 350-8.
 26. de Vries L., Jongmans M. Long-term outcome after neonatal hypoxic ischaemic encephalopathy. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2010; 95: F220-4.
 27. Eng L.F., Ghirnikar R.S., Lee Y.L. Glial fibrillary acidic protein: GFAP-thirty-one years (1969-2000). Neurochem. Res. 2000; 9-10: 1439-1451.
 28. Glass H.C. et al. Clinical Neonatal Seizures are Independently Associated with Outcome in Infants at Risk for Hypoxic-Ischemic Brain Injury. J. Pediatr. 2009; 155: 318-323.
 29. Gluckman P.D., Wyatt J.S., Azzopardi D. et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicenter randomized trial. Lancet. 2005; 365: 663-670.
 30. Greishen G. Ischaemia of the preterm brain. Biol. Neonate. 1992; 62: 243-247.
 31. Haataja L., Mercuri E., Regev R., Cowan F., Rutherford M., Dubowitz V., Dubowitz L.
 32. Huppi P.S., Warfield S., Kikinis R., Barnes P.D., Zientara G.P., Jolesz F.A., Tsuji M.K., Volpe J.J. Quantitative magnetic resonance imaging of brain development in premature and mature newborns. Ann. Neurol. 1998; 43 (2): 224-35.
 33. Lawn J.E., Cousens S., Zupan J. and for the Lancet Survival Steering team. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? Lancet. 2005; 365: 891-900.
 34. Levene M. Role of excitatory amino acid antagonists in the management of birth asphyxia. Biol. Neonate. 1992; 62: 248-251.
 35. Levene M.I. The asphyxiated newborn infant. In: Levene M.I., Lilford R.J. Fetal and neonatal neurology and neuro-surgery. Edinburgh: Churchill Livingstone. 1995: 405-426.
 36. Palmer C. Neurobiology of perinatal asphyxia. Penn. State Coll. Med. 2001; 1: 1-18.
 37. Pin T.W., Eldridge B., Galea M.P. A review of developmental outcomes of term infants with post-asphyxia neonatal encephalopathy. Eur. J. Paediatr. Neurol. 2009; 13 (3): 224-234.
 38. Relation between perinatal factors and neurological outcome. In: Guidelines for Perinatal Care. 3rd ed. Elk Grove Village, Ill: American Academy of Pediatrics. 1992; 221-234.
 39. Ronen G.M. et al. The epidemiology of clinical neonatal seizures in Newfoundland: a population-based study. J. Pediatr. 1999; 134: 71-75.
 40. Sarnat H.B., Sarnat M.S. Neonatal encephalopathy following fetal distress. Arch Neurol. 1976; 33: 698-705.
 41. Shankaran S., Laptook A.R., Ehrenkranz R.A. et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. N. Engl. J. Med. 2005; 353 (15): 1574-1584.
 42. van Handel M., Swaab H., de Vries L. S., Jongmans M. J. Long-term cognitive and behavioral consequences of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia: a review. Eur. J. Pediatr. 2007; 166 (7): 645-654.
 43. Vasudevan C., Levene M. Epidemiology and aetiology of neonatal seizures. Semin. Fetal Neonatal Med. 2013; 18: 185-191.
 44. Volpe J.J. Neurology of the Newborn. Saunders Elsevier. 2008; p. 1120.
 45. Volpe J.J. Perinatal brain injury: from pathogenesis to neuroprotection. Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev. 2001; 7 (1): 56-64.
 46. Zanelli S.A., Stanley D. P., Kaufman D. Hypoxic-ischemic encephalopathy. 2012.
 3. Volodin N.N. Perinatologiya. Perinatology. Milestones. Development prospects. Acts referred to in SMU [Istoricheskie vekhi. Perspektivy razvitiya. Aktovaya rech' v RGMU (in Russian)]. Moscow. 2006; 48 s.
 4. Gannushkina I.V. The pathophysiology of disorders of cerebral circulation. Bk. Brain: theoretical and clinical aspects. Ed. Pokrovsky VI [Patofiziologiya narushenii mozgovo krovooobrashcheniya. Kn. Mozg: teoreticheskie i klinicheskie aspekty. Pod red. Pokrovskogo V.I. (in Russian)]. Moscow. 2003; 463-489.
 5. Degtyareva M.G. Dynamic control of the functional state of the CNS in children with perinatal posthypoxic brain damage in the first year of life. PhD diss. [Dinamicheskii kontrol' funktsional'nogo sostoyaniya TsNS u detei s perinatal'nymi postgipoksicheskimi porazheniyami golovnogo mozga na pervom godu zhizni. Diss. ...kand. med. nauk. (in Russian)]. Moscow. 2002; 254 s.
 6. Zhurba L.T., Mastuykova E.M. Neurodevelopmental impairment in infants [Narusenie psikhomotorogo razvitiya detei pervogo goda zhizni (in Russian)]. Moscow. 1981; 272 s.
 7. Kaz'min A.M., Daikhina L.V., Ozerova O.E. Zhurnal materinstvo i detstvo. 1992; 37 (4-5): 8-13.

References:

1. Antonova O.M. Neuron specific enolase and its role in the mechanisms of the antibody into the brain aggression. PhD diss. [Neiropsicheskaya enolaza i ee rol' v mekhanizmax antitel' noi agressii v mozg. Diss. ...kand. med. nauk (in Russian)]. Moscow. 1997; 121 s.
2. Barashnev Yu.I., Kulakov V.I. Infants at high risk. New diagnostic and therapeutic technologies [Novorozhdennye vysokogo riska. Novye diagnosticheskie i lechebnye tekhnologii (in Russian)]. Moscow. 2006; 528 s.

8. Classification of perinatal lesions of the nervous system in newborns. Guidelines [Klassifikatsiya perinatal'nykh porazhenii nervnoi sistemy u novorozhdennykh. Metodicheskie rekomendatsii (in Russian)]. Moscow. 2000; 40 s.
9. The classification of the consequences of perinatal lesions of the nervous system in newborns. Guidelines [Klassifikatsiya posledstviy perinatal'nykh porazhenii nervnoi sistemy u novorozhdennykh. Metodicheskie rekomendatsii (in Russian)]. Moscow. 2005; 40 s.
10. Classification of perinatal lesions of the nervous system and their consequences for children of the first year of life (guidelines). Questions of Practical Pediatrics [Klassifikatsiya perinatal'nykh porazhenii nervnoi sistemy i ikh posledstviy u detei pervogo goda zhizni (metodicheskie rekomendatsii). Voprosy Prakticheskoi Pediatrii (in Russian)]. 2006; 1: 5-32.
11. International Statistical Classification of Diseases and Related Health. Tenth revision. In 2 volumes. World Health Organization. Geneva [Mezhdunarodnaya statisticheskaya klassifikatsiya boleznei i problem, svyazannykh so zdorov'em. Desyatyi peresmotr. V 2 tomakh. Vsemirnaya organizatsiya zdavookhraneniya (in Russian)]. Geneva. 1995.
12. Mukhtarova S.N. Meditsinskie Novosti Gruzii. 2010; 4 (181): 49-54.
13. New approaches to the diagnosis of perinatal lesions of the nervous system in infants and their classification. Group of authors. Pediatrics [Novye podkhody k diagnostike perinatal'nykh porazhenii nervnoi sistemy u detei pervogo goda zhizni i ikh klassifikatsiya. Kollektiv avtorov. Pediatriya. (in Russian)]. 2004; 1: 1-5.
14. Pal'chik A.B., Shabalov N.P. Hypoxic-ischemic encephalopathy newborns [Gipoksicheski-ishemicheskaya entsefalopatiya novorozhdennykh (in Russian)]. Moscow. 2013; 288 s.
15. Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of December 27, 2011 N 1687n "On the medical criteria of birth, form of the birth and the order of issuance" [Prikaz Ministerstva zdavookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya Rossiiskoi Federatsii ot 27 dekabrya 2011 g. N 1687n «O meditsinskikh kriteriyakh rozhdeniya, forme dokumenta o rozhdenii i poryadke ego vydachi» (in Russian)].
16. Order of the RF Ministry of Health on January 16, 2013 N 7N "On Amendments to the Annex N 1 and N 3 to the Order of the Russian Federation of Health and Social Development, Ministry of December 27, 2011 N 1687n" On the medical criteria of birth, document form birth order and its delivery" [Prikaz Ministerstva zdavookhraneniya RF ot 16 yanvarya 2013 g. N 7n «O vnesenii izmenenii v prilozheniya N 1 i N 3 k prikazu Ministerstva zdavookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya Rossiiskoi Federatsii ot 27 dekabrya 2011 g. N 1687n «O meditsinskikh kriteriyakh rozhdeniya, forme dokumenta o rozhdenii i poryadke ego vydachi» (in Russian)].
17. Rogatkin S.O. Diagnosis, prevention and treatment of perinatal posthypoxic lesions of the central nervous system in newborns and young children. PhD diss. [Diagnostika, profilaktika i lechenie perinatal'nykh postgipoksicheskikh porazhenii tsentral'noi nervnoi sistemy u novorozhdennykh i detei rannego vozrasta. Diss. ...dokt. med. nauk (in Russian)]. Moscow. 2012; 284 s.
18. Tsybelova E.M. Sibirskii Meditsinskii zhurnal. 2007; 6: 27-31.
19. Chekhonin V.P., Dmitrieva T.B., Zhirkov Yu.A. Immunochemical analysis of antigens neurospecific [Immunokhimicheskii analiz neirospetsificheskikh antigenov (in Russian)]. Moscow. 2000; 416 s.
20. Yakunin Yu.A., Yampol'skaya E.I., Kipnis S.L., Syssoeva I.M. Diseases of the nervous system in infants and young children [Bolezni nervnoi sistemy u novorozhdennykh i detei rannego vozrasta (in Russian)]. Moscow. 1979; 280 s.
21. Yakunin Yu.A., Perminov V.S. Ros. Vest. perinat. i ped. 1993; 38 (2): 20-24.
22. Antonucci R., Porcella A., Pilloni M.D. Perinatal asphyxia in the term newborn. Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine. 2014; 3 (2): e030269. DOI: 10.7363/030269.
23. Basys V., Drazdiene N., Vezbergiene N., Isakova J. Perinatal injury of the central nervous system in Lithuania from 1997 to 2014. Acta Medica Lituanica. 2016; 23 (4): 199-205.
24. Berger R., Garnier Y., Pathophysiology of perinatal brain damage. Brain. Res. Rev. 1999; 30: 107-134.
25. de Haan M., Wyatt J.S., Roth S., Vargha-Khadem F., Gadian D., Mishkin M. Brain and cognitive-behavioural development after asphyxia at term birth. Dev. Sci. 2006; 9: 350-8.
26. de Vries L., Jongmans M. Long-term outcome after neonatal hypoxic ischaemic encephalopathy. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2010; 95: F220-4.
27. Eng L.F., Ghirnikar R.S., Lee Y.L. Glial fibrillary acidic protein: GFAP-thirty-one years (1969-2000). Neurochem. Res. 2000; 9-10: 1439-1451.
28. Glass H.C. et al. Clinical Neonatal Seizures are Independently Associated with Outcome in Infants at Risk for Hypoxic-Ischemic Brain Injury. J. Pediatr. 2009; 155: 318-323.
29. Gluckman P.D., Wyatt J.S., Azzopardi D. et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicenter randomized trial. Lancet. 2005; 365: 663-670.
30. Greishen G. Ischaemia of the preterm brain. Biol. Neonate. 1992; 62: 243-247.
31. Haataja L., Mercuri E., Regev R., Cowan F., Rutherford M., Dubowitz V., Dubowitz L. Optimality score for the neurologic examination of the infant at 12 and 18 months of age. J. Pediatr. 1999; 135 (2 Pt 1): 153-161.
32. Huppi P.S., Warfield S., Kikinis R., Barnes P.D., Zientara G.P., Jolesz F.A., Tsui M.K., Volpe J.J. Quantitative magnetic resonance imaging of brain development in premature and mature newborns. Ann. Neurol. 1998; 43 (2): 224-35.
33. Lawn J.E., Cousens S., Zupan J. and for the Lancet Survival Steering team. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? Lancet. 2005; 365: 891-900.
34. Levene M. Role of excitatory amino acid antagonists in the management of birth asphyxia. Biol. Neonate. 1992; 62: 248-251.
35. Levene M.I. The asphyxiated newborn infant. In: Levene M.I., Lilford R.J. Fetal and neonatal neurology and neuro-surgery. Edinburgh: Churchill Livingstone. 1995: 405-426.
36. Palmer C. Neurobiology of perinatal asphyxia. Penn. State Coll. Med. 2001; 1: 1-18.
37. Pin T.W., Eldridge B., Galea M.P. A review of developmental outcomes of term infants with post-asphyxia neonatal encephalopathy. Eur. J. Paediatr. Neurol. 2009; 13 (3): 224-234.
38. Relation between perinatal factors and neurological outcome. In: Guidelines for Perinatal Care. 3rd ed. Elk Grove Village, Ill: American Academy of Pediatrics. 1992; 221-234.
39. Ronen G.M. et al. The epidemiology of clinical neonatal seizures in Newfoundland: a population-based study. J. Pediatr. 1999; 134: 71-75.
40. Sarnat H.B., Sarnat M.S. Neonatal encephalopathy following fetal distress. Arch. Neurol. 1976; 33: 698-705.
41. Shankaran S., Laptook A.R., Ehrenkranz R.A. et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. N. Engl. J. Med. 2005; 353 (15): 1574-1584.
42. van Handel M., Swaab H., de Vries L. S., Jongmans M. J. Long-term cognitive and behavioral consequences of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia: a review. Eur. J. Pediatr. 2007; 166 (7): 645-654.
43. Vasudevan C., Levene M. Epidemiology and aetiology of neonatal seizures. Semin. Fetal Neonatal Med. 2013; 18: 185-191.
44. Volpe J.J. Neurology of the Newborn. Saunders Elsevier. 2008; p. 1120.
45. Volpe J.J. Perinatal brain injury: from pathogenesis to neuroprotection. Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev. 2001; 7 (1): 56-64.
46. Zanelli S.A., Stanley D. P., Kaufman D. Hypoxic-ischemic encephalopathy. 2012.

Сведения об авторе:

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

About the author:

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

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Идрисова Л.Э.¹, Солопова А.Г.¹, Табакман Ю.Ю.²,
Макацария А.Д.¹, Суренков А.А.¹

¹ ФГБОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России

² Онкологический клинический диспансер №1 Департамента здравоохранения г. Москвы

Резюме

Психологическая реабилитация онкогинекологических больных является важной проблемой современной медицины. Сегодня без квалифицированной психологической помощи невозможно представить эффективность терапевтического процесса в онкологии. Применение современных методов диагностики и лечения позволило увеличить продолжительность жизни больных. В свою очередь, использование данных технологий способствовало многочисленным осложнениям и серьезным психосоциальным расстройствам, наблюдающимся у онкологических больных. Возникла потребность в изменении подхода к восстановлению путем внедрения в реабилитационный процесс комплексных психокоррекционных программ, направленных на адаптацию пациентов к новым условиям жизни. Процесс психореабилитации при этом следует рассматривать как комплекс индивидуальных и групповых психотерапевтических мероприятий, основной целью которых является восстановление личностного и социального статуса онкобольного с учетом имеющихся патологий и ограничений. Таким образом, оказание адекватной психотерапевтической помощи на базе учреждений онкологического профиля и реабилитационных центров позволит улучшить качество и создать благоприятные условия для жизни пациентов в обществе.

Ключевые слова

Онкология, онкогинекология, психологическая реабилитация онкологических больных, восстановление социального статуса, улучшение качества жизни.

Статья поступила: 17.10.2016 г.; в доработанном виде: 14.11.2016 г.; принята к печати: 12.12.2016 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

Идрисова Л.Э., Солопова А.Г., Табакман Ю.Ю., Макацария А.Д., Суренков А.А. Основные направления психологической реабилитации онкогинекологических больных. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 4: 94-104.

THE MAIN DIRECTIONS OF PSYCHOLOGICAL REHABILITATION OF ONCOGYNECOLOGIC PATIENTS

Idrisova L.E.¹, Solopova A.G.¹, Tabakman Yu.Yu.², Makatsariya A.D.¹, Surenikov A.A.¹

¹ FSBEI HE I.M. Sechenov First MSU MOH Russia

² Cancer clinical dispensary №1 Department of Health of Moscow

Summary

Psychological rehabilitation of gynecological cancer patients is an important problem of modern medicine. Today, without the qualified psychological help is impossible to imagine the effectiveness of the therapeutic process in oncology. The use of modern methods of diagnosis and treatment has increased the life expectancy of patients. In turn, the use of these technologies have contributed to numerous complications and serious psychosocial disturbances seen in cancer patients. There is a need to change the approach to the recovery of patients by implementing the rehabilitation process of complex psycho programs aimed at the adaptation of the patients to the new conditions of life. The process of psychological rehabilitation it should be viewed as a set of individual and group psychotherapeutic interventions, the main purpose of which is to restore the cancer patient personal and social status, taking into account existing pathologies and restrictions. status, taking into account existing pathologies and restrictions. Thus, the provision of adequate psychotherapeutic assistance on the basis of oncological institutions and rehabilitation centers will improve quality and create favorable living conditions for patients in the community.

Key words

Oncology, cancers, psychological rehabilitation of cancer patients, the restoration of social status, improving the quality of life.

Received: 17.10.2016; **in the revised form:** 14.11.2016; **accepted:** 12.12.2016.

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

Idrisova L.E., Solopova A.G., Tabakman Yu.Yu., Makatsariya A.D., Surenkov A.A. The main directions of psychological rehabilitation of oncogynecologic patients. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2016; 4: 94-104 (in Russian).

Corresponding author

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

E-mail: gemostasis@mail.ru (Idrisova L.E.).

Реабилитация онкологических больных является важной и социально значимой проблемой, которой в последние годы в медицинской литературе уделяется особое внимание [34,38]. В первую очередь это определяется высокой распространенностью и стремительным ростом онкологических заболеваний как в нашей стране, так и во всем мире [31,42,45]. Согласно последнему отчету Всемирной организации здравоохранения, к 2030 г. число новых случаев онкологических заболеваний возрастет примерно на 70%, достигнув цифры 21,6 млн в год (по сравнению с 14 млн в 2012 г.). Количество смертей от онкологических заболеваний во всем мире возрастет с 8,2 до 13 млн в год. За последнее десятилетие прирост частоты обнаружения злокачественных новообразований в

среднем составляет примерно 15%. В целом по России отмечается самый высокий прирост онкопатологии в мире [45]. Так, в 2014 г. на учете в онкологических учреждениях в России состояли 3,29 млн больных, что почти на 290 тыс. больше, чем в 2012 г. [2,8].

Современная медицина достигла высокого уровня в диагностике и лечении больных с различными формами онкологических заболеваний, что, в свою очередь, послужило расширению спектра программ по реабилитации онкобольных, в т.ч. и гинекологического профиля [22,33,34]. Несмотря на это, анализ существующих в нашей стране программ показал, что большинство из них не включает в реабилитационную практику немедикаментозных (психологических и психофизиологических) методов работы с онкологи-

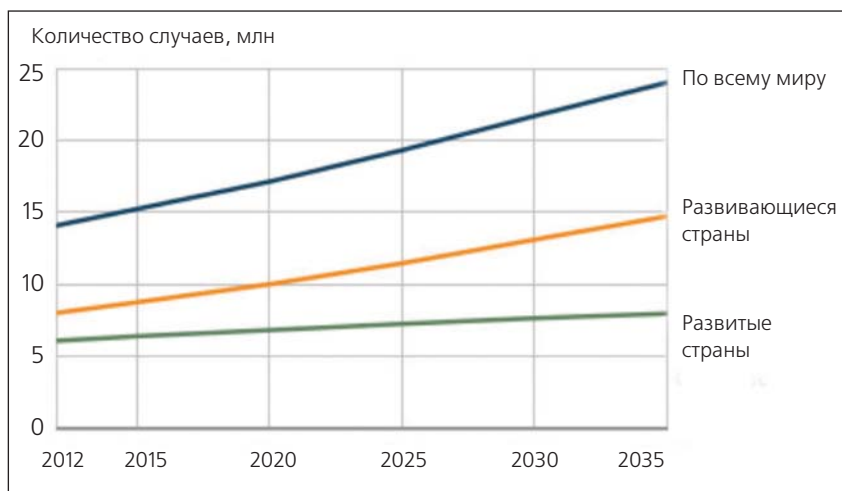


Рисунок 1. Прогноз увеличения случаев онкологических заболеваний в мире на период до 2035 г. [46].

ческими больными, относящихся к числу важнейших факторов, влияющих на эффективность процесса реабилитации в целом [39,40].

Результаты исследований за последние десять лет свидетельствуют о широкой распространенности у больных с онкологической патологией так называемых реактивных состояний, возникающих в ответ на стремительно развивающееся заболевание [36,39,42]. Эти состояния, обусловленные психотравмирующим воздействием основного соматического заболевания, проявляются трудноразрешимыми психологическими нарушениями и социальными расстройствами [1,20]. Согласно данным эпидемиологических исследований, психосоциальные расстройства у онкологических больных развиваются в 70-80% случаев [6,40,42].

Так, при онкопатологии женских половых органов нередко выполняют обширные оперативные вмешательства с удалением яичников, матки, большого сальника, применяют химио-, гормоно- и лучевую терапию, что приводит к нарушению репродуктивной и менструальной функции женщин. После указанных методов лечения часто развиваются различные психологические расстройства и кризисные состояния, проявляющиеся тревогой, чувством безнадежности, неопределенности, пессимистической оценкой будущего, суицидальными мыслями и наклонностями [26,44]. Женщины склонны чувствовать вину, имеют заниженную самооценку, а также расценивают здоровье и болезнь как случайность, делегируя ответственность за выздоровление другим людям, прежде всего врачам, что усложняет последующий процесс лечения и реабилитации [24]. Поэтому особое внимание исследователей всего мира устремлено, прежде всего, на пациенток с такими заболеваниями.

Исследования, проведенные в США и Европе, показали, что пациенты с онкологическими заболеваниями, которые после выписки из клиники начинают посещать курсы психореабилитационной терапии и

психологических консультаций, не только способны улучшить качество жизни при болезни, но и меньше подвержены ее рецидивам. Был сделан вывод о том, что психологическая коррекция не противопоставляется основному противоопухолевому лечению, а, наоборот, потенцирует его воздействие и ускоряет процесс реабилитации [27,31].

По данным «Американской онкологической ассоциации» (American Cancer Society, ACS), к 2014 г. число успешно вылеченных онкобольных достигло 14,5 млн человек [37]. И такой успех онкологи ACS связывают не только с достижениями в диагностике и лечении, но и, далеко не в последнюю очередь, с внедрением

квалифицированной психологической помощи онкобольным. Этим объясняется стремительный рост за рубежом онкологических центров, применяющих психологические и психокоррекционные методы в лечении больных с онкологическими заболеваниями. Так, проведенные исследования в Пенсильванском университете США (University of Pennsylvania) в 2013 г. показали, что 70% таких центров активно используют в своей практике восстановительную психотерапию и психологическое консультирование [34,37].

В приказе Минздрава России от 15.11.2012 N 915н (с изменениями на 23 августа 2016 г.) «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «онкология» особое внимание уделяется психологическим аспектам помощи пациентам, где указано, что реабилитационные мероприятия в России должны в обязательном порядке включать оказание психологической помощи больным с онкологическими заболеваниями и членам их семей путем проведения индивидуальных консультаций для онкобольных и семинаров для родственников, осуществляющих уход. Также в приказе отмечено, что все реабилитационные программы осуществляются при взаимодействии врачей-специалистов различного профиля, включая обязательно медицинского психолога, физиотерапевта и врача по лечебной физкультуре [17].

Восстановление, в той или иной степени, психологического и некоторых аспектов социального статуса может стать для онкогинекологических больных конечной целью реабилитации, имеющей очень важную морально-этическую и гуманную роль. На каком бы этапе течения заболевания не находился пациент, какому бы виду лечения он не подвергался, переживания, сопровождающие онкологическое заболевание, всегда влияют на то, как живет этот больной, и определяют качество его жизни [28,38].

Таким образом, под реабилитацией онкологических больных следует понимать не только систему государ-

ственных, правовых, социально-экономических, медицинских, профессиональных и педагогических программ, но комплекс психореабилитационных мероприятий, направленных на адаптацию пациентов, в т.ч. и гинекологического профиля, к новым условиям функционирования организма, возникшим в результате заболевания и лечения злокачественного новообразования [17].

Основная цель психологической онкорекреации – адаптация больного к изменившейся жизненной ситуации, формирование адекватных психологических установок и реакций, обучение технике релаксации, снятию психологического напряжения и коррекции внутриличностных изменений [15,21].

Важнейшие задачи психической реабилитации – ускорение процесса психологической адаптации к изменившейся в результате болезни жизненной ситуации, профилактика и лечение развивающихся патологических психических нарушений [21]. Решение этих задач возможно только на основе детального изучения всего спектра психических изменений в динамике на всех этапах заболевания, природы этих изменений, анализа «внутренней картины» болезни, исследования социально-психологических факторов, определяющих психическое состояние пациента в разные сроки от начала болезни.

В настоящее время в практике реабилитации онкогинекологических больных используются разные подходы коррекции психической сферы пациенток. На основании результатов многочисленных исследований [13,24,25,27] были определены основные направления психологической реабилитации.

В качестве ключевых состояний, подлежащих психокоррекции, выделяют:

1. Патологическое отношение (реагирование) пациента к заболеванию;
2. Тревно-депрессивное расстройство;
3. Отсутствие жизненной позиции и потребности в самореализации;
4. Неуверенность в себе и своих силах, сниженная самооценка;
5. Сложности в общении с окружающими (нарушение межличностных отношений и социальной адаптации).

Также в научной литературе предложены различные комплексные реабилитационные программы коррекции психологического состояния больных, в т.ч. и женщин, страдающих онкогинекологическими заболеваниями, которые включают следующие методы [10,19,23,25,27]:

1. Когнитивно-поведенческие;
2. Десенсибилизации психологических травм с помощью движения глаз (ДПДГ);
3. Нервно-мышечной релаксации (метод Джекобсона);
4. Креативной визуализации образов (с использованием бинауральных музыкальных ритмов и прослушивания записей звуков природы);

5. Арт-терапия (изо-терапия, дансинг-терапия);
6. Прямого или косвенного внушения (суггестивные);
7. Оздоровительных упражнений Цигун;
8. Личностно-ориентированные и групповые.

Данные методы активно применяются как для групповой, так и для индивидуальной психотерапии. Безусловно, индивидуальные программы обладают большей результативностью, поскольку все внимание психолога сосредоточено на конкретном пациенте, что позволяет более детально понять его проблемы, оценить психологический статус и назначить соответствующее психотерапевтическое лечение. Однако для решения проблем межличностного характера, где основным реабилитационным аспектом выступает межличностный контакт, метод групповой психокоррекции незаменим.

При работе с онкологическими больными, в т.ч. и гинекологического профиля, эффективность психотерапевтической помощи значительно увеличивается при комбинировании различных восстановительных методов, в связи с этим в программу психологической реабилитации включают различные методы и их сочетание [27]. Таким образом, психореабилитационная программа приобретает комплексный характер.

Три основных этапа психологической реабилитации онкобольных [13]:

1. Дооперационный;
2. Послеоперационный;
3. В отдаленный период.

Работа в дооперационном периоде направлена преимущественно на коррекцию представлений пациента о болезни, структурирование всех имеющихся у него знаний о заболевании, проговаривание с психологом возникающих страхов и отрицательных установок по поводу данной нозологии [10,19,26]. Для этой задачи актуальны такие направления, как убеждение и ценностное ориентирование в рамках когнитивно-поведенческой и рационально-эмоциональной психотерапии [13,16].

Психотерапия в раннем послеоперационном периоде направлена на предотвращение самоизоляции и погруженности в болезнь [16,26]. Наиболее эффективными в данном случае выступают различные направления групповой психотерапии, позволяющие создать условия общения, приближенные к естественным [13,26,48].

В отдаленные периоды восстановительного лечения психокоррекция является более продолжительной и сложной по сравнению с предыдущими этапами, поскольку ранние психосоматические расстройства переходят в тяжелые тревожно-депрессивные состояния [10,24,25].

Для коррекции патологических типов реагирования на болезнь используют методы когнитивно-поведенческой психотерапии, разработанные Аароном Беком, основные принципы которых направлены на поведение человека, для обнаружения существующих

мыслей (когнитий) и обнаружения тех мыслей, которые являются источниками психологических расстройств. Когнитивно-поведенческие техники применяются с целью устранения негативных представлений о болезни, создания новых стереотипов мышления и способов адекватной оценки и анализа сложившихся проблем и переживаний, а также с целью подкрепления новых утверждений и установок [3,16].

Основная задача данной психотерапии – научить онкологических больных отслеживать свои негативные автоматические мысли, выявлять и изменять дезорганизующие убеждения, ведущие к искаженному восприятию своего состояния. Для реализации данных расстройств используют простые и доступные для больных методики [3,27,41]:

- **дневник мыслей:** записывание онкобольным своих мысли в дневник в течение нескольких дней позволяет психологу понять, о чем больной чаще всего думает, сколько времени на это тратит, и насколько сильные эмоции испытывает от своих мыслей;
- **замена эмоций:** замена эмоции обиды, злобы и ненависти на более мягкие и адекватные, которые позволят комфортнее построить свою дальнейшую жизнь;
- **методика переоценки:** психолог может помочь пациенту взвесить цену достижения цели (выздоровление) и цену проблемы (сложность лечения) и решить, стоит ли бороться дальше или отказаться от достижения этой цели;
- **методика повторения:** повторить несколько раз правильный образ мышления, чтобы разрушить сформировавшийся стереотип;
- **план действий на будущее:** разработка реалистического плана действий на будущее, с указанием конкретных сроков и условий выполнения;
- **позитивное воображение:** пациент постепенно меняет образ от негативного к более нейтральному и даже позитивному. Положительный образ заменяет отрицательный и оказывает релаксирующее действие;
- **смена ролей:** онкобольного просят представить, что он пытается утешить друга, оказавшегося в подобной жизненной ситуации.

Десенсибилизация и переработка движением глаз (ДПДГ) – самостоятельный метод психотерапии, разработанный Ф. Шапиро для лечения посттравматических стрессовых расстройств. В медицинской литературе встречаются сведения о целесообразности применения данного метода для психологической реабилитации онкологических больных, поскольку он позволяет за короткий промежуток времени достичь более выраженного и стойкого состояния психологической адаптации, чем при использовании традиционных приемов рациональной психотерапии [13,35].

В основе метода лежит представление о существовании у всех людей особого психофизиологического

механизма – адаптивной информационно-перерабатывающей системы, при активизации которой происходит спонтанная переработка и нейтрализация любой травмирующей информации. В результате тяжелых психологических расстройств и стрессовых ситуаций, какими являются онкологическая патология и связанные с этим представления, может нарушаться деятельность данной системы. Негативная информация как бы «замораживается» в ЦНС и длительное время сохраняется в своем первоначальном, непереработанном виде за счет изоляции нейронных сетей мозга. В результате отрицательные эмоции, образы, ощущения и представления из прошлого пациента проникают в его настоящее, вызывая сильный душевный и физический дискомфорт [23].

Использование в ходе проведения процедуры ДПДГ повторяющихся серий движений глаз приводит к активации множества участков мозга, разблокированию изолированной нейронной сети и десенсибилизации травматических переживаний, что позволяет нормализовать состояние онкобольных, снять тревожность, страхи, и в кратчайшие сроки достичь психологического комфорта [23,35].

Учеными из США [30,35] проводилась оценка состояния головного мозга пациентов, находящихся в стрессовом состоянии. При помощи однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и клинической диагностики посттравматических стрессовых расстройств по шкале ПТСР, проводимых до и после сеансов ДПДГ-терапии, были получены результаты, доказывающие высокую эффективность применения данного метода.

При работе с тревожно-депрессивными расстройствами применяют метод нервно-мышечной релаксации (метод Джекобсона), основная цель которого заключается в выполнении пациентом ряда миорелаксационных упражнений: напрягать и расслаблять определенные мышцы тела так, чтобы весь процесс прогрессировал от напряжения основных мышечных групп до расслабления всего тела или какой-либо его части [16,25,26]. При постоянных ежедневных занятиях у пациентов проявляется тенденция к развитию «привычки отдыхать», психологическая установка на меньшую возбудимость и подверженность стрессу. В связи с тем, что человек не может одновременно испытывать тревогу и состояние расслабления, прогрессивная релаксация оказывает тормозящее влияние на стрессовую реакцию [5].

С целью повышения эффективности действия данной методики на психическое состояние онкобольных сравнительно недавно начали успешно использовать методы, основанные на прослушивании специально подобранных звуков, – бинауральные музыкальные ритмы. Снижение уровня тревоги указанными способами позволяет снять напряжение, что, в свою очередь, уменьшает проявление общей подавленности и депрессивного состояния больных.

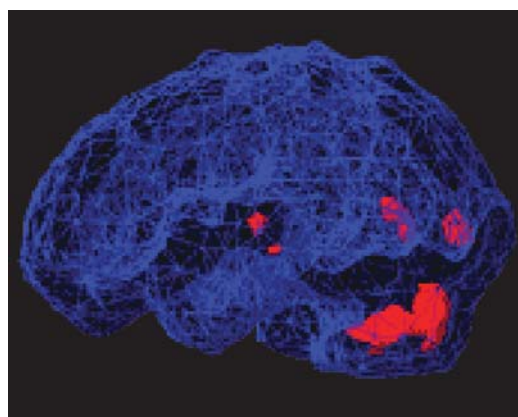
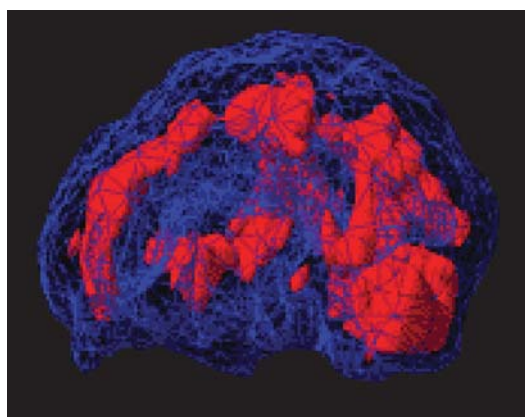


Рисунок 2. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография головного мозга женщины до и после ДПДГ-терапии [30].

Левое изображение: мозг пациента с посттравматическим стрессовым расстройством. Видны множественные «очаги свечения», возбужденные травмирующей информацией.

Правое изображение: тот же пациент после четырех полуторачасовых сеансов ДПДГ-терапии. Количество «очагов свечения» соответствует норме.

Действие бинауральных ритмов объясняется способностью головного мозга воспринимать воображаемые звуки прослушиваемой музыки, когда реальные звуки этой частоты отсутствуют. Пациенты надевают стереонаушники, в которых на уши подаются различные по частоте сигналы. Данные ритмы воспринимаются головным мозгом и способствуют синхронизации работы обоих его полушарий. Применение музыкальных бинауральных ритмов позволяет на необходимый период времени сформировать у пациента нужную активность мозга, а вместе с ней и терапевтически целесообразное состояние сознания, которому свойственна эта активность. Таким образом, пациент достигает релаксации разной глубины и продолжительности, включения интегративных процессов, ведущих к ощущению психологического равновесия и комфорта. Именно этот метод хорошо зарекомендовал себя в работе с женщинами, устойчивыми к другим терапевтическим методам реабилитации, и особенно активно применяется для коррекции психологических расстройств в онкогинекологии [26,27].

Для решения внутренних проблем и конфликтов при работе с пациентами с тревогой, стрессом и депрессивными состояниями в практике современной восстановительной медицины активно применяется метод творческой онкорейабилитации больных — арт-терапия [4,14]. Из общего числа средств арт-терапии, использующихся в онкологии, наибольшую популярность и распространение получили художественные (изо-терапия) и танцевальные (дансинг-терапия) реабилитационные программы. Основная цель арт-терапии — это достижение гармоничного состояния больного через способность самопознания и самовыражения. Приобретенные в процессе творческой деятельности способы самовыражения обладают сильным психотерапевтическим эффектом и позволяют изменять отно-

шение пациента к собственному травматическому прошлому, переживаниям и болезням [25].

Изо-терапия — это терапия изобразительным творчеством, в первую очередь рисованием, которая широко используется в настоящее время для работы с психоневротическими и психосоматическими нарушениями, возникающими на фоне онкологического заболевания. Психокоррекционные занятия с использованием изо-терапии служат психотерапевту инструментом для оценки чувств и мыслей больного, его страхов и переживаний, поскольку именно на бумаге можно изобразить все то, о чем в реальной жизни пациент предпочитает промолчать [6]. Именно поэтому изо-терапия сейчас считается одним из самых простых и эффективных способов оценки психологического статуса онкобольного.

Под восстановительной танцевально-двигательной терапией понимается психоэмоциональная коррекция внутренних переживаний, посредством которой пациент своим танцем выражает то, что он чувствует и переживает. Анализируя движения пациента, психотерапевт пытается как можно более точно описать его поведение во время танца и понять проблемы человека [4,11]. Пациент и врач пытаются вместе расширить довольно ограниченный потенциал движений и таким образом способствовать раскрепощению человека и преодолению его комплексов и психологических проблем, связанных с онкологическим заболеванием [11]. Врач помогает пациенту осознать его движения, а через движения познать самого себя [4,26].

Цели танцевально-двигательной терапии для онкологических пациентов:

- снятие стрессовых реакций на болезнь и лечение;
- развитие личностных ресурсных состояний для того, чтобы справляться с болезнью;
- восстановление контакта с телом через работу с осознанием ощущений;

- развитие двигательных навыков и осознания связи между движением и чувствами;
- получение позитивного телесного и двигательного опыта, основанное на возвращении переживания «телесной радости»;
- освобождение от мышечно-эмоциональных блоков;
- развитие и поддержка общего позитивного жизненного настроя.

С помощью танцевально-терапии больным легче выражать болезненные, пугающие чувства и, проживая их в танце, освободиться от них [4,11].

Методы творческой психореабилитации онкобольных позволяют активизировать внутренние креативные резервы и возможности пациента, устранить нежелательные симптомы и повысить эффективность основного лечения. Для многих онкобольных – это реальный шанс улучшения качества жизни, преодоления стрессовых и депрессивных расстройств, возможность духовного исцеления, а также прямой путь к самореализации и адаптации в обществе.

Суггестивная терапия объединяет группу методов, направленных на устранение телесных и психических нарушений, возникающих на всех стадиях течения заболевания.

При этом оказывается целенаправленное влияние на функциональные нарушения, вегетативные расстройства и состояния напряжения. Цель терапии состоит в том, что пациенту передают в форме устного сообщения правильные установки. Суггестивные формулировки описывают состояние, которое должно быть достигнуто, при этом они должны даваться только в позитивной форме – не допускается использование отрицательных языковых конструкций. Было отмечено, что данные методики в сочетании с техниками релаксации особо эффективны у больных с высоким уровнем тревоги и незначительно выраженным депрессивным состоянием [12,26]. К суггестивной терапии относятся гипноз, внушение и аутотренинг.

Под гипнозом понимается особое состояние сознания, возникающее под влиянием направленного психологического воздействия, сопровождающееся значительным повышением восприимчивости к специфически направленным психологическим факторам при резком понижении чувствительности к действию всех других факторов внешней среды [16]. Внушение – это способ вербального и невербального эмоционально окрашенного воздействия на человека с целью создания у него определенного состояния. Этот метод эффективен у онкобольных с высоким уровнем тревоги и незначительно выраженным депрессивным состоянием [12,16].

С целью снижения уровня тревоги и нормализации психологического статуса в реабилитационной практике активно используется комплекс специализированных программ, основанных на прослушивании пациентами записей звуков природы [6]. Прослушивание аудиозаписей позволяет онкобольному достичь

внутреннего состояния умиротворения, душевного спокойствия и гармонии. Пациент расслабляется, представляя себя на берегу океана, в горах, на экзотическом острове. Несмотря на простоту и доступность метода, результат достигается уже после первого сеанса использования данного метода. Это обусловлено наличием взаимосвязи между психическим и соматическим состоянием пациента. Достигая психоэмоционального комфорта, тело больного расслабляется. У пациента же, испытывающего тревогу, под действием стресса наблюдается высокое мышечное напряжение [6,27]. В состоянии мышечной релаксации и изменения обстановки из психотравмирующей в комфортную у пациента нивелируется состояние стресса, тревоги и боли, в результате чего больные отмечают повышение настроения, двигательной активности и уверенности в завтрашнем дне [25,26].

Китайская система Цигун является современным методом, который относительно недавно начали использовать в психореабилитации онкобольных женщин. Ученые из Китая утверждают, что эту методику возможно использовать как основной метод психокоррекции в сочетании с другими лечебными мероприятиями [24,26,29].

После применения данной методики можно ожидать следующие результаты:

1. Укрепление иммунитета и повышение сопротивляемости организма к заболеваниям;
2. Снижение болевых ощущений, симптоматики, нормализация сна;
3. Улучшение общего состояния организма после проведения радиотерапии, химиотерапии и гормонозаместительной терапии;
4. Замедление роста опухоли, снижение риска развития метастазов и вероятности прогрессирования опухоли [29].

Данная система представляет собой вид психофизического тренинга, направленного на изменение телесных и психических составляющих больного. Эффект от данных упражнений заключается в единстве психологических и физических функций организма [26]. Релаксация тела, глубокое и ровное дыхание, размеренные движения, которые управляются подсознательно, – все это приводит к равновесию «внутреннего» и «внешнего» состояния онкобольного [29].

Проблемы самопринятия и трудности общения, в основе которых лежат неуверенность в себе, заниженная самооценка, предполагают использование как индивидуальных, так и групповых методов. Для индивидуальной коррекции используют личностно-ориентированные методы, прежде всего убеждение. Этот метод применялся к пациентам, обладающим высоким уровнем интеллектуального развития и способным самостоятельно справиться со стрессом, связанным с болезнью [25,26,27].

Групповая терапия также оказывает существенное влияние на эмоциональную составляющую пациентов,

помогает преодолеть одиночество, страх смерти и неопределенности смысла жизни [27]. Было установлено, что такие группы эффективны в улучшении эмоциональной адаптации, поскольку они стимулируют более открытое проявление чувств и переживаний, побуждают больных взять на себя контроль над ходом лечения, жизненными решениями и взаимоотношениями с окружающими.

Для уточнения типа эмоциональной реакции пациента на болезнь, а также для разработки тактики психокоррекции применяются различные психодиагностические методики. Их задача – получение объективных данных изменения психоэмоционального состояния онкобольных в результате психокоррекционной работы и выявление взаимосвязи между полученными изменениями параметров психоэмоциональной сферы пациентов с клиническими проявлениями болезни [10,18]. Среди них:

1. *Личностный опросник Бехтеревского института (ЛОБИ)* разработан с целью диагностики типов отношения к болезни и других, связанных с ней, личностных отношений у больных с соматическими заболеваниями.
2. *Опросник уровня тревожности Ч.Д. Спилбергера*. Шкала тревоги Спилбергера является достаточно информативным способом, позволяющим оценить уровень тревожности в данный момент (реактивная тревожность как состояние) и личностной тревожности (как устойчивая характеристика человека). Измерение тревожности особенно важно, так как это свойство во многом обуславливает поведение пациента в той или иной жизненной ситуации и является существенным показателем для определения его психологического состояния.
3. *Методика «Индекс жизненного стиля» (Life Style Index, LSI)* считается наиболее удачным диагностическим средством, позволяющим диагностировать всю систему механизмов психологической защиты и оценить степень напряженности пациента в условиях существующей болезни.
4. *Шкала общей самооценки (self-efficacy)* была предложена Альбертом Бандурой и представляет собой один из центральных компонентов его социально-когнитивной теории. Данная методика получила широкое применение для оценки душевного и телесного здоровья пациентов.
5. *Шкала депрессии Гамильтона (Hamilton Rating Scale for Depression, HRDS)* представляет собой одну из самых распространенных и общепринятых методик клинической диагностики депрессии и оценки динамики состояния больного на всех стадиях течения заболевания [7,10,13,24].

Тактика общения и доверительный контакт врача с пациентом имеет также не малое значение, поскольку именно врач в большинстве случаев служит «пуско-

вым механизмом» к реабилитации и восстановлению больного.

В соответствии с этим психотерапевтические мероприятия с онкологическими больными проводятся в следующих направлениях [1,21]:

1. Осознание новой социальной роли;
2. Переоценка семейных отношений, отношений с близкими и друзьями;
3. Позитивная оценка жизненных достижений и стремлений;
4. Работа с родственниками.

Отличительной чертой онкологических больных является немногословность, они озабочены своим дальнейшим будущим, у них происходит переоценка ценностей и меняется взгляд на жизнь. Больные очень ценят доброе отношение, так как им не всегда удается получить достаточное количество внимания и заботы [9].

Онкобольные одобрительно и трепетно относятся к телесным контактам, таким как: прикосновение к руке врача, похлопывание по плечу, доброе рукопожатие. В беседе с пациентом следует избегать медицинской терминологии и говорить с ним на «одном языке». Объяснения врача не должны быть категоричными, необходимо беседовать о том, что хочет обсудить больной [35,43]. Главный механизм в общении служит эмпатия: важно слушать и слышать пациента. Лечащий врач должен быть сосредоточен на восприятии больного и его проблем. В процессе диалога необходимо отклонять отрицательные мысли об обреченности, неблагоприятном развитии заболевания и иные неприятные представления.

Немаловажную роль при нахождении в стационаре играют позитивно настроенные пациенты. Своим личным примером, оптимистичным настроением и добрым словом они помогают онкобольному справиться со многими страхами и переживаниями. Должная эмоциональная поддержка увеличивает шансы на положительный исход в непростой психотравмирующей ситуации, формирует позитивный настрой к дальнейшей реабилитации и возвращению к полноценной жизни в обществе [9,10].

Правильная организация эмоциональной поддержки в семье – это также не менее важный аспект психореабилитации онкогинекологических больных, который способствует положительной динамике в лечении заболевания и ускоряет процесс восстановления [35]. Нередко в семье сталкиваются с мыслью о «заразности» онкологического заболевания и из-за этого мифа безразлично относятся к больному, избегают физического контакта с ним. Это крайне отрицательно влияет на его состояние и может стать препятствием к полноценному восстановлению [43].

Поэтому для достижения лучшего качества жизни женщины с онкогинекологическим заболеванием необходимо восстановить социальные связи или же научиться компенсировать их другими: общение с

детьми и внуками, занятия живописью, танцами, рукоделием, кулинарией. Если женщина исполняла роль главы семейства, то ни в коем случае не стоит ее ограждать от решения бытовых и семейных проблем, а, наоборот, чаще обращаться к ней за помощью и советом [9,32].

Очень важным навыком врача считается умение установить доверительный контакт с родными пациентов, включить их в обсуждение плана лечения, психологической реабилитации и ухода. Информация о заболевании, его характере и прогнозе должна сообщаться родственникам своевременно. Согласно современным представлениям считается, что родственники должны находиться на том же уровне владения информацией, что и больной [9,46].

Таким образом, работа с онкогинекологическими больными предполагает знание врачом психосоциальных аспектов развития онкогинекологической патологии, индивидуально-психологических особенностей пациентов и механизмов развития психологической защиты.

Представленные в статье методы психологической реабилитации онкологических больных являются вспомогательными, что позволяет использовать их как дополнение к комплексным реабилитационным программам. На сегодняшний день необходимо не только активно внедрять в реабилитационную практику уже существующие методы психокоррекции, но и создавать более новые и эффективные. В связи с этим целесообразно разрабатывать индивидуальные для каждого онкобольного программы психореабилитации с учетом не только психологического статуса, но и его личностных характеристик, стадии болезни, диагноза, социального статуса и семейного положения.

Важно привлечь внимание онкологов к необходимости оказания квалифицированной психотерапевтической помощи онкологическим больным на всех этапах обследования, лечения и реабилитации, а также создать в составе онкологических учреждений и реабилитационных центров психотерапевтический кабинет или отделение с учетом имеющегося контингента больных.

Литература:

1. Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии. Сборник материалов II Региональной конференции молодых ученых имени академика РАМН Н.В. Васильева. Томск. 27 апреля 2007 г.
2. Балабуха О.С. Качество жизни как основа программ реабилитации онкологических больных. Международный медицинский журнал. 2010; 3: 11-13.
3. Бек А., Раш А., Шо Б., Эмери Г. Когнитивная терапия депрессии. СПб. 2003; 115 с.
4. Бирюкова И.В. Танцевально-двигательная терапия: осуществление в танце жизни. Психология телесности между душой и телом / Т.С. Леви. М. 2007; 731 с.
5. Вербина Г.Г. Психология эмоций. 2008. 308 с.
6. Гнездилов А. В. Психология и психотерапия потерь. Пособие по паллиативной медицине для врачей, психологов и всех интересующихся проблемой. СПб. 2007. 168 с.
7. Гребень Н.Ф. Психологические тесты для психологов, педагогов, специалистов по работе с персоналом. Минск. 2014; 480 с.
8. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. М. 2014; 226 с.
9. Дуброва В.П., Егоров К.Н. Этико-психологические аспекты работы врача общей практики с онкологическими больными. Медицинские новости. 2003; 2: 3-11.
10. Ивашкина М.Г. Опыт психокоррекционного и психореабилитационного сопровождения личности в условиях онкологического заболевания. Лечебное дело. 2010; 3: 49-54.
11. Козлов В.В. Гиршон А.Е. Веремеенко Н.И. Интегративная танцевально-двигательная терапия. М. 2010; 286 с.
12. Кондрашенко В.Т., Донской Д.И., Игумнов С.А. Общая психотерапия. Минск. 2012; 496 с.
13. Кукушина А.А., Верещагина Д.А. Особенности психоэмоционального состояния и психотерапевтические подходы в реабилитации онкологических больных. Физиотерапия, бальнеология, реабилитация. 2013; 5: 28-34.
14. Лебедева Л.Д. Практика арт-терапии: подходы, диагностика, система занятий. СПб. 2008; 256 с.
15. Лихачев А.В., Галаянская Е.Г., Шевлягина Л.С., Полянская И.Б. Терапия эстроген-дефицитных состояний в климактерическом периоде. Акушерство, гинекология и репродукция. 2008; 1: 4-6.
16. Малкина-Пых И.Г. Психосоматика. М. 2009; 1024 с.
17. Приказ Минздрава России от 15.11.2012 N 915н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «онкология».
18. Рослякова В.А. Клинико-психопатологическая характеристика депрессивных расстройств не психотического уровня у больных с опухолями челюстно-лицевой области. Медицинская психология. 2012; 7 (1): 85-88.
19. Русина Н.А. Психологическая адаптация к болезни у пациентов с онкологическими заболеваниями. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Клиническая психология в здравоохранении и образовании». 2011; 108-114.
20. Смулевич А. Б. Психосоматические расстройства в клинической практике. М. 2016; 776 с.
21. Солопова А.Г., Табакман Ю.Ю., Идрисова Л.Э., Сдвижков А.М. Реабилитация онкогинекологических больных. Взгляд на проблему. Акушерство, гинекология и репродукция. 2015; 4: 46-54.
22. Солопова А.Е., Меладзе Н.В., Абдураимов А.Б., Солдатов И.В., Сдвижков А.М. Особенности поражения яичников у больных раком молочной железы. Материалы VII Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2013». Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2013; 2: 170-171.
23. Сыропятов О.Г., Дзержинская Н.А. Тактика психотерапии при ПТСР. Киев. 2014; 152 с.
24. Ткаченко Г.А., Шестопалова И.М. Особенности личности больных раком молочной железы в отдаленном периоде. Вестник психиатрии. 2007; 21: 66-78.
25. Ткаченко Г.А. Психологическая коррекция кризисного состояния личности женщин, страдающих раком молочной железы. Сибирский психологический журнал. 2008; 30: 97-101.
26. Ткаченко Г.А., Воротников И.К., Буйденюк Ю.В. Роль психотерапии в лечении больных раком молочной железы. Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2010; 21: 61-64.
27. Ткаченко Г.А., Комплексная реабилитация онкологических больных. Заместитель главного врача. 2014; 9: 102-110.

28. Филоненко В.В. Медицинская реабилитация в онкологии. Специализированная помощь населению. Московский онкологический НИИ им. П. А. Герцена. М. 2004; 515-519.
29. Хуайджу С. Основы китайской медицины. М. 2009; 664 с.
30. Amen. D.G. Images of SPECT scans on patients. Amen Clinics Inc. URL: <http://www.amenclinics.com/>. Accessed: 2016 Nov 23.
31. Astin J.A., Shapiro J., Shapiro D.H. Psychological control and morbidity/mortality in breast cancer patients: A 20 year follow-up study. *Behavioral Med.* 2013; 39: 7-10.
32. Batenburg A., Das E. Emotional coping differences among breast cancer patients from an online support group: a cross-sectional study. *J Med Internet Res.* 2014; 16 (28): 402-414.
33. DeVita VT Jr., Lawrence T.S., Rosenberg S.A. *Cancer: Principles and Practice of Oncology.* (9th Edition) Philadelphia. 2011; 25: 781-788.
34. Ko A.H., Dollinger M., Rosenbaum E. *Everyone's Guide to Cancer Therapy: How Cancer is Diagnosed, Treated and Managed Day to Day.* (5th Edition). Kansas City: Andrews McMeel Publishing. 2008; 2: 17-30.
35. Lansing K., Amen D.G., Hanks C., Rudy L. High-resolution brain SPECT imaging and eye movement desensitization and reprocessing in police officers with PTSD. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2005. 17 (4): 526-532.
36. Leon F.J. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr.* 2005; 76: 135-57.
37. Life after cancer: survivorship by the numbers. URL: <https://ru.pinterest.com/pin/30891947419313292/>. AMS. Infographics. 2013; Accessed: 2016 Nov 23.
38. Holland J., Watson M., Dunn J. The IPOS new International Standard of Quality Cancer Care: integrating the psychosocial domain into routine care. *Psycho-Oncology.* 2011; 20 (7): 677-680.
39. Massie M.J. Prevalence of depression in patients with cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2004; 32: 57-71.
40. Jacobsen P.B., Sadler I.J., Booth-Jones M., Soety E., Weitzner M.A., Fields K.K. Predictors of posttraumatic stress disorder symptomatology following bone marrow transplantation for cancer. *J. Consult. Clin. Psychol.* 2002; 70 (1): 235-40.
41. Patterson C. H., Watkins C.E.Jr. *Theories of Psychotherapy.* 2004. 544 с.
42. Pirl W.A. Evidence report on the occurrence, assessment, and treatment of depression in patients. *J. Natl Cancer Inst Monogr.* 2004; 32: 32-39.
43. Segerstrom S.C., Miller G.E. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychol. Bull.* 2004; (4): 601-630.
44. Stark D., Kiely M., Smith A., Velikova G., House A., Selby P. Anxiety disorders in cancer patients: their nature, associations, and relations to quality of life. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20 (14): 3137-3148.
45. Stewart B.W., Wild C.P. *World Cancer Report 2014.* Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2014.
46. Strong V., Waters R., Hibberd C., Rush R., Cargill A., Storey D. et al. Emotional distress in cancer patients: The Edinburgh Cancer Centre symptom study. *Br J Cancer.* 2007; 96: 868-874.

References:

1. Topical issues of Experimental and Clinical Oncology. Collection of Materials of the II regional conference of young scientists named after academician NV Vasiliev [Aktual'nye voprosy eksperimental'noi i klinicheskoi onkologii. Sbornik materialov II regionalnoi konferentsii molodykh uchenykh im. akademika RAMN N.V. Vasil'eva (In Russian)]. Tomsk. 2007.
2. Balabukha O.S. *Mezhdunarodnyi meditsinskii zhurnal.* 2010; 4: 11-13.
3. Bek. A., Rash, A., SHO, B., EHmeri G. Cognitive therapy of depression [Kognitivnaya terapiya depressii (In Russian)]. SPb. 2003; 115 s.
4. Biryukova I.V. Dance movement therapy: exercise in the dance of life. Psychology physicality between the body and soul. [Tanceval'no-dvigatel'naya terapiya: osushchestvlenie v tance zhizni. Psihologiya telesnosti mezhdushoj i telom. (In Russian)]. Moscow. 2007. 731 s.
5. Verbina G.G. Psychology of emotions. [Psihologiya ehmocij (In Russian)]. 2008. 308 s.
6. Gnezdilov A.V. Psychology and Psychotherapy losses: Allowance in palliative medicine for physicians, psychologists and all those interested in the problem. [Psihologiya i psihoterapiya poter': Posobie po palliativnoj medicine dlya vrachej, psihologov i vsekh interesuyushchihya problemoj (In Russian)] SPb. 2007; 168 s.
7. Greben' N.F. Psychological tests for psychologists, educators, professionals working with staff. [Psihologicheskie testy dlya psihologov, pedagogov, specialistov po rabote s personalom (In Russian)] Minsk. 2014; 480 s.
8. Davydov M.I., Aksel E.M. Statistics malignancies in Russia and the CIS in 2012 [Statistika zlokhachestvennykh novoobrazovaniy v Rossii i stranah SNG v 2012 g (In Russian)] Moscow. 2014. 226 s.
9. Dubrova V.P., Egorov K.N. *Medicinskie novosti.* 2003; (2): 3-11.
10. Ivashkina M. G. *Lechebnoe delo.* 2010; 3: 49-54.
11. Kozlov V.V., Girshon A.E., Veremeyenko N.I. Integrative dance and movement therapy. [Integrativnaya tanceval'no-dvigatel'naya terapiya (In Russian)]. Moscow. 2010; 286 s.
12. Kondrashenko V.T., Don D.I., Igumnov S.A. General psihoterapiya. [Obshchaya psihoterapiya (In Russian)] Minsk. 2012; 496 s.
13. Kukshina A.A., Vereshchagina D.A. *Physiotherapy, balneology and rehabilitation.* 2013; (5): 28-34.
14. Lebedeva L.D. The practice of art therapy: approaches, diagnostics, training system. [Praktika art-terapii: podhody, diagnostika, sistema zanyatij (In Russian)] SPb. 2008; 256 s.
15. Likhachev A.V., Galyanskaya E.G., Shevlyagina L.S., Polyanskaya I.B. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2008; 1: 4-6.
16. Malkina-Pykh I.G. Psychosomatics. [Psihosomatika (In Russian)] Moscow. 2009; 1024 s.
17. Russian Ministry of Health Order from 15.11.2012 N 915n "On approval of the provision of medical care to adult population on the profile of" oncology" [Prikaz Minzdrava Rossii ot 15.11.2012 N 915n "Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya medicinskoj pomoshchi vzrosloму naseleniyu po profilu "onkologiya" (In Russian)].
18. Rosliakova V.A. *Meditsinskaya psikhologiya.* 2012; 7 (1): 85-88.
19. Rusina N.A. Psychological adaptation to the disease in cancer patients. Materials of All-Russian scientific-practical conference with international participation "Clinical psychology in health and education" [Materialy Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii s mezhdunarodnym uchastiem «Klinicheskaja psihologiya v zdorooohranenii i obrazovanii» (In Russian)]. 2011; 108-114.
20. Smulevich A.B. Psychiatric disorders in clinical practice. [Psikhicheskoe rasstroystvo v klinicheskoy prak-tike (in Russian)] Moscow. 2016; 776 s.
21. Solopova A.G., Tabakman Yu.Yu., Idrisova L.E., Sdvizhkov A.M. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2015; 4: 46-54.
22. Solopova A.E., Meladze N.V., Abduraimov A.B., Soldatov I.V., Zdzvzhkou A.M. *Russian Electronic Journal of Radiology.* 2013; 2: 170-171.
23. Syropyatov O.G. Dzeruzhinskaya N.A. Tactics psychotherapy for PTSD [Taktika psihoterapii pri PTSD (in Russian)]. Kiev. 2014; 152 p.
24. Tkachenko G.A., Shestopalova I.M. *Vestnik psichiatrii.* 2007; 21 (26): 66-78.
25. Tkachenko G.A. *Sibirskiy psikhologicheskij zhurnal.* 2008; 30: 97-101 (in Russian).
26. Tkachenko G.A., Vorotnikov I.K., Buidenok Yu.V. *Vestnik Rossijskogo onkologicheskogo nauchnogo tsentra im. N.M. Blokhina RAMN.* 2010; 21 (3): 61-64.
27. Tkachenko G.A. *Zamestitel' glavnogo vracha.* 2014; (9): 102-110.
28. Filonenko V.V. *Specializirovannaya pomoshch' naseleniyu.* 2004; (1): 515-519.

29. Huaydzhu S. Fundamentals of Chinese Medicine. [Osnovy kitajskoj mediciny (In Russian)]. Moscow. 2009. 664 s.
30. Amen. D.G. Images of SPECT scans on patients. *Amen Clinics Inc.* URL: <http://www.amenclinics.com/>. Accessed: 2016 Nov 23.
31. Astin J.A., Shapiro J., Shapiro D.H. Psychological control and morbidity/mortality in breast cancer patients: A 20 year follow-up study. *Behavioral Med.* 2013; 39: 7-10.
32. Batenburg A, Das E. Emotional coping differences among breast cancer patients from an online support group: a cross-sectional study. *J Med Internet Res.* 2014; 16 (28): 402-414.
33. DeVita VT Jr., Lawrence T.S., Rosenberg S.A. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 9th Edition. Philadelphia. 2011; 25: 781-788.
34. Ko A.H., Dollinger M., Rosenbaum E. Everyone's Guide to Cancer Therapy: How Cancer is Diagnosed, Treated and Managed Day to Day. (5th Edition). Kansas City. 2008; 2: 17-30.
35. Lansing K., Amen D.G., Hanks C., Rudy L. High-resolution brain SPECT imaging and eye movement desensitization and reprocessing in police officers with PTSD. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2005; 17 (4): 526-532.
36. Leon J.F.J. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behavior. *Schizophr.* 2005; 76: 135-57.
37. Life after cancer: survivorship by the numbers. URL: <https://ru.pinterest.com/pin/30891947419313292/>. AMS. *Infographics.* 2013; Accessed: 2016 Nov 23.
38. Holland J., Watson M., Dunn J. The IPOS new International Standard of Quality Cancer Care: integrating the psychosocial domain into routine care. *Psycho-Oncology.* 2011; 20 (7): 677-680.
39. Massie M.J. Prevalence of depression in patients with cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2004; 32: 57-71.
40. Jacobsen P.B., Sadler I.J., Booth-Jones M., Soety E., Weitzner M.A., Fields K.K. Predictors of posttraumatic stress disorder symptomatology following bone marrow transplantation for cancer. *J. Consult. Clin. Psychol.* 2002; 70 (1): 235-240.
41. Patterson C. H., C. Watkins E.Jr. Theories of Psychotherapy. 2004. 544 с.
42. Pirl W.A. Evidence report on the occurrence, assessment, and treatment of depression in patients. *J. Natl Cancer Inst Monogr.* 2004; 32: 32-39.
43. Segerstrom S.C., Miller G.E. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychol. Bull.* 2004; (4): 601-630.
44. Stark D., Kiely M., Smith A., Velikova G., House A., Selby P. Anxiety disorders in cancer patients: their nature, associations, and relations to quality of life. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20 (14): 3137-3148.
45. Stewart B.W., Wild C.P. World Cancer Report 2014. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2014.
46. Strong V., Waters R., Hibberd C., Rush R., Cargill A., Storey D. et al. Emotional distress in cancer patients: The Edinburgh Cancer Centre symptom study. *Br J Cancer.* 2007; 96: 868-874.

Сведения об авторах:

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.

Солопова Антонина Григорьевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Земляной Вал, 62, стр. 1, Москва, Россия, 109004. E-mail: antoninasolopova@yandex.ru.

Табакман Юрий Юрьевич – д.м.н., профессор, 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.

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. Земляной Вал, 62, стр. 1, Москва, Россия, 109004. Тел.: +7(495)7885840. E-mail: gemostasis@mail.ru.

Суренков Алексей Алексеевич – студент 5-го курса медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119048. E-mail: aleksei_surenkov@mail.ru.

About the authors:

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.

Solopova Antonina Grigorievna – MD, professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical and Preventive Medicine First Moscow Medical Sechenov University. Address: ul. Zemlyanoi Val, 62-1, Moscow, Russia, 109004. E-mail: antoninasolopova@yandex.ru.

Tabakman Yurii Yurevich – MD, professor, Honoured Doctor of the Russian Federation, radiologist of the highest qualification category manager. radioisotope laboratory diagnostics, Cancer clinical dispensary No1 Department of Health of Moscow. Address: ul. Baumanskaya, 17/1, Moscow, Russia, 105005. Tel.: +7(499)2676672. E-mail: tabakman37@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, First Moscow State Medical Sechenov University. Address: ul. Zemlyanoi Val, 62-1, Moscow, Russia, 109004. Tel.: +7(495)7885840. E-mail: gemostasis@mail.ru.

Surenkov Aleksey Alekseevich – 5th year student of Faculty of Medical and Preventive, First Moscow State Medical Sechenov University. Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moscow, Russia, 119048. E-mail: aleksei_surenkov@mail.ru.

ХИРУРГИЧЕСКАЯ МЕНОПАУЗА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Кулавский В.А., Кулавский Е.В., Зиганшин А.М.

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Уфа

Резюме

В статье представлены особенности возникновения и лечения хирургической менопаузы у женщин репродуктивного возраста, принципы ведения и подходы к гормональной терапии. Несмотря на высокую эффективность терапии менопаузальных расстройств эстроген-содержащими препаратами существуют заболевания, при которых ограничено его системное назначение. Дополнение местной терапии физиотерапевтическим воздействием на ткани позволяет уменьшить болевой синдром, сократить продолжительность лечения и добиться более раннего восстановления слизистой влагалища.

Ключевые слова

Хирургическая менопауза, овариоэктомия, менопаузальная гормональная терапия.

Статья поступила: 10.10.2016 г.; в доработанном виде: 22.11.2016 г.; принята к печати: 22.12.2016 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

Кулавский В.А., Кулавский Е.В., Зиганшин А.М. Хирургическая менопауза у женщин репродуктивного возраста. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2016; 4: 105-113.

SURGICAL MENOPAUSE IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

Kulavskii V.A., Kulavskii E.V., Ziganshin A.M.

Bashkir State Medical University, Ufa

Summary

The article represents peculiarities of the origination and treatment of surgical menopause at women of reproductive age, principles of monitoring and approaches to the hormonal therapy. In spite of the high efficiency of the therapy of menopausal disorders by estrogen containing substances there are diseases, for which its systemic administration is restricted. The supplement of the local therapy with physiotherapeutic influence in tissues allows to reduce the pain syndrome, to reduce the length of the treatment and to obtain the earlier restoration of the vagina mucous membrane.

Key words

Surgical menopause, oophorectomy, menopausal hormone therapy.

Received: 10.10.2016; in the revised form: 22.11.2016; accepted: 22.12.2016.

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

Kulavskii V.A., Kulavskii E.V., Ziganshin A.M. Surgical menopause in women of reproductive age. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2016; 4: 105-113 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Lenina, 3, Ufa, 450078, Russia.

E-mail: Zigaidar@yandex.ru (Ziganshin A.M.).

Введение

Частота оперативных вмешательств на матке и придатках в мире, к сожалению, достаточно высока. Несмотря на то, что пик этих операций приходится на 42,9 года, значительную часть операций на яичниках производят в 20-39 лет [2,5,12]. Трендом современной гинекологической практики является тактика максимально щадящих оперативных вмешательств на репродуктивных органах, особенно у молодых женщин, хотя сохранить яичники удается не всегда, в результате чего развивается искусственная или хирургическая менопауза [6,13]. Акушер-гинеколог имеет право назначать менопаузальную гормональную терапию (МГТ) только по показаниям (профилактика и лечение менопаузальных симптомов, генитоуринарный менопаузальный синдром (ГУМС) и постменопаузального остеопороза). Менопаузальный генитоуринарный синдром (genitourinary syndrome of menopause, GSM, ГУМС) – новая терминология, принятая взамен «вульвовагинальной атрофии», комиссией NAMS и ISSWSH в 2014 г. Как при локальном, так и при системном применении эстриол купирует симптомы гиперактивного мочевого пузыря, однако применение местных форм более эффективно (уровень доказательности А). Эстрогены при их использовании локально существенно купируют симптомы рецидивирующих инфекций мочевого тракта (уровень доказательности А), тогда как системные не оказывают должного целенаправленного эффекта (уровень доказательности D). Так, в рекомендациях по ведению больных с инфекциями почек, мочевых путей и мужских половых органов Европейской урологической ассоциации отражено, что у женщин в постменопаузальном периоде с рецидивирующими ИМП интравагинальное применение эстриола способно значительно снижать частоту рецидивов (1b, категория А) [8].

Постепенно накапливаются данные, свидетельствующие о том, что МГТ может снижать риск остеопороза, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), рака кишечника, болезни Паркинсона, улучшать когнитивные способности, перераспределять жировую ткань и предупреждать развитие абдоминального ожирения, преждевременную потерю зубов, а также способствовать уменьшению содержания коллагена в коже [20,30].

В настоящее время качество жизни женщин с гормонально-зависимыми состояниями изучены недостаточно, обоснована необходимость в дальней-

ших исследованиях [1]. Поскольку средняя продолжительность менопаузальных симптомов, негативно влияющих на качество жизни, сон и физическое состояние женщин, может значительно превосходить общепринятые в клинической практике сроки (3-5 лет), возникает потребность в разработке безопасных для длительного использования методов лечения этих расстройств [30]. Термин «хирургическая менопауза» применяют по отношению к женщинам, менструальная функция которых была прекращена в результате оперативного удаления яичников, когда производится овариоэктомия без гистерэктомии, овариоэктомия с гистерэктомией и гистерэктомия с сохранением одного/обоих яичников или части яичников после их резекции.

Овариоэктомию без гистерэктомии чаще всего производят у женщин репродуктивного возраста с tuboовариальными образованиями, кистами, раком молочной железы. Овариоэктомия с гистерэктомией – самый распространенный вариант операций, когда основным показанием служит матка, и вопрос об удалении яичников зачастую акушер-гинеколог принимает самостоятельно во время операции.

При первых двух вариантах оперативных вмешательств тяжелые эстроген-дефицитные состояния и первые симптомы хирургической менопаузы развиваются очень быстро, когда уже на 1-2-е сут. после операции у пациентки появляются ранние вазомоторные симптомы климактерия [18].

При третьем варианте оперативных вмешательств у большей части женщин климактерические симптомы развиваются постепенно, и яичники, даже после оперативного вмешательства, функционируют практически до возраста естественной менопаузы. У 25-50% женщин функция яичников прекращается в ближайшие дни или месяцы, то есть задолго до возраста естественной менопаузы.

При наступлении естественной менопаузы уровень эстрогенов снижается в течение нескольких лет постепенно, и организм женщины адаптируется к жизни в условиях гипозестрогении. При хирургической менопаузе у 75-90% женщин в течение нескольких дней после операции развивается синдром постовариоэктомии и клиническая картина менопаузы.

Овариоэктомия, выполненная в репродуктивном возрасте, приводит к системным изменениям уже в первые месяцы после операции. Ранние вазомоторные симптомы (ВМС) менопаузы – приливы и ночная

потливость – появляются после операции и нарастают все последующие дни. У меньшей части женщин приливы появляются через 1-4 нед., а иногда и позже, к которым позднее присоединяется тахикардия, плаксивость, нарушение сна и другие симптомы [4,18].

Наряду с развитием ВМС усиливаются урогенитальные расстройства (сухость и гиперемия слизистой оболочки, зуд, жжение, диспареуния), а также поздние тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и остеопороз. Все эти нарушения развиваются на несколько лет раньше, если сразу после операции не назначается МГТ.

Эстрогены являются основными гормонами женского организма и синтезируются в основном яичниками. В незначительном количестве эти гормоны продуцируют плацента, жировая и другие периферические ткани. Связываясь со специфическими рецепторами, эстрогены, прежде всего, оказывают влияние на репродуктивную систему. Экстрагенитальный эффект заключается в регуляции функции молочных желез, кожи, костно-мышечной системы, обмена веществ, особенностей роста волос [13,18].

Натуральные эстрогены в организме женщины представлены эстроном, эстриолом и эстрадиолом. Последний из них обладает наибольшей биологической активностью. В период физиологического угасания функции яичников или после их хирургического удаления практически у всех женщин развиваются климактерические нарушения различной степени выраженности.

К ним относятся ранние вазомоторные симптомы – приливы жара, ознобы, гипергидроз, головная боль, артериальная гипо- или гипертензия, различные виды аритмий, и психоэмоциональные нарушения (раздражительность, сонливость, слабость, беспокойство, депрессия, забывчивость, невнимательность, изменения психики).

К средневременным симптомам относят урогенитальные расстройства, которые также способны причинять значительные расстройства функции тазовых органов: сухость, зуд и жжение во влагалище, поллакиурию, цисталгию, недержание мочи, рецидивирующий бактериальный вагиноз, атрофический вагинит, сексуальные дисфункции и диспареунию, а также косметические проблемы за счет изменений кожи и ее придатков (сухость и атрофия кожи, гипертрихоз, сухость и ломкость ногтей и/или волос). Группа поздних нарушений, возникающих через 5 лет менопаузы и более: они проявляются повышенным риском кардиоваскулярных заболеваний, остеопороз с патологическими переломами, болезни Альцгеймера [34].

Все эти нарушения развиваются на несколько лет раньше, если сразу после операции не назначаются МГТ. Назначение МГТ предусматривает поддержку состояния здоровья женщины в пери- и постменопаузе. Цель МГТ – частично восполнить сниженную функцию яичников при дефиците половых гормонов, используя минимально достаточные дозы гормональ-

ных препаратов, которые реально улучшили бы общее состояние больных, обеспечили бы профилактику поздних обменных процессов и не сопровождались бы побочными эффектами [9]. При хирургической менопаузе начинать лечение постовариоэктомического синдрома необходимо в первые недели после операции, согласно указаниям клинических рекомендаций. Решение о проведении МГТ, в частности монотерапии эстрогенами, принимаются индивидуально с учетом жалоб, симптомов дефицита эстрогенов, качества жизни и показателей здоровья, а также следует учитывать индивидуальные факторы риска, такие как: возраст, длительность хирургической менопаузы и риск венозной тромбоэмболии, инсульта, ИБС и рака молочной железы [9,10]. Решение о назначении вида, метода, доз, продолжительности МГТ пациентке следует принимать после выяснения наличия показаний и возможных противопоказаний, с учетом факторов риска общих и системных заболеваний и/или нарушений, являющихся противопоказанием для назначения МГТ. В результате проведенного обследования оценивается состояние здоровья каждой конкретно женщины, которая может быть: здоровой; здоровой, но иметь факторы риска (связанные или не связанные с менопаузой); не иметь никаких клинических проявлений, но страдать латентно-протекающим заболеванием (связанным или не связанным с менопаузой); иметь диагностированное заболевание (связанное или не связанное с менопаузой), причем необходимо учитывать, что профиль рисков должен переоцениваться при каждом последующем визите к врачу [20]. До начала терапии и в процессе назначения непрерывных режимов терапии эстрогенами показаны клинические и инструментальные обследования, согласно практическим рекомендациям [15].

Данные об инструментальных и лабораторных методах исследования представлены в таблице 1.

Показаниями для назначения МГТ в настоящее время являются:

- вазомоторные симптомы с изменением настроения, нарушением сна;
- симптомы урогенитальной атрофии, сексуальная дисфункция;
- профилактика и лечение остеопороза;
- низкое качество жизни, связанное с климактерием, включая артралгии и мышечные боли;
- несвоевременная и ранняя менопауза;
- овариоэктомия.

Современные режимы МГТ включают в себя несколько вариантов и зависят от периода менопаузы и наличия матки [9,39]:

- монотерапия эстрогенами или прогестогенами;
- комбинированная терапия (эстрогены с прогестогенами) в циклическом режиме в фазе менопаузального перехода и в перименопаузе;
- монофазная комбинированная терапия (эстрогены с прогестогенами в непрерывном режиме в постменопаузе).

Метод обследования	Комментарий
Обязательные для выявления возможных противопоказаний для МГТ	
УЗИ эндометрия В перименопаузе – на 5-7-й день менструального цикла, в постменопаузе – в любой день	При толщине эндометрия до 4 мм МГТ не противопоказана, до 8 мм в перименопаузе – прогестагены на 12-14-й день и контроль УЗИ на 5-й день менструальноподобной реакции. Толщина эндометрия >4 мм в постменопаузе, >8 мм в перименопаузе – пайпель-биопсия эндометрия; при обнаружении внутриматочной патологии – гистероскопия и диагностическое выскабливание/гистерорезектоскопия
Маммография (после 40 лет ежегодная в перименопаузе – на 5-10-й день менструального цикла, в постменопаузе – в любой день)	Генетическое обследование на мутацию генов BRCA в случае высокого семейного риска молочных желез и/или рака яичников для определения личного риска
ПАП-тест	
Липидограмма*	
Дополнительные (по показаниям) для подтверждения наличия показаний для МГТ	
Уровень ФСГ, эстрадиола, пролактина, антимюллерова гормона, ингибина В	Выявление дефицита эстрогенов в неясных случаях, например, после гистерэктомии, или для уточнения овариального резерва
Уровень тиреотропного гормона	Оценка функции щитовидной железы необходима по ряду причин: – симптомы тиреотоксикоза и гипотиреоза могут маскироваться под менопаузальные проявления; – заболевания щитовидной железы у лиц >50 лет и особенно >60 лет нередко протекают атипично; – нарушение функции щитовидной железы способствует различным метаболическим расстройствам, например, при тиреотоксикозе – ускорению резорбции кости, а при гипотиреозе – дислипидемии
Денситометрия Оценка риска переломов по FRAX	При наличии факторов риска и подозрении на остеопороз Для женщин в постменопаузе >40 лет
Дополнительные для выявления факторов риска и/или латентно протекающих заболеваний и нарушений	
Уровень глюкозы натощак в плазме венозной крови При наличии факторов риска сахарного диабета (СД) – оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ) уже при первом обращении	Скрининг на наличие диабета проводится: – всем женщинам >45 лет; – при повышении уровня АД; – при наличии висцерального ожирения; – при гипертриглицеридемии; – при отягощенной наследственности по СД 2-го типа; – при рождении ребенка весом >4 кг. При уровне глюкозы <6 ммоль/л – повторный тест через 2 года, 6-7 ммоль/л – обязательное проведение ОГТТ, >7 ммоль/л – повторить тест через несколько дней. Оценка уровня инсулина в крови, а также показателя (HOMA-IR) homeostasis model assessment of insulin resistance – гомеостатическая модельная оценка ИР) не нашла широкого применения в клинической практике вследствие значительной индивидуальной вариабельности результатов
Скрининг на наличие тромбофилических мутаций	Проводится только при неблагоприятном личном анамнезе или наличии объективно подтвержденного заболевания у родственников первой степени родства, что может свидетельствовать об имеющихся нарушениях гемостаза
Уровень онкомаркера СА-125	При наличии неблагоприятной наследственности по раку яичников – ежегодно

Таблица 1. Инструментальные и лабораторные исследования [15].

Примечание. МГТ – менопаузальная гормонотерапия.

* Ранее рекомендовали исследование липидограммы при высоком ИМТ и других факторах риска ССЗ (АГ, СД, курении), однако, согласно современным взглядам и принципам профилактической медицины, ее необходимо проводить всем женщинам; уровень общего холестерина необходим для подсчета общего сердечно-сосудистого риска.

Схема и препараты подбираются врачом индивидуально, с учетом возраста женщины, наличия или отсутствия матки, причины, по которой произведена операция, и сопутствующей патологии. Несмотря на то что средняя продолжительность монотерапии эстрогенами в перименопаузе составляет 7 лет, при хирургической менопаузе длительность лечения может быть различной, и прием гормонов желателен

продолжать до возраста естественной менопаузы [9,18]. Решение о продолжительности МГТ также принимается индивидуально с учетом цели терапии (уменьшение вазомоторных симптомов климактерия) и объективной оценки индивидуального баланса пользы и риска врачом и пациенткой.

МГТ у данного контингента больных включает в себя как монотерапию эстрогенами, так и сочетание с

прогестогенами, женщинам после овариоэктомии в сочетании с гистерэктомией показана системная монотерапия эстрогенами, однако если показанием к гистерэктомии являлся аденомиоз, то этим пациентам целесообразно назначать только комбинированную терапию эстроген-гестагенными препаратами.

Женщинам после овариоэктомии с сохраненной маткой для защиты эндометрия рекомендуется терапия комбинированными эстроген-гестагенными препаратами [19].

При проведении монотерапии эстрогенами используют препараты, содержащие 17 β -эстрадиол, эстрадиола валерат, эстриол в циклическом или непрерывном режиме, при введении пероральной (таблетки) парентеральной (гель, пластыри), вагинальный (таблетки, кремы, свечи, кольца).

Пероральный путь введения эстрогенов прост и удобен в применении, однако имеет свои «за» и «против» (недостатки: требуется повышенная доза, различная абсорбция, слабая абсорбция при болезнях и операциях на желудочно-кишечном тракте. Все таблетки содержат лактозу, нейтральный эффект при повышении триглицеридов, соотношения эстрадиола и эстрогена в сторону эстрогена; преимущества: простота употребления, большой клинический опыт применения, доступность, в одну таблетку могут быть добавлены пероральные гестагены, повышает ЛПВП, снижает ЛПНП и аполипопротеин [9].

В Российской Федерации зарегистрированы и применяются препараты эстрадиола и эстриола: в виде геля (Дивигель, Эстрогель), трансдермального пластыря (Климара), вагинального крема и свечей (Овестин), пероральных таблеток и драже (Овестин, Прогинова).

При выраженных вазомоторных симптомах климактерия после операций рекомендуется назначение эстриола по 2 мг, перорально 1 раз в сутки (максимально 8 мг) в течение 4 нед. [19]. После купирования симптомов доза постепенно снижается до 1-2 мг/сут. Как правило, женщинам с удаленной маткой можно назначать монотерапию эстрогенами без добавления прогестагенов в течение 5 лет и более.

Противопоказанием к назначению монотерапии эстриолом являются:

- выявленные или подозреваемые эстроген-зависимые опухоли (рак молочной железы, рак эндометрия);
- влагалищные кровотечения неясной этиологии;
- подтвержденная венозная тромбоэмболия (тромбоз глубоких вен, легочная тромбоэмболия) в течение последних двух лет;
- венозная тромбоэмболия в анамнезе или тромбоз, если не проводится терапия антикоагулянтами;
- сахарный диабет с ангиопатией;
- серповидно-клеточная анемия;
- нарушение мозгового кровообращения;
- беременность и лактация;

- повышенная чувствительность к активному и/или вспомогательным веществам препарата [19].

Относительные противопоказания для МГТ:

- миома матки, эндометриоз;
- мигрень;
- венозный тромбоз и эмболия (в анамнезе);
- семейная гипертриглицеридемия;
- желчнокаменная болезнь;
- эпилепсия;
- рак яичников (в анамнезе) [20].

Урогенитальные расстройства – основной показатель эстрогенного дефицита. На сегодняшний день наиболее распространенной и сложной в плане лечения является императивная (ургентная) форма недержания мочи, которая является частью синдрома, называемого гиперактивный мочевой пузырь (ГМП). Большинство женщин старше 45 лет указывают на то, что начало заболевания совпадает с наступлением менопаузы [28]. Причем распространенность ГМП-симптомокомплекса зависит от длительности постменопаузы и увеличивается с 15,5% при постменопаузе до 5 лет до 71,4% при длительности постменопаузы >20 лет [27]. Общность эмбрионального происхождения и наличие α - и β -эстрогеновых рецепторов во всех структурах урогенитального тракта: нижней трети мочеточников, мочевом пузыре, сосудистых сплетениях, уретелии, мышцах тазового дна, связочном аппарате малого таза при эстрогенном дефиците приводит к возникновению атрофических процессов, снижению эластичности коллагена [6].

Симптомы генитоуринарного менопаузального синдрома включают:

- сухость, зуд, жжение во влагалище;
- диспареунию;
- рецидивирующие выделения из влагалища;
- контактные кровянистые выделения;
- опущение стенок влагалища;
- сексуальные нарушения.

На фоне симптомов возникают расстройства мочеиспускания, которые включают в себя:

- поллакиурию (мочеиспускание >8 раз в сут.);
- ноктурию (более одного эпизода мочеиспускания за ночь);
- ургентные позывы к мочеиспусканию;
- стрессовое мочеиспускание (при смехе, кашле, физической нагрузке);
- рецидивирующие инфекции мочевых путей [25]. При этом у большинства пациенток нарушения акта мочеиспускания имеют различные сочетания.

Патофизиологические процессы, происходящие в мочевом тракте при эстроген-дефицитном состоянии, хорошо известны: существенные ослабления пролиферативной активности уротелия и вагинального эпителия, защелачивание вагинальной среды. Лактобацилл становится меньше, вместо них влагалище колонизируют микроорганизмы семейства

Enterobacteriaceae. Уменьшается объем сосудистой сети и транссудата, что служит основой для ишемических процессов в стенках влагалища: возрастает синтез воспалительных маркеров. Все это не только существенно снижает качество жизни, но и становится пусковым механизмом для новых проблем со здоровьем – на этой основе рецидивируют урогенитальные инфекции, страдание пациентки и значительное снижение качества ее жизни, а также риск необоснованной антибактериальной терапии заболеваний почек.

В решении вопроса о том, какие эстрогены, местного и системного действия, предпочтительны при урогенитальных расстройствах, долгое время не было однозначности, как и касательно гормональной поддержки. Тем не менее, крупномасштабные исследования, в которых сравнивали эффективность различных эстрогенов в коррекции урогенитальных расстройств, подтвердили безопасность и положительное влияние местных эстриолсодержащих средств на состояние мочевого тракта при гормонозависимых процессах.

В работе О. Багдади и соавт. (2009) показано, что местные формы эстрогенов в лечении урогенитальных расстройств более эффективны, чем системная МГТ [22]. При отсутствии противопоказаний местная терапия может быть дополнена физиотерапевтическим воздействием на ткани, что позволяет уменьшить болевой синдром, сократить продолжительность лечения и добиться раннего восстановления слизистой влагалища [3,14,17].

Системные препараты на основе эстрадиола или конъюгированных эстрогенов оказываются неэффективным или противопоказаны почти у половины женщин с урогенитальными расстройствами (уровень доказательства В²).

Препараты эстриола для местного применения имеют минимальную системную абсорбцию, а положительный эффект от лечения наступает очень быстро – через 2-3 недели. Длительные наблюдения (6-24 мес.) не выявили негативного влияния местных лекарственных форм эстрогенов на эндометрий [37]. Топические формы эстрогенов имеют терапевтическое действие за счет следующих механизмов:

- пролиферации вагинального и уретрального эпителия;
- увеличения количества лактобацилл и гликогена – закисления влагалищной среды, улучшения кровоснабжения и трофики нижних отделов урогенитального тракта, в т.ч. эпителия и мышечных элементов;
- повышения секреции уретральной слизи, а также стимуляции выработки иммуноглобулинов парауретральными железами – биологический защитный барьер на пути восходящей инфекции.

Преимущество эстриола перед другими эстрогенами в купировании симптомов урогенитальных расстройств обусловлены: во-первых, способностью

этого гормона связываться преимущественно с рецепторами нижнего отдела полового тракта и не вызывать пролиферации эндометрия, молекула эстриола в 100 раз менее активна по сравнению с молекулой эстрадиола, ввиду этого у женщин в постменопаузе эстриол при соблюдении терапевтической дозировки не вызывает менструально подобную реакцию и при его назначении необходимости в добавлении прогестинов нет; во-вторых, для активизации пролиферативных процессов эпителия влагалища и шейки матки, нормализации микрофлоры влагалища, повышения тонуса сосудов мышц, улучшения кровоснабжения нижних отделов половых путей и повышения резистентности влагалища и шейки матки к инфекциям вполне достаточно использовать местные формы эстриола [22].

Следует отметить, что лечение локальными формами эстриола – кремом и свечами Овестин – должно быть длительным и непрерывным. Поскольку многие женщины ошибочно ограничиваются курсом 2-3 месяца, после чего симптомы возобновляются, необходимо ориентировать пациенток на длительный курс лечения на этапе консультирования и назначения эстриола. Непрерывная поддерживающая местная терапия Овестином позволяет в 12 раз снизить частоту рецидивов ИМП, улучшить тонус и кровоснабжение мышц и связок тазового дна, сохранить толщину и увлажненность эпителия слизистой влагалища, уретрит [36].

На фоне выраженной эстрогении у женщин возникает ГУМС, представляющий собой комплекс симптомов со стороны нижних отделов мочевого тракта, частота и степень выраженности которых нарастает с возрастом женщины [21,23,26,31,35,38,40]. Основными проявлениями ГУМС служат симптомы атрофического цистит и атрофического вагинита: сухость слизистой оболочки влагалища, диспареуния, поллакиурия, никтурия, недержание и неддержание мочи. Патогенез синдрома обусловлен снижением уровня эстрогенов и замедлением пролиферативных процессов в слизистой оболочке влагалища, следствием чего становятся:

- практически полное исчезновение гликогена и элиминация лактобактерий [26,31,32,35];
- возрастание опасности инфекционных заболеваний влагалища и восходящий уроинфекции;
- ишемизация влагалища вследствие уменьшения диаметра артерий, снижения количества мелких сосудов, истончения их стенок, что обуславливает сухость и диспареунию.

Снижение ишемических и атрофических процессов в слизистой оболочке влагалища по мере увеличения длительности гипозэстрогении приводит к снижению транссудации и усугублению симптомов атрофического вагинита [23,32]. Критериями тяжести ГУМС служат симптомы недержания мочи.

Для лечения ГУМС показано применение как системных МГТ, так и комбинации МГТ с локальной гормональной терапией. Лечебный эффект систем-

ного МГТ и местного применения эстриол-содержащих средств напрямую зависит от времени начала лечения – чем раньше оно начато, тем более выраженным будет достигнутый результат.

Несмотря на высокую эффективность гормональной терапии, существует контингент женщин, которым ограничено длительное проведение этой терапии, особенно в постменопаузе. Наличие противопоказаний к применению гормональных препаратов, а также нежелание самой женщины использовать эти препараты диктуют применение негормональных альтернативных методов терапии, к которым относят: правильное питание, занятия спортом, полноценный отдых, прием витаминов и фитопрепаратов.

Нестероидные препараты растительного происхождения – фитоэстрогены – относятся к классу полифенольных соединений и обладают эстрогеноподобным влиянием на организм человека. К основным группам фитоэстрогенов относятся изофлавоны, куместаны, лигнаны и флавоноиды, в высоких концентрациях присутствующие в соевых бобах, цельных зернах пшеницы, семенах, ягодах и косточках некоторых

плодов. Среди различных групп препаратов, применяемых для терапии ВМС, особый интерес представляют антидепрессанты. Так, исследования клинической эффективности ряда антидепрессантов показали снижение ВМС, в частности приливов у 60% женщин в постменопаузе [11].

Двойное плацебо-контролируемое исследование, проведенное у женщин с естественной и искусственной менопаузой и вазомоторными симптомами различной частоты и интенсивности, доказало высокую эффективность негормональной терапии препаратом β-аланин [7], ВМС купировались в 84% случаях. Бета-аланин также может быть рекомендован женщинам, которым противопоказано применение гормональных препаратов, в т.ч. женщинам после онкологических операций и химиотерапии.

Таким образом, своевременное назначение женщинам МГТ после оперативных вмешательств в перименопаузе по поводу различных менопаузальных симптомов может обеспечить повышение качества жизни, связанное со здоровьем, и повысить общее благополучие.

Литература:

- 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.
- Гинекологическая эндокринология (под ред. В.Н. Серова, В.Н. Прилепской, Г.В. Овсянниковой). М. 2015.
- Зиганшин А.М., Фаткуллина И.Б. Эффективность вибромагнитного воздействия в лечении ран промежности у женщин, перенесших роды через естественные родовые пути. Лечение и профилактика. 2016; 2 (18): 5-10.
- Медицина климактерия (под ред. В.П. Сметник). Ярославль. 2006; 848 с.
- Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщины зрелого возраста. Введение женщин в перименопаузе и постменопаузе. Клинические рекомендации. М. 2014; 57 с.
- Кулавский В.А., Зиганшин А.М. Влияние неблагоприятных факторов образа жизни на развитие несостоятельности мышц тазового дна и пролапса тазовых органов. Российский вестник акушера-гинеколога. 2009; 4 (9): 36-40.
- Лихачев А.В., Галаянская Е.Г., Шевлягина Л.С., Полянская И.Б. Терапия эстроген-дефицитных состояний в климактерическом периоде. Акушерство, гинекология, репродукция. 2008; 1: 4-6.
- Набер К.Г., Бишоп М.С., Бйерклунд-Йохансен Т.Е. Рекомендации по ведению больных с инфекциями почек, мочевых путей и мужских половых органов –EAU. Смоленск. 2008; 224 с.
- Невмержицкая И.Ю., Хамошина М.Б., Плаксина Н.Д., Погасов А.Г. Факторы риска и прогноз формирования остеопенического синдрома у женщин в перименопаузе. Печ. Вестник РУДН. 2009; 5: 101-107.
- Овсянникова О.В., Куликов И.А. Принципы назначения монотерапии эстрогенами. Медицинский совет. 2015; 9: 66-70.
- Овсянникова Т.В., Макаров И.О., Куликов И.А. Клиническая эффективность негормональных методов терапии у женщин в перименопаузе. Акушерство, гинекология, репродукция. 2013; 3: 26-29.
- Пан Ги Мун. Послание по случаю Международного дня пожилых людей. URL: <http://www.un.org/ru/sg/messages/2016/olderpersonsday.shtml>. Дата обращения: 28.09.2016.
- Плаксина Н.Д., Симоновская Х.Ю. Возможности негормональной коррекции вазомоторных пароксизмов в постменопаузе. Status Praesens. 2014; 2(19): 60-65.
- Пономаренко Г.Н. Физиотерапия: национальное руководство. М. 2009; 864 с.
- Практические рекомендации. Ведение женщин в перименопаузе. Под ред. В.П. Сметник. М. 2010; 221 с.
- Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Мельникова Г.Г. Современный подход к терапии и профилактике метаболических нарушений, связанных с хирургической менопаузой. Доктор. Ру. 2009; 6 (50): 21-27.
- Салов И.А., Хашаева Т.Х., Дуганова М.О. и др. Вибромагнитный массаж и ионофорез в терапии хронического цистита у женщин в постменопаузе. Акушерство и гинекология. 2010; 6: 65-68.
- Сметник В.П., Ильина Л.М. Роль половых гормонов в развитии метаболических расстройств у женщин в перименопаузе и ранней постменопаузе. Климактерий. 2009; 1: 8-13.
- Хамошина М.Б., Мельникова Г.Г., Невмержицкая И.Ю. Правила «противопожарной безопасности» (Менопаузальный метаболический синдром в практике акушера-гинеколога). Status Praesens. 2009; 1 (2): 63-71.
- Юренева С.Р., Дубровина А.В. Климактерический синдром. Medica mente. 2015; 1: 26-34.
- Assessment and management of cardiovascular risks in women. URL: <http://www.imsociety.org/downloads/assessment-and-management-of-cardiovascular-risks-in-women/english.pdf>. Дата обращения: 28.09.2016.
- Al-Boghdadi O., Ewies A.A. Topical estrogen therapy in the management of postmenopausal vaginal atrophy: an up-to-date overview. Climacteric. 2009; 12 (2): 91-105.
- Buhling K.J., Daniels B.V., Studnitz F.S. et al. The use complementary and alternative medicine by women transitioning through menopause in Germany: results of a survey of women aged 45-60 years. Complement Ther. Med. 2014; 22 (1): 94-98.
- Ceylan B., Ozerdogan N. Menopausal symptoms and quality of life in Turkish women in the climacteric period. Climacteric. 2014; 1-18.
- Calleja-Aguis J., Brincat M.P., Urogenital atrophy. Climacteric. 2009; 12 (4): 275-285.
- Chlebowski R.T., Anderson G.L., Menopausal hormone therapy and cancer: Changing clinical observations of target site specificity. Steroids. 2014; 14: 125-131.
- Cody J.D., Richardson K., Moehrer B., Hextall A., Glazener C.M. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal

- women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 7 (4).
28. Cornu J.N., Merlet B., Cussenot O., Cancel-Tassin G., Amarengo G., Haab F. Genetic susceptibility to urinary incontinence: implication of polymorphisms of androgen and oestrogen pathways. *World J Urol.* 2011; 29 (2): 239-242.
 29. G.K.P., Arounassalame B The quality of life during and after menopause among rural women. *J. Clin. Diagn. Res.* 2013; 7 (1): 135-139.
 30. Herber-Gast G.-C.M., Mishra G.D. Early severe vasomotor menopausal symptoms are associated with diabetes. *Menopause.* 2014; 21 (8): 167-172.
 31. Moreira A.C., Silva A.M., Santos M.S., Sardao V.A. Phytoestrogens as alternative hormone replacement therapy in menopause: What is real, what is unknown. *J. Steroid Biochem Mol. Biol.* 2014; 28 (143): 61-71.
 32. Mujeeb F., Bajpai P., Pathak N. Phytochemical Evaluation, Antimicrobial Activity, and Determination of Bioactive Components from Leaves of Aegle marmelos. *Biomed Res Int.* 2014; 29 (144): 45-49.
 33. Nisar N., Sohoo N.A. Frequency of menopausal symptoms and impact on the quality of life of women: a hospital based survey. *J. Pac Med. Assoc.* 2009; 59 (11): 752-756.
 34. Ohmichi M., Tasaka K. et al. Molecular mechanism of action of Selective Estrogen Receptor Modulator in target tissues. *J. Endocr.* 2005; 52 (2): 161-167.
 35. Pitkin J. Alternative and complementary therapies for the menopause. *Menopause Int.* 2012; 18 (1): 20-27.
 36. Raz R., Stamm W. E. A controlled trial of intravaginal estradiol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *New Engl. J. Med.* 1993; 329: 753-6.
 37. Santen R.J. et al. Endocrine Society. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95 (71): 346-352.
 38. Sood R., Faubion S.S., Kuhle C.L. et al. Prescribing menopausal hormone therapy: an evidence-based approach. *Int. J. Womens Health.* 2014; 6: 47-57.
 39. Tsai S.A., Stefanick M.L., Stafford R.S. Trends in menopausal hormone therapy use of US office based physicians, 2000-2009. *Menopause.* 2011; 8: 385-392.
 40. Villiers T.J., Gass M.L.S., Haines C.J. Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Climacteric.* 2013; 16: 203-204.
- ## References:
1. Blinov D.V., Zimovina U.V., Sandakova E.A., Ushakova T.I. Magnesium deficiency of patients with hormone dependent diseases: pharmacoepidemiological profile and life quality assessment. *PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoconomics and pharmacoepidemiology.* 2015;8(2): 16-24. (In Russ.) DOI:10.17749/2070-4909.2015.8.2.016-024
 2. Gynecological Endocrinology (ed. V. Serov V.N. Prilepskaya, G.V. Ovsyannikova) [*Ginekologicheskaya endokrinologiya (pod red. V.N. Serova, V.N. Prilepskoi, G.V. Ovsyannikovoi) (in Russian)*]. Moscow. 2015.
 3. Ziganshin A.M., Fatkullina I.B. *Lechenie i profilaktika.* 2016; 2 (18): 5-10.
 4. Menopause medicine (ed. Smetnik V.P.) [*Meditsina klimakteriya (pod red. V.P. Smetnik) (in Russian)*]. Yaroslavl'. 2006; 848 s.
 5. Menopausal hormone therapy and maintaining the health of a woman of mature age. The introduction of women in perimenopausal and postmenopausal women. Clinical guidelines. [*Menopauzal'naya gormonoterapiya i sokhranenie zdorov'ya zhenshchiny zrelogo vozrasta. Vvedenie zhenshchin v peri- i postmenopauze. Klinicheskie rekomendatsii (in Russian)*]. Moscow. 2014; 57 s.
 6. Kulavskii V.A., Ziganshin A.M. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa.* 2009; 4 (9): 36-40.
 7. Likhachev A.V., Galyanskaya E.G., Shevlyagina L.S., Polyanskaya I.B. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2008; 1: 4-6.
 8. Naber K.G., Bishop M.S., Bierklund-Iokhansen T.E. Recommendations for the management of patients with kidney infections, urinary tract and the male reproductive organs – EAU [*Rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh s infektsiyami pochek, mochevykh putei i muzhskikh polovyykh organov – EAU (in Russian)*]. Smolensk. 2008; 224 c.
 9. Nevmerzhtskaya I.Yu., Khamoshina M.B., Plaksina N.D., Pogasov A.G. Pech. *Vestnik RUDN.* 2009; 5: 101-107.
 10. Ovsyannikova O.V., Kulikov I.A. *Meditsinskii sovet.* 2015; 9: 66-70.
 11. Ovsyannikova T.V., Makarov I.O., Kulikov I.A. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2013; 3: 26-29.
 12. Pan Gi Mun. Message on the International Day of Older Persons [*Poslanie po sluchayu Mezhdunarodnogo dnya pozhylykh lyudei (in Russian)*]. URL: <http://www.un.org/ru/sg/messages/2013/olderpersobsday.shtml>. Accessed: 28.09.2016.
 13. Plaksina N.D., Simonovskaya Kh.Yu. *Status Praesens.* 2014; 2(19): 60-65.
 14. Ponomarenko G.N. Physiotherapy: national leadership [*Fizioterapiya: natsional'noe rukovodstvo (in Russian)*]. Moscow. 2009; 864 s.
 15. Practical recommendations. Keeping women in the peri- and post-menopausal. Ed. V.P. Smetnik [*Prakticheskie rekomendatsii. Vedenie zhenshchin v peri- i v postmenopauze. Pod red. V.P. Smetnik (in Russian)*]. Moscow. 2010; 221 s.
 16. Radzinskii V.E., Khamoshina M.B., Mel'nikova G.G. *Doktor. Ru.* 2009; 6 (50): 21-27.
 17. Salov I.A., Khashaeva T.Kh., Duganova M.O. i dr. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2010; 6: 65-68.
 18. Smetnik V.P., Il'ina L.M. *Klimakterii.* 2009; 1: 8-13.
 19. Khamoshina M.B., Mel'nikova G.G., Nevmerzhtskaya I.Yu. *Status Praesens.* 2009; 1 (2): 63-71.
 20. Yureneva S.R., Dubrovina A.V. *Medica mente.* 2015; 1: 26-34.
 21. Assessment and management of cardiovascular risks in women. URL: <http://www.imsociety.org/downloads/assessment-and-management-of-cardiovascular-risks-in-women/english.pdf>. Accessed: 28.09.2016.
 22. Al.-Boghdadi O., Ewies A.A. Topical estrogen therapy in the management of postmenopausal vaginal atrophy: an up-to-date overview. *Climacteric.* 2009; 12 (2): 91-105.
 23. Buhling K.J., Daniels B.V., Studnitz F.S. et al. The use complementary and alternative medicine by women transitioning through menopause in Germany: results of a survey of women aged 45-60 years. *Complement Ther. Med.* 2014; 22 (1): 94-98.
 24. Ceylan B., Ozerdogan N. Menopausal symptoms and quality of life in Turkish women in the climacteric period. *Climacteric.* 2014; 1-18.
 25. Calleia-Agius J., Brincat M.P., Urogenital atrophy. *Climacteric.* 2009; 12 (4): 275-285.
 26. Chlebowskii R.T., Anderson G.L., Menopausal hormone therapy and cancer: Changing clinical observations of target site specificity. *Steroids.* 2014; 14: 125-131.
 27. Cody J.D., Richardson K., Moehrer B., Hextall A., Glazener C.M. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 7 (4).
 28. Cornu J.N., Merlet B., Cussenot O., Cancel-Tassin G., Amarengo G., Haab F. Genetic susceptibility to urinary incontinence: implication of polymorphisms of androgen and oestrogen pathways. *World J Urol.* 2011; 29 (2): 239-242.
 29. G.K.P., Arounassalame B The quality of life during and after menopause among rural women. *J. Clin. Diagn. Res.* 2013; 7 (1): 135-139.
 30. Herber-Gast G.-C.M., Mishra G.D. Early severe vasomotor menopausal symptoms are associated with diabetes. *Menopause.* 2014; 21 (8): 167-172.
 31. Moreira A.C., Silva A.M., Santos M.S., Sardao V.A. Phytoestrogens as alternative hormone replacement therapy in menopause: What is real, what is unknown. *J. Steroid Biochem Mol. Biol.* 2014; 28 (143): 61-71.
 32. Mujeeb F., Bajpai P., Pathak N. Phytochemical Evaluation, Antimicrobial Activity, and Determination of Bioactive Components from Leaves of Aegle marmelos. *Biomed Res Int.* 2014; 29 (144): 45-49.
 33. Nisar N., Sohoo N.A. Frequency of menopausal symptoms and impact on the quality of life of women: a hospital based survey. *J. Pac Med. Assoc.* 2009; 59 (11): 752-756.
 34. Ohmichi M., Tasaka K. et al. Molecular mechanism of action of Selective Estrogen Receptor Modulator in target tissues. *J. Endocr.* 2005; 52 (2): 161-167.

35. Pitkin J. Alternative and complementary therapies for the menopause. *Menopause Int.* 2012; 18 (1): 20-27.
36. Raz R., Stamm W. E. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *New Engl. J. Med.* 1993; 329: 753-6.
37. Santen R.J. et al. Endocrine Society. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95 (71): 346-352.
38. Sood R., Faubion S.S., Kuhle C.L. et al. Prescribing menopausal hormone therapy: an evidence-based approach. *Int. J. Womens Health.* 2014; 6: 47-57.
39. Tsai S.A., Stefanick M.L., Stafford R.S. Trends in menopausal hormone therapy use of US office based physicians, 2000-2009. *Menopause.* 2011; 8: 385-392.
40. Villiers T.J., Gass M.L.S., Haines C.J. Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Climacteric.* 2013; 16: 203-204.

Сведения об авторах:

Кулавский Василий Агеевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ИДПО Башкирского государственного медицинского университета. Адрес: ул. Ленина, д. 3, Уфа, Россия, 450008.

Кулавский Евгений Васильевич – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ИДПО Башкирского государственного медицинского университета. Адрес: ул. Ленина, д. 3, Уфа, Россия, 450008.

Зиганшин Айдар Миндиярович – к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии ИДПО Башкирского государственного медицинского университета. Адрес: ул. Ленина, д. 3, Уфа, Россия, 450008. E-mail: Zigaidar@yandex.ru.

About the authors:

Kulavskii Vasilii Ageevich – MD, Professor, head of Department of obstetrics and gynecology, Institute of additional professional education of the Bashkir state medical University. Address: ul. Lenina, 3, Ufa, 450008, Russia.

Kulavskii Evgenii Vasil'evich – PhD, associate professor of Department of obstetrics and gynecology, Institute of additional professional education of the Bashkir state medical University. Address: ul. Lenina, 3, Ufa, 450008, Russia.

Ziganshin Aidar Mindiyarovich – PhD, assistant of Department of obstetrics and gynecology, Institute of additional professional education of the Bashkir state medical University. Address: ul. Lenina, 3, Ufa, 450008, Russia. E-mail: Zigaidar@yandex.ru

Овестин
Эстриол
**ПРИВЫЧКА БЫТЬ
ЗДОРОВОЙ!**

НЕДЕРЖАНИЕ **ЖЖЕНИЕ** **СУХОСТЬ**

**ОТПУСКАЕТСЯ
БЕЗ РЕЦЕПТА**

СВЕЧИ **КРЕМ**

Помогает справиться с локальными симптомами климакса

1 упаковка = 4 месяца поддерживающей терапии 2 раза в неделю

- В период климакса до **80%** женщин испытывают: недержание при смехе и кашле; сухость и болезненность в интимной зоне.¹
- По словам **70%** женщин, их лечащий врач «редко или никогда» задает вопросы о наличии локальных симптомов климакса.²
- Лишь **25%** женщин действительно обращаются к специалисту с такой деликатной проблемой.²

1. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society (Menopause; 2013; 20(9):888-902). 2. Sturdee DW, Panay N. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. Climacteric; 2010; Early online. DOI: 10.3109/13697137.2010.522875
ООО «АспенХэлс», 123317, г. Москва, Пресненская наб., д. 6, стр. 2, Бизнес-Центр «Империум Тауэр», 31 этаж | www.овестин.рф, aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk
Инструкция по медицинскому применению Овестин® крем П N013327/02 от 04.12.2014 и Овестин® свечи П N013327/01 от 04.12.2014 | RU-EST-0716-0047

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ И РАННИЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ПОТЕРИ

Кривонос М.И.¹, Зайнулина М.С.^{2,3}, Сельков С.А.¹

¹ ФГБНУ «НИИ акушерства гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России

³ Санкт-Петербургское учреждение здравоохранения «Родильный дом №6 им. проф. В.Ф. Снегирева»

Резюме

Антифосфолипидные антитела (АФА) многосторонне влияют на процессы формирования и развития трофобласта с момента установления маточно-плацентарного кровотока, когда начинается активный контакт с плазмой матери, содержащей циркулирующие АФА. Открытым и широко обсуждаемым остается вопрос о влиянии АФА на развитие более ранних репродуктивных потерь, то есть на этапе имплантации и инвазии эмбриона, что клинически может проявляться бесплодием неясной этиологии, многократными неудачами экстракорпорального оплодотворения или доклиническими потерями беременности (биохимическими беременностями). Возможными патогенетическими вариантами может быть нарушение процессов ангиогенеза в эндометрии под действием антифосфолипидных антител, повышение активности НК-клеток, усиление протромботических механизмов и десинхронизация процессов фибринолиза и фибринообразования, а также негативное влияние АФА на развитие эмбриона.

Ключевые слова

Антифосфолипидные антитела, антифосфолипидный синдром, имплантация, неудачи ЭКО, ранние репродуктивные потери, бесплодие неясной этиологии.

Статья поступила: 28.10.2016 г.; в доработанном виде: 29.11.2016 г.; принята к печати: 23.12.2016 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

Кривонос М.И., Зайнулина М.С., Сельков С.А. Антифосфолипидный синдром и ранние репродуктивные потери. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 4: 114-122.

ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AND EARLY REPRODUCTIVE FAILURE

Krivosnos M.I.¹, Zainulina M.S.^{2,3}, Selkov S.A.¹

¹ Institute of Obstetrics Gynecology and Reproductive named after D.O. Ott, St. Petersburg

² The first St. Petersburg State Medical University named after Academician Pavlov

³ St. Petersburg health care institution "Maternity Hospital №6 them. prof. VF Snegirev"

Summary

Antiphospholipid antibodies by disrupting trophoblast invasion and endometrial angiogenesis might contribute to a defective placentation and, in turn, affect the successful beginning of pregnancy. It is well known and proven that these processes begin with the founding of the utero-placental blood flow. Given the ability of aPLs to affect implantation and placentation, authors have recently suggested the possibility that aPLs may be responsible also for recurrent implantation failure, early pregnancy loss and unexplained sterility. Possible pathogenic mechanisms: the ability of aPLs to exert a direct negative effect on uterine endothelium and preimplantation embryos, increased activity of NK-cells, increased prothrombotic mechanisms and disruption of the processes of fibrinolysis and fibrin formation.

Key words

Antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome, implantation, in vitro fertilization failure, early reproductive failure, unexplained infertility.

Received: 28.10.2016; **in the revised form:** 29.11.2016; **accepted:** 23.12.2016.

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

Krivos M.I., Zainulina M.S., Selkov S.A. Antiphospholipid syndrome and early reproductive failure. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2016; 4: 114-122 (in Russian).

Corresponding author

Address: Mendeleevskaja linija, 3, Sankt-Peterburg, Russia, 199034.

E-mail: mmirashvili@yandex.ru (Il'ina A.Ya.).

Введение

Антифосфолипидный синдром (АФС) – это аутоиммунное заболевание, характеризующееся развитием сосудистых тромбозов (артериальных и венозных) и/или акушерской патологии при наличии постоянно циркулирующих антифосфолипидных антител (антител к кардиолипину (аКА), волчаночного антикоагулянта (ВА) и антител к β 2гликопротеину-1 (а β 2ГП)), определенных у пациента два и более раз с интервалом не менее 12 нед. [47]. По данным крупного систематического обзора, АФС является причиной тромбозов у 10% пациентов с тромбозом глубоких вен голени, у 11% пациентов с инфарктом миокарда и 14% пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения [17]. АФС также является одной из основных причин тромбозов в акушерско-гинекологической практике [1]. Однако наиболее частым клиническим проявлением АФС служит акушерская патология: привычное невынашивание беременности (три и более необъяснимых последовательных прерываний беременности в сроках до 10 нед. с исключением хромосомной патологии, анатомических и гормональных причин), необъяснимая внутриутробная гибель морфологически нормального плода в сроках 10 нед. и более, преждевременные роды до 34 нед. беременности, протекающей с тяжелой преэклампсией и плацентарной недостаточностью [47].

Антифосфолипидный синдром вносит существенный вклад в развитие осложнений беременности. По данным европейского мультицентрового проспективного исследования Euro-Phospholipid Project, включившего 1000 женщин с АФС, беременность при АФС осложняется преэклампсией у 2-8% женщин [19,20], плацентарной недостаточностью – у 11%, преждевременными родами – у 28%, внутриутробной гибелью плода – у 7% женщин [19]. При сочетании АФС с системной красной волчанкой риски акушерских

осложнений многократно возрастают. По данным Branch и Khamashta, риск преэклампсии при этом составляет от 32 до 50%, а преждевременных родов – от 32 до 65% [14]. Но наиболее часто АФС выявляется при невынашивании беременности. По разным данным, АФС является причиной привычного невынашивания у 7-25% женщин [14,19,32].

Антифосфолипидные антитела представляют собой семейство гетерогенных ауто- и аллоиммунных иммуноглобулинов: IgG, IgM и IgA, направленных против фосфолипидов (ФЛ), находящихся в плазматической мембране клеток. Долгое время считалось, что АФА направлены против отрицательно заряженных (анионных) фосфолипидов, расположенных на внутренней поверхности плазматической мембраны, однако обнаружены АФА к нейтральному фосфолипиду – фосфотидилэтаноламину, расположенному на наружной поверхности. Тем не менее, одна из основных ролей в реализации патологического аутоиммунитета при АФС отводится фосфатидилсерину (ФС) – анионному фосфолипиду, расположенному на внутренней поверхности цитоплазматической мембраны и поэтому защищенному от взаимодействия с плазмой, содержащей АФА [1].

С использованием моноклональных антител к фосфолипидам было показано, что трофобласт при дифференцировке и инвазии в экстрацеллюлярный матрикс также экспонирует ФС. Так как слияние клеток и рост синцития продолжается почти всю беременность, то клетки трофобласта, возможно, являются единственными клетками в организме человека, столь длительно экспонирующими на своей поверхности отрицательно заряженные ФЛ [1]. Таким образом, беременность является уязвимым состоянием для реализации патологического аутоиммунного ответа при АФС.

Патогенез практически всех клинических проявлений АФС, включая акушерские осложнения, универсален и осуществляется через нарушение микроциркуляции, гемостаза и патологию сосудистой стенки [1]. Антифосфолипидные антитела способны опосредованно повреждать мембрану эндотелия, нарушая баланс в звене естественных антикоагулянтов и ингибиторов свертывания, и провоцировать гиперкоагуляцию [3].

Антифосфолипидные антитела (АФА) самостоятельно или при образовании комплексов с другими белками плазмы (так называемыми кофакторами – β 2-гликопротеин 1 (β 2-GP1), аннексин V, протромбин) оказывают опосредованное повреждающее действие на клетки. Непосредственное повреждение клетки происходит в результате иммунного цитолиза, возникающего при образовании комплекса «антиген – антитело» на поверхности клетки, что является проявлением гиперчувствительности II типа. Иммунный цитолиз может быть комплемент-зависимым, когда непосредственное повреждение клетки реализуется через активацию системы комплемента или FcR-зависимым, осуществляемым фагоцитами (в основном макрофагами) и естественными киллерами [5]. Таким образом, действие АФА является иммуноопосредованным.

Причиной развития акушерских осложнений при АФС длительное время считалось непосредственное образование тромбов в материнско-плацентарном кровотоке, однако тромбообразованием невозможно объяснить все гистопатологические процессы, обнаруживаемые в плацентах женщин с АФС [64]. Серия экспериментальных работ, выполненных *in vivo* на мышах после введения им АФА, а также *in vitro*, открыла новые патогенетические механизмы развития патологии плацентации. На культуре клеток эндометрия человека, прокультивированном с поликлональными β 2-гликопротеинзависимыми IgG антифосфолипидными антителами, выделенными из крови пациенток с АФС, было обнаружено, что АФА ингибируют процессы ангиогенеза в эндометрии благодаря снижению выработки сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF [26]. В экспериментах с использованием культуры клеток трофобласта, полученного из ткани плацент женщин с физиологической беременностью, прокультивированного с поликлональными IgG антифосфолипидными антителами, полученными от женщин с АФС, было обнаружено ингибирование дифференцировки синцитиотрофобласта, а также снижение выработки хорионического гонадотропина человека [1,27]. На культуре клеток цитотрофобласта после добавления IgG АФА, полученных от пациентов с АФС, была доказана способность АФА влиять на экспрессию трофобластом адгезионных молекул – интегринов и кадгеринов, обеспечивающих процессы адгезии и инвазии трофобласта. Было обнаружено, что АФА подавляют экспрессию альфа 1 интегрин и VE-кадгерина и активируют экспрессию альфа 5 интегрин и E-кадгерина [25]. Вышеперечисленные повреждающие механизмы приводят к дефекту имплантации и снижению глубины

децидуальной инвазии трофобласта, а также к нарушению ангиогенеза в эндометрии [30], что клинически проявляется невынашиванием беременности, а в случае прогрессирования беременности является причиной развития поздних акушерских осложнений [1].

Еще одним патогенетическим механизмом в развитии акушерской патологии является воспаление [53,59]. В крупном систематическом обзоре по изучению гистопатологии плацент женщин с АФС среди 44 признаков, описываемых патологоанатомами, было выявлено 6 общих достоверных признаков, включая воспалительные изменения, обнаруженных в плацентах 580 АФА-положительных женщин: плацентарные инфаркты, нарушение ремоделирования спиральных артерий, децидуальное воспаление, увеличение числа синцитиальных почек, уменьшение васкулосинцитиальных мембран и отложение продуктов активации системы комплемента C4d [64].

Решающую роль в развитии воспаления ученые отдают системе комплемента [7,31,1]. Система комплемента объединяет два патогенетических механизма развития клинических проявлений АФА: акушерской патологии и тромботических осложнений.

Под действием АФА в плацентарном кровотоке происходит активация системы комплемента. Продукты активации комплемента, компонент C3, C5a и мембраноатакующий комплекс являются мощными медиаторами активации тромбоцитов и эндотелиальных клеток [31]. Компонент комплемента C5a при взаимодействии с рецептором C5aR способствует привлечению моноцитов, нейтрофилов, тучных клеток, из которых высвобождается большое количество медиаторов воспаления, включая хемокины, цитокины, протеолитические ферменты, свободные радикалы. Образование связи C5a-C5aR также стимулирует выработку нейтрофилами тканевого фактора, что является одним из главных патогенетических механизмов развития АФА-индуцированных тромбозов [31]. Протеиназы, секретируемые клетками воспаления, непосредственно расщепляют C5 и способствуют дальнейшей активации комплемента. В результате этих процессов происходит активация процессов воспаления, коагуляции и развитие тканевых повреждений плаценты и плода [1,31].

Инактивация системы комплемента в сыворотках женщин с АФС достоверно снижает их цитотоксический эффект в отношении эндотелиальных клеток по сравнению с сыворотками крови женщин с АФС с неинактивированным комплементом, что продемонстрировано на экспериментальной модели эндотелия линии EA.Hy926 [4]. Мыши с дефицитом компонентов комплемента C3, C5, C6 или рецепторов к C5a резистентны к АФА-индуцированной тромбофилии и активации эндотелия [50].

Роль системы комплемента в развитии акушерской патологии многократно подтверждена на экспериментальных моделях [35,40,54]. В опытах на мышах было показано, что пассивный перенос человеческих АФА вызывает активацию комплемента, тогда как при

ингибировании системы комплемента удается предотвратить потери плода и внутриутробную задержку развития [35].

Кроме того, у пациенток с АФА с наличием и при отсутствии клинических проявлений обнаружено повышение содержания в сыворотке крови компонентов C3a и Bb [48,24]. Но повышение C3a не коррелировано с развитием тромбозов [24].

В связи с важной ролью системы комплемента в патогенезе осложнений АФС в клинической практике у пациентов, рефрактерных к стандартной терапии АФС, стали успешно применять анти-C5a моноклональные антитела [10,44,62]. Успехи терапии данными препаратами способствовали разработке новых препаратов, влияющих на систему комплемента, например, антагониста C5aR, находящегося сейчас на этапе доклинических испытаний. Высокая эффективность препаратов, ингибирующих функцию C5a у пациентов с АФС, подтверждает ключевую роль системы комплемента в патогенезе развития клинических проявлений у пациентов с АФС.

Еще одним возможным патогенетическим механизмом в развитии репродуктивных потерь при АФС можно назвать гипотезу разрушения «аннексинного щита» на поверхности клеток трофобласта. В процессе дифференцировки трофобласта одновременно с экстернализацией фосфолипидов происходит выработка естественного антикоагулянта аннексина V. Он покрывает фосфолипиды по типу ковра, оказывая местный антикоагулянтный эффект, что препятствует тромбообразованию во время беременности. АФА в присутствии $\beta 2$ гликопротеина-1 нарушают локальную антикоагулянтную активность аннексина V, вытесняя его с поверхности трофобласта, в результате чего анионные фосфолипиды начинают свободно контактировать с плазмой крови, что, в свою очередь, приводит к запуску коагуляционного каскада [1].

Несмотря на то, что не все патогенетические механизмы достаточно изучены и исследования в этой области активно продолжаются, доказано и не вызывает сомнений ученых то, что антифосфолипидные антитела многосторонне влияют на процессы формирования и развития трофобласта с момента установления маточно-плацентарного кровотока, то есть 21 дня с момента овуляции, когда начинается активный контакт с плазмой матери, содержащей циркулирующие АФА. Открытым и широко обсуждаемым остается вопрос о влиянии АФА на развитие более ранних репродуктивных потерь, то есть на этапе имплантации и инвазии эмбриона.

Привлечению внимания исследователей к этой проблеме способствовало широкое распространение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и появление новой группы пациенток с необъяснимыми многократными неудачами имплантации при применении различных методов ВРТ. Ученые начали выдвигать теории о схожести механизмов неудач имплантации и раннего прерывания беременности (биохимических

беременностях) с привычным невынашиванием беременности, связывая это с наличием антифосфолипидных антител [22]. Кроме того, в последнее десятилетие XX в. был выполнен ряд лабораторных экспериментов на мышах, открывающих возможные патогенетические механизмы влияния АФА на имплантацию и инвазию эмбриона.

На экспериментальных моделях с помощью введения мышам моноклональных антифосфолипидных антител было доказано негативное влияние АФА как на эмбриона [61,42], так и на эндометрий [63]. Stoecker и соавт. сообщили, что введение мышам моноклональных антител к кардиолипину приводит к сбою имплантации эмбриона в результате связывания АФА с клетками трофобласта [61]. Kaider и др. продемонстрировали задержку развития или гибель эмбрионов мышей, прокультивированных с антифосфолипидными антителами IgG, по сравнению с эмбрионами, прокультивированными с контрольными Ig [42]. Tartakovsky и соавт. сообщили, что эмбрионы, полученные от мышей после введения им моноклональных IgG АФА, теряют способность к имплантации после их удаления из среды с антифосфолипидными антителами и помещения в нормальную матку мышей, которым не вводили АФА [63]. Кроме того, в исследовании Azem F. среди женщин, выполняющих ЭКО, у 50% пациенток с высокими титрами антител к кардиолипину было обнаружено нарушение морфологии предимплантационного эмбриона по сравнению с 20% пациенток без АФА [8].

Другим возможным механизмом влияния АФА на этапы имплантации является ингибирующее влияние АФА на процессы ангиогенеза в эндометрии, о чем было упомянуто выше [26,58,36]. Di Simone и соавт. изучали влияние АФА на процессы ангиогенеза *in vivo* на экспериментальной модели мышей после введения им АФА, а также *in vitro*. Они обнаружили, что АФА значительно уменьшает количество и общую длину трубочек, образованных эндотелиальными клетками эндометрия в условиях *in vitro* на трехмерном матриксе Матригель, и уменьшает количество вновь образованных сосудов у мышей, которым были введены IgG АФА. Кроме того, АФА значительно снижают выработку сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF и матричных металлопротеиназ (MMP) на ядерном уровне. Авторы делают выводы о том, что АФА ингибируют процессы ангиогенеза, что может объяснить дефекты плацентации [26]. Данные о нарушении процессов ангиогенеза в эндометрии могут свидетельствовать о нарушении не только более поздних процессов плацентации, но и на более раннем этапе – снижении рецептивности эндометрия и нарушении имплантации [30].

Нарушение процессов имплантации также объясняют повышением активности NK-клеток. Sher и соавт. отмечают прямую взаимосвязь между наличием антифосфатидилэтаноламиновых и антифосфатидилсериновых антител и возрастанием активности NK-клеток у бесплодных женщин с немужским фактором, выполняющих ЭКО. Автор сообщает, что у 88%

женщин, позитивных на эти АФА, отмечается возрастание активности НК-клеток по сравнению с 12-25% в группе контроля [57]. Возрастанием активности НК-клеток также можно объяснить повторяющиеся неудачи имплантации в протоколах ЭКО и в естественных циклах. Однако в исследовании Mariee N.G., по результатам гистохимического исследования эндометрия на 7-й и 9-й день лютеиновой фазы у женщин с привычным невынашиванием или неудачами ЭКО, не отмечена корреляция между наличием аутоантител (АФА и антител к тереопероксидазе) и количеством НК-клеток в эндометрии [46].

К сожалению, в данных экспериментальных исследованиях представлены лишь результаты патологического действия АФА, но отсутствует трактовка данных результатов. Трудным вопросом в объяснении ранних репродуктивных потерь является механизм появления АФА и их контакт с эмбрионом до появления маточно-плацентарного кровотока и непосредственного контакта трофобласта с плазмой матери.

Антифосфолипидные антитела представлены иммуноглобулинами класса G, M и A. Иммуноглобулины представляют собой группу гликопротеинов, присутствующих на поверхности В-лимфоцитов в виде мембраносвязанных рецепторов и в сыворотке крови и тканевой жидкости в виде растворимых молекул, и обладающих способностью избирательно связываться с конкретными видами антигенов [2]. Таким образом, иммуноглобулины могут содержаться не только в плазме, но и тканевой жидкости, с которой имеет контакт эмбрион с начала момента имплантации. Кроме того, существует секреторный вариант IgA, который является главным иммуноглобулином серозно-слизистых секретов, таких как слюна, молозиво и молоко, отделяемого слизистой оболочки дыхательных путей, а также мочевого тракта [2]. Поэтому эмбрион может контактировать с IgA АФА в полости матки, а также IgG и IgM АФА в составе межклеточной жидкости в процессе погружения бластоцисты в эндометрий. Кроме того, яйцеклетка, окруженная фолликулярной жидкостью, являющейся разновидностью тканевой жидкости, также находится в контакте с АФА.

Теоретическое представление о нахождении АФА в вышеперечисленных локализациях можно подтвердить рядом практических работ. По данным иммуногистохимического исследования, выполненного на мышах, IgG и IgA были обнаружены в строме эндометрия, вокруг эндометриальных желез, во внеклеточном пространстве *lamina propria* и других структурах, при этом количество иммуноглобулинов значительно увеличивалось с 1-й по 5-й день беременности. IgA превосходило количество IgG в 3-4 раза. IgM антитела обнаружены не были [49]. В другом исследовании, в котором изучалось изменение содержания иммуноглобулинов в половом тракте мышей в зависимости от дня цикла, иммуногистохимическим методом также обнаружены IgG и IgA в строме эндометрия, вокруг базальных желез, при этом максимум концентрации

иммуноглобулинов наблюдался перед овуляцией, в дальнейшем их концентрация снижалась [52].

Наличие иммуноглобулинов в фолликулярной жидкости также не вызывает сомнения. В ряде экспериментальных работ и клинических исследований, выполненных на пациентах, выполняющих ВРТ, проводилась идентификация и отслеживалась динамика изменения концентрации IgG, IgA, IgM, а также других иммунологических показателей, таких как компоненты системы комплемента и других [38,45]. В исследовании Matsubayashi H. изучалось содержание IgG АФА в фолликулярной жидкости у пациенток с многократными неудачами ВРТ в анамнезе. У всех пациентов с наличием в крови IgG и/или IgM антифосфолипидных антител были обнаружены IgG АФА в фолликулярной жидкости. IgM в фолликулярной жидкости обнаружены не были. У пациентов без АФА в фолликулярной жидкости не были обнаружены IgG [45].

Еще одним возможным объяснением патологического влияния АФА на имплантацию может быть тот факт, что в процессе протокола ВРТ во время стимуляции суперовуляции происходит увеличение концентрации антифосфолипидных антител в крови [33,16]. В проспективном исследовании Fisch B. и соавт. изучалось изменение концентрации антифосфолипидных и антинуклеарных антител во время стимуляции овуляции в протоколе ЭКО. По результатам трехкратного взятия сыворотки крови у пациентов было обнаружено достоверное увеличение концентрации антифосфолипидных антител по сравнению с контрольной группой. Было отмечено возрастание концентрации IgM антикардиолипиновых, антифосфатидилсериновых антител, а также IgG антикардиолипиновых, антифосфатидилсериновых и антифосфатидилхолиновых [33].

В исследовании D. Saccavo и соавт. проводилось изучение титра IgG и IgM антикардиолипиновых антител у пациенток с эндометриозом, трубным бесплодием, мужским фактором и контрольной группой. Забор крови проводился до начала протокола, во время забора яйцеклеток, и на 14-й день после переноса эмбрионов. В результате было отмечено достоверное возрастание титра IgG антикардиолипиновых антител у женщин с эндометриозом и трубным бесплодием на 14-й день после переноса, по сравнению с титром до начала протокола [16]. Учитывая то, что АФА могут находиться в фолликулярной жидкости, в межклеточной жидкости в эндометрии, то увеличение их концентрации также усиливает их негативный эффект.

В работе американского ученого Coulam C.B. проводилось изучение частоты АФА среди женщин с отрицательным тестом на βХГЧ после проведения ЭКО и с биохимическими беременностями. В результате частота выявления АФА среди женщин с биохимическими беременностями была достоверно выше, по сравнению с женщинами, имевшими отрицательный тест на βХГЧ (80 и 28% соответственно; $p < 0,0001$). При этом частота выявления антинуклеарных антител, повышения активности НК-клеток и циркулирующих эмбриотоксинов

была сопоставима. Автор предполагает, что причина прерывания биохимических беременностей в дефекте ангиогенеза [22]. Эти данные также подтверждают роль АФА в развитии ранних репродуктивных потерь.

Повышенный интерес к влиянию АФА на имплантацию при проведении ВРТ способствовал появлению множества клинических исследований о взаимосвязи наличия АФА с негативным анамнезом в виде многократных неудач ЭКО и исходами протоколов.

В работе Sauer и соавт. было обследовано 1325 женщин с бесплодием неясного генеза и 676 с многократными неудачами ВРТ и сделаны выводы о достоверном повышении уровня АФА по сравнению с контрольной группой (8-9% и 1,5% соответственно; $p < 0,0001$) [56].

В мета-анализе Di Nisio M. и соавт. обнаружение одного или более видов АФА приводило к более чем 3-кратному увеличению риска неудач ЭКО (20 исследований, 3542 пациентов; $OR = 3,33$; 95% CI, 1,77-6,26) [29]. В данной работе наиболее часто в группе женщин с неудачными попытками ЭКО выявляли волчаночный антикоагулянт ($OR = 5,60$ (2,16-14,55)), антифосфатидилинозитоловые антитела ($OR = 5,03$ (1,13-22,47)) и антифосфатидилсериновые антитела ($OR = 4,51$ (1,37-14,80)), однако авторы делают выводы о высокой гетерогенности включенных исследований.

В работе Хизроевой Д.Х. повышенный уровень АФА в группе женщин с неудачами ЭКО в анамнезе был диагностирован у 42,1% пациенток. Авторы делают выводы о худшем репродуктивном исходе у женщин с АФА по сравнению с женщинами без циркуляции АФА [3].

По данным Chilcott I.T. и соавт., 23,4% бесплодных женщин, выполняющих ЭКО, были дважды позитивны на АФА, однако это не повлияло на исходы протокола [18].

Несмотря на широкий интерес к данному вопросу, исследователи до сих пор не пришли к консенсусу о важности АФА в роли неудач ЭКО. Некоторые исследователи подтверждают взаимосвязь между наличием АФА и неудачными попытками ЭКО [3,13,21,34,60], тогда как другие не поддерживают это предположение

[6,18,23,37,39,41,43]. Американское общество репродуктивной медицины опубликовало практический бюллетень, основанный на систематическом обзоре, в котором сообщается об отсутствии взаимосвязи между АФА и исходами ЭКО, в связи с чем не рекомендуется лечение этих женщин. По данным практического бюллетеня, количество клинических беременностей и рожденных детей в группе АФА-положительных женщин составило 57 и 46% по сравнению с 49,2 и 42,9% в группе АФА-отрицательных женщин [6].

В научной литературе также имеются сообщения о взаимосвязи бесплодия неясной этиологии с наличием АФА. В исследовании Sauer R. у 8-9% женщин с бесплодием неясной этиологии и неудачами ЭКО определяется более чем один вид антифосфолипидных антител, по сравнению с 1,5% в контрольной группе фертильных женщин ($P = 0,0001$) [56]. По данным некоторых исследователей, АФА при бесплодии неясной этиологии выявляются в 15-59% случаев [9]. В ответ на растущий интерес к этому вопросу появился критический обзор Buckingham K.L., подвергающий глубокому сомнению возможность повреждающего влияния АФА, находящихся в крови матери, на зиготу или эмбрион, а также отвергающий возможность фармакологического влияния на данном этапе [15]. Тем не менее, вопрос о влиянии АФА на развитие бесплодия остается открытым. Точная роль АФА при бесплодии неясной этиологии остается неизвестной, необходимы дальнейшие крупные клинические исследования.

На данном этапе обследование на АФА у женщин с бесплодием и неудачами ЭКО не входит в перечень обследования ведущих клинических протоколов, однако некоторые эксперты считают его необходимым [12,51].

Роль антифосфолипидных антител в развитии ранних репродуктивных потерь до конца не определена, но данный вопрос является крайне актуальным для широкого круга исследователей и множества клиницистов, возлагающих большие надежды на терапевтические возможности улучшения репродуктивных исходов.

Литература:

- Макацария А.Д. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике. М. 2011; 496 с.
- Ройт А., Брюсстофф Дж., Мейл Д. Иммунология. М. 2000.
- Хизроева Д.Х., Машкова Т.Я. Вспомогательные репродуктивные технологии и антифосфолипидный синдром. Акушерство, гинекология и репродукция. 2014; 8 (1); 26-30.
- Чепанов С.В., Соколов Д.И., Шляхтенко Т.Н., Капустин Р.В., Огорокова Л.В., Белякова К.Л., Сельков С.А. Экспериментальное обоснование эндотелиопротективного эффекта иммуноглобулинов для внутривенного введения при акушерской патологии. Акушерство и гинекология. 2016; 5: 82-89.
- Ярилин А.А. Иммунология: учебник. М. 2010; 752 с.
- American Society for Reproductive Medicine. A Practice Committee report. Antiphospholipid antibodies do not affect IVF success. 1999. American Society for Reproductive Medicine. Birmingham, AL, USA. 1-3.
- Alijotas-Reig J. The complement system as a main actor in the pathogenesis of obstetric antiphospholipid syndrome. Med Clin (Barc). 2010; 134 (1): 30-34.
- Azem F., Geva E., Amit A., Lerner-Geva L., Schwartz T., Ben-Yosef T. et al. High levels of anticardiolipin antibodies in patients with abnormal embryo morphology who attended an in vitro fertilization program. Am J Reprod Immunol. 1998; 39: 161-3.
- Backos M. Antiphospholipid antibodies and infertility. Hum. Fertil. 2002; 5: 30-4.
- Bakhtar O., Thajudeen B., Braunhut B.L., Yost S.E., Bracamonte E.R., Sussman A.N., Kaplan B. A case of thrombotic microangiopathy associated with antiphospholipid antibody syndrome successfully treated with eculizumab. Transplantation. 2014; 98: 17-18.
- Branch D.W., Silver R.M., Porter T.F. Obstetric antiphospholipid syndrome: current uncertainties should guide our way. Lupus. 2010; 19: 446-52.
- Birdsall M.A., Lockwood G.M., Ledger W.L., Johnson P.M. Antiphospholipid antibodies in women having in-vitro fertilization. Human Reproduction. 1996; 6: 1185-1189.

13. Birkenfeld A., Mukaida T., Minichiello L., Jackson M., Kase N.G., Yemini M. Incidence of autoimmune antibodies in failed embryo transfer cycles. *Am J Reprod Immunol.* 1994; 31: 65-68.
14. Branch D.W., Khamashta M.A. Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis, management, and controversies. *Obstet Gynecol.* 2003; 101 (6): 1333-44.
15. Buckingham K.L., Chamley L.W. A critical assessment of the role of antiphospholipid antibodies in infertility. *J Reprod Immunol.* 2009; 80 (1-2): 132-45.
16. Caccavo D., Pellegrino N.M., Lorusso F., Capotorto M., Vacca M., Vimercati A., Depalo R. Anticardiolipin antibody levels in women undergoing first in vitro fertilization/embryo transfer. *Human Reproduction.* 2007; 22 (9): 2494-2500.
17. Chighizola C.B., Ubiali T., Meroni P.L. Treatment of Thrombotic Antiphospholipid Syndrome: The Rationale of Current Management – An Insight into Future Approaches. *Journal of Immunology Research.* 2015; 2015: 951424.
18. Chilcott I.T., Margara R., Cohen H., Rai R., Skull J., Pickering W., Regan L. Pregnancy outcome is not affected by antiphospholipid antibody status in women referred for in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 2000; 73 (3): 526-30.
19. Cervera R., Khamashta M.A., Shoenfeld Y., Camps M.T., Jacobsen S., Kiss E., et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 1428-32.
20. Costedoat-Chalumeau N., Guettrot-Imbert G., Leguern V., Leroux G., Le ThiHuong D., Wechsler B., et al. Pregnancy and antiphospholipid syndrome. *Revue de Medecine Interne.* 2012; 33: 209-16.
21. Coulam C., Kaider B., Janowicz P., Roussev R. Antiphospholipid antibodies associated with implantation failure after IVF/ET. *J Assist Reprod Genet.* 1997; 14: 603-6.
22. Coulam C.B., Roussev R. Chemical pregnancies: immunologic and ultrasonographic studies. *Am J Reprod Immunol.* 2002; 48 (5): 323-8.
23. Denis A.L., Guido M., Adler R.D., Bergh P.A., Brenner C., Scott R.T. Antiphospholipid antibodies and pregnancy rates and outcome in IVF patients. *Fertil Steril.* 1997; 67: 1084-90.
24. Devreese K., Hoylaerts M.F. Is there an association between complement activation and antiphospholipid antibody related thrombosis? *Thromb Haemost.* 2010; 104: 1279-1281.
25. Di Simone N., Castellani R., Caliendo D., Caruso A. Antiphospholipid antibodies regulate the expression of trophoblast cell adhesion molecules. *Fertil Steril.* 2002; 77: 805-11.
26. Di Simone N., Di Nicuolo F., D'Ippolito S., Castellani R., Tersigni C., Caruso A. et al. Antiphospholipid antibodies affect human endometrial angiogenesis. *BiolReprod.* 2010; 83: 212-9.
27. Di Simone N., Meroni P.L., del Papa N., Raschi E., Caliendo D., De Carolis S. et al. Antiphospholipid antibodies affect trophoblast gonadotropin secretion and invasiveness by binding directly and through adhered beta2-glycoprotein I. *Arthritis Rheum.* 2000; 43: 140-50.
28. Di Simone N., Raschi E., Testoni C., Castellani R., D'Asta M., Shi T. et al. Pathogenic role of anti-beta 2-glycoprotein I antibodies in antiphospholipid associated fetal loss: characterization of beta 2-glycoprotein I binding to trophoblast cells and functional effects of anti-beta 2-glycoprotein I antibodies in vitro. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64: 462-7.
29. Di Nisio M., Rutjes A.W., Ferrante N., Tiboni G.M., Cuccurullo F., Porreca E. Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2011; 118 (10): 2670-8.
30. D'Ippolito S., Meroni P.L., Koike T., Veglia M., Scambia G., Di Simone N. Obstetric antiphospholipid syndrome: A recent classification for an old defined disorder. *Autoimmunity Reviews.* 2014; 13: 901-8.
31. Erkan D., Salmon J.E. The Role of Complement Inhibition in Thrombotic Angiopathies and Antiphospholipid Syndrome. *Turk J. Haematol.* 2016; 33 (1): 1-7.
32. Ernest J.M., Marshburn P.B., Kutteh W.H. Obstetric antiphospholipid syndrome: an update on pathophysiology and management. *SeminReprod Med.* 2011; 29: 522-39.
33. Fisch B., Rikover Y., Shohat L., Zurgil N., Tadir Y., Ovadia J., Witz I.P., Yron I. The relationship between in vitro fertilization and naturally occurring antibodies: evidence for increased production of antiphospholipid autoantibodies. *Fertility Sterility.* 1991; 56 (4): 718-24.
34. Geva E., Yaron Y., Lessing J.B., Yovel I., Vardinon N., Burke M. et al. Circulating autoimmune antibodies may be responsible for implantation failure in in-vitro-fertilization. *Fertil. Steril.* 1994; 62: 802-6.
35. Girardi G., Berman J., Redecha P., Spruce L., Thurman J.M., Kraus D., Hollmann T.J., Casali P., Carroll M.C., Wetsel R.A., Lambris J.D., Holers V.M., Salmon J.E. Complement C5a receptors and neutrophils mediate fetal injury in the antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest.* 2003; 112 (11): 1644-54.
36. Girling J.E., Rogers P.A. Recent advances in endometrial angiogenesis research. *Angiogenesis.* 2005; 8: 89-99.
37. Gleicher N., Liu H., Dudkiewicz A., Rosenwaks Z., Kaberlein G., Pratt D., et al. Autoantibody profiles and immunoglobulin levels as predictors of IVF success. *Am J Obstet Gynecol.* 1994; 170: 1145-9.
38. Hammadeh M.E., Ertan A.K., Zeppezauer M., Baltes S., Georg T., Rosenbaum P., Schmidt W. Immunoglobulins and cytokines level in follicular fluid in relation to etiology of infertility and their relevance to IVF outcome. *Am J Reprod Immunol.* 2002; 47 (2): 82-90.
39. Hill J., Scott R. Immunological tests and IVF: "please, enough already." *Fertil Steril.* 2000; 74: 439-42.
40. Holers V.M., Girardi G., Mo L., Guthridge J.M., Molina H., Pierangeli S.S., Espinola R., Xiaowei L.E., Mao D., Vialpando C.G., Salmon J.E. Complement C3 activation is required for antiphospholipid antibody-induced fetal loss. *J Exp Med.* 2002; 195 (2): 211-20.
41. Hornstein M., Davis O., Massey J., Paulson R., Collins J. Antiphospholipid antibodies and in vitro fertilization success: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2000; 73: 330-3.
42. Kaider B.D., Coulam C.B. and Roussev R.G. Murine embryos as a direct target for some human autoantibodies in vitro. *Human Reproduction.* 1999; 14: 2556-61.
43. Kowalik A., Vichnin M., Liu H., Branch W., Berkeley A. Midfollicular anticardiolipin and antiphosphatidylserine antibody titres do not correlate with in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril.* 1997; 68: 298-304.
44. Lonze B.E., Zachary A.A., Magro C.M., Desai N.M., Orandi B.J., Dagher N.N., Singer A.L., Carter-Monroe N., Nazarian S.M., Segev D.L., Streiff M.B., Montgomery R.A. Eculizumab prevents recurrent antiphospholipid antibody syndrome and enables successful renal transplantation. *Am J Transplant.* 2014; 14: 459-465.
45. Matsubayashi H., Sugi T., Arai T., Shida M., Kondo A., Suzuki T., Izumi S., McIntyre J.A. IgG-antiphospholipid antibodies in follicular fluid of IVF-ET patients are related to low fertilization rate of their oocytes. *Am J Reprod Immunol.* 2006; 55 (5): 341-8.
46. Mariee N.G., Tuckerman E., Laird S., Li T.C. The correlation of autoantibodies and uNK cells in women with reproductive failure. *J Reprod Immunol.* 2012; 95 (1-2): 59-66.
47. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2006; 4 (2): 295-306.
48. Oku K., Amengual O., Atsumi T. Pathophysiology of thrombosis and pregnancy morbidity in the antiphospholipid syndrome. *Eur J Clin Invest.* 2012; 42: 1126-1135.
49. Parr M.B., Parr E.L. Immunohistochemical localization of immunoglobulins A, G and M in the mouse female genital tract. *J. Reprod. Fert.* 1985; 74: 361-70.
50. Pierangeli S.S., Girardi G., Vega-Ostertag M., Liu X., Espinola R.G., Salmon J. Requirement of activation of complement C3 and C5 for antiphospholipid antibody-mediated thrombophilia. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 2120-2124.
51. Porter T.F. Antiphospholipid Antibodies and Infertility. 2001; 44 (1): 29-35.
52. Rachman F., Casimiri V., Psychoyos A. and Bernard O. Immunoglobulins in the mouse uterus during the oestrous cycle. *J. Reprod. Fert.* 1983; 69: 17-21.
53. Redecha P., Franzke C.W., Ruf W., Mackman N., Girardi G. Neutrophil activation by the tissue factor/Factor VIIa/PAR2 axis mediates fetal death in a mouse model of antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest.* 2008; 118: 3453-61.
54. Salmon J.E., Girardi G., Holers V.M. Complement activation as a mediator of antiphospholipid antibody induced pregnancy loss and thrombosis. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61 (2): 46-50.
55. Sanmarco M., Bardin N., Camoin L., Beziane A., Dignat-George F., Gamarre F.,

- Porcu G. Antigenic Profile, Prevalence, and Clinical Significance of Antiphospholipid Antibodies in Women Referred for in Vitro Fertilization. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2007; 1108: 457-465.
56. Sauer R., Roussev R., Jeyendran R.S., Coulam C.B. Prevalence of antiphospholipid antibodies among women experiencing unexplained infertility and recurrent implantation failure. *Fertil. Steril.* 2010; 93 (7): 2441-3.
57. Sher G., Fisch J.D., Maassarani G., Matzner W., Ching W., Chong P. Antibodies to phosphatidylethanolamine and phosphatidylserine are associated with increased natural killer cell activity in non-male factor infertility patients. *Hum Reprod.* 2000; 15: 1932-6.

References:

- Makacarija A.D. Thrombotic-hemorrhagic complications in obstetric practice [*Trombo-gemorragicheskie oslozhneniya v akushersko-ginekologicheskoy praktike (in Russian)*]. Moscow. 2011; 496 s.
- Rojt A., Brjusstoff Dzh., Mejl D. *Immunologiya*. M. 2000.
- Hizroeva D.H., Mashkova T.Ja. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2014; 8 (1): 26-30.
- Chepanov S.V., Sokolov D.I., Shljahtenko T.N., Kapustin R.V., Okorokova L.V., Beljakova K.L., Sel'kov S.A. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2016; 5: 82-89.
- Jarilin A.A. *Immunology: textbook [Immunologiya: uchebnik (in Russian)]*. Moscow. 2010; 752 s.
- American Society for Reproductive Medicine. A Practice Committee report. Antiphospholipid antibodies do not affect IVF success. 1999. American Society for Reproductive Medicine. Birmingham, AL, USA. 1-3.
- Alijotas-Reig J. The complement system as a main actor in the pathogenesis of obstetric antiphospholipid syndrome. *Med Clin (Barc)*. 2010; 134 (1): 30-34.
- Azem F., Geva E., Amit A., Lerner-Geva L., Schwartz T., Ben-Yosef T. et al. High levels of anticardiolipin antibodies in patients with abnormal embryo morphology who attended an in vitro fertilization program. *Am J Reprod Immunol.* 1998; 39: 161-3.
- Backos M. Antiphospholipid antibodies and infertility. *Hum. Fertil.* 2002; 5: 30-4.
- Bakhtar O., Thajudeen B., Brauhut B.L., Yost S.E., Bracamonte E.R., Sussman A.N., Kaplan B. A case of thrombotic microangiopathy associated with antiphospholipid antibody syndrome successfully treated with eculizumab. *Transplantation*. 2014; 98: 17-18.
- Branch D.W., Silver R.M., Porter T.F. Obstetric antiphospholipid syndrome: current uncertainties should guide our way. *Lupus*. 2010; 19: 446-52.
- Birdsall M.A., Lockwood G.M., Ledger W.L., Johnson P.M. Antiphospholipid antibodies in women having in-vitro fertilization. *Human Reproduction*. 1996; 6: 1185-1189.
- Birkenfeld A., Mukaida T., Minichiello L., Jackson M., Kase N.G., Yemini M. Incidence of autoimmune antibodies in failed embryo transfer cycles. *Am J Reprod Immunol.* 1994; 31: 65-68.
- Branch D.W., Khamashta M.A. Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis, management, and controversies. *Obstet Gynecol.* 2003; 101 (6): 1333-44.
- Buckingham K.L., Chamley L.W. A critical assessment of the role of antiphospholipid antibodies in infertility. *J Reprod Immunol.* 2009; 80 (1-2): 132-45.
- Caccavo D., Pellegrino N.M., Lorusso F., Capotorto M., Vacca M., Vimercati A., Depalo R. Anticardiolipin antibody levels in women undergoing first in vitro fertilization/embryo transfer. *Human Reproduction*. 2007; 22 (9): 2494-2500.
- Chighizola C.B., Ubiali T., Meroni P.L. Treatment of Thrombotic Antiphospholipid Syndrome: The Rationale of Current Management – An Insight into Future Approaches. *Journal of Immunology Research*. 2015; 2015: 951424.
- Chilcott I.T., Margara R., Cohen H., Rai R., Skull J., Pickering W., Regan L. Pregnancy outcome is not affected by antiphospholipid antibody status in women referred for in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2000; 73 (3): 526-30.
- Cervera R., Khamashta M.A., Shoenfeld Y., Camps M.T., Jacobsen S., Kiss E., et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 1428-32.
- Costedoat-Chalumeau N., Guettrot-Imbert G., Leguern V., Leroux G., Le ThiHuong D., Wechsler B., et al. Pregnancy and antiphospholipid syndrome. *Revue de Medecine Interne*. 2012; 33: 209-16.
- Coulam C., Kaider B., Janowicz P., Roussev R. Antiphospholipid antibodies associated with implantation failure after IVF/ET. *J Assist Reprod Genet.* 1997; 14: 603-6.
- Coulam C.B., Roussev R. Chemical pregnancies: immunologic and ultrasonographic studies. *Am J Reprod Immunol.* 2002; 48 (5): 323-8.
- Denis A.L., Guido M., Adler R.D., Bergh P.A., Brenner C., Scott R.T. Antiphospholipid antibodies and pregnancy rates and outcome in IVF patients. *Fertil Steril.* 1997; 67: 1084-90.
- Devreese K., Hoylaerts M.F. Is there an association between complement activation and antiphospholipid antibody related thrombosis? *Thromb Haemost.* 2010; 104: 1279-1281.
- Di Simone N., Castellani R., Caliendo D., Caruso A. Antiphospholipid antibodies regulate the expression of trophoblast cell adhesion molecules. *Fertil Steril.* 2002; 77: 805-11.
- Di Simone N., Di Nicuolo F., D'Ippolito S., Castellani R., Tersigni C., Caruso A. et al. Antiphospholipid antibodies affect human endometrial angiogenesis. *BiolReprod.* 2010; 83: 212-9.
- Di Simone N., Meroni P.L., del Papa N., Raschi E., Caliendo D., De Carolis S. et al. Antiphospholipid antibodies affect trophoblast gonadotropin secretion and invasiveness by binding directly and through adhered beta2-glycoprotein I. *Arthritis Rheum.* 2000; 43: 140-50.
- Di Simone N., Raschi E., Testoni C., Castellani R., D'Asta M., Shi T. et al. Pathogenic role of anti-beta 2-glycoprotein I antibodies in antiphospholipid associated fetal loss: characterization of beta 2-glycoprotein I binding to trophoblast cells and functional effects of anti-beta 2-glycoprotein I antibodies in vitro. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64: 462-7.
- Di Nisio M., Rutjes A.W., Ferrante N., Tiboni G.M., Cuccurullo F., Porreca E. Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2011; 118 (10): 2670-8.
- D'Ippolito S., Meroni P.L., Koike T., Veglia M., Scambia G., Di Simone N. Obstetric antiphospholipid syndrome: A recent classification for an old defined disorder. *Autoimmunity Reviews.* 2014; 13: 901-8.
- Erkan D., Salmon J.E. The Role of Complement Inhibition in Thrombotic Angiopathies and Antiphospholipid Syndrome. *Turk J. Haematol.* 2016; 33 (1): 1-7.
- Ernest J.M., Marshburn P.B., Kutteh W.H. Obstetric antiphospholipid syndrome: an update on pathophysiology and management. *SeminReprod Med.* 2011; 29: 522-39.
- Fisch B., Rikover Y., Shohat L., Zurgil N., Tadir Y., Ovadia J., Witz I.P., Yron I. The relationship between in vitro fertilization and naturally occurring antibodies: evidence for increased production of antiphospholipid autoantibodies. *Fertility Sterility.* 1991; 56 (4): 718-24.
- Geva E., Yaron Y., Lessing J.B., Yovel I., Vardimon N., Burke M. et al. Circulating autoimmune antibodies may be responsible for implantation failure in in-vitro-fertilization. *Fertil Steril.* 1994; 62: 802-6.

35. Girardi G., Berman J., Redecha P., Spruce L., Thurman J.M., Kraus D., Hollmann T.J., Casali P., Carroll M.C., Wetsel R.A., Lambris J.D., Holers V.M., Salmon J.E. Complement C5a receptors and neutrophils mediate fetal injury in the antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest.* 2003; 112 (11): 1644-54.
36. Girling J.E., Rogers P.A. Recent advances in endometrial angiogenesis research. *Angiogenesis.* 2005; 8: 89-99.
37. Gleicher N., Liu H., Dudkiewicz A., Rosenwaks Z., Kaberlein G., Pratt D., et al. Autoantibody profiles and immunoglobulin levels as predictors of IVF success. *Am J Obstet Gynecol.* 1994; 170: 1145-9.
38. Hammadeh M.E., Ertan A.K., Zeppezauer M., Baltes S., Georg T., Rosenbaum P., Schmidt W. Immunoglobulins and cytokines level in follicular fluid in relation to etiology of infertility and their relevance to IVF outcome. *Am J Reprod Immunol.* 2002; 47 (2): 82-90.
39. Hill J., Scott R. Immunological tests and IVF: "please, enough already." *Fertil Steril.* 2000; 74: 439-42.
40. Holers V.M., Girardi G., Mo L., Guthridge J.M., Molina H., Pierangeli S.S., Espinola R., Xiaowei L.E., Mao D., Vialpando C.G., Salmon J.E. Complement C3 activation is required for antiphospholipid antibody-induced fetal loss. *J Exp Med.* 2002; 195 (2): 211-20.
41. Hornstein M., Davis O., Massey J., Paulson R., Collins J. Antiphospholipid antibodies and in vitro fertilization success: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2000; 73: 330-3.
42. Kaider B.D., Coulam C.B. and Roussev R.G. Murine embryos as a direct target for some human autoantibodies in vitro. *Human Reproduction.* 1999; 14: 2556-61.
43. Kowalik A., Vichnin M., Liu H., Branch W., Berkeley A. Midfollicular anticardiolipin and antiphosphatidylserine antibody titres do not correlate with in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril.* 1997; 68: 298-304.
44. Lonze B.E., Zachary A.A., Magro C.M., Desai N.M., Orandi B.J., Dagher N.N., Singer A.L., Carter-Monroe N., Nazarian S.M., Segev D.L., Streiff M.B., Montgomery R.A. Eculizumab prevents recurrent antiphospholipid antibody syndrome and enables successful renal transplantation. *Am J Transplant.* 2014; 14: 459-465.
45. Matsubayashi H., Sugi T., Arai T., Shida M., Kondo A., Suzuki T., Izumi S., McIntyre J.A. IgG-antiphospholipid antibodies in follicular fluid of IVF-ET patients are related to low fertilization rate of their oocytes. *Am J Reprod Immunol.* 2006; 55 (5): 341-8.
46. Mariee N.G., Tuckerman E., Laird S., Li T.C. The correlation of autoantibodies and uNK cells in women with reproductive failure. *J Reprod Immunol.* 2012; 95 (1-2): 59-66.
47. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2006; 4 (2): 295-306.
48. Oku K., Amengual O., Atsumi T. Pathophysiology of thrombosis and pregnancy morbidity in the antiphospholipid syndrome. *Eur J Clin Invest.* 2012; 42: 1126-1135.
49. Parr M.B., Parr E.L. Immunohistochemical localization of immunoglobulins A, G and M in the mouse female genital tract. *J. Reprod. Fert.* 1985; 74: 361-70.
50. Pierangeli S.S., Girardi G., Vega-Ostertag M., Liu X., Espinola R.G., Salmon J. Requirement of activation of complement C3 and C5 for antiphospholipid antibody-mediated thrombophilia. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 2120-2124.
51. Porter T.F. Antiphospholipid Antibodies and Infertility. *Clinical Obstetrics and Gynecology.* 2001; 44 (1): 29-35.
52. Rachman F., Casimiri V., Psychoyos A. and Bernard O. Immunoglobulins in the mouse uterus during the oestrous cycle. *J. Reprod. Fert.* 1983; 69: 17-21.
53. Redecha P., Franzke C.W., Ruf W., Mackman N., Girardi G. Neutrophil activation by the tissue factor/Factor VIIa/PAF2 axis mediates fetal death in a mouse model of antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest.* 2008; 118: 3453-61.
54. Salmon J.E., Girardi G., Holers V.M. Complement activation as a mediator of antiphospholipid antibody induced pregnancy loss and thrombosis. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61 (2): 46-50.
55. Sanmarco M., Bardin N., Camoin L., Beziane A., Dignat-George F., Gamarre F., Porcu G. Antigenic Profile, Prevalence, and Clinical Significance of Antiphospholipid Antibodies in Women Referred for in Vitro Fertilization. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2007; 1108: 457-465.
56. Sauer R., Roussev R., Jeyendran R.S., Coulam C.B. Prevalence of antiphospholipid antibodies among women experiencing unexplained infertility and recurrent implantation failure. *Fertil Steril.* 2010; 93 (7): 2441-3.
57. Sher G., Fisch J.D., Maassaran G., Matzner W., Ching W., Chong P. Antibodies to phosphatidylethanolamine and phosphatidylserine are associated with increased natural killer cell activity in non-male factor infertility patients. *Hum Reprod.* 2000; 15: 1932-6.
58. Smith S.K. Angiogenesis and reproduction. *BJOG.* 2001; 108: 777-83.
59. Staub H.L., Dal Ben E.R., Bauer M.E. The antiphospholipid syndrome and Tregs. *Autoimmun Rev.* 2014; 13 (6): 697-8.
60. Stern C., Chamley L., Hale L., Kloss M., Speirs A., Baker HWG., et al. Antibodies to β_2 glycoprotein I are associated with in vitro fertilization implantation failure as well as recurrent miscarriage: results of a prevalence study. *Fertil Steril.* 1998; 70: 938-44.
61. Stoecker Z.M., Mozes E. and Tartakovsky B. Anti-cardiolipin antibodies induce pregnancy failure by impairing embryonic implantation. *Proceedings National Academy of Sciences USA.* 1993; 90: 6464-7.
62. Strakhan M., Hurtado-Sbordoni M., Galeas N., Bakirhan K., Alexis K., Elrafei T. 36-year-old female with catastrophic antiphospholipid syndrome treated with eculizumab: a case report and review of literature. *Case Rep Hematol.* 2014; 2014: 704371.
63. Tartakovsky B., Bermas B.L., Stoecker Z., Shearer G.M. and Mozes E. Defective maternal-fetal interaction in a murine autoimmune model. *Human Reproduction.* 1996; 11: 2408-11.
64. Viall C.A., Chamley L.W. Histopathology in the placenta of women with antiphospholipid antibodies: A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2015; 14 (5): 446-71.

Сведения об авторах:

Кривонос Марина Ивановна – аспирант ФГБНУ «Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта». Адрес: Менделеевская линия, д. 3, Санкт-Петербург, Россия, 190034. E-mail: mmirashvili@yandex.ru.

Зайнулина Марина Сабировна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени ак. И.П. Павлова. Адрес: ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург, Россия, 197022; главный врач родильного дома №6 имени профессора В.Ф. Снегирева. Адрес: ул. Маяковского д. 5, Санкт-Петербург, Россия, 191014. E-mail: Zainulina@yandex.ru.

Сельков Сергей Алексеевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела иммунологии и межклеточных взаимодействий, заслуженный деятель науки РФ. Адрес: Менделеевская линия, д. 3, Санкт-Петербург, Россия, 190034. E-mail: selkovsa@mail.ru.

About the authors:

Krivos Marina Ivanovna – graduate student, Institute of Obstetrics Gynecology and Reproductive named after D.O. Ott. Address: Mendelevskaja linija, 3, Sankt-Peterburg, Russia, 190034. E-mail: mmirashvili@yandex.ru.

Zainulina Marina Sabirovna – MD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, The first St. Petersburg State Medical University named after Academician Pavlov. Address: ul. L'va Tolstogo, 6-8, Sankt-Peterburg, Russia, 197022; chief physician of the maternity home №6 named after Professor VF Snegirev. Address: ul. Majakovskogo, 5, Sankt-Peterburg, Russia, 191014. E-mail: Zainulina@yandex.ru.

Sel'kov Sergej Alekseevich – MD, Professor, Honored Worker of Science, Head of the department of immunology and cell-cell interactions, Institute of Obstetrics Gynecology and Reproductive named after D.O. Ott. Address: Mendelevskaja linija, 3, Sankt-Peterburg, Russia, 190034. E-mail: mmirashvili@yandex.ru.

ГАБРИЭЛЬ ФАЛЛОПИЙ

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 итальянского врача и анатома XVI в. Габриэля Фаллопия.

Ключевые слова

История акушерства и гинекологии, Габриэль Фаллопий, итальянский врач, анатом, история акушерства XVI века.

Статья поступила: 16.11.2016 г.; принята к печати: 19.12.2016 г.

Конфликт интересов

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

Для цитирования

Макацария Н.А. Габриэль Фаллопий. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 4: 123-124.

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 Italian physician and anatomist of the XVI century Gabriele Fallopio.

Key words

History of Obstetrics and Gynecology, Gabriele Fallopio, Italian physician and anatomist, History of Obstetrics in XVI century.

Received: 16.11.2016; accepted: 19.12.2016.

Conflict of interests

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

For citation

Makatsariya N.A. Gabriele Fallopio. Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction. 2016; 4: 123-124 (in Russian).

Corresponding author

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

E-mail: makatsariya@gmail.com (Makatsariya N.A.).

«...этот тонкий, узкий фиброзный яйцевод отходит от углов матки, постепенно становится шире, затем завиваясь еще больше расширяется, имея фиброзно-мышечный вид за счет красного цвета, а на конце имеет широкое отверстие и похож на бахрому занушенной одежды. Этот яйцевод был назван мною *Uteri Tuba*, благодаря своему сходству с классическим инструментом. Подобный орган присутствует не только в человеческом организме, но и у овец, коров и всех других животных, которых я препарировал...»

Габриэль Фаллопий

Фаллопиевы трубы – это парный трубчатый орган, соединяющий полость матки с брюшной полостью. Названы по имени итальянского анатома XVI века Габриэля Фаллопия, впервые описавшего их в своем труде «*Observationes Anatomicae*», вышедшем в 1561 г. в Венеции. Хотя Гален (примерно 129-200 г., римский (греческого происхождения) медик, хирург и философ) предполагал, что маточные трубы были описаны еще Герофилом (примерно 335-280 до н. э.), однако ни одной записи об этом не сохранилось.

Габриэль Фаллопий родился предположительно в 1523 г. в Италии, в Модене, в благородной семье. Известно, что прежде чем заняться медициной, Фаллопий был священнослужителем в своем родном городе. Он начал изучение медицины в Ферраре у Антонио Музы Бразаволы, где позднее приобрел славу хирурга. Будучи учеником Везалия, получил известность благодаря своим анатомическим открытиям. В 1548 г. по настоянию Великого Герцога Тосканы Козимо I Медичи он становится профессором анато-

мии в Университете Пизы. Однако через три года покидает этот пост и переезжает в Падую, где проработает до самой смерти (1562 г.), занимаясь ботаникой, анатомией и хирургией. Сборник работ Фаллопия был опубликован после его смерти в 1606 г. в Венеции и содержал более 1500 страниц. Историки же сомневаются, что все принадлежит его перу, из-за разнообразия стилей, считая, что некоторые из них были написаны учениками Фаллопия.

Хотя имя Габриэля Фаллопия связано в основном с описанием маточных труб, известно, что он сделал и другие анатомические открытия. Он первым с точностью описал скелет плода, клитор, костный эпифиз, ввел понятие влагалища и впервые описал желтое тело в яичнике, а также паховую связку. Подробно описал илеоцекальный клапан, структуру тонкой кишки, ввел понятие твердого и мягкого неба. До него структуры уха никто не описывал так детально, с описанием полукружных каналов, барабанной перепонки, овального окна. Он впервые описал решетчатую и клиновидную кости, тройничный, языкоглоточный и слуховой нервы, а также канал лицевого нерва. Габриэль Фаллопий в своем трактате о сифилисе «Французская болезнь» пишет о презервативах, рекомендуя использовать льняной чехол, вымоченный в специальном составе.

Фаллопий проявлял огромный интерес к ботанике и садоводству, и даже занимал пост руководителя ботанического сада в Падуге.

Габриэль Фаллопий дал первое обстоятельное описание развития и строения ряда органов. Его открытия изложены в книгах, имя его навсегда сохранится в истории медицины.

Литература / References:

1. Obstetrics and Gynecology. A History and Iconography. Harold Speert MD. Parthenon Publishing; p. 444.
2. Obstetric and Gynecologic Milestones, Illustrated. Harold Speert MD; 81-83.
3. The History of Medications for Women. *Materia Medica Woman*. Michel O'Dowd. Parthenon Publishing. p. 347.
4. The History of Obstetrics and Gynaecology. Michel J. O'Dowd and Elliot E. Philipp. 627-628.

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.