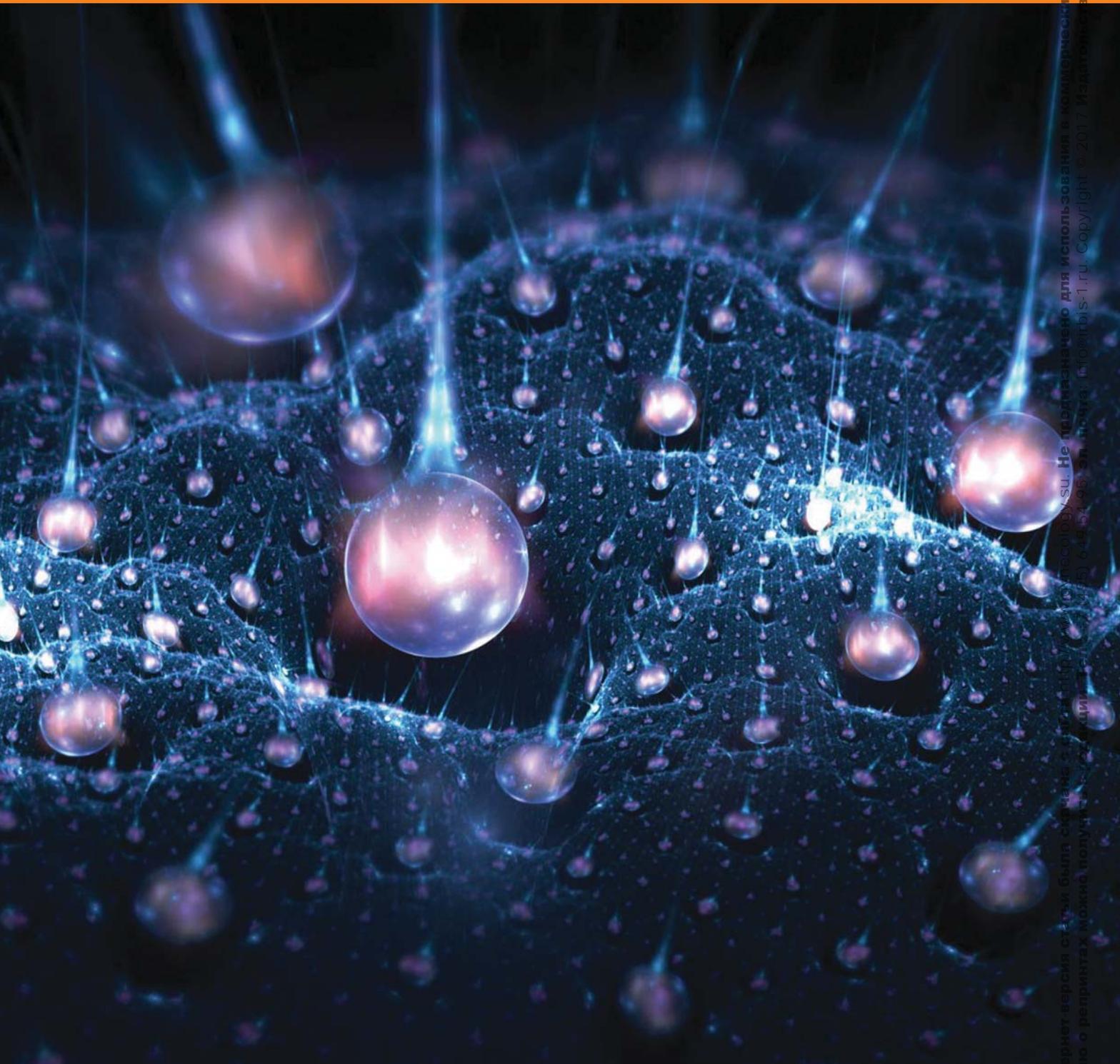


# АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2017 • Том 11 • № 1



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2017 Vol. 11 No 1

[www.gynecology.su](http://www.gynecology.su)

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

### Главный редактор

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

### Заместители главного редактора

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

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

### Члены редакционного совета:

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

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

**Э.К. Айламазян** (Санкт-Петербург), академик РАН, профессор

**М.Д. Андреева** (Краснодар), к.м.н.

**А. Антсаклис** (Греция), профессор

**Л.А. Ашрафян** (Москва), член-корр. РАН, заслуженный врач РФ, профессор, д.м.н.

**В.В. Береговых** (Москва), академик РАН, профессор, д.т.н.

**А.К. Блбулян** (Армения), д.м.н.

**Б. Брэннер** (Израиль), профессор

**А.И. Гус** (Москва), профессор, д.м.н.

**К. Дадак** (Австрия), профессор

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

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

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

**Д.Л. Капанадзе** (Грузия), к.м.н.

**Н.П. Кинтраи** (Грузия), профессор, д.м.н.

**П.Я. Кинтраи** (Грузия), профессор, д.м.н.

**А. Курьяк** (Хорватия), профессор

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

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

**А.И. Мальшкина** (Иваново), д.м.н.

**Л.И. Мальцева** (Казань), профессор

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

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

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

**К.Н. Пурандарз** (Индия), профессор, президент FIGO

**В.Н. Серов** (Москва), академик РАН,

почетный академик АН БР, заслуженный деятель

науки РФ, профессор, д.м.н.

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

профессор, д.м.н.

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

**А.Т. Софаров** (Узбекистан), профессор

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

**А.Н. Стрижаков** (Москва), академик РАН

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

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

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

Украины, профессор, д.м.н.

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

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

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

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

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

**Ф.А. Червенак** (США), профессор

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

профессор, д.м.н.

Журнал включен в базу данных Российского индекса научного цитирования (РИНЦ); сведения о журнале публикуются на интернет-сайте Российской универсальной научной электронной библиотеки (РУНЭБ) [www.elib.rg.ac.ru](http://www.elib.rg.ac.ru)

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

Издатель: ООО «Ирбис»

Тел. (495) 649-5495

e-mail: [info@irbis-1.ru](mailto:info@irbis-1.ru)

Адрес редакции: 125190, Москва, Ленинградский проспект, д. 80, корп. 66

Специализированное рецензируемое издание для специалистов здравоохранения

Тираж 10 000 экз.

## Специализированный журнал для врачей «Акушерство, гинекология и репродукция»

Включен в перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий ВАК

2017 • Том 11 • № 1

## Содержание:

**Новости** ..... 3

### Оригинальные статьи

Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Кутузова О.А., Приходько А.В., Фролова Н.А, Рябова С.А.  
*Клинико-патогенетические варианты дезадаптации беременных на ранних сроках гестации* ..... 5

Рымашевский А.Н., Туманян С.С., Франциянц Е.М., Туманян С.В.  
*Эндокринная дисфункция у женщин с преэклампсией и алиментарным ожирением* ..... 14

Солопова А.Е., Терновой С.К., Алипов В.И., Макацария А.Д.  
*Сравнительная характеристика диффузионно-взвешенных последовательностей МРТ и мультиспиральной компьютерной томографии в стадировании рака яичников* ..... 19

Азбукина Л.Н., Дорофеева Н.Г.  
*Репродуктивное здоровье женщин в профилактике инвалидизации новорожденных* ..... 26

Волков В.Г., Гранатович Н.Н., Гусева Е.М.  
*Акушерские кровотечения в структуре причин материнской смертности в Тульской области* ..... 31

Блинов Д.В., Ушакова Т.И., Макацария Н.А., Хамани Н.М., Бицадзе В.О., Дадак К.  
*Гормональная контрацепция и дефицит магния: результаты субанализа исследования MAGYN* ..... 36

### Научные обзоры

Цхай В.Б., Яметова Н.М., Домрачева М.Я.  
*Современные теории патогенеза преэклампсии. Проблема функциональных нарушений гепатобилиарной системы у беременных* ..... 49

Минкина Г.Н.  
*Цитологический скрининг рака шейки матки: от традиционного ПАП-теста к компьютерным технологиям* ..... 56

Солопова А.Г., Идрисова Л.Э., Макацария А.Д., Чуканова Е.М.  
*Психосоматика и психотерапия как ключ к эффективной реабилитации онкогинекологических больных* ..... 65

Дадак К., Макацария А.Д.  
*Рак молочной железы и беременность* ..... 74

### Из истории

Капанадзе Д.Л.  
*Константин Чачава* ..... 81

Пост-релиз Всероссийской конференции с международным участием «Гемостаз и репродукция» ..... 83

Информационное письмо ..... 84

Руководитель проекта – Е.В. Дижевская  
Шеф-редактор – Е.Н. Стойнова  
Выпускающий редактор – Н.А. Рамос  
Менеджер по рекламе – Ю.Д. Володина

Дизайнер – Е.В. Шибкова  
Корректор – Н.И. Кононова  
Интернет версия – В.Н. Костров,  
Т.А. Дорошенко

Журнал издается при научной поддержке ГБОУ ВПО №1 МГМУ им. Сеченова Минздрава России. Зарегистрирован в Государственном Комитете РФ по печати  
Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-39270  
Отсутствует плата за опубликование рукописей аспирантов

Редакция не несет ответственности за достоверность информации, опубликованной в рекламных материалах.  
Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 42341  
Информация о подписке: тел. (495) 680-90-88, (495) 680-89-87, e-mail: [public@akc.ru](mailto:public@akc.ru)

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

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

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

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

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

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

Приводящиеся в опубликованных в данном издании статей 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.

V.V. Beregovih (Moscow), Academician  
of RAS, prof., d.l.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. Malyshekina (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 (India), MD, PhD, prof.,

FIGO President

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. Stanojević (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](http://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»

2017 • Vol. 11 • № 1

## Contents:

News .....	3
<b>Original articles</b>	
Lipatov I.S., Tuzikov Yu.V., Kutuzova O.A., Prikhod'ko A.V., Frolova N.A., Ryabova S.A. <i>Clinical and pathogenetic variants of maladjustment pregnant in the early stages of gestation</i> .....	5
Rymashevskii A.N., Tumanyan S.S., Frantsiyants E.M., Tumanyan S.V. <i>Endocrine dysfunction in women with pre-eclampsia and alimentary obesity</i> .....	14
Solopova A.E., Ternovoi S.K., Alipov V.I., Makatsariya A.D. <i>Ovarian cancer staging: comparison between diffusion-weighted MRI and multispiral computed tomography</i> .....	19
Azbukina L.N., Dorofeieva N.G. <i>Reproductive health of pregnant women during preventive measures of invalidization in newborns</i> .....	26
Volkov V.G., Granatovitch N.N., Guseva E.M. <i>Obstetric hemorrhages in the structure of causes of maternal mortality in the Tula region</i> .....	31
Blinov D.V., Ushakova T.I., Makatsariya N.A., Khamani N.M., Bitsadze V.O., Dadak Ch. <i>Hormonal contraception and magnesium deficiency: results from a subanalysis of the MAGYN study</i> .....	36
<b>Review articles</b>	
Tskhay V.B., Yametova N.M., Domracheva M.Ya. <i>Modern theories of the pathogenesis of preeclampsia. Problem of functional disorders hepatobiliary system at pregnancy</i> .....	49
Minkina G.N. <i>Cytological screening of the cervical cancer: from the traditional PAP-test to computer technologies</i> .....	56
Solopova A.G., Idrisova L.E., Makacarya A.D., Chukanova E.M. <i>Psychosomatic medicine: a key to effective oncology patients rehabilitation</i> .....	65
Dadak Ch., Makatsariya A.D. <i>Breast cancer and pregnancy</i> .....	74
<b>From history</b>	
Kapanadze D.L. <i>Constantin Chachava</i> .....	81
Post-release of the All-Russian Conference with international participation "Hemostasis and Reproduction" .....	83
Information letter .....	84

Project-manager – E.V. Digevskaya

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

Publisher: IRBIS LLC  
Tel. (495) 649-5495  
e-mail: [info@irbis-1.ru](mailto:info@irbis-1.ru)

### Editors office address:

125190, Leningradsky pr., 80 corp. 66,  
Moscow, Russia

[www.gynecology.su](http://www.gynecology.su)

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 № ФС77-39270

Publication of manuscripts is free for post-  
graduate students.

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

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

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

## Ученые назвали причину бесплодия у женщин в возрасте

Канадские исследователи обнаружили новую причину бесплодия женщин старшего возраста. Об этом сообщили специалисты из Университета Монреаля. По словам канадских биологов, бесплодие женщин в возрасте связано не с недостаточным количеством хромосом, а с их неправильным размещением. Проблема кроется в особых нитях, находящихся в так называемом «веретене

деления», которые распределяют хромосомы по клеткам. У пожилых женщин, по словам канадских ученых, этот процесс может начать работать неправильно.

«По результатам исследований, нам удалось выяснить, что микротрубочки, от которых зависит процесс разделения хромосом во время деления, ведут себя несколько иначе в старых яйцеклетках, нежели в молодых. У них отсутствует

синхронное движение при сборке веретена давления. Напротив, они беспорядочно растут во всех направлениях. Именно эти движения приводят к неправильному разделению хромосом. Как результат, женщинам в возрасте практически невозможно забеременеть» – заявили канадские ученые.

*По материалам Current Biology*

## Шансы забеременеть напрямую зависят от типа работы женщины

Женщины, работающие в ночную смену или вынужденные на работе поднимать тяжести, имеют меньший запас яйцеклеток, что говорит о сниженной фертильности.

Анализ около 400 женщин (средний возраст – 35 лет), лечившихся в клинике репродуктивного здоровья, выявил однозначную связь овариального резерва, уровня гормона, важного для фертильности, количества взрослых яйцеклеток, способных стать эмбрионом, и условий труда (физическая нагрузка и количество часов работы).

Примерно 40% женщин на работе регулярно двигали или поднимали тяжелые предметы. 91% работало в рамках стандартных рабочих часов. В целом же у женщин с физически сложной работой был снижен овариальный резерв. У них было меньше взрослых яйцеклеток (если работали по вечерам или в ночную смену, количество уменьшалось еще больше), особенно у женщин старше 37 лет и работающих по ночам.

Недавно греческим ученым удалось совершить настоящий прорыв. Они обратили менопаузу вспять. После определенных манипуляций у женщин начали вырабатываться яйцеклетки и вернулась менструация. И это через пять лет после прихода менопаузы. Идея состоит в использовании обогащенной тромбоцитами плазмы, помогающей клеткам расти и стимулирующей регенерацию тканей. Оказалось, плазма способна «обновить» постаревшие яичники. Когда женщинам с менопаузой вводили обогащенную плазму, начиналась менструация. Это позволило медикам собрать и оплодотворить вырабатываемые яйцеклетки. Получается, теперь женщины имеют возможность зачать даже после прихода менопаузы. Это особенно актуально для тех, у кого менопауза пришла рано.

*По материалам CTV News*

## Ученые рассказали, почему женщины продолжают набирать вес после родов

Сотрудники Мичиганского университета проанализировали данные 30000 женщин. Все участницы с возрастом прибавляли в весе. Однако исследователи обнаружили существенные различия между теми, кто рожал и не рожал. Рожавшие женщины каждый год набирали примерно на 0,45 кг больше, чем бездетные участницы.

Специалисты говорят, что дело в образе жизни матерей. После родов они

нередко ведут сидячий образ жизни и едят с тарелки своего ребенка. Кроме того, нехватка сна, от которой часто страдают женщины после рождения ребенка, повышает аппетит. Это тоже способствует увеличению веса.

Многие женщины после родов садятся на диету и начинают выполнять физические упражнения, чтобы сбросить вес. Но быстро добиться желаемого результата не удается, поэтому они

разочаровываются и перестают «бороться» с лишними килограммами. Ученые отмечают: если женщина после родов хочет потерять вес, ей нужно ограничить калорийность своего рациона и больше времени уделять физическим нагрузкам. Здоровый образ жизни следует вести постоянно.

*По материалам The Times of India*

## Ожирение беременных женщин увеличивает вероятность ДЦП будущих детей

Избыточный вес, которым все чаще страдают женщины во время беременности, увеличивает риск рождения ребенка с церебральным параличом. Причем речь идет не о недоношенных детях, а о младенцах, рожденных в положенный срок. Об этом предупредили ученые из университета штата Мичиган, проведя исследование детей, родившихся в Швеции, в период 1997- 2011 гг.

Согласно результатам исследований из 1,4 млн детей примерно 3 тысячи оказались поражены ДЦП, причем, несмотря на успехи медицины, количество патологий у детей, рожденных в срок, угрожающе растет. В настоящее время в США и Великобритании ДЦП отмечен у каждого их 400 новорожденных. При этом рост ДЦП среди доношенных детей достоверно коррелируется с ростом женского ожирения.

Дальнейший анализ данных показал четкую связь между ожирением матери и уровнем ДЦП у доношенных детей. По словам ученых, почти половина случаев церебрального паралича связана с асфиксией, вызванной неонатальными осложнениями, наибольшим фактором риска которых является излишний вес женщины. Как отмечают исследователи, дети таких матерей подвергаются риску повреждения головного мозга, развития инсульта, сердечных приступов и астмы.

Излишний вес будущих мам, отмечают исследователи, стал настолько распространенным явлением, что с учетом последних выводов о причинах детских ДЦП женское ожирение следует рассматривать как серьезную социальную проблему. В частности, количество женщин, страдающих излишним весом, за 10 лет удвоилось, а в США ожирением страдает примерно половина всех беременных женщин. Такое состояние общества, говорят эксперты, уже сейчас несет серьезные негативные последствия для здоровья будущего поколения.

*По материалам riaami.ru*

## Гормональная терапия способна продлить женщинам жизнь

У женщин, проходящих заместительную гормональную терапию (ЗГТ) для облегчения симптомов менопаузы, меньше проблем с сердцем. Кроме того, такие женщины живут дольше. Это показало новое исследование, проведенное сотрудниками Медицинского центра Седарс-Синай.

ЗГТ направлена на замещение в организме недостающих гормонов. То есть женщинам назначается эстроген (иногда вместе с прогестероном или

аналогичными гормонами). Ученые обнаружили, что участницы исследования, принимавшие препараты ЗГТ, умирали на 30% реже тех, кто не проходил ЗГТ. Кроме того, у этих женщин на 20% чаще был зафиксирован нулевой индекс коронарного кальция, свидетельствующий о низком риске сердечного приступа.

Также женщины, проходившие ЗГТ, на 36% реже имели индекс коронарного кальция, связанный с тяжелым ате-

росклерозом и высоким риском инфаркта, выше 399. Специалисты заключают: эстроген укрепляет здоровье сердца. Он повышает гибкость кровеносных сосудов. После менопаузы уровень эстрогена снижается, поэтому риск сердечно-сосудистых заболеваний растет. Однако женщинам, уже имеющим проблемы с сердцем, не рекомендуется назначать ЗГТ.

*По материалам The Hindustan Times*

## За «беспричинным» выкидышем может стоять пищевая инфекция

Листерии – довольно распространенные бактерии, передаваемые с пищей и активно размножающиеся в отдельных продуктах. И они значительно повышают риск выкидыша на ранних стадиях беременности, предупреждает профессор Тед Голос из Университета Висконсина. Медики давно знали об угрозе листерий для беременных. Но до недавнего времени речь всегда шла о последних сроках беременности.

Теперь же говорится о том, что беременной стоит опасаться заражения с самого начала. В связи с этим беременным не рекомендуется употреблять непастеризованное молоко и мягкий сыр, проростки пшеницы, дыню, мясные деликатесы. Все эти продукты могут содержать листерии. Опасность заключается также в том, что само заражение иногда протекает в скрытой форме. И выкидыш кажется беспричинным.

Влияние листерий ученые поверили на примере четырех макак. Ни у кого из животных не было явных признаков инфекции, но вот беременность у них прерывалась. Анализ тканей показал смерть плода. Листерии проникали сквозь плаценту и эндометрий (выстилку матки), что провоцировало воспаление и прерывание беременности.

*По материалам Zee News*

## Пол ребенка напрямую влияет на самочувствие матери во время беременности

Женщины, которые вынашивают девочек, чаще страдают от тошноты и усталости во время беременности по сравнению с теми, кто вынашивает мальчиков. К такому выводу пришли исследователи из Университета Огайо. В их исследовании приняли участие 80 беременных женщин.

Ученые измерили уровни цитокинов (маркеров воспаления) в организме участниц. Также специалисты изучили образцы иммунных клеток женщин. Клетки в лабораторных условиях подвергали воздействию бактерий. Специалисты обнаружили: воспалительная реакция в ответ на воздействие бактерий у участниц, беременных девочками, оказалась сильнее, чем у женщин, беременных мальчиками.

Высокий уровень воспаления может привести к возникновению таких симптомов, как боль и усталость. Кроме того, из-за воспаления у женщин, вынашивающих девочек, могут обостриться некоторые заболевания, например, астма. По мнению исследователей, на уровень воспаления у беременных женщин влияют половые и другие гормоны в плаценте.

*По материалам The Hindustan Times*

## Противовирусная терапия гриппа во время беременности безопасна для плода

Прием беременными женщинами противовирусных препаратов из класса ингибиторов нейраминидазы в целях профилактики и лечения гриппа не представляет угрозы для здоровья плода.

В рамках своей работы ученые изучили информацию примерно о 6 тыс. беременных женщинах, которым были назначены противовирусные препараты для лечения гриппа (осельтамивир или занамивир). Сравнение проводилось с данными почти 700 тыс. женщин, вошедших в контрольную группу. В исследова-

ние не были включены пациентки, принимавшие указанные ЛС раньше 22 недель беременности.

Анализ данных показал, что частота осложнений новорожденных детей не повышается при использовании беременными противовирусных ЛС. Оценка проводилась по нескольким показателям: низкая масса тела, преждевременные роды, мертворождение и врожденные дефекты развития.

В настоящее время органы здравоохранения США и Европы рекомендуют

заболевшим гриппом беременным женщинам принимать соответствующие противовирусные препараты. Профилактический прием осельтамивира или занамивира также рекомендован беременным, контактировавшим с больными гриппом. Однако до настоящего времени было недостаточно данных о влиянии ингибиторов нейраминидазы на развитие плода.

*По материалам BMJ, WebMD*

# КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ДЕЗАДАПТАЦИИ БЕРЕМЕННЫХ НА РАННИХ СРОКАХ ГЕСТАЦИИ

Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Кутузова О.А.,  
Приходько А.В., Фролова Н.А, Рябова С.А.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

## Резюме

**Цель исследования** – выделение клинико-патогенетических вариантов раннего токсикоза беременных с учетом клинических проявлений и маркеров ведущих патогенетических синдромов гестационной дезадаптации. **Материалы и методы.** В 1-м триместре гестации обследованы 45 здоровых беременных женщин и 160 беременных с ранним токсикозом различной степени тяжести. Группу сравнения составили 33 здоровые небеременные женщины. Обследование включало оценку клинической симптоматики, определение маркеров воспалительной реакции, энергетического баланса репродуктивной системы, функциональной активности эндометрия, сосудисто-эндотелиальных и гемостазиологических нарушений, биохимических показателей крови. **Результаты.** Исследование позволило количественно объективизировать факторы «физиологического повреждения» и «механизмы гестационной адаптации» при физиологической гестации, выделить эмбриоплацентарную дисфункцию в качестве основного звена дезадаптации в ранние сроки беременности. Преобладание патогенетических механизмов формирования раннего токсикоза предопределило выделение четырех клинико-патогенетических вариантов течения данного осложнения гестации. **Заключение.** Дифференцированный подход к клинико-лабораторным проявлениям раннего токсикоза у беременных, с учетом варианта течения данного осложнения и оценки степени тяжести, дает возможность целенаправленного проведения терапии и прогнозирования риска развития тяжелых форм и поздних акушерских осложнений, снижает риск неблагоприятных перинатальных исходов.

## Ключевые слова

Физиологическая беременность, ранний токсикоз, эмбриоплацентарная дисфункция, вегетативный дисбаланс, лептин, цитокины, факторы роста, апоптоз.

Статья поступила: 28.12.2016 г.; в доработанном виде: 26.01.2017 г.; принята к печати: 10.03.2017 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

Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Кутузова О.А., Приходько А.В., Фролова Н.А, Рябова С.А. Клинико-патогенетические варианты дезадаптации беременных на ранних сроках гестации. Акушерство, гинекология и репродукция. 2017; 11 (1): 5-13. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.1.005-013.

**CLINICAL AND PATHOGENETIC VARIANTS OF MALADAPTATION TO PREGNANCY AT EARLY STAGES OF GESTATION**

Lipatov I.S., Tuzikov Yu.V., Kutuzova O.A., Prikhod'ko A.V., Frolova N.A., Ryabova S.A.

Samara State Medical University

**Summary**

*The aim of the study was to classify clinical and pathogenetic variants of early toxicosis in pregnant women based on clinical manifestations and markers of gestational maladaptation. **Materials and methods.** In the first trimester of gestation, 45 healthy pregnant women and 160 pregnant women with early toxicosis of varying severity were examined. The comparison group was comprised of 33 healthy non-pregnant women. In addition to the clinical symptoms, a number of laboratory markers were measured. Those included the indicators of inflammation, energy balance of the reproductive system, endometrial functional activity, vascular endothelial and hemostatic disorders, as well as blood biochemistry. **Results.** The obtained data were used to quantify the factors of "physiological damage" and "mechanisms of gestational adaptation" in the case of physiological gestation, and to identify the embryo-placental dysfunction as a major mechanism of maladaptation in the early stages of pregnancy. The results allowed us to propose four clinical and pathogenetic variants of early toxicosis. **Conclusion.** The suggested selective approach to clinical and laboratory manifestations of early toxicosis based on its classification and severity, makes it possible to rationalize the therapy, predict the risk of severe and late obstetrical complications, and reduce the risk of adverse perinatal outcomes.*

**Key words**

*Physiological pregnancy, early toxicosis, embryo-placental dysfunction, autonomic imbalance, leptin, cytokines, growth factors, apoptosis.*

**Received:** 28.12.2016; **in the revised form:** 26.01.2017; **accepted:** 10.03.2017.

**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**

Lipatov I.S., Tuzikov Yu.V., Kutuzova O.A., Prikhod'ko A.V., Frolova N.A., Ryabova S.A. Clinical and pathogenetic variants of maladjustment pregnant in the early stages of gestation. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2017; 11 (1): 5-13 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.1.005-013.

**Corresponding author**

Address: ul. Dybenko, 165, Samara, Russia, 443066.

E-mail: i.lipatoff2012@yandex.ru (Lipatov I.S.).

**Введение**

Для понимания механизмов осложненного течения беременности необходимо четкое представление о формировании физиологической гестации, «норме беременности» на новом этапе развития акушерской науки [1,2]. Оценка гомеорезиса при беременности актуализирована в связи с необходимостью уточнения границ физиологической гестации, являющейся непрерывным компенсаторно-приспособительным процессом, и патологических состояний, угрожающих неблагоприятными гестационными и перинатальными исходами [3,4,5]. Формирование нового сосудистого русла во время беременности тесно связано с гемохориальным типом плацентации, что и обуславливает альтерацию в области плодного яйца и соответствующую реакцию организма беременной [6,7,8]. Существует точка зрения, что альтерация в рамках физиологического процесса (факторы повреждения – нидация,

умеренное воспаление децидуальной оболочки, повреждение и перестройка маточно-плацентарных сосудов, плацентация, недостаток кислорода в тканях эмбриоплацентарного комплекса и оксидативный стресс, медленный маточно-эмбриональный ток крови с активацией коагуляционного потенциала, повышение регуляторных уровней аутоантител и реакинов, гестационный сдвиг метаболизма и др.) компенсируется механизмами гестационной адаптации [9,10,11,12]. Однако соотношение этих процессов, их значение для формирования и течения беременности до настоящего времени не ясны.

Анализ литературы последних лет показал, что причина манифестации раннего токсикоза до настоящего времени не определена. Ранний токсикоз, по данным статистики, осложняет беременность на ранних сроках у 40-60% женщин [13,14]. В большинстве наблюдений нарушения в организме беременной

мало выражены и не требуют лечения. У подавляющего числа беременных рвота или другие проявления раннего токсикоза диагностируются между 4-й и 6-й нед. гестации. Общеизвестно, что к факторам, предрасполагающим к развитию токсикоза, относятся хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, хронические заболевания печени, астенический синдром, нарушение функции щитовидной железы, нервно-психические заболевания, юный возраст беременной (до 18 лет), трофобластические заболевания в анамнезе, сахарный диабет, бронхиальная астма и др. [15,16,17]. Основным этапом становления эмбрио(фето)плацентарной системы приходится на время реализации раннего токсикоза у беременных [13,18,19].

До настоящего времени имеют место несколько теорий развития раннего токсикоза: токсическая – рвота беременных связывают с отравлением токсичными продуктами обмена веществ; иммуногенетическая теория – сенсibilизация материнского организма антигенами плода при гистосовместимости; нервно-психическая теория – отрицательные эмоции, страх перед беременностью и родами; нервно-рефлекторная – нарушение взаимоотношений деятельности центральной нервной системы и внутренних органов [15,20,21].

Согласно доминирующим взглядам акушеров-гинекологов, ранний токсикоз беременных рассматривается как проявление нарушений нейроэндокринной регуляции всех видов обмена вследствие частичного или полного голодания и обезвоживания [14,22,23]. Современные представления о формировании ранних сроков беременности определяют, что ранний токсикоз клинически проявляется не только диспепсическими расстройствами и рвотой беременных. Ранний токсикоз – это гетерогенное осложнение первой половины беременности, методологию диагностики и лечения которого определяет риск развития поздних осложнений беременности [24,25]. Осложнения первой половины беременности являются зеркалом более глубоких и специфических для гестации нарушений на этапе инвазии цитотрофобласта первой волны и предиктором тяжелых гестационных осложнений второй половины беременности (плацентарной недостаточности, преждевременных родов, преэклампсии и др.) [26,27].

Согласно научным работам ряда авторов, в развитии эмбриоплацентарной дисфункции важная роль отводится синдромам системного воспалительного ответа, эндотелиально-гемостазиологической дисфункции, функциональной недостаточности эндометрия, метаболических нарушений, вегетативного дисбаланса [15,16,28]. Механизмы дезадаптации организма беременной к развитию гестации отражаются как на плодном яйце, в т.ч. и на ранней плаценте, так и реализуются через полисистемную и полиорганную дисфункцию и недостаточность (системный воспалительный ответ, активация сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, иммунопатологические реакции, аллергизация, метаболические и нейровегетативные нарушения) [7,29,30]. В качестве компенсаторно-приспособитель-

ной реакции на ранних этапах развития тяжелых осложнений гестации активируется индуцированный трофобластом апоптоз иммунокомпетентных клеток, для повышения активности защитных механизмов синтезируются белки острой фазы воспаления, повышаются регуляторные уровни реактинов и др. [1,6,27]. Отсутствие единых взглядов на патогенез раннего токсикоза ведет к применению традиционного симптоматического лечения клинических проявлений данного осложнения. Недооценка степени повреждающих факторов срыва физиологической адаптации беременной ведет к отсутствию прогнозирования и профилактики поздних осложнений, непосредственно развивающихся на фоне раннего токсикоза. Выделение клиничко-патогенетических вариантов дезадаптации на ранних сроках позволит дифференцированно проводить диагностику и лечение, причем с учетом характера патогенетических нарушений, лечение преобразуется из симптоматического в патогенетическое. Выделение клиничко-патогенетических вариантов патологического течения ранних сроков гестации позволит формировать группу высокого риска развития поздних осложнений беременности и снизить число репродуктивных потерь, улучшить качество перинатальных исходов.

**Цель исследования** – выделение клиничко-патогенетических вариантов раннего токсикоза беременных с учетом клинических проявлений и маркеров ведущих патогенетических синдромов гестационной дезадаптации.

## Материалы и методы

Для выявления направленности изменений гомеостаза в ранние сроки физиологической беременности обследованы 45 здоровых беременных женщин в период от 7 до 12 нед. гестации (1-я группа) и 33 здоровые небеременные женщины (2-я группа сравнения). Средний возраст в 1-й группе составил  $26 \pm 1,5$  лет, во 2-й –  $25 \pm 1,8$  лет ( $p > 0,05$ ). Все женщины 1-й группы были первобеременными.

Для изучения патогенеза раннего токсикоза и выделения клиничко-патогенетических вариантов гестационной дезадаптации беременных на ранних сроках проведено исследование 160 беременных женщин с ранним токсикозом различной степени тяжести. Критерии включения: срок беременности – 1-й триместр, наличие токсикоза. Критерии исключения: наследственные заболевания, тяжелая экстрагенитальная патология, острые инфекционно-воспалительные заболевания половых органов, аномалии развития плода. Для оценки течения беременности женщины были разделены на три группы: Группу 1а составили 42 беременные с ранним токсикозом легкой степени; группу 1б – 80 беременных с ранним токсикозом средней степени тяжести; группу 1с – 38 беременных с тяжелым течением раннего токсикоза. Средний возраст в группах сравнения составил  $24,5 \pm 2,1$ ;  $26 \pm 1,9$ ;  $27 \pm 2,2$  лет ( $p > 0,05$ ) соответственно 1а-, 1б-, 1с-груп-

пам. Во всех группах соотношение перво- и повторно-беременных было одинаковым. У всех беременных проводился углубленный анализ клинической симптоматики в сопоставлении с результатами лабораторно-инструментального обследования. Оценка степени тяжести раннего токсикоза осуществлялась по шкале И.П. Иванова (1977) с рекомендациями В.И. Кулакова с соавт. (2005). Лабораторное тестирование женщин групп сравнения проведено в сроке 6-12 нед.

Обследование женщин групп сравнения включало определение в крови содержания маркеров воспалительной реакции – ИЛ1 $\beta$ , ИЛ6, ФНО $\alpha$  («лиганд смерти» системы Fas/APO-1/CD95), ИФН $\gamma$ , белка острой фазы воспаления – С-реактивный белок (СРБ), противовоспалительных цитокинов – ИЛ4 и ИЛ10; маркера энергетического баланса репродуктивной системы – лептина; маркера функциональной активности эндометрия – альфа-2-микроглобулина фертильности (АМГФ); маркеров сосудисто-эндотелиальных и гемостазиологических нарушений – сосудисто-эндотелиального фактора роста (СЭФР), фактора роста плаценты (ФРП), лимфоцитов с фенотипом CD95+ (Л CD95+ или FasR, рецептор системы Fas/APO-1/CD95), общего иммуноглобулина Е (IgE), фибронектина (ФН), Д-димера, РФМК, количество, адгезивные (количество и процент адгезированных тромбоцитов, индекс адгезии) и агрегационные свойства тромбоцитов (максимальная амплитуда агрегации тромбоцитов – МААТ); биохимических показателей крови (общий белок, белковые фракции, глюкоза, АлАТ, АсАТ, протромбиновый индекс, билирубин, кетоновые тела, липидный спектр, остаточный азот, ТЩФ).

Уровни ИЛ1 $\beta$ , ИЛ6, ФНО $\alpha$ , ИФН $\gamma$ , ИЛ4, ИЛ10, лептина, СРБ, общего IgE, СЭФР, ФРП, АМГФ в сыворотке крови, плазменную концентрацию ФН определяли методом иммуноферментного анализа с применением наборов реагентов (ООО «Протеиновый контур»; DSL (USA); «Вектор-Бест»; «Дитатех-Э»; «R&D systems»; «Pharmacia diagnostika»; «АМГФ-Фертитест»; ИФА-ФН (ЗАО «НВО-Иммунотех»). Идентификация Л CD95+ осуществлялась стандартным методом иммунофлуоресцентного анализа с использованием моноклональных АТ к АГ лимфоцитов человека, меченых FITS Fab-фрагментами антимышиных иммуноглобулинов производства «МедБиоСпектр» (Россия). Для иммунофенотипирования лимфоцитов использовался метод лазерной проточной цитометрии. Относительное количество Л CD95+ определялось на проточном цитометре Becton Dickinson FACS Calibur с помощью компьютерной программы Cell Quest Pro. Уровень Д-димера определялся методом ELISA (ЗАО «Биохиммак», Россия), РФМК с применением РФМК-теста (ООО «Технология-Стандарт», Россия). Подсчет количества тромбоцитов проводился на гематологическом анализаторе «МЕК 5103» (CELLTAC, Япония). Тромбоцитарное звено гемостаза изучали путем определения адгезивных свойств тромбоцитов по ЛИПК (Одесская Т.А. с соавт., 1971) и их

агрегационных свойств на лазерном агрегометре (BIOLA модель 230 LA, Биола, Россия). Биохимические исследования проводились на биохимическом анализаторе Stat Fax 4500+. Для оценки эмбриоплацентарной системы применялась ультразвуковая система GE Voluson S6 (GE Healthcare, США).

Для определения исходного вегетативного тонуса, отражающего направленность функционирования вегетативной нервной системы в период относительного покоя, использовали анализ субъективных и объективных симптомов по таблицам А.М. Вейна (2003). Нормой считали количество ваготонических признаков не более 6, а симпатикотонических – не более 2, при увеличении количества пороговых значений делали заключение об исходном вегетативном тоне по ваготоническому или симпатикотоническому типу. Кроме того, определяли интегративные показатели – индекс Кердо, коэффициент Хильдебранта, проводили клиноортостатическую пробу.

В работе использовались методы описательной статистики, корреляционного анализа в параметрическом и непараметрическом вариантах. Критическое значение уровня значимости принимали равным 0,05. Оценка значимости различий средних арифметических значений ( $M \pm \delta$ , где  $\delta$  – среднее квадратическое отклонение от среднего) проводилась с помощью критерия Стьюдента, возможность использования которого определялась критерием Фишера-Снедекора. Для расчета необходимого количества измерений (случаев) и получения достоверных результатов применялся метод математического планирования. Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc, США).

## Результаты и их обсуждение

Результаты лабораторного тестирования выявили различия между женщинами с физиологической гестацией и здоровыми небеременными женщинами по содержанию в сыворотке крови провоспалительных цитокинов (увеличение ИЛ1 $\beta$  в 3 раза, ИЛ6 – в 2,2 раза, ИФН $\gamma$  – в 1,7 раза, ФНО $\alpha$  – в 1,4 раза), СРБ – повышение концентрации в десятки раз ( $57 \pm 2,6$  и  $0,94 \pm 0,08$  мкг/мл соответственно) – результаты представлены в таблице 1.

Это свидетельствует в пользу активации первичного иммунного ответа в ранние сроки физиологической беременности в виде неспецифической воспалительной реакции на альтерацию децидуальной оболочки в процессе имплантации плодного яйца, инвазию цитотрофобласта, повреждение спиральных артерий с формированием гемохориального типа плацентации [6,11,27].

Данные отклонения гомеостаза сдерживаются от реализации системного воспалительного ответа повышением уровня противовоспалительных цитокинов и перестройкой иммунного ответа матери в сторону Th2-доминирования [22]. Проведенный

Маркер	Группы сравнения	Здоровые беременные (n=45)	Небеременные женщины (n=33)
Количество тромбоцитов, тыс./мм <sup>3</sup>		231±12	238±16
Количество адгезированных тромбоцитов, тыс.		39,9±3,1*	32,1±2,9
Процент адгезированных тромбоцитов		24,8±1,6*	19,8±1,1
Индекс адгезии		1,22±0,009*	1,13±0,008
МААТ, %		33,6±1,3*	28,2±1,4
АМГФ, нг/мл		917±85*	18±7
СЭФР, пкг/мл		86±16*	44±8
ФРП, пкг/мл		144±11	–
Л CD95+, %		30,2±4,3*	18,1±1,7
Общий IgE, пкг/мл		226±15*	65±14
СРБ, мкг/мл		57±2,6*	0,94±0,08
ИЛ1β, пкг/мл		334±25,7*	109±34,7
ИЛ6, пкг/мл		9,9±3,2*	4,5±3,8
ФНОα, пкг/мл		44,1±5,3*	30,3±4,2
ИФНγ, пкг/мл		12,6±3,2*	5,6±2,3
ИЛ4, пкг/мл		59,7±6,1*	47,1±4,9
ИЛ10, пкг/мл		22,3±2,1*	15,2±1,7
Д-димера, мкг/мл		0,31±0,1*	0,05±0,008
РФМК, мг/%		1,1±0,12*	0,7±0,1
ФН, мкг/мл		329±13*	302±11
Лептин, нг/мл		28,6±3,1*	9,7±0,9

**Таблица 1.** Результаты лабораторного обследования небеременных женщин и беременных в ранние сроки физиологической гестации (M±δ).

\* Разница достоверна по сравнению с группой здоровых небеременных женщин ( $p < 0,05$ ).

**Table 1.** Laboratory markers of pregnant women in the early stages of physiological gestation as compared with those of non-pregnant women (M ± δ).

\* The difference is significant as compared with the group of healthy non-pregnant women ( $p < 0.05$ ).

анализ содержания противовоспалительных цитокинов показал их достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение: ИЛ4 в 1,3 раза, ИЛ10 в 1,4 раза по сравнению с группой небеременных.

Кроме того, в поддержании физиологического развития гестации важная роль принадлежит сбалансированному влиянию факторов роста и запрограммированной клеточной гибели [2,5]. Благодаря процессу апоптоза происходит элиминация активированных клонов лимфоцитов, поддержание механизма материнской иммунологической толерантности и фетопротекции в период гестации [7,21]. Выявленные в группе здоровых беременных изменения содержания Л CD95+ (30,2±4,3%) свидетельствуют об усилении готовности к апоптозу активированных Т-клеток для поддержания иммунологического баланса по сравнению с небеременными (18,1±1,7%;  $p < 0,05$ ). В результате циркуляции активированных клеток в сосудистом русле в процессе имплантации плодного яйца происходит активация эндотелия сосудов. Гиперпродукция прово-

спалительных цитокинов приводит к гиперактивации эндотелия и активации коагуляционного потенциала крови. Согласно полученным данным, содержание общего IgE у здоровых беременных составило 226±15 пкг/мл, что достоверно отличается от показателей небеременных 65±14 пкг/мл. Активированные эндотелиоциты высвобождают в больших количествах тканевый фактор – ФН, что увеличивает коагуляционный потенциал крови. Содержание ФН в группе здоровых беременных составило 329±13 мкг/мл, что отличается от небеременных 302±11 мкг/мл. Однако с ранних сроков гестации в формирующейся плаценте включается комплекс противосвертывающих факторов (аннексин V, простагландин и др.), что при физиологическом процессе сдерживает гиперкоагуляционный потенциал [16,26,27]. В выявленную закономерность укладываются и результаты по функциональной активности тромбоцитов: в ранние сроки беременности в ответ на «физиологическую альтерацию» сосудов в маточно-эмбриональной области происходит

активация тромбоцитарного звена (достоверное увеличение адгезированных тромбоцитов, процента адгезированных тромбоцитов, индекса адгезии, МААТ;  $p < 0,05$ ).

Согласно известным механизмам формирования и течения беременности, результатам данного этапа исследования, при физиологической гестации имеют место факторы «физиологического повреждения» (альтерация эндометрия и вскрытие спиральных артерий с образованием гемохориального типа плаценты, умеренное воспаление, активация иммунного ответа, оксидативный стресс и др.) и «механизмы гестационной адаптации» (повышение уровня трофоадаптивных гормонов, противосвертывающих и антиоксидантных факторов, локальная и системная супрессия, иммунный ответ по Th2 пути, апоптоз активированных лимфоцитов, стабильный просвет спиральных артерий и др.), равновесие которых выработалось и закрепилось в процессе филогенеза вынашивания беременности. Нарушение равновесия между «механизмами адаптации» и «физиологическим повреждением» ведет к морфофункциональным изменениям в системе «мать – плодное яйцо» с развитием «эмбриоплацентарной дисфункции/недостаточности» [6, 11, 27, 28].

Результаты лабораторного обследования выявили различия между женщинами с физиологической гестацией (1-я группа) и беременными с ранним токсикозом различной степени тяжести (группы 1а, 1б, 1с) по содержанию в крови маркеров гестационной дезадаптации (см. табл. 2).

Проанализировав полученные результаты, можно отметить, что клинические проявления раннего токсикоза различной степени тяжести являются отражением срыва механизмов гестационной адаптации, что соотносится с повышением уровня маркеров неспецифической воспалительной реакции (увеличение провоспалительных цитокинов, белков острой фазы воспаления, активация сосудистого эндотелия, коагуляционного потенциала крови). Также характерной особенностью является значимая корреляционная взаимосвязь между повышением маркеров системного воспалительного ответа, содержания сосудисто-эндотелиального фактора роста, снижением уровня фактора роста плаценты, уменьшением общего количества тромбоцитов, повышением максимальной агрегации тромбоцитов, увеличением уровня Д-димера (раннего маркера фибринообразования и фибринолиза), увеличением содержания фибронектина (маркера сосудистого эндотелия и состояния гемостаза), повышением уровня лептина (маркера метаболических нарушений) и клиническими проявлениями раннего токсикоза ( $k$  от 0,71 до 0,93). Следует отметить, что чем выраженнее отклонения маркеров гестационной дезадаптации от физиологической «нормы беременности», тем ярче клиническая картина и выше степень тяжести раннего токсикоза. Кроме того, было выявлено, что при идентичных изменениях маркеров гестационной дезадаптации клинические проявления у беременных на ранних сроках имеют как общие, так и отличающиеся друг от друга симптомы. Это позволило предложить дифференцированный подход к

Маркер	Здоровые беременные (n=45)	Беременные с ранним токсикозом легкой степени (n=42)	Беременные с ранним токсикозом средней степени (n=80)	Беременные с ранним токсикозом тяжелой степени (n=38)
Количество тромбоцитов, тыс./мм <sup>3</sup>	231±12	215±13	201±9*	185±10*
МААТ, %	33,6±1,3	34,2±1,2	39,4±1,1*	59,3±1,6*
СЭФР, пкг/мл	86±19	94±22	186±33*	275±38*
ФРП, пкг/мл	144±11	129±9,7	115±9,6*	69±5,5*
ЛСД95+ (%)	30,2±4,3	33,6±3,1	40,7±3,3*	62,7±5,1*
Общий IgE, пкг/мл	226±15	237±12	286±14*	419±23*
АМГФ, нг/мл	917±85	879±76	524±49*	215±31*
СРБ, мкг/мл	57±2,6	61±2,9	92±4,1*	163±9,2*
ФНО $\alpha$ , пкг/мл	44,1±5,3	53,2±6,4	165,7±21,3*	369,8±27,6*
Д-димера, мкг/мл	0,31±0,1	0,43±0,12	0,96±0,21*	1,4±0,25*
ФН, мкг/мл	329±13	334±17	369±13*	394±12*
Лептин, нг/мл	28,6±3,1	32,4±3,5	35,2±4,1	68,7±5,9*

**Таблица 2.** Результаты лабораторного обследования женщин с ранним токсикозом различной степени тяжести и физиологической гестацией в 1-м триместре (M± $\delta$ ).

\* Разница достоверна по сравнению с группой здоровых беременных женщин ( $p < 0,05$ ).

**Table 2.** Laboratory markers of women with early toxicosis of various severity and physiological gestation in the 1st trimester (M± $\delta$ ).

\* The difference is significant as compared with the group of healthy pregnant women ( $p < 0,05$ ).

диагностике, а соответственно, и к лечению раннего токсикоза, по сути – выделение различных вариантов течения раннего токсикоза, что может быть перспективным в отношении новой клинико-патогенетической классификации данного осложнения беременности.

Так, отмечена достоверная корреляционная связь между маркерами эмбрио(фето)плацентарной дисфункции, повышением уровня лептина, понижением уровня глюкозы и клиническими проявлениями в виде потери массы тела, снижения или отсутствия аппетита, нарушения вкусовых пристрастий, а также повышения печеночных проб (АлАТ, АсАТ), гипопротеинемии, снижения гемоглобина в периферической крови, появления симптомов анемии. Все перечисленные маркеры были объединены в клинико-патогенетический вариант раннего токсикоза с преимущественным нарушением метаболических процессов. Данный вариант течения раннего токсикоза составил 46,9% (75 наблюдений).

У 23,8% (38 наблюдений) беременных, наряду с наличием маркеров гестационной дезадаптации (умеренное повышение маркеров воспалительного ответа, умеренное снижение факторов роста, контролирующих ангиогенез в эмбриоплацентарном комплексе), отмечали такие симптомы как усталость, сонливость, психоэмоциональная неустойчивость, снижение артериального давления, лабильность частоты сердечных сокращений, парестезии и судороги в конечностях, извращение вкуса, гиперосмия, отсутствие аппетита, коллаптоидные реакции, достоверное снижение индекса Кердо, значительное преобладание парасимпатической системы при балльной оценке состояния вегетативной системы. Этот комплекс проявлений составил основу клинико-патогенетического варианта с преобладанием нейровегетативных нарушений.

Третья группа симптомов суммировалась из следующих параметров: воспалительные заболевания органов репродуктивной системы, наличие хронической урогенитальной инфекции, указание на акушерские и гинекологические манипуляции, дисбиоз влагалища, клинические проявления угрозы прерывания беременности, нарастание маркеров системного воспалительного ответа, эндотелиально-гемостазиологической дисфункции, тромбоцитопении, агрегационной активности тромбоцитов, наследственные тромбофилии. Перечисленные маркеры стали основой клинико-патогенетического варианта с развитием гестационного эндотелиоза, то есть с проявлениями эндотелиально-гемостазиологической дисфункции. Данный вариант течения раннего токсикоза выделен у 29,3% (47 наблюдений).

Четвертая группа беременных объединила особо тяжелые формы раннего токсикоза – бронхиальная астма беременных, герпетиформное импетиго, острая жировая атрофия печени, дерматозы беременных, тетания беременных, остеомалация беременных (менее 1-2% [9,13,25]).

На наш взгляд, выделение данных клинико-патогенетических вариантов позволит осуществлять индивидуальное наблюдение и выбирать методы коррекции осложнений ранних сроков с учетом не только клинических проявлений, но и маркеров патогенетических нарушений, дополняя традиционные методы диагностики и лечения персонализированными подходами.

### Выводы:

1. Знание механизмов формирования физиологической беременности и отклонений гомеостаза на ранних сроках по сравнению с догестационным состоянием («норма беременности») обосновывает новые пути поиска прогнозирования и диагностики осложненного течения гестации.
2. При физиологической беременности факторы «физиологического повреждения» в виде неспецифической воспалительной реакции вследствие формирования гемохориального типа плацентации (увеличение содержания провоспалительных цитокинов, СРБ, активация сосудистого эндотелия, коагуляционного потенциала крови), балансируются «механизмами гестационной адаптации» (увеличение концентрации противовоспалительных цитокинов, АМГФ, ФРП, активационно-индуцированного цито- и синцитиотрофобластом апоптоза лимфоцитов), что и определяет перманентный характер компенсаторно-приспособительных процессов в эмбриоплацентарном комплексе с патологической перестройкой при действии повреждающего фактора.
3. Проявление дезадаптации в ранние сроки не ограничивается клиническими проявлениями диспепсических расстройств, ведущим из которых является рвота различной степени выраженности. Ранний токсикоз – гетерогенное клиническое отражение патогенетических нарушений этапа инвазии цитотрофобласта первой волны (формирования гемохориального типа плацентации).
4. Эмбриоплацентарная дисфункция лежит в основе клинических проявлений раннего токсикоза. Среди общих патогенетических механизмов нарушения становления и развития эмбрио(фето)плацентарного комплекса и раннего токсикоза важное место занимают дезадаптация эндотелиальной системы и тромбоцитарного звена гемостаза, активация иммунопатологических реакций в плаценте, проявляющаяся индуцированной трофобластом запрограммированной клеточной гибелью лимфоцитов, изменения регуляции ангиогенеза и энергообмена в плаценте, системный воспалительный ответ.
5. В развитии раннего токсикоза можно выделить клинико-патогенетические варианты течения, что оптимизирует диагностику и методы коррекции данного осложнения беременности.

В зависимости от преобладания клинико-лабораторных маркеров можно выделить четыре клинико-патогенетических варианта: 1) ранний токсикоз с преимущественным нарушением метаболических процессов; 2) ранний токсикоз с преобладанием нейровегетативных нарушений; 3) ранний токсикоз с проявлениями эндотелиально-гемостазиологической дисфункции; 4) особо тяжелые формы раннего токсикоза.

Дифференцированный подход к клинико-лабораторным проявлениям раннего токсикоза у беременных с учетом варианта течения данного осложнения и оценки степени тяжести дает возможность целенаправленного проведения терапии и прогнозирования риска развития тяжелых форм и поздних акушерских осложнений, снижает риск неблагоприятных перинатальных исходов.

## Литература:

1. Стрижаков А.Н., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Агаркова И.А. Клиническое значение индуцированного тробластом апоптоза иммунокомпетентных клеток при осложненном течении беременности. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2011; 6 (10): 26-31.
2. Тезиков Ю.В., Липатов И.С. Прогнозирование и диагностика плацентарной недостаточности. Акушерство и гинекология. 2012; 1: 35-43.
3. Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Шарыпова М.А. Стандартизация диагностики и клиническая классификация хронической плацентарной недостаточности. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014; 3 (13): 5-12.
4. Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Есартя М.А. Становление лактации у женщин с плацентарной недостаточностью и новые подходы к лечению гипогалактии. Уральский медицинский журнал. Акушерство. Гинекология. 2010; 3 (68): 42-48.
5. Тезиков Ю.В. Патогенетическое обоснование прогнозирования, ранней диагностики и профилактики тяжелых форм плацентарной недостаточности: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Самара. 2013; 51 с.
6. Липатов И.С. Клиническая оценка иммунных повреждений сосудистой стенки при физиологической и осложненной гестозом беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара. 1993; 24 с.
7. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Быков А.В., Насихулли Р.Н., Ергунова Г.А. Апоптоз и его роль в формировании фетоплацентарной недостаточности. Вестник Самарского государственного университета. 2006; 44 (4): 220-226.
8. Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Прогнозирование плацентарной недостаточности на основе маркеров эндотелиальной дисфункции, децидуализации, апоптоза и клеточной пролиферации. Саратовский научно-медицинский журнал. 2011; 1 (7): 52-59.
9. Кравченко Ю.Л., Липатов И.С., Данилова Н.Н., Топорова И.Б., Тезиков Ю.В., Крылова О.Л. Аспекты профилактики социальных и экологических факторов риска перинатальной смертности в условиях городской клинической больницы крупного промышленного города. Человек и Вселенная. 2006; 56 (3): 119-132.
10. Липатов И.С., Купаев И.А., Бабкин С.М., Якимова Н.А. Способ диагностики сосудистых нарушений у беременных на раннем этапе развития патологического течения гестации: патент РФ на изобретение №2061960, приоритет от 01.03.1994. Бюл. Изобретения. 16: 259.
11. Липатов И.С. Патогенез, диагностика и профилактика сосудистых нарушений на раннем этапе формирования патологической беременности: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М. 1996; 46 с.
12. Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Агаркова И.А. Факторы риска декомпенсации плацентарной недостаточности. Казанский медицинский журнал. 2011; 3 (XCII): 372-376.
13. Говорухина Е.М., Иванов И.П. Принципы патогенетического лечения рвоты беременных. Вопросы охраны материнства. 2005; 5: 47-51.
14. Игнатко И.В., Гониянц Г.Г. Профилактика репродуктивных потерь и плацентарной недостаточности у беременных с ранним токсикозом. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2008; 7 (6): 25-32.
15. Грицак Е.Е., Рогожина И.Е. Характер системных метаболических расстройств при токсикозе 1 половины беременности. Фундаментальные исследования. 2010; 9: 101-114.
16. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике: Руководство для врачей. Под ред. А.Д. Макацарии. М. 2011; 1056 с.
17. Potarova I.A., Purygin P.P., Belousova Z.P., Selezneva E.S., Lipatov I.S., Tezikov Y.V. Synthesis and biological activity of aliphatic and aromatic sulfonilic acid azolides. Pharmaceutical Chemistry Journal. 2001; 11 (35): 588-590.
18. Мельников В.А., Купаев И.А., Липатов И.С. Противососудистые антитела у женщин с физиологической и осложненной гестозом беременностью. Акушерство и гинекология. 1992; 3 (7): 19-21.
19. Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Завалко А.Ф. Особенности современного клинического течения гестоза у беременных. Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. 2001; 1: 35.
20. Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Плацентарная недостаточность: Патогенез. Прогнозирование. Диагностика. Профилактика. Акушерская тактика. Самара. 2014; 239 с.
21. Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Санталова Г.В., Валеева Г.Р. Прикладные аспекты иммунологической толерантности в системе «мать-плод». Уральский медицинский журнал. Перинатология. 2009; 10 (64): 121-128.
22. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Санталова Г.В., Овчинникова М.А. Профилактика рецидивов герпетической инфекции у беременных и внутриутробного инфицирования плода вирусом простого герпеса. Российский вестник акушера-гинеколога. 2014; 4 (14): 63-68.
23. Тезиков Ю.В., Липатов И.С. Результаты применения карбогенотерапии для профилактики плацентарной недостаточности. Российский вестник акушера-гинеколога. 2011; 5 (11): 71-78.
24. Тезиков Ю.В., Мельников В.А., Липатов И.С. Новые подходы к ведению беременных женщин с плацентарной недостаточностью. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2010; 2: 64-67.
25. Тезиков Ю.В., Липатов И.С. Предикторные индексы тяжелых форм хронической плацентарной недостаточности. Медицинский альманах. 2011; 6: 60-63.
26. Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Д.Х., Макацария Н.А., Яшенина Е.В. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности. Практическая медицина. 2012; 5 (60): 22-29.
27. Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Комплексная оценка степени тяжести хронической плацентарной недостаточности. Акушерство и гинекология. 2012; 3: 20-25.
28. Стрижаков А.Н., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Агаркова И.А., Шарыпова М.А. Патогенетическое обоснование диагностики и догестационной профилактики эмбриоплацентарной дисфункции. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2012; 1 (11): 5-11.
29. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Есартя М.А. Прогнозирование и коррекция нарушений лактационной функции с использованием видимого инфракрасного поляризованного света на этапе лактогенеза. Российский вестник акушера-гинеколога. 2008; 2 (8): 30-36.
30. Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Мельников В.А., Салов В.В. и др. Прогностическая значимость методов диагностики плацентарной недостаточности и состояния плода. Уральский медицинский журнал. Акушерство. Гинекология. 2009; 3 (57): 33-41.

## References:

1. Strizhakov A.N., Tezikov Ju.V., Lipatov I.S., Agarkova I.A. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2011; 6 (10): 26-31.
2. Tezikov Ju.V., Lipatov I.S. *Akusherstvo i ginekologija*. 2012; 1: 35-43.
3. Strizhakov A.N., Lipatov I.S., Tezikov Ju.V., Sharypova M.A. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2014; 3 (13): 5-12.
4. Tezikov Ju.V., Lipatov I.S., Esartija M.A. *Ural'skij medicinskij zhurnal. Akusherstvo. Ginekologija*. 2010; 3 (68): 42-48.
5. Tezikov Ju.V. Pathogenetic rationale for the prediction, early diagnosis and prevention of severe forms of placental insufficiency. Phd. Diss. [*Patogeneticheskoe obosnovanie prognozirovaniya, rannej diagnostiki i profilaktiki tjazhelyh form placentarnoj nedostatochnosti: Avtoref. dis. ... dokt. med. Nauk (in Russian)*]. Samara. 2013; 51 s.
6. Lipatov I.S. Clinical evaluation of immune manifestations of damage to the vascular wall under physiological and pregnancy complicated by preeclampsia. Phd. Diss. [*Klinicheskaja ocenka immunnyh proyavlenij povrezhdeniya sosedstvoj stenki pri fiziologicheskoy i oslozhennoj gestozom beremennost. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk*]. Samara. 1993; 24 s.
7. Lipatov I.S., Tezikov Ju.V., Bykov A.V., Nasihullina R.N., Ergunova G.A. *Vestnik Samarskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2006; 44: 4:220-226.
8. Lipatov I.S., Tezikov Ju.V. *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal*. 2011; 1 (7): 52-59.
9. Kravchenko Ju.L., Lipatov I.S., Danilova N.N., Toporova I.B., Tezikov Ju.V., Krylova O.L. *Chelovek i Vselennaja*. 2006; 56: 3: 119-132.
10. Lipatov I.S., Kupaev I.A., Babkin S.M., Jakimova N.A. A method for diagnosing vascular disorders in pregnant women at an early stage of development of the pathological course of gestation: RF patent №2061960, priority of 01.03.1994. Bull. Inventions. 16: 259. [*Sposob diagnostiki sosedstvyh narushenij u beremennyh na rannem jetape razvitiya patologicheskogo techeniya gestacii: patent RF na izobrenenie №2061960, prioritet ot 01.03.1994. Bjul. Izobreneniya*. 16: 259 (in Russian)].
11. Lipatov I.S. Pathogenesis, diagnosis and prevention of vascular disorders in the early stage of formation of an abnormal pregnancy. Phd. Diss. [*Patogenez, diagnostika i profilaktika sosedstvyh narushenij na rannem jetape formirovaniya patologicheskoy beremennosti: Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk*]. Moscow. 1996; 46 s.
12. Tezikov Ju.V., Lipatov I.S., Agarkova I.A. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2011; 3 (XCII): 372-376.
13. Govoruhina E.M., Ivanov I.P. *Voprosy ohrany materinstva*. 2005; 5: 47-51.
14. Ignatko I.V., Gonijanc G.G. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2008; 7 (6): 25-32.
15. Gricak E.E., Rogozhina I.E. Fundamental'nye issledovaniya. 2010; 9: 101-114.
16. Thrombohemorrhagic complications in obstetric practice: a guide for physicians. Ed. A.D. Makatsariya [*Trombogemorragicheskie oslozneniya v akushersko-ginekologicheskoy praktike: Rukovodstvo dlja vrachej. Pod red. A.D. Makacarii (in Russian)*]. Moscow. 2011; 1056 s.
17. Potapova I.A., Purygin P.P., Belousova Z.P., Selezneva E.S., Lipatov I.S., Tezikov Y.V. Synthesis and biological activity of aliphatic and aromatic sulfonilic acid azolides. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2001; 11(35): 588-590.
18. Mel'nikov V.A., Kupaev I.A., Lipatov I.S. *Akusherstvo i ginekologija*. 1992; 3-7: 19-21.
19. Tezikov Ju.V., Lipatov I.S., Zavalko A.F. *Aktual'nye voprosy akusherstva i ginekologii*. 2001; 1: 35.
20. Strizhakov A.N., Lipatov I.S., Tezikov Ju.V. Placental insufficiency: Pathogenesis. Forecasting. Diagnostics. Prevention. Obstetric tactics [*Placentarnaja nedostatochnost': Patogenez. Prognozirovanie. Diagnostika. Profilaktika. Akusherskaja taktika (in Russian)*]. Samara. 2014; 239 s.
21. Tezikov Ju.V., Lipatov I.S., Santalova G.V., Valeeva G.R. *Ural'skij medicinskij zhurnal. Perinatologija*. 2009; 10 (64): 121-128.
22. Lipatov I.S., Tezikov Ju.V., Santalova G.V., Ovchinnikova M.A. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*. 2014; 4 (14): 63-68.
23. Tezikov Ju.V., Lipatov I.S. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*. 2011; 5 (11): 71-78.
24. Tezikov Ju.V., Mel'nikov V.A., Lipatov I.S. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2010; 2: 64-67.
25. Tezikov Ju.V., Lipatov I.S. *Medicinskij al'manah*. 2011; 6: 60-63.
26. Bitsadze V.O., Makatsariya A.D., Hizroeva D.H., Makatsariya N.A., Jashenina E.V. *Prakticheskaja medicina*. 2012; 5 (60): 22-29.
27. Strizhakov A.N., Lipatov I.S., Tezikov Ju.V. *Akusherstvo i ginekologija*. 2012; 3: 20-25.
28. Strizhakov A.N., Tezikov Ju.V., Lipatov I.S., Agarkova I.A., Sharypova M.A. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2012; 1 (11): 5-11.
29. Lipatov I.S., Tezikov Ju.V., Esartija M.A. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*. 2008; 2 (8): 30-36.
30. Tezikov Ju.V., Lipatov I.S., *Ural'skij medicinskij zhurnal. Akusherstvo. Ginekologija*. 2009; 3 (57): 33-41.

### Сведения об авторах:

Липатов Игорь Станиславович – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 ГБОУ ВПО СамГМУ. Адрес: Чапаевская ул. д. 89, Самара, Россия, 443099. E-mail: [i.lipatoff2012@yandex.ru](mailto:i.lipatoff2012@yandex.ru).

Тезиков Юрий Владимирович – д.м.н., заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1 ГБОУ ВПО СамГМУ. Адрес: Чапаевская ул. д. 89, Самара, Россия, 443099.

Кутузова Ольга Александровна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии №1 ГБОУ ВПО СамГМУ. Адрес: Чапаевская ул. д. 89, Самара, Россия, 443099.

Приходько Анастасия Владимировна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии №1 ГБОУ ВПО СамГМУ. Адрес: Чапаевская ул. д. 89, Самара, Россия, 443099.

Фролова Наталья Алексеевна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии №1 ГБОУ ВПО СамГМУ. Адрес: Чапаевская ул. д. 89, Самара, Россия, 443099.

Рябова Светлана Александровна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии №1 ГБОУ ВПО СамГМУ. Адрес: Чапаевская ул. д. 89, Самара, Россия, 443099.

### About the authors:

Lipatov Igor Stanislavovich – MD, Professor, Professor of the Department of obstetrics and gynecology №1 SBEI HPE Samara state medical University. Address: Chapaevskaya ul., 89, Samara, Russia, 443099. E-mail: [i.lipatoff2012@yandex.ru](mailto:i.lipatoff2012@yandex.ru).

Tezikov Yury Vladimirovich – MD, head of the Department of obstetrics and gynecology №1 sbei HPE Samara state medical University. Address: Chapaevskaya ul., 89, Samara, Russia, 443099.

Kutuzov Olga Aleksandrovna – postgraduate student of the Department of obstetrics and gynecology №1 sbei HPE Samara state medical University. Address: Chapaevskaya ul., 89, Samara, Russia, 443099.

Prikladko Anastasia Vladimirovna – postgraduate student of the Department of obstetrics and gynecology №1 sbei HPE Samara state medical University. Address: Chapaevskaya ul., 89, Samara, Russia, 443099.

Frolova Natalia Alekseevna – PhD student, Department of obstetrics and gynecology №1 sbei HPE Samara state medical University. Address: Chapaevskaya ul., 89, Samara, Russia, 443099.

Ryabova Svetlana Aleksandrovna – postgraduate student of the Department of obstetrics and gynecology №1 sbei HPE Samara state medical University. Address: Chapaevskaya ul., 89, Samara, Russia, 443099.

# ЭНДОКРИННАЯ ДИСФУНКЦИЯ У ЖЕНЩИН С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ И АЛИМЕНТАРНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

Рымашевский А.Н.<sup>1</sup>, Туманян С.С.<sup>1</sup>, Франциянц Е.М.<sup>2</sup>, Туманян С.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России

<sup>2</sup> ФГБУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России

## Резюме

**Цель** – изучить состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), уровня лептина и функции почек у женщин с преэклампсией (ПЭ) и алиментарным ожирением (АО). **Материалы и методы.** Исследовали уровни ренина, ангиотензина II, альдостерона, лептина, инсулина, кортизола, β2-микрोगлобулина, скорость клубочковой фильтрации. **Результаты.** Выявлено, что РААС, наряду с системным воспалительным ответом, является ключевым фактором в развитии преэклампсии и ее прогрессировании. Повышение уровня лептина оказывает прямое повреждающее действие на тубулярный аппарат почек. **Выводы.** Запуск компонентов РААС способствует обострению воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции у женщин с ПЭ и АО. Повышенные концентрации лептина у женщин с АО и ПЭ оказывают прямое повреждающее действие на тубулярный аппарат почек.

## Ключевые слова

Преэклампсия, ожирение, лептин, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, почки.

Статья поступила: 13.12.2016 г.; в доработанном виде: 23.01.2017 г.; принята к печати: 24.03.2017 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

Рымашевский А.Н., Туманян С.С., Франциянц Е.М., Туманян С.В. Эндокринная дисфункция у женщин с преэклампсией и алиментарным ожирением. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2017; 11 (1): 14-18. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.1.014-018.

## ENDOCRINE DYSFUNCTION IN WOMEN WITH PRE-ECLAMPSIA AND ALIMENTARY OBESITY

Rymashevskii A.N.<sup>1</sup>, Tumanyan S.S.<sup>1</sup>, Frantsiyants E.M.<sup>2</sup>, Tumanyan S.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Rostov state medical University

<sup>2</sup> Rostov scientific research oncological Institute

## Summary

**The aim** was to study the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), the level of leptin and kidney function in women with pre-eclampsia (PE) and alimentary obesity (AO). **Materials and methods.** The levels of renin, angiotensin II, aldosterone, leptin, insulin, cortisol, β2-microglobulin, glomerular filtration rate were measured. **Results.** We show that RAAS, along with a systemic inflammatory response, is a key factor in the development of pre-eclampsia and its progression. The increasing level of leptin has a direct damaging effect on the tubular system of the kidneys. **Conclusions.** Stimulating the RAAS aggravates the inflammatory response and endothelial dysfunction in women with PE and AO. Elevated concentrations of leptin in these women have a direct damaging impact on the kidney tubules.

**Key words***Pre-eclampsia, obesity, leptin, renin-angiotensin-aldosterone system, kidneys.***Received:** 13.12.2016; **in the revised form:** 23.01.2017; **accepted:** 24.03.2017.**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**Rymashevskii A.N., Tumanyan S.S., Frantsiyants E.M., Tumanyan S.V. Endocrine dysfunction in women with pre-eclampsia and alimentary obesity. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2017; 11 (1): 14-18 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.1.014-018.**Corresponding author**

Address: per. Nakhichevanskii, d. 29, Rostov-na-Donu, Russia, 344022.

E-mail: [Sst89@mail.ru](mailto:Sst89@mail.ru) (Tumanyan S.S.).**Введение**

Преэклампсия (ПЭ) представляет собой осложнение, затрагивающее до 2-5% всех беременностей и являющееся одной из основных причин перинатальной и материнской заболеваемости и смертности [1]. В то же время распространенность алиментарного ожирения (АО) среди женщин репродуктивного возраста и беременных составляет от 1,8 до 25,3% в разных странах, способствуя повышенному риску развития ПЭ. Это обусловлено тем, что немаловажную роль в развитии и исходах ПЭ оказывают гормоны жировой ткани. Так, у женщин с ПЭ увеличивается секреция лептина в плаценте по сравнению со здоровыми беременными. Кроме того, в большинстве проведенных исследований было показано, что уровень циркулирующего лептина при ПЭ повышается еще до клинической манифестации [2,3]. Установлено, что увеличение концентрации лептина на каждые 10 нг/мл повышает риск развития ПЭ на 30% [2,3]. Следует также отметить, что при ПЭ происходит активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), содействующая снижению реабсорбции Na и воды в организме, вазоспазму и гиповолемии, снижению функциональной способности почек [4]. Поэтому изучение жирового обмена, РААС и функциональной активности почек у беременных женщин с ПЭ и АО представляет значительный интерес.

**Цель исследования** – изучить состояние РААС, лептина и функциональной способности почек у женщин с ПЭ и АО.

**Материалы и методы**

Проведено рандомизированное исследование 68 беременных. Первую группу составили 33 женщины с нормально протекающей беременностью. Вторую группу составили 35 женщин с ПЭ средней степени тяжести и АО. Средний возраст пациенток в обеих группах составил 28,5±1,6 лет. Рандомизацию проводили с помощью таблицы случайных чисел, сгенери-

рованной в программе «Statistica 6.0» (Statsoft Inc, США). Критериями включения женщин во вторую группу были: формирование ПЭ во второй половине беременности, отсутствие в анамнезе органических поражений сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, почек. Тяжесть преэклампсии оценивали по шкале Goeke в модификации Г.М. Савельевой. Контрольную группу составили 18 небеременных женщин в возрасте 26,4±1,4 лет.

Исследовали содержание гормонов РААС – ренина, ангиотензина II, альдостерона, гормонов, участвующих в липидном обмене – лептина, инсулина. В качестве оценки неспецифической адаптационной реакции женщин на формирование ПЭ изучен стресс-гормон – кортизол. Формирование системного воспалительного ответа оценивали с помощью β2-микроглобулина в плазме крови. У всех исследуемых определялась экскреция ангиотензина II, альдостерона и кортизола. Функциональная активность почек оценивалась по скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и тубулярной функции почек – β2-микроглобулину мочи. В качестве оценки избыточной массы тела использовали индекс массы тела (ИМТ), отношение объема талии к объему бедра (ОТ/ОБ), объем жировой ткани (ОЖТ), массу безжировой ткани (МБТ).

Всем женщинам забор крови для биохимических исследований производили утром натощак в сухие пробирки BD Vacutainer (Becton Dickinson International, США). ИМТ оценивали по индексу Кетле. Содержание гормонов в плазме крови и моче определяли стандартными наборами для иммуноферментного анализа: ренин, лептин, инсулин (DRG, Германия), альдостерон (DBC, Германия), ангиотензин (DRG, Германия), β2-микроглобулина мочи (Orgentec, Германия). Кортизол определяли радиоиммунным методом (Immunotech, Чехия).

Статистическая обработка полученных данных выполнялась с помощью программ «Excel 2013» (Microsoft, США) и «Statistica 6.0» (Statsoft Inc, США). Для оценки межгрупповых различий использовали

t-критерий Стьюдента, результаты считали статистически значимыми при  $P < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Проведенные исследования показали, что у женщин с нормой беременности отмечалось увеличение содержания лептина в крови по сравнению с небеременными на 114,6% ( $P < 0,05$ ), подтверждая существенную роль лептина в поддержании материнского энергетического метаболизма во время беременности. При этом содержание инсулина и кортизола также повышалось на 36,8 и 48,2% соответственно ( $P < 0,05$ ). Указанные изменения, вероятно, следует рассматривать в контексте компенсаторно-приспособительных реакций женщин во время беременности, направленных на поддержание нормального обмена веществ и метаболизма плода. Исследование концентрации гормонов РААС у этой группы женщин показало повышение уровня ренина, альдостерона и ангиотензина II на 24,3; 23 и 153% соответственно ( $P < 0,05$ ). Выявленную активность РААС, по-видимому, надлежит анализировать, как способность данной системы сбалансированно противодействовать натрийуретическому эффекту прогестерона и приводить к физиологической гиперволемии. На этом фоне уровень  $\beta$ 2-микроглобулина в крови хотя и увеличивался на 14,5%, но настоящее повышение не носило достоверного характера и указывало на отсутствие формирования системного воспалительного ответа у этой категории женщин. Значения исследуемых параметров представлены в таблице 2.

Исследование функциональной активности почек показало, что скорость клубочковой фильтрации (СКФ) была несколько повышена, но соответствовала физиологической беременности. Концентрация  $\beta$ 2-микроглобулина в моче колебалась незначительно и не носила достоверного характера, составляя в среднем 33,3%. На этом фоне экскреция гормонов почками также не претерпевала существенных изменений. Так, уровень кортизола и альдостерона в моче коррелировал с их уровнем в крови и не превышал средних значений. Продукция с мочой ангиотензина II, как основного вазоконстрикторного гормона у небеременных женщин, по нашим данным, составляла  $312,5 \pm 14,3$ , а у женщин с физиологически протекающей беременностью его концентрация увеличивалась на 10,6%. Однако данные изменения не носили достоверного характера, указывая на отсутствие вазоконстрикции у женщин с нормобеременностью. Следует также отметить, что в доступной нам литературе данных о содержании концентрации ангиотензина II в моче у здоровых женщин и у женщин с нормобеременностью мы не нашли.

Результаты исследований в группе женщин с ПЭ средней степени тяжести и АО выявили существенные изменения изучаемых показателей. Так, индекс массы тела соответствовал ожирению II-III степени [5], остальные показатели соответствовали этой степени ожирения и имели статистически значимые значения, результаты которых представлены в таблице 1.

На этом фоне обнаружено значительное увеличение концентрации лептина в крови на 159% ( $P < 0,05$ )

по сравнению с группой женщин с нормально протекающей беременностью. Следует также отметить, что у женщин с АО, беременность которых осложнилась ПЭ, скорее всего увеличивается не только концентрация, но и формируется качественной иной профиль лептина, не способный обеспечивать нормальный метаболизм и обменные процессы у плода, что подтверждено в работе Misra V.K. и соавт. [6]. Состояние РААС характеризовалось значительным повышением в крови уровня ренина, и, как следствие, концентрации ангиотензина II на 41,4 и 86,9% ( $P < 0,05$ ). Указанные изменения, активно влияя на прекапиллярные артериолы, способствовали существенному снижению клубочковой фильтрации, способствуя тем самым избыточной потере ионов  $\text{Na}^{2+}$ . При этом уровень альдостерона также значимо возрастал на 33,5% ( $P < 0,05$ ), способствуя задержке воды в тканях у этой группы беременных. Это скорее всего и приводило к нарушению фильтрационной функции почек у этой группы женщин. Таким образом, зафиксировано снижение СКФ на 44,9% ( $P < 0,05$ ), которое сопровождалось как выраженным повышением  $\beta$ 2-микроглобулина в крови 170,7 ( $P < 0,05$ ), так и резким увеличением экскреции его с мочой 190,8% ( $P < 0,05$ ). Выявленные нарушения свидетельствовали о сочетанном влиянии РААС, системного воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции на нарушение тубулярной функции почек.

На этом фоне отмечено существенное повышение содержания инсулина на 88% ( $P < 0,05$ ), что обусловило возникновение инсулинрезистентности у этой категории женщин. Указанные изменения происходили в ответ на увеличение концентрации кортизола, составляющей 36,5% ( $P < 0,05$ ) и обеспечивающей контринсулярный эффект с формированием стресс-реакции. Уровень кортизола, альдостерона и ангиотензина II в моче коррелировал с уровнем их в крови и составлял 66,2; 78,1 и 71,8% ( $P < 0,05$ ) соответственно.

Анализ полученных результатов показал, что увеличение уровня ренина является ключевым фактором активации системы РААС в группе женщин с ПЭ и АО по сравнению с группой с нормально протекающей беременностью. Также следует отметить, что отмеченный рост концентрации ренина происходит в ответ на развитие системного воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции, имеющей место при ПЭ, на фоне снижения СКФ и тубулярной функции почек. При этом запуск каскада системы РААС и повышение уровня АГ II, способствуя генерализованному вазоспазму, приводит как к последующему прогрессирующему почечной дисфункции, так и к развитию инсулинорезистентности за счет прямого воздействия АГ II на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы у этой группы женщин. Специфически блокируя секрецию инсулина и взаимодействуя с рецепторами АГ I, АГ II активирует также и процессы окислительного стресса [4,7]. На этом фоне происходит формирование вторичного гиперальдостеронизма, который приводит не только к снижению объема ОЦК и выходу жидкости в экстрацеллюлярное пространство, но и к прогрессирующему ожирению [8,9]. В свою очередь, выявленное повышение концентрации лептина способствует дисфункции тубулярного аппарата почек. Это также подтверждено

Показатель	Контрольная группа	Группа 1 (нормальная беременность)	Группа 2 (ПЭ с АО)
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	24,2±0,8	25,9±1,1	39,6±1,2*
ОТ/ОБ (см)	0,65±0,01	0,77±0,02*	0,89±0,01*
ОЖТ (л)	13,2±2,1	15,7±2,4	45,6±2,7*
ОЖТ (кг)	11,2±1,7	14,5±1,9	42,1±2,3*
МБТ (кг)	43,2±1,3	55,5±1,5*	67,3±1,2*

**Таблица 1.** Антропометрические показатели у женщин с нормой беременности и преэклампсией средней степени тяжести, сопровождающейся алиментарным ожирением (M±m).

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ОТ/ОБ – отношение объема талии к объему бедер; ОЖТ – объем общей жировой ткани; МБТ – масса безжировой ткани; ПЭ – преэклампсия; АО – алиментарное ожирение.

\* Достоверно по отношению к контрольной группе (P<0,05); \*\* достоверно по отношению к норме беременности (P<0,05).

**Table 1.** Anthropometric indices in women with normal pregnancy and those with moderately severe pre-eclampsia accompanied with alimentary obesity (M±m).

Note. ИМТ – the body mass index; ОТ/ОБ – the waist/hip ratio; ОЖТ – the total volume of adipose tissue; OSHT is the volume of total adipose tissue; МБТ – the lean tissue mass; PE – pre-eclampsia; AO – essential obesity.

\* Significantly different from the control group (P<0.05); \*\* Significantly different from normal pregnancy (P<0.05).

Показатель	Контрольная группа	Группа 1 (нормальная беременность)	Группа 2 (ПЭ с АО)
АГ-II (пг/мл)	52±22,4	131,8±25,4*	246,4±26,9**
Альдостерон (пг/мл)	289,5±20,1	356,1±22,1*	475,4±25,7**
β2-МГ (мкг/мл)	2±0,3	2,3±0,2	6,2±0,4**
Лептин (нг/мл)	8,2±2,1	17,6±3,1*	45,7±3,5**
Инсулин (мкМЕ/мл)	12,5±1,4	17,1±1,3*	32,3±1,4**
Ренин (пг/мл)	25,1±1,5	31,2±1,6*	44,1±1,9**
Кортизол (нм/л)	390,2±23,4	578,4±27,7*	789,7±25,6**

**Таблица 2.** Гормональный профиль у женщин с нормой беременности и преэклампсией средней степени тяжести, сопровождающейся алиментарным ожирением (M±m).

Примечание. АГ-II – ангиотензин II плазмы крови; β2-МГ-β2 – микроглобулин мочи. ПЭ – преэклампсия; АО – алиментарное ожирение.

\* Достоверно по отношению к контрольной группе (P<0,05); \*\* достоверно по отношению к норме беременности (P<0,05).

**Table 2.** The hormone profile in women with normal pregnancy and those with moderately severe pre-eclampsia accompanied with alimentary obesity (M±m)

Note. АГ-II – angiotensin II in the blood plasma; B2-MG-β2 – microglobulin in the urine; PE – pre-eclampsia; AO – essential obesity.

\* Significantly different from the control group (P<0.05); \*\* Significantly different from normal pregnancy (P<0.05).

исследованиями ряда авторов, которые установили, что реализация эффектов лептина происходит за счет рецепторов, расположенных во внутренней зоне мозгового вещества, канальцах и собирательных трубочках [10,11]. Также экспериментально доказано, что экзогенное введение лептина приводит к формированию гломерулосклероза и развитию протеинурии [10,12], что подтверждается выявленным значительным повышением уровня β2-микроглобулина в крови и увеличением его экскреции с мочой. Следует также отметить, что установленное нами в ходе исследования повышение концентрации кортизола в крови и моче у этой категории женщин свидетельствовало не только о развитии состояния острого стресса, но и о формировании хронической формы стресс-ответа.

## Заключение

Таким образом, РААС, наряду с реакцией системного воспалительного ответа при ПЭ и АО, играет одну из ключевых позиций как в развитии данных осложнений, так и в их дальнейшем прогрессировании. Последовательный запуск компонентов РААС, вероятнее всего, приводит к усугублению воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции у этой категории беременных, так как известно, что помимо самих почек, система РААС диффузно распространена во всех органах и тканях [10,11,12]. Повышенные концентрации лептина у женщин с АО и ПЭ оказывают прямое повреждающее действие на тубулярный аппарат почек, способствуя усугублению почечной дисфункции и развитию гломерулосклероза.

**Литература:**

1. Охупкин М.Б., Серов В.Н., Лопухин В.О. Преэклампсия: гемодинамический адаптационный синдром. Медицина неотложных состояний. 2007; 3 (10): 79-83.
2. Крапивина Н.А., Артымук Н.В., Тачкова О.А., Костин В.И., Ликстанов М.И. Динамика гормонального статуса женщин репродуктивного возраста с ожирением на фоне снижения массы тела. Фундаментальные исследования. 2004; 4: 70-71.
3. Петунина Н.А., Кузина И.А. Роль гормонов жировой ткани в развитии осложнений беременности у женщин с ожирением. Ожирение и метаболизм. 2013; 1: 3-8.
4. Шестакова М.В. Роль тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии метаболического синдрома,

- сахарного диабета и его сосудистых осложнений (пленарная лекция). Сахарный диабет. 2010; 3: 14-19.
5. Linné Y, Neovius M. Identification of women at risk of adverse weight development following pregnancy. *Int J Obes (Lond)*. 2006; 30 (8):1234-9.
  6. Misra V.K, Trudeau S. The Influence of Overweight and Obesity on Longitudinal Trends in Maternal Serum Leptin Levels During Pregnancy. *Obesity*. 2011; 192: 416-421.
  7. Lau T., Carlsson P.O., Leung P.S. Evidence for a local angiotensin-generating system and dose-dependent inhibition of glucose-stimulated insulin release by angiotensin II in isolated pancreatic islets. *Diabetologia*. 2004; 47: 240-248.
  8. Ingelsson E., Pencina M.J., Tofler G.H., et al. Multimarker approach to evaluate the incidence of the metabolic syndrome and longitudinal

- changes in metabolic risk factors: the Framingham offspring study. *Circulation*. 2007; 116: 984-992.
9. Kraus D., Jäger J., Meier B. et al. Aldosterone Inhibits Uncoupling Protein-1, Induces Insulin Resistance, and Stimulates Proinflammatory Adipokines in Adipocytes. *Horm. Metab. Res*. 2005; 37: 455-459.
  10. Крячкова А.А., Савельева С.А., Галлямов М.Г., Шестакова М.В., Кутырина И.М. Роль ожирения в поражении почек при метаболическом синдроме. *Нефрология и диализ*. 2010; 1 (12): 34-38.
  11. Papafraqkaki D.K., George T. Obesity and renal disease: A possible role of leptin. *Hormones*. 2005; 4 (2): 90-95.
  12. Chdek J., Adamczak M., Nieszporek T. et al. Adipose Tissue as an Endocrine Organ-A Nephrologists Perspective. *Obesity and kidney*. Gunter Wolf. 2006; 151: 70-90.

**References:**

1. Okhapkin M.B., Serov V.N., Lopukhin V.O. *Meditsina neotlozhnykh sostoyanii*. 2007; 3 (10): 79-83.
2. Krapivina N.A., Artyuk N.V., Tachkova O.A., Kostin V.I., Likstanov M.I. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2004; 4: 70-71.
3. Petunina N.A., Kuzina I.A. *Ozhirenie i metabolizm*. 2013; 1: 3-8.
4. Shestakova M.V. *Sakharnyi diabet*. 2010; 3: 14-19.
5. Linné Y, Neovius M. Identification of women at risk of adverse weight development following pregnancy. *Int J Obes (Lond)*. 2006; 30 (8):1234-9.

6. Misra V.K, Trudeau S. The Influence of Overweight and Obesity on Longitudinal Trends in Maternal Serum Leptin Levels During Pregnancy. *Obesity*. 2011; 192: 416-421.
7. Lau T., Carlsson P.O., Leung P.S. Evidence for a local angiotensin-generating system and dose-dependent inhibition of glucose-stimulated insulin release by angiotensin II in isolated pancreatic islets. *Diabetologia*. 2004; 47: 240-248.
8. Ingelsson E., Pencina M.J., Tofler G.H., et al. Multimarker approach to evaluate the incidence of the metabolic syndrome and longitudinal changes in metabolic risk factors: the Framingham offspring study. *Circulation*. 2007; 116: 984-992.
9. Kraus D., Jäger J., Meier B. et al. Aldosterone

- Inhibits Uncoupling Protein-1, Induces Insulin Resistance, and Stimulates Proinflammatory Adipokines in Adipocytes. *Horm. Metab. Res*. 2005; 37: 455-459.
10. Kryachkova A.A., Savel'eva S.A., Gallyamov M.G., Shestakova M.V., Kutyryna I.M. Rol' ozhireniya v porazhenii pochek pri metabolicheskom sindrome. *Nefrologiya i dializ*. 2010; 1 (12): 34-38.
  11. Papafraqkaki D.K., George T. Obesity and renal disease: A possible role of leptin. *Hormones*. 2005; 4 (2): 90-95.
  12. Chdek J., Adamczak M., Nieszporek T. et al. Adipose Tissue as an Endocrine Organ-A Nephrologists Perspective. *Obesity and kidney*. 2006; 151: 70-90.

**Сведения об авторах:**

Рымашевский Александр Николаевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1 Ростовского государственного медицинского университета Минздрава России. Адрес: пер. Нахичеванский, д. 29, г. Ростов-на-Дону, Россия, 344022. E-mail: rymashevskyan@mail.ru.

Туманян Сергей Сергеевич – аспирант кафедры акушерства и гинекологии №1 Ростовского государственного медицинского университета Минздрава России. Адрес: пер. Нахичеванский, д. 29, г. Ростов-на-Дону, Россия, 344022. E-mail: sst89@mail.ru.

Франциянц Елена Михайловна – д.м.н., профессор, руководитель гормональной лаборатории ФГБУ Ростовского научно-исследовательского онкологического института Минздрава России. Адрес: ул. 14-я линия, д. 63, г. Ростов-на-Дону, Россия, 344037. E-mail: super.gormon@yandex.ru.

Туманян Сергей Вартанович – д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии Ростовского государственного медицинского университета Минздрава России. Адрес: пер. Нахичеванский, д. 29, г. Ростов-на-Дону, Россия, 344022. E-mail: stv53@mail.ru.

**About the authors:**

Rymashevskii Aleksandr Nikolaevich – MD, professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynaecology №1 Rostov State Medical University, the Ministry of Health, Address: per. Nakhichevanskii, 29, Rostov-na-Donu, Russia, 344022. E-mail: rymashevskyan@mail.ru.

Tumanyan Sergei Sergeevich – graduate student of obstetrics and gynecology №1 Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. Address: per. Nakhichevanskii, 29, Rostov-na-Donu, Russia, 344022. E-mail: sst89@mail.ru.

Frantsiyants Elena Mikhailovna – MD, professor, Head hormonal laboratory FGBU Rostov Cancer Research Institute of the Ministry of Health. Address: ul. 14th line, 63, Rostov-on-Don, Russia, 344037. E-mail: super.gormon@yandex.ru.

Tumanyan Sergei Vartanovich – MD Professor, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Rostov State Medical University, the Ministry of Health. Address: per. Nakhichevanskii, 29, Rostov-na-Donu, Russia, 344022. E-mail: stv53@mail.ru.

# СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИФФУЗИОННО-ВЗВЕШЕННЫХ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ МРТ И МУЛЬТИСПИРАЛЬНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В СТАДИРОВАНИИ РАКА ЯИЧНИКОВ

Солопова А.Е., Терновой С.К., Алипов В.И., Макацария А.Д.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

## Резюме

**Цель** – сравнить диагностические возможности комплексного МРТ-исследования с диффузионно-взвешенными последовательностями (ДВ-МРТ) и мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) в рамках стадирования злокачественных новообразований (ЗНО) яичников. **Материалы и методы.** Исследование проводилось с февраля по декабрь 2016 г. 73 пациентки с подозрением на ЗНО яичников, которым было выполнено предоперационное обследование, включавшее МСКТ и ДВ-МРТ брюшной полости и малого таза на 1.5 Тл томографе с b-факторами 0,1000 с/мм<sup>2</sup> и построением карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД). По полученным данным был рассчитан индекс перитонеального канцероматоза (ИПК) и построены ROC-кривые для ДВ-МРТ и МСКТ. Для верификации были использованы результаты хирургического стадирования и гистопатологического исследования операционного материала. **Результаты.** Были определены следующие стадии ЗНО: 5 (6,8%) IV; 35 (47,9%) IIIС; 23 (31,5%) IIIВ; 10 (13,6%) IIIА. Общая чувствительность составила 55% для МСКТ и 77% для ДВ-МРТ. В частности, ДВ-МРТ значительно превосходила МСКТ при обнаружении имплантации в брыжейку толстого кишечника (83,8 и 37,8% соответственно), серозную оболочку тонкого кишечника (77,8 и 28,9%) и парааортальные лимфатические узлы (ЛУ) (71,4 и 35,7%). Специфичность методов лучевой диагностики оказалась схожей (79,6% – ДВ-МРТ и 81% – МСКТ). Индекс перитонеального канцероматоза (ИПК), рассчитанный по данным ДВ-МРТ, коррелировал с данными хирургического вмешательства сильнее, чем ИПК по данным МСКТ ( $r=0,706$  для ДВ-МРТ,  $r=0,544$  для МСКТ). На основании полученных данных были построены ROC-кривые для ДВ-МРТ и МСКТ (площадь под кривой – соответственно 0,913 и 0,655). Было обнаружено снижение ИКД во вторичных опухолевых очагах ( $1,120\pm 0,25$  для очага в яичниках;  $0,820\pm 0,23$  – для очагов в сальнике;  $0,790\pm 0,19\times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с – для перитонеальных имплантов). **Заключение.** ДВ-МРТ значительно превосходит МСКТ по чувствительности и позволяет дать точную оценку распространенности опухолевого процесса.

## Ключевые слова

МРТ, диффузионно-взвешенные изображения, злокачественные опухоли яичников, стадирование.

Статья поступила: 16.01.2017 г.; в доработанном виде: 27.02.2017 г.; принята к печати: 21.03.2017 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., Алипов В.И., Макацария А.Д. Сравнительная характеристика диффузионно-взвешенных последовательностей МРТ и мультиспиральной компьютерной томографии в стадировании рака яичников. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2017; 11 (1): 19-25. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.1.019-025.

**OVARIAN CANCER STAGING: COMPARISON BETWEEN DIFFUSION-WEIGHTED MRI AND MULTISPIRAL COMPUTED TOMOGRAPHY**

Solopova A.E., Ternovoi S.K., Alipov V.I., Makatsariya A.D.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

**Summary**

*The aim is to evaluate the diagnostic potential of the diffusion-weighted MRI sequences (DW-MRI) as compared with multi-spiral computed tomography (MSCT) for staging of ovarian malignancies (OVM). **Materials and Methods.** The study was conducted (from February to December 2016) on 73 patients with suspected ovarian malignancies who underwent preoperative examination, including abdominal / pelvic MSCT and DW-MRI, using a 1.5T scanner with b-factors of 0.1000 s/mm<sup>2</sup> and the calculation of apparent diffusion coefficient (ADC). Using the obtained data, the peritoneal cancer index (PCI) was calculated and ROC curves for DW-MRI vs MSCT were created. The imaging-based diagnoses were then compared with surgical staging and histopathological examination. **Results.** The following stages of OVM were determined: 5 (6.8%) IV; 35 (47.9%) IIIC; 23 (31.5%) IIIB; 10 (13.6%) IIIA. The overall sensitivity was 55% for MSCT and 77% for DW-MRI. For example, DW-MRI was markedly superior to MSCT in detecting a tumor implantation into the large intestine mesentery (83.8% and 37.8%, respectively), into the small intestine serosa (77.8% and 28.9%), and the para-aortic lymph nodes (71.4 and 35.7%). The specificity of the compared imaging modalities was similar (79.6% – DW-MRI and 81% – MSCT). The peritoneal cancer index (PCI) calculated from the DW-MRI results correlated with the surgical staging data better than the PCI based on MSCT (r=0.706 for DW-MRI, r=0.544 for MSCT). Based on the obtained data, the ROC curves were plotted to show the areas under the curves of 0.913 and 0.655 for DW-MRI and MSCT, respectively. A decrease in the ADC values was found in secondary tumor foci (1.120±0.25 for the ovaries, 0.820±0.23 for the omentum, 0.790±0.19×10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s for peritoneal implants). **Conclusion.** For the assessment of ovarian cancer spread, DW-MRI is significantly more sensitive than MSCT.*

**Key words**

MRI, diffusion-weighted images, malignant ovarian tumors, staging.

**Received:** 16.01.2017; **in the revised form:** 27.02.2017; **accepted:** 21.03.2017.

**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., Ternovoi S.K., Alipov V.I., Makatsariya A.D. Ovarian cancer staging: comparison between diffusion-weighted MRI and multispiral computed tomography. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2017; 11 (1): 19-25 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.1.019-025.

**Corresponding author**

Address: ul. Trubetskaya, 8-1, Moscow, Russia, 119991.

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

**Введение**

Злокачественные опухоли яичников (ЗНО) занимают 7-е место (5%) в онкологической заболеваемости женского населения России, пятое – среди причин женской смертности от онкологии и первое – среди злокачественных образований органов малого таза [1]. Причиной высокой смертности пациенток с ЗНО является поздняя диагностика примерно в 70% случаев на стадиях III-IV, когда имеет место метастазирование опухоли по брюшине. При распространенном

поражении уменьшается вероятность полного удаления опухоли, увеличивается риск рецидива и вероятность развития химиорезистентности [2]. Пятилетняя выживаемость пациенток с ЗНО варьирует от 92% на стадии I-II до 27% на поздних стадиях [1]. ЗНО включают в себя эпителиальные опухоли, собственно рак яичников (ЭРЯ), и неэпителиальные опухоли.

В настоящее время парадигмой является общность интраэпителиального рака фаллопиевых труб, ЭРЯ и перитонеального рака, и эти патологии рассматрива-

ются как разные стадии одного процесса [3-6]. Для определения стадии используется классификация FIGO и TNM [7].

Лечение распространенного рака яичников проводят комбинацией хирургического вмешательства и химиотерапии. Последовательность применения этих методов зависит от стадии опухолевого процесса, возраста и общего состояния пациентки, факторов, связанных с материально-техническим обеспечением клиники [8].

На стадиях опухоли II-IV цель хирургического вмешательства состоит в максимально возможном удалении опухолевой ткани. Согласно рекомендациям ESMO, полной циторедукцией считается выполнение экстирпации матки с яичниками и маточными трубами, удаление большого сальника и всех видимых проявлений опухолевого процесса без макроскопически определяемых остаточных опухолевых масс. Циторедукция считается оптимальной, если размер оставшихся опухолевых очагов не превышает 1 см и/или их количество превышает 20 [9].

Подобное деление связано с различным прогнозом дальнейшего течения заболевания. Проведение полной циторедукции приводит к увеличению медианы выживаемости в среднем на 2,5 мес., оптимальной – на 1,8 мес., а неоптимальной – не улучшает прогноз вовсе [10].

Таким образом, для точного стадирования и определения оптимальности проводимой циторедукции метод визуализации должен обнаруживать небольшие по размеру (5-10 мм) опухолевые импланты в брюшину, метастазы в паренхиматозные органы и в лимфатические узлы.

МСКТ достаточно хорошо обнаруживает пораженные лимфатические узлы и метастазы в паренхиме органов [11,12], однако ряд исследований показал их низкую чувствительность при обнаружении опухолевых очагов <1 см (чувствительность МСКТ составляла 25-55%) [13,14].

Ряд исследователей показал высокую чувствительность и специфичность ДВ-МРТ при обнаружении небольших перитонеальных имплантов ЗНО, а также высокую чувствительность, но низкую специфичность при оценке лимфатических узлов (предоперационная оценка распространения опухоли по брюшине с помощью ДВ-МРТ имела точность от 80 до 100%) [17,18].

Ограничение диффузии в тканях можно количественно оценить с помощью измеряемого коэффициента диффузии (ИКД). Чем ниже его значение, тем сильнее ограничена диффузия жидкости в данной области. ИКД можно использовать для визуальной диагностики (карты ИКД), для дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных образований, а также для прогнозирования ответа опухоли на проводимую химиотерапию [15,16].

Кроме того, активно исследуется возможность внедрения ДВ-МРТ всего тела с целью комплексной

оценки состояния внутренних органов и обнаружения отдаленных метастазов ЗНО [17].

**Целью исследования** является сравнительная характеристика диагностических возможностей комплексного МРТ-исследования с ДВ-последовательностями при стадировании ЗНО яичников относительно МСКТ.

## Материалы и методы

Исследование проводилось с февраля по декабрь 2016 г. в ГБУЗ «ОКД №1 ДЗМ» г. Москвы. В нем приняли участие 73 пациентки с подозрением на ЗНО, которым было проведено комплексное клинично-лучевое исследование в рамках предоперационной оценки опухолевого процесса.

В качестве критериев включения выступали: подозрение на злокачественное новообразование яичников по данным физикального исследования и данным УЗИ органов малого таза; высокий уровень СА-125 (>35 Ед/мл).

В качестве критериев исключения выступали: наличие аллергической реакции на контрастное вещество; почечная недостаточность (клиренс креатинина <40 мл/мин); противопоказания к проведению МРТ.

Было выполнено комплексное МРТ-исследование, включавшее ДВ-последовательности, и МСКТ брюшной полости и малого таза. Полученные результаты были верифицированы при гистопатологическом исследовании операционного материала. Семь пациенток (0,95%) не подвергались хирургическому лечению в связи с невозможностью проведения оптимальной циторедукции (пациентки с IV стадией и с критериями исключения ESUR [12]). Верификация диагноза у них проводилась путем динамического наблюдения не менее 6 мес.

Пациентки воздерживались от еды перед исследованием в течение 3 ч. Для уменьшения перистальтики использовались холинолитики. Больные были проинструктированы относительно правильной техники дыхания с целью снижения количества артефактов от движения передней брюшной стенки.

Исследование проводилось при напряжении магнитного поля 1,5 Тл, с использованием 32-канальной поверхностной фазированной катушки на аппарате Vantage Atlas (Toshiba Medical System).

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

ДВ-МРТ-исследование производилось при значениях b-фактора 0 и 1000 с/мм<sup>2</sup> в поперечной плоскости. Общее время МРТ-исследования составляло в среднем 40 мин.

Для получения ДВИ использовали сверхбыстрые одноимпульсные (single shot) эхо-планарные последовательности без подавления сигнала от свободной

жидкости с парой дополнительных диффузионных градиентов (дефазированного и рефазированного) одинаковой амплитуды и длительности.

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

Отдельно для каждого метода лучевой диагностики оценивалась степень вовлеченности брюшины в патологический процесс и рассчитывался индекс перитонеального канцероматоза (ИПК) [18]. При этом рассматривались 13 областей брюшной полости и размер опухолевых очагов (от 0 до 3 баллов, в зависимости от размера очага). ИПК может принимать значения от 0 до 39, рассчитываясь по формуле:

$$ИПК = PO \times N,$$

где PO – размер опухолевых очагов; N – число анатомических областей.

ИПК позволяет количественно оценить степень распространенности процесса по брюшине. Значения от 0 до 20 говорят об умеренном распространении, а от 20 и выше – о значительной вовлеченности брюшины в опухолевый процесс [18].

## Результаты

Были определены следующие стадии ЗНО: 5 (6,8%) IV; 35 (47,9%) IIIС; 23 (31,5%) IIIВ; 10 (13,6%) IIIА.

После интерпретации данных лучевой диагностики и верификации диагноза была произведена оценка чувствительности (Ч) и специфичности (С) КТ и ДВ-МРТ при обнаружении опухолевых метастазов в различные области. Полученные результаты представлены в таблице 1.

Таким образом, ДВ-МРТ обладает значительно большей чувствительностью, чем МСКТ при обнаружении опухолевых имплантационных метастазов по брюшине и брыжейке (по современной анатомической классификации считается отдельным органом брюшной полости [19]) кишечника, при этом специфичность метода была незначительно ниже.

Средние ИПК, по данным хирургического вмешательства, составил  $9,35 \pm 0,4$ ;  $7,34 \pm 0,35$  для ДВ-МРТ и  $3,75 \pm 0,4$  для МСКТ. Был проведен статистический тест Пирсона, чтобы оценить корреляции значений ИПК для методов лучевой диагностики и данных хирургического вмешательства. В результате для ДВ-МРТ  $r=0,706$  (высокая корреляция;  $P<0,001$ ), для МСКТ  $r=0,544$  (значимая корреляция;  $P<0,001$ ).

Метод визуализации	МСКТ				ДВ-МРТ			
	Ч	С	ППЗ	ОПЗ	Ч	С	ППЗ	ОПЗ
Серозная оболочка тонкого кишечника	28,9	78,6	68,4	40,7	77,8	75	83,4	67,7
Брыжейка тонкого кишечника	41,9	86,7	81,8	51	79,1	73,3	81	71
Серозная оболочка толстой кишки	50	81,8	72	62,5	86,1	73	24,4	84,4
Брыжейка толстой кишки	37,8	83,3	70	56,6	83,8	72,2	75,6	81,3
Сальник	86,7	53,6	75	71,4	75,6	75	82,9	65,6
Желудочно-печеночная связка	75	78,8	81,8	72,2	55	87,9	84,6	61,7
Сумка Моррисона	64,1	85,3	67,4	83,3	87,2	76,5	83,9	81
Селезенка	51,6	83,3	69,6	70	58,1	88,1	78,3	74
Диафрагма слева	59,5	77,8	73,3	65,1	89,2	90	89,1	88,9
Диафрагма справа	47,7	93,1	91,3	54	84,1	96,1	97,4	80
Брюшина мочевого пузыря	89,1	78	92,5	70	90,9	83	94,3	75
Поверхность печени	57,6	80	70,4	69,6	72,7	65	63,2	74,3
Паренхима печени	50	94,2	33,3	97	50	95,7	40	97,1
ЛУ малого таза	50	67,9	37	78,3	90	69,8	52,9	94,9
Парааортальные ЛУ	35,7	88,1	41,7	85,2	71,4	72,9	38,5	91,5

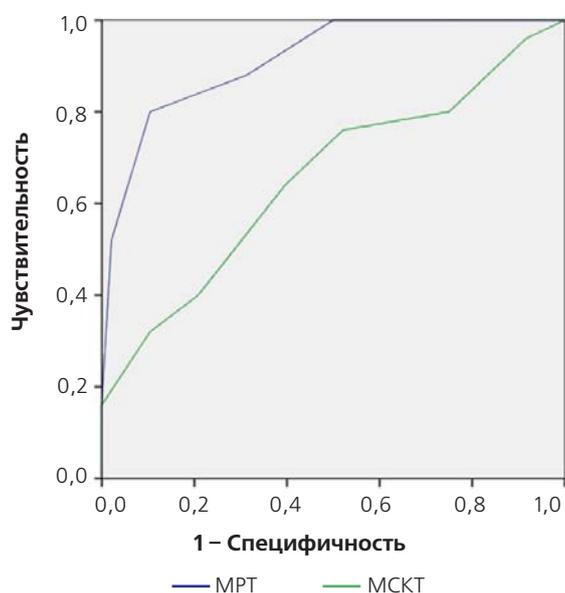
**Таблица 1.** Показатели информативности методов лучевой диагностики.

*Примечание.* Ч – чувствительность, С – специфичность, ППЗ – положительное прогностическое значение, ОПЗ – отрицательное прогностическое значение.

**Table 1.** Parameters of diagnostic imaging.

*Note.* Ч – sensitivity, С – specificity, ППЗ – positive prognostic value, ОПЗ – negative prognostic value.

Единые критерии возможности проведения оптимальной циторедукции отсутствуют. Однако ИПК > 20 свидетельствует о невозможности проведения оптимальной циторедукции, а также ассоциирован с высоким риском интраоперационных осложнений и послеоперационной летальности [20,21]. На основании этого критерия была произведена оценка способности ДВ-МРТ и МСКТ определять возможность проведения оптимальной циторедукции. Для методов были подсчитаны площади под кривой (area under the curve, AUC). Для ДВ-МРТ значение составило 0,913, а для МСКТ – 0,655. В качестве контроля выступал ИПК, установленный по данным хирургического вмешательства.



**Рисунок 1.** ROC-кривые для МРТ с диффузионно-взвешенными последовательностями (МРТ) и компьютерной томографии (МСКТ).

Оценивали способность определять возможность оптимальной циторедукции. Площадь под кривой МРТ=0,913, МСКТ=0,655.

**Figure 1.** ROC curves for MRI with diffusion-weighted sequences (MRI) and for computed tomography (MSCT).

Comparing these two imaging modalities, indications for optimal cytoreduction were assessed. The areas under the curves: MPT = 0.913, MCKT = 0.655.

Кроме того, была проведена оценка ИКД в перитонеальных метастазах и в первичных опухолевых очагах. Среднее значение ИКД в перитонеальных имплантационных метастазах ( $0,820 \pm 0,23$ ;  $0,790 \pm 0,19 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с – большой сальник и брюшина, соответственно) было достоверно ниже ( $P < 0,001$ ), чем в первичной опухоли ( $1,120 \pm 0,25 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с). При этом, несмотря на то что среднее значение ИКД для сальниковых метастазов было выше, чем для брюшинных, достоверного различия между ними не выявлено.

## Обсуждение

Для оптимального и эффективного хирургического вмешательства и определения тактики ведения пациентки с ЭРЯ необходимо максимально точно оценить вовлеченность в опухолевый процесс брюшины, брыжейки, паренхиматозных органов и ЛУ.

Ряд исследований показали большую точность МРТ по сравнению с МСКТ в стадировании ЗНО. Так, в исследовании Low R.N. et al. проводилась оценка вовлеченности брюшины в опухолевый процесс у 22 пациентов с карциномой аппендикса и яичников с помощью МРТ и МСКТ. Согласно результатам чувствительность и специфичность методов составила соответственно 95 и 70% для МРТ и 55 и 86% для МСКТ. При этом ИКБ, вычисленный с помощью МРТ, в 91% случаев соответствовал степени канцероматоза, определенной во время операции, в то время как для МСКТ ИКБ совпал лишь в 50% [22]. Michielsen et al. проводили сравнение ДВ-МРТ всего тела, МСКТ и ПЭТ/КТ – по способности обнаружить опухолевые имплантационные метастазы в брюшину и поражение ЛУ брюшной полости и малого таза. В результате наибольшая чувствительность (71,3%) была у ДВ-МРТ, тогда как у ПЭТ/КТ – 70% и лишь 55,8% – у МСКТ. При этом имплантацию в брыжейку толстой и тонкой кишки и опухолевые очаги в брюшной полости меньше 1 см с помощью МСКТ обнаружить не удалось вовсе, с помощью ДВ-МРТ очаги в брыжейку выявлялись с чувствительностью около 75% [23]. Результаты проведенного нами исследования согласуются с предыдущими работами. Учитывая низкую чувствительность и заниженные значения ИПК, предоперационная оценка вовлеченности брюшины на основании МСКТ не может быть достаточно точной, в то время как комплексная ДВ-МРТ дает результаты, коррелирующие с данными хирургического вмешательства.

В нашем исследовании было установлено, что ДВ-МРТ значительно превосходит МСКТ по способности обнаруживать небольшие метастазы в брюшину и брыжейку. Высокая чувствительность метода связана с сильным ограничением диффузии в опухолевых очагах из-за высокой клеточной плотности. Однако наличие воздуха и перистальтики ЖКТ может привести к появлению артефактов.

Кроме того, существует ряд эффектов, приводящих к появлению ложноположительных и ложноотрицательных результатов в ДВ-МРТ. В первую очередь, поскольку основой ДВ-МРТ является T2-взвешенные последовательности, могут наблюдаться следующие эффекты: T2 shine-through (просвечивание), T2 washout (вымывание), T2 blackout (отключение). В первом случае зона имеет гиперинтенсивный сигнал на T2-взвешенных изображениях, диффузионно-взвешенных изображениях (ДВ-изображения), но не отмечается снижения ИКД (ограничения диффузии), поэтому одновременное использование ДВ-изображений и карт ИКД позволяет избежать ложноположи-

тельных результатов. В случае эффекта T2-вымывания высокая интенсивность сигнала на T2-изображениях сочетается с низкой интенсивностью ДВ-изображения и высокими значениями ИКД, что позволяет исключить ограничение диффузии. В случае эффекта T2-отключения все три характеристики снижены, поэтому об ограничении диффузии в очаге можно судить по снижению ИКД, несмотря на низкую интенсивность ДВ-изображений и избежать ложноотрицательных результатов [17]. Важно учитывать, что некоторые ткани (в т.ч., эндометрий, яичники) в норме имеют сниженную диффузию.

Снижение значений ИКД во вторичных опухолевых очагах может быть связано со снижением дифференцировки клеток и изменением их фенотипа [24]. В результате в них повышается ядерно-цитоплазматиче-

ское соотношение и увеличивается клеточная плотность. Эти факторы ведут к большему ограничению диффузии по сравнению с первичным очагом. Кроме того, возможно влияние таких факторов, как отек и некроз окружающих тканей. Генотипические и фенотипические изменения во вторичных опухолевых очагах могут обуславливать развитие химиорезистентности и высокий риск рецидива опухоли.

## Выводы

ДВ-МРТ значительно превосходит МСКТ по чувствительности и позволяет дать точную оценку распространенности опухолевого процесса, что позволяет эффективно использовать ДВ-МР-исследование для предоперационного стадирования и оценки резектабельности опухоли у пациенток с РЯ.

## Литература:

- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015; 65 (1): 5-29.
- Jayson G.C., Kohn E.C., Kitchener H.C., Ledermann J.A. Ovarian cancer. *Lancet.* 2014; 384: 1376-88.
- Kurman R.J., Shih I.M. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer-shifting the paradigm. *Hum Pathol.* 2011; 42 (7): 918-31.
- Eddie S.L., Quartuccio S.M., Ó hainmhir E., et al. Tumorigenesis and peritoneal colonization from fallopian tube epithelium. *Oncotarget.* 2015; 6 (24): 20500-12.
- Солопова А.Е., Чашин А.А., Солопова А.Г., Макацария А.Д. Современные взгляды на патогенез и возможности диагностики эпителиального рака яичников. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2016; 10 (1): 75-83.
- Kandukuri S.R., Rao J. FIGO 2013 staging system for ovarian cancer: what is new in comparison to the 1988 staging system. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2015; 27: 48-52.
- Mann J.W., Chalas E., Valea F.A. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: staging and initial management. URL: [www.UpToDate.com](http://www.UpToDate.com) (2015). Дата обращения: 19.01.2016.
- Ledermann J.A., Raja F.A., Fotopoulou C., et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013; 24: 24-32.
- Chang S.J., Hodeib M., Chang J., Bristow R.E. Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2013; 130 (3): 493-8.
- Suidan R.S., Ramirez P.T., Sarasohn D.M., et al. A multicenter prospective trial evaluating the ability of preoperative computed tomography scan and serum CA-125 to predict suboptimal cytoreduction at primary debulking surgery for advanced ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer. *Gynecol Oncol.* 2014; 134 (3): 455-61.
- Kyriazi S., Kaye S.B., Desouza N.M. Imaging ovarian cancer and peritoneal metastases-current and emerging techniques. *Nat Rev Clin Oncol.* 2010; 7 (7): 381-93.
- Coakley F.V., Choi P.H., Gougoutas C.A., et al. Peritoneal metastases: detection with spiral CT in patients with ovarian cancer. *Radiology.* 2002; 223 (2): 495-9.
- Tempany C.M., Zou K.H., Silverman S.G., Brown D.L., Kurtz A.B., Mcneil B.J. Staging of advanced ovarian cancer: comparison of imaging modalities-report from the Radiological Diagnostic Oncology Group. *Radiology.* 2000; 215 (3): 761-7.
- Espada M., Garcia-Flores J.R., Jimenez M., et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging evaluation of intra-abdominal sites of implants to predict likelihood of suboptimal cytoreductive surgery in patients with ovarian carcinoma. *Eur Radiol.* 2013; 23: 2636-2642.
- Mukuda N., Fujii S., Inoue C., et al. Apparent diffusion coefficient (ADC) measurement in ovarian tumor: Effect of region-of-interest methods on ADC values and diagnostic ability. *J Magn Reson Imaging.* 2016; 43 (3): 720-5.
- Солопова А.Е., Терновой С.К., Макацария А.Д., Гуров С.Н. Возможности диффузионно-взвешенных последовательностей магнитно-резонансного исследования в оценке эффективности неoadьювантной химиотерапии больных раком яичников. *REJR.* 2016; 6 (4): 68-80.
- Gelezhe P.B., Trofimenko I.A., Morozov S.P. The basics of whole-body diffusion-weighted imaging interpretation. *REJR.* 2015; 5 (3): 65-73.
- Jayson G.C., Kohn E.C., Kitchener H.C., Ledermann J.A. Ovarian cancer. *Lancet.* 2014; 384: 1376-88.
- Kurman R.J., Shih I.M. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer-shifting the paradigm. *Hum Pathol.* 2011; 42 (7): 918-31.
- Eddie S.L., Quartuccio S.M., Ó hainmhir E., et al. Tumorigenesis and peritoneal colonization from fallopian tube surface malignancy using cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: the Washington Cancer Institute approach. *Expert Opin Pharmacother.* 2009; 10 (12): 1965-77.
- Coffey J.C., O'Leary D.P., The mesentery: structure, function, and role in disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016; 1: 238-47.
- Mizumoto A., Canbay E., Hirano M., et al. Morbidity and mortality outcomes of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy at a single institution in Japan. *Gastroenterol Res Pract.* 2012; 2012: 836425.
- Casado-adam A., Alderman R., Stuart O.A., Chang D., Sugarbaker P.H. Gastrointestinal complications in 147 consecutive patients with peritoneal surface malignancy treated by cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Int J Surg Oncol.* 2011; 2011: 468698.
- Low R.N., Barone R.M., Lucero J. Comparison of MRI and CT for predicting the Peritoneal Cancer Index (PCI) preoperatively in patients being considered for cytoreductive surgical procedures. *Ann Surg Oncol.* 2015; 22 (5): 1708-15.
- Michielsen K., Vergote I., Op de beeck K., et al. Whole-body MRI with diffusion-weighted sequence for staging of patients with suspected ovarian cancer: a clinical feasibility study in comparison to CT and FDG-PET/CT. *Eur Radiol.* 2014; 24 (4): 889-901.
- Oh J.W., Rha S.E., Oh S.N., Park M.Y., Byun J.Y., Lee A. Diffusion-weighted MRI of epithelial ovarian cancers: correlation of apparent diffusion coefficient values with histologic grade and surgical stage. *Eur J Radiol.* 2015; 84 (4): 590-5.

## References:

- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015; 65 (1): 5-29.
- Jayson G.C., Kohn E.C., Kitchener H.C., Ledermann J.A. Ovarian cancer. *Lancet.* 2014; 384: 1376-88.
- Kurman R.J., Shih I.M. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer-shifting the paradigm. *Hum Pathol.* 2011; 42 (7): 918-31.
- Eddie S.L., Quartuccio S.M., Ó hainmhir E., et al. Tumorigenesis and peritoneal colonization from fallopian

- tube epithelium. *Oncotarget*. 2015; 6 (24): 20500-12.
5. Solopova A.E., Chashchin A.A., Solopova A.G., Makatsariya A.D. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2016; 10 (1): 75-83.
  6. Kandukuri S.R., Rao J. FIGO 2013 staging system for ovarian cancer: what is new in comparison to the 1988 staging system. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2015; 27: 48-52.
  7. Mann J.W., Chalas E., Valea F.A. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: staging and initial management. URL: [www.UpToDate.com](http://www.UpToDate.com) (2015). Accessed: 19.01.2016.
  8. Ledermann J.A., Raja F.A., Fotopoulou C., et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013; 24: 24-32.
  9. Chang S.J., Hodeib M., Chang J., Bristow R.E. Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2013; 130 (3): 493-8.
  10. Suidan R.S., Ramirez P.T., Sarasohn D.M., et al. A multicenter prospective trial evaluating the ability of preoperative computed tomography scan and serum CA-125 to predict suboptimal cytoreduction at primary debulking surgery for advanced ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer. *Gynecol Oncol*. 2014; 134 (3): 455-61.
  11. Kyriazi S., Kaye S.B., Desouza N.M. Imaging ovarian cancer and peritoneal metastases-current and emerging techniques. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010; 7 (7): 381-93.
  12. Coakley F.V., Choi P.H., Gougoutas C.A., et al. Peritoneal metastases: detection with spiral CT in patients with ovarian cancer. *Radiology*. 2002; 223 (2): 495-9.
  13. Tempany C.M., Zou K.H., Silverman S.G., Brown D.L., Kurtz A.B., Mcneil B.J. Staging of advanced ovarian cancer: comparison of imaging modalities-report from the Radiological Diagnostic Oncology Group. *Radiology*. 2000; 215 (3): 761-7.
  14. Espada M., Garcia-Flores J.R., Jimenez M., et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging evaluation of intra-abdominal sites of implants to predict likelihood of suboptimal cytoreductive surgery in patients with ovarian carcinoma. *Eur Radiol*. 2013; 23: 2636-2642.
  15. Mukuda N., Fujii S., Inoue C., et al. Apparent diffusion coefficient (ADC) measurement in ovarian tumor: Effect of region-of-interest methods on ADC values and diagnostic ability. *J Magn Reson Imaging*. 2016; 43 (3): 720-5.
  16. Solopova A.E., Ternovoi S.K., Makatsariya A.D., Gurov S.N. *REJR*. 2016; 6 (4): 68-80.
  17. Gelezhe P.B., Trofimenko I.A., Morozov S.P. The basics of whole-body diffusion-weighted imaging interpretation. *REJR*. 2015; 5 (3): 65-73.
  18. Sugarbaker P.H. Comprehensive management of peritoneal surface malignancy using cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: the Washington Cancer Institute approach. *Expert Opin Pharmacother*. 2009; 10 (12): 1965-77.
  19. Coffey J.C., O'Leary D.P., The mesentery: structure, function, and role in disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016; 1: 238-47.
  20. Mizumoto A., Canbay E., Hirano M., et al. Morbidity and mortality outcomes of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy at a single institution in Japan. *Gastroenterol Res Pract*. 2012; 2012: 836425.
  21. Casado-adam A., Alderman R., Stuart O.A., Chang D., Sugarbaker P.H. Gastrointestinal complications in 147 consecutive patients with peritoneal surface malignancy treated by cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Int J Surg Oncol*. 2011; 2011: 468698.
  22. Low R.N., Barone R.M., Lucero J. Comparison of MRI and CT for predicting the Peritoneal Cancer Index (PCI) preoperatively in patients being considered for cytoreductive surgical procedures. *Ann Surg Oncol*. 2015; 22 (5): 1708-15.
  23. Michielsen K., Vergote I., Op de beeck K., et al. Whole-body MRI with diffusion-weighted sequence for staging of patients with suspected ovarian cancer: a clinical feasibility study in comparison to CT and FDG-PET/CT. *Eur Radiol*. 2014; 24 (4): 889-901.
  24. Oh J.W., Rha S.E., Oh S.N., Park M.Y., Byun J.Y., Lee A. Diffusion-weighted MRI of epithelial ovarian cancers: correlation of apparent diffusion coefficient values with histologic grade and surgical stage. *Eur J Radiol*. 2015; 84 (4): 590-5.

#### 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](mailto:dr.solopova@mail.ru). Профиль в ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4768-115X>.

Терновое Сергей Константинович – д.м.н., 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](mailto:prof_ternovoy@list.ru). Профиль в ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4374-1063>.

Алипов Владимир Иванович – студент Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119991. E-mail: [alipvladimir@yandex.ru](mailto:alipvladimir@yandex.ru). Профиль в ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4430-5258>.

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](mailto:gemostasis@mail.ru). Профиль в ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1395-567X>.

#### About the authors:

Solopova Alina Evgen'evna – PhD in Medical sciences, Associate Professor of Chair of Radiology and Radiotherapy, Faculty of Medicine, I.M. Sechenov First MSMU. Address: 8/2 Trubetskay st., 119991 Moscow, Russia. E-mail: [dr.solopova@mail.ru](mailto:dr.solopova@mail.ru). A profile in ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4768-115X>

Ternovoy Sergey Konstantinovich – Grand PhD in Medical Science, Professor, Fellow of the Russian Academy of Sciences, head of Chair of Radiology and Radiotherapy, Faculty of Medicine, I.M. Sechenov First MSMU. Address: 8/2 Trubetskay st., 119991 Moscow, Russia. Phone number: +7(499)2487791. E-mail: [prof\\_ternovoy@list.ru](mailto:prof_ternovoy@list.ru). A profile in ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4374-1063>

Alipov Vladimir Ivanovich – student of Faculty of Medicine, I.M. Sechenov First MSMU. Postal address: 2-4 Bolshaya Pirogovskaya st., 119048 Moscow, Russia. E-mail: [alipvladimir@yandex.ru](mailto:alipvladimir@yandex.ru). A profile in ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4430-5258>.

Makatsariya Aleksandr Davidovich – Grand PhD in Medical Science, Professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, head of Chair of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, I.M. Sechenov First MSMU. Postal address: 8/2 Trubetskay st., 119048 Moscow, Russia. Phone number: +7(495)7885840. E-mail: [gemostasis@mail.ru](mailto:gemostasis@mail.ru). A profile in ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1395-567X>.

# РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН В ПРОФИЛАКТИКЕ ИНВАЛИДИЗАЦИИ НОВОРОЖДЕННЫХ

Азбукина Л.Н.<sup>1</sup>, Дорофеева Н.Г.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГОУ «Приднестровский государственный университет им. Т.Г. Шевченко», Тирасполь, Молдова

<sup>2</sup> ГУ «Республиканский центр матери и ребенка», Тирасполь, Молдова

## Резюме

*Цель работы* – оценка значимости различных факторов риска рождения детей с задержкой внутриутробного развития. *Материалы и методы.* Проведены 265 клинических наблюдений, а также комплексная оценка репродуктивного здоровья беременных за два года посредством обработки специально разработанных анкет. *Результаты.* Обследованные женщины имели осложнения беременности. Нами не было выявлено различий в состоянии новорожденных в зависимости от способа родоразрешения. Результаты исследований показали, что при нарушении маточно-плацентарного кровообращения увеличивается частота возникновения задержки внутриутробного развития плода, а следовательно, риск неблагоприятных исходов новорожденного. *Заключение.* Предлагаются лечебно-профилактические мероприятия. Степени риска, связанные с развитием плода и новорожденного, требуют дальнейшего изучения.

## Ключевые слова

Факторы риска, обследование, родоразрешение, неонатальный период, тактика ведения.

Статья поступила: 17.01.2017 г.; в доработанном виде: 20.02.2017 г.; принята к печати: 22.03.2017 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

Азбукина Л.Н., Дорофеева Н.Г. Репродуктивное здоровье женщин в профилактике инвалидизации новорожденных. Акушерство, гинекология и репродукция. 2017; 11 (1): 26-30. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.1.026-030.

## REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMEN: ROLE IN THE PREVENTION OF DISABILITIES IN NEONATES

Azbukina L.N.<sup>1</sup>, Dorofeieva N.G.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pridnestrovian State University T.G. Schevchenko, Tiraspol, Moldova

<sup>2</sup> At the Republican Center of Mother and Child, Tiraspol, Moldova

### Summary

*The aim of this study is to evaluate the risk factors in babies born with a delay in intrauterine development. **Materials and methods.** For 2 years, clinical examinations of 265 pregnant women were conducted. Along with that, a comprehensive assessment of reproductive health of these women was made using originally designed questionnaires. **Results.** Although the examined women had various pregnancy complications, we found no clear correlation between the ways of delivery and the condition of the neonates. In the cases of utero-placental circulation abnormalities, the incidence of intrauterine growth retardation is higher than normal; consequently, the risk of unfavorable outcomes in the neonates increases. **Conclusion.** Here, treatment-and-prophylactic measures are suggested. The risks associated with the fetus/neonate development need further study.*

### Key words

*Risk factors, examination, delivery, neonatal period, patient management.*

**Received:** 17.01.2017; **in the revised form:** 20.02.2017; **accepted:** 22.03.2017.

### 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

Azbukina L.N., Dorofeieva N.G. Reproductive health of pregnant women during preventive measures of invalidization in newborns. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2017; 11 (1): 26-30 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.1.026-030.

### Corresponding author

Address: ul. 1 Maya, 58, Tiraspol, Moldova, 3300.  
E-mail address: [dalan@list.ru](mailto:dalan@list.ru) (Azbukina L.N.)

## Введение

Проблема охраны репродуктивного здоровья в настоящее время далека от разрешения, так как является не только медицинской, но требует совместных усилий акушеров-гинекологов, экологов, гигиенистов, социальных работников, экономистов, юристов, политиков. Состояние репродуктивного здоровья характеризуют прежде всего показатели рождаемости и показатели здоровья женщин и детей, интегрированным отображением которых является материнская и детская смертность, а также инвалидизация новорожденных [1,4].

По нашим данным, беременность и последующие роды у 32% женщин происходят в 16-17 лет или после 35-37 лет, а это те возрастные категории, когда отклонения в физическом и половом развитии у юных беременных и комплекс экстрагенитальной, генитальной патологии у возрастных женщин могут иметь негатив-

ные последствия для плода и новорожденного. Несмотря на значительные успехи в области профилактики и лечения, изучение патологических взаимосвязей расстройств в развитии плода и исходов у новорожденных остается крайне актуальным [1,2,3].

**Цель исследования** – оценка значимости различных факторов риска рождения детей с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР).

## Материалы и методы

Проведены 265 клинических наблюдений, а также комплексная оценка репродуктивного здоровья беременных за два года. Сбор информации о факторах риска осуществлялся посредством обработки специально разработанных анкет, а также амбулаторных карт в женских консультациях. Далее проводилась диагностика ЗВУР плода с применением современных перинатальных технологий. Всем беременным были

назначены клинико-лабораторные, биохимические, гормональные и функциональные исследования в динамике. Параллельно проводилось обследование внутриутробного плода, определялись его фетометрические, биофизические параметры, анализировались данные кардиоотографии, ультразвуковых и доплерометрических исследований. Обращалось особое внимание на предполагаемую массу плода, сопоставляемую с ростом плода и сроком беременности, активность движений и характер сердцебиения в динамике. В систему обследования включались данные плацентографии, плацентометрии, сведения о патологических изменениях. Допплерометрические показатели УЗИ уточняли глубину и характер сосудистых поражений, а также степень хронического дистресса внутриутробного плода. Комплексный анализ течения беременности и состояния плода, выявивший ЗВУР, позволил разработать систему подготовки к родоразрешению и лечение беременных. Анализ родов, наряду с констатацией перинатальных осложнений и оценкой состояния новорожденных, включал в себя детальную оценку особенностей клинического течения периода новорожденности. Статистический анализ данных проводился с использованием компьютерных программ Statistica 5.5 (StatSoft Inc, США).

### Результаты и их обсуждение

Обследованные женщины в 76% имели осложнения беременности. Возраст моложе 18 лет отмечен у 27 женщин, возраст старше 35 лет – у 44. Средний возраст составил 25,5 лет. Первородных было 106 (40%), повторнородных – 159 (60%). В анамнезе у 28% женщин были отмечены нарушения менструальной функции, из них 18% имели отклонения в физическом и половом развитии, страдали ювенильными маточными кровотечениями; у 22% обследованных отмечены самопроизвольные выкидыши в ранние сроки беременности и преждевременные роды; 14% обследованных лечились по поводу бесплодия. Отягощенный акушерский анамнез отмечен почти у половины пациенток (преэклампсия различной степени, много- или маловодие, патологическое расположение плаценты, рождение маловесных детей).

Экстрагенитальная патология, на фоне которой возникла задержка внутриутробного развития плода, у наблюдавшихся беременных была следующей: гипертоническая болезнь – 79 (29,8%), хронический пиелонефрит – 66 (24,9%), анемия – 136 (51,3%), пороки сердца без нарушений кровообращения – 39 (14,7%), сахарный диабет – 14 (5,3%). Из осложнений данной беременности отмечена угроза ее прерывания у 53 (20,0%). Частота респираторно-вирусной инфекции с повышением температуры тела в период органогенеза наблюдалась в единичных случаях. При несоот-

ветствии массо-ростового коэффициента плода сроку беременности, изменениях фето-плацентарного комплекса по данным УЗИ, данным биофизического профиля плода выставлялся диагноз задержки его внутриутробного развития. К числу факторов риска ЗВУР плода были отнесены низкая масса тела беременных и незначительная ее прибавка (в пределах 5 кг) за время беременности, а также возраст до 18 и старше 35 лет. Из плацентарных факторов были выделены инфаркты и кальцинаты плаценты различных размеров, краевая отслойка плаценты, изменения ее сосудов, атипичное прикрепление пуповины и другие морфологические особенности, значимые для прогнозирования постнатального развития детей. Несоответствие фетометрических показателей фактическому сроку беременности на две недели и более, оценка состояния плода, по данным кардиоотографии, 7/6 баллов и патологическое состояние плаценты при ультразвуковом исследовании было выявлено в 158 случаях (59,6%). Комплексный анализ течения беременности и состояния плода, выявивший задержку его внутриутробного развития при наличии перечисленных осложнений беременности, позволил нам разработать систему подготовки к родоразрешению и лечение данных беременных. Основой предложенной системы является комплекс лечебно-охранительных мероприятий, которые назначали всем беременным с момента поступления в стационар: коррекция диеты, нормализация функций центральной нервной системы, улучшение микроциркуляции, антигипоксическая терапия. Длительность терапии составляла 10 сут., повторные курсы при необходимости проводились через три недели.

Среди женщин, находившихся под нашим наблюдением, у 139 (52,45%) произошли спонтанные роды, у 27 (10,19%) – индуцированные роды через естественные родовые пути, 99 (37,36%) были родоразрешены путем операции кесарева сечения. Метод родоразрешения зависел от срока беременности и состояния плода, а также от акушерской ситуации. Дородовое родоразрешение проводилось по показаниям как со стороны матери, так и со стороны плода. Досрочное родоразрешение в сроке 31–32 нед. было обусловлено преимущественно преэклампсией тяжелой степени или преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты; в эти сроки беременности у 9 из 13 женщин была произведена операция кесарева сечения, у четырех – роды были индуцированы.

При сроке 33–36 нед. акушерская тактика определялась в основном двумя факторами: прогрессирующим внутриутробным дистрессом плода и тяжестью течения преэклампсии, причем удельный вес каждого из этих факторов в структуре родоразрешения был примерно одинаковым. При этих сроках беременности одинаково часто имело место оперативное родоразре-

шение (35,6%) и спонтанные роды через естественные родовые пути (64,4%).

При доношенной беременности (38 нед. и более) 124 (67,6%) женщин родили самостоятельно, в 57 (23,8%) была проведена операция кесарева сечения по показаниям со стороны плода. Роды были индуцированы у 17 (8,6%) женщин. При сроке беременности 31-32 нед. родилось 13 детей, двое из них погибли интранатально при сроке 35-36 нед. – 54 ребенка и более 37 нед. – 198 детей. Средние параметры массы тела новорожденных и ее индивидуальные колебания представлены в таблице 1.

Как уже указывалось, 198 из 263 новорожденных родились доношенными. Общая оценка их состояния по шкале Апгар на первой минуте жизни составила  $7,2 \pm 1,3$ , на пятой минуте –  $7,6 \pm 1,2$  балла. 109 из них родились здоровыми, 43 – с легкой степенью, 25 – со средней и 21 – с тяжелой степенью осложнений. Два плода погибли интранатально, родились с оценкой по шкале Апгар 0/0 баллов. Один ребенок умер – на 3-е сутки жизни и один – на 20-й день неонатального периода. Масса тела умерших детей находилась в пределах 1300-2200 г. Течение беременности у матерей погибших детей было осложнено такими факторами, как угроза прерывания беременности, пороки сердца, преэклампсия, сахарный диабет, анемия. При патологоанатомическом исследовании во всех случаях отмечено значительное отставание детей в развитии на 3-6 нед. Ретроспективный анализ перинатальных исходов подтвердил, что для решения вопроса об оптимальных сроках родоразрешения при проявлениях ЗВУР необходима комплексная функциональная оценка состояния плода в антенальном периоде. Особенно важна характеристика маточно-плацентарного кровообращения, прогностическое значение которой подтверждается всеми наблюдениями.

Состояние недоношенных новорожденных при рождении было значительно более тяжелым, чем доношенных, а при выраженной ЗВУР тяжесть состояния в значительной степени зависела от гестационного возраста плода.

Результаты анализа степени тяжести осложнений раннего неонатального периода при различных путях родоразрешения у новорожденных с синдромом ЗВУР, у доношенных новорожденных приведены в таблице 2.

Данные свидетельствуют о том, что дети, извлеченные при операции кесарева сечения, имели более осложненное течение раннего неонатального периода. Только у 2,6% из них ранний неонатальный период протекал легко, тогда как среди рожденных через естественные родовые пути – у 25%.

При доношенной беременности и ЗВУР плода не было выявлено различий в состоянии новорожденных в зависимости от способа родоразрешения.

### Выводы:

1. Проведенные исследования показали, что при нарушениях маточно-плацентарного кровообращения любого генеза увеличивается частота возникновения задержки внутриутробного развития плода и прогрессированного хронического дистресса, а следовательно, риск неблагоприятных исходов для плода и новорожденного.
2. Подверженность плодов задержке внутриутробного развития не может быть полностью предотвращена при использовании специальных акушерских мероприятий. Необходима дальнейшая организация всех уровней перинатальной помощи с акцентом на рациональное ведение антенального периода с современными технологиями и медикаментозной поддержкой.

Срок беременности	Количество новорожденных	Масса тела, г	Длина, см
≥ 38 недель	198	2350±200	48±3,2
33-36 недель	54	1690±240	42,8±2,9
31-32 недели	11	1211±215	38,5±2,8

Таблица 1. Массово-ростовые показатели новорожденных.

Table 1. Body weights and lengths of the newborn.

Степень тяжести осложнений	Родоразрешение	
	Кесарево сечение	Через естественные родовые пути
Легкая	2 (2,6%)	33 (25%)
Средняя	38 (57,5%)	68 (51,5%)
Тяжелая	28 (40,9%)	27 (21,2%)

Таблица 2. Течение раннего неонатального периода у новорожденных при различных путях родоразрешения.

Table 2. Early neonatal period in the newborns after a natural or C-section delivery.

3. Степени риска, связанные с развитием плода и новорожденного, требуют дальнейшего изучения репродуктивного здоровья женщин для повышения эффективности охраны материнства и детства.
4. В целях улучшения репродуктивного здоровья на основе анализа особенностей состояния здоровья женщин и детей предлагаются лечебно-профилактические мероприятия: улучшение условий труда женщин, регулярные профилактические гинекологические осмотры,

развитие сети подростковых и консультационных центров, плановая работа по санаторно-курортному оздоровлению, активизация просветительской работы по вопросам профилактики и своевременного выявления гинекологических и других заболеваний с учетом возраста, социального статуса, антропогенной нагрузки; разработка и внедрение в широкую практику оздоровительных мероприятий для детей и подростков на всех уровнях: школьном, семейном, индивидуальном.

### Литература:

1. Айламазян Э.К., Радзинский В.Е., Кулаков В.И., Савельева Г.М. Акушерство. Национальное руководство. М. 2014; 83-86, 1158-1163.

2. Бивол Г., Буздуган Т., Гылка Б. Репродуктивное здоровье. Практическое пособие. Кишинев. 2013; 210 с.

3. Доброхотова Ю.Э. Клинические лекции по неонатологии. М. 2009; 312 с.

4. Blumenthal P., Makintosch N. Reproductive Health Guide. New York, 2009; 107 p.

5. Errol R.N., Gohn O.S. Obstetrics and Gynaecology at a Glance. Boston. 2010; 56-64.

### References:

1. Ailamazyan E.K., Radzinskii V.E., Kulakov V.I., Savel'eva G.M. [Akusherstvo. Natsional'noe rukovodstvo (in Russian)]. Moscow. 2014; 83-86, 1158-1163.

2. Bivol G., Buzdugan T., Gylka B. Reproductive health. A Practical Guide [*Reproduktivnoe zdorov'e. Prakticheskoe posobie (in Russian)*]. Kishinev. 2013; 210 s.

3. Dobrokhotova Yu.E. Clinical lectures on neonatology [*Klinicheskie lektsii po neonatologii (in Russian)*]. Moscow. 2009; 312 s.

4. Blumenthal P., Makintosch N. Reproductive Health Guide. New York, 2009; 107 p.

5. Errol R.N., Gohn O.S. Obstetrics and Gynaecology at a Glance. Boston. 2010; 56-64.

### Сведения об авторах:

Азбукина Людмила Николаевна – д.м.н. профессор кафедры акушерства и гинекологии, Приднестровский государственный университет им. Т.Г. Шевченко. Адрес: ул. 1 Мая, 58, г. Тирасполь, Молдова, 3300. E-mail: dalan@list.ru.

Дорофеева Наталья Григорьевна – врач невролог отделения реанимации новорожденных ГУ Республиканский центр Матери и Ребенка. Адрес: ул. 1 Мая, 58, г. Тирасполь, Молдова, 3300. E-mail: dalan@list.ru.

### About the authors:

Azbucina Ludmila Nicolaevna – MD., professor of obstetrics and gynecology Pridnestrovian State University T.G. Schevenco. Address: ul. 1 Maya, 58, Tiraspol, Moldova, 3300. E-mail: dalan@list.ru.

Dorofeieva Natalia Grigorievna – neurologist of intensive care unit of newborns Republican Center of Mother and Child. Address: ul. 1 Maya, 58, Tiraspol, Moldova, 3300. E-mail: dalan@list.ru.

# АКУШЕРСКИЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ В СТРУКТУРЕ ПРИЧИН МАТЕРИНСКОЙ СМЕРТНОСТИ В ТУЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

Волков В.Г., Гранатович Н.Н., Гусева Е.М.

ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет»

## Резюме

**Цель работы** – анализ материнской смертности от кровотечений в Тульской области за 15 лет. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ обезличенных копий первичной медицинской документации, протоколов патологоанатомического вскрытия, актов судебно-медицинской экспертизы, данных статистических отчетов, экспертных карт донесений на случаи материнской смерти (учетная форма № 003/у-МС), протоколов разборов материнской смертности за период с 01.01.2001 г. по 31.12.2015 г. **Результаты.** Кровотечения занимают второе место в структуре материнских потерь в Тульской обл. Всего умерло шесть женщин: четыре от гипо- и атонии матки, две – от преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. Все были повторнородящими, из них у четырех – третьи роды. Трое женщин не наблюдались в женской консультации. Средний возраст – 32 года (27-38 лет). В трех случаях смерть наступила вне медицинского стационара. **Заключение.** Оптимальным путем снижения материнских потерь от кровотечений может быть формирование индивидуального алгоритма профилактики кровотечения у пациенток, относящихся к группе риска.

## Ключевые слова

Материнская смертность, послеродовое кровотечение, беременность, отслойка плаценты.

Статья поступила: 12.01.2017 г.; в доработанном виде: 16.02.2017 г.; принята к печати: 14.03.2017 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

Волков В.Г., Гранатович Н.Н., Гусева Е.М. Акушерские кровотечения в структуре причин материнской смертности в Тульской области. Акушерство, гинекология и репродукция. 2017; 11 (1): 31-35. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.1.031-035.

## OBSTETRIC HEMORRHAGES AS A CAUSE OF MATERNAL DEATH IN THE TULA REGION

Volkov V.G., Granatovitch N.N., Guseva E.M.

Tula State University, Tula, Russia

**Summary**

*The aim of the work is to analyze the cases of maternal death from bleeding in the Tula region of Russia for 15 years. **Materials and methods.** We performed a retrospective analysis of anonymized copies of primary medical records, protocols of autopsy, forensic and statistical reports, as well as expert records and reviews on maternal death cases, from January 01. 2001 to December 31. 2015. **Results.** Bleeding represents the second common cause of maternal deaths in the Tula region. During this 15-year period, six women died: four – from hypotonia or atonia of the uterus, and two – from premature detachment of the normally located placenta. All six women were multiparous; four of them had a third birth. Three women did not undergo due observations in the women's health clinic. The median age was 32 years (27–38 years). In three cases, the death occurred outside the hospital. **Conclusion.** The optimal way to reduce maternal deaths from bleeding may be the development of an individual algorithm for preventing bleeding in patients at risk.*

**Key words**

*Maternal death, postpartum hemorrhage, pregnancy, placental abruption.*

**Received:** 12.01.2017; **in the revised form:** 16.02.2017; **accepted:** 14.03.2017.

**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**

Volkov V.G., Granatovitch N.N., Guseva E.M. Obstetric hemorrhages in the structure of causes of maternal mortality in the Tula region. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2017; 11 (1): 31-35 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.1.031-035.

**Corresponding author**

Address: prospekt Lenina, 92, Tula, Russia, 300012.

E-mail: valvol@yandex.ru (Volkov V.G.).

**М**атеринская смертность (МС) является широко используемым национальным показателем состояния здоровья женщин. Общепринято вычислять показатель МС соотношением абсолютного числа смертей беременных, рожениц и родильниц на 100 тыс. родившихся живыми детей [1]. Наиболее актуальным методом борьбы с МС является оценка уровня смертей на региональном уровне, в качестве основы для выработки приоритетных мероприятий, позволяющих значительно сократить данный показатель в целом по стране [2]. Акушерские кровотечения – кровотечения, возникающие во время беременности, в родах, в последовом и раннем послеродовом периоде [3]. В настоящее время кровотечения являются частыми осложнениями в акушерской практике, оста-

ющимися ведущей прямой причиной МС во всем мире – 27,1% (95%; ДИ 19,9-36,2). Более 2/3 из них – это послеродовые кровотечения [4,5,6]. Риск смерти от кровотечения, связанного с беременностью и родами, в развитых странах соответствует 1:100000, в развивающихся странах достигает 1:1000 родов [7].

В Российской Федерации, несмотря на снижение показателя акушерских кровотечений в структуре смертности и снижение МС в целом, кровотечения остаются в числе ведущей причины смертности во время беременности, родов и послеродового периода [8,9].

Принимая во внимание вышесказанное, **целью работы** был анализ материнской смертности от кровотечений в Тульской области за 15 лет.

## Материалы и методы

Динамика и структура МС от кровотечений в Тульской обл. проанализирована за период с 01.01.2001 г. по 31.12.2015 г. Проведен ретроспективный анализ обезличенных копий первичной медицинской документации, протоколов патологоанатомического вскрытия, актов судебно-медицинской экспертизы, данных статистических отчетов, экспертных карт донесений на случаи материнской смерти (учетная форма № 003/у-МС), протоколов разборов МС. Для статистической достоверности, ввиду малых абсолютных чисел, данные анализировались суммарно, по пятилетним периодам: 2001-2005 гг., 2006-2010 гг., 2010-2015 гг.

Материал обработан методом вариативной статистики с использованием пакета прикладных компьютерных программ Statistica 6.0 (StatSoft, Inc, США). По результатам обработки статистически значимыми принимались значения при уровне  $p < 0,05$ .

## Результаты

За 15 лет XXI в. (2001-2015) в Тульской обл. родилось 287 387 живых детей, умерли 35 женщин по причинам, связанным с беременностью, родами и послеродовым периодом (послеродовой период принят как составляющий 42 дня). При расчете на 100 000 живорожденных показатель МС составил 12,2. За исследуемый период показатель МС в регионе снизился на 52,25%.

Среди причин МС в Тульской обл. за 15 лет акушерские кровотечения занимают второе место (17,15%). Так, за исследуемый период от акушерских кровотечений умерли шесть пациенток. В период 2001-2005 гг. зарегистрировано два случая материнской смертности, в структуре она составляла 12,4%, показатель – 3,2 на 100 000 живорождений; за 2006-2010 гг. также два случая, что в общей структуре составило – 16,7%, показатель – 2,9, в 2011-2015 гг. – два случая, что в общей структуре материнской смертности составило 28,6%, показатель – 2,6.

Структура акушерских кровотечений, как причины смерти, была представлена следующим образом: гипо- и атония матки – 4 случая, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты – 2 случая. Все умершие от кровотечения женщины скончались после родов. В данной группе было равное соотношение жительниц сельской местности и города (3/3). Все умершие были повторнородящими, из них у четырех были третьи роды. Под наблюдением женской консультации находились только три беременные, из них с ранних сроков две, во 2-м триместре встала на учет одна. Средний возраст женщин – 32 года (от 27 до 38 лет).

При анализе медицинской документации установлено, что при преждевременной отслойке плаценты во время данной беременности у пациенток были симптомы преэклампсии, однако дородовая госпита-

лизация не предлагалась, они были доставлены в акушерский стационар II группы риска в состоянии геморрагического шока, с антенатальной гибелью плода в сроке беременности 35-37 нед. Женщины были родоразрешены путем операции кесарева сечения. Во время операции во всех случаях обнаружена матка Кювелера. В обеих ситуациях для выполнения операции экстирпации матки к операционному столу вызывалась бригада специалистов, это привело к потере времени и, как следствие, развитию ДВС-синдрома, полиорганной недостаточности, что и явилось непосредственной причиной смерти.

В одном случае МС от кровотечения произошла после родов через естественные родовые пути крупным плодом. Роды осложнились атоническим кровотечением в акушерском стационаре II группы риска, хирургическая остановка кровотечения выполнена с опозданием, что привело к развитию геморрагического шока, ДВС-синдрома.

В трех случаях роды доношенным мертвым плодом происходили на дому, за медицинской помощью пациентки не обращались, смерть наступила вне медицинского стационара от кровотечения в III периоде родов, геморрагического шока. В группе женщин, умерших от кровотечения, у пяти беременность закончилась гибелью плода, только в одном случае ребенок выжил. На основании проведенных клинических разборов три случая из шести были признаны предотвратимыми. Основными факторами, определяющими смертельный исход при акушерском кровотечении, были следующие: неполное обследование, недооценка состояния больной и неполноценная интенсивная терапия.

## Обсуждение

Проведенный анализ показал, что акушерские кровотечения занимают второе место в структуре материнских потерь в Тульской обл. Среди основных причин МС в РФ в 2014 г. первое место, как и в 2013 г., заняли экстрагенитальные заболевания (24,8%), второе – акушерские кровотечения (суммарно 16,1%), а третье – отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства (15,7% [8]; в 2013 г. третье место занимала акушерская эмболия – 15,8% [9]). В Санкт-Петербурге акушерские кровотечения, включая случаи смерти без обращения за медицинской помощью, в структуре МС занимают 4-5-е место [3].

Показатель МС в РФ от кровотечений в 2014 г. уменьшился на 34,4% (с 2,59 на 100 000 родившихся живыми в 2013 г. до 1,70 в 2014 г.), число случаев смерти сократилось с 49 до 33 соответственно. В структуре кровотечений, явившихся причиной МС, в 2014 г. преобладали кровотечения вследствие преждевременной отслойки и предлежания плаценты (57,6%). Доля кровотечений в последовом и раннем послеродовом периодах уменьшилась с 44,9% в 2013 г. до 30,3% в 2014 г. [8].

Акушерские стационары II уровня не готовы к своевременному оказанию хирургической помощи при акушерских кровотечениях, запоздавшие хирургические методы остановки кровотечения не привели к успеху. У всех пациенток, получавших медицинскую помощь по поводу кровотечения, закончившегося летальным исходом, гемотрансфузия проводилась отсрочено, в недостаточном объеме.

Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты наступает, как правило, на фоне нарушенного гемостаза, чаще всего при приобретенной тромбофилии [10]. Огромную роль в скорости развития необратимых изменений гемостаза в этой ситуации играют осложнения беременности, на фоне которых началось кровотечение, это, прежде всего, преэклампсия [11]. Известно, что акушерские кровотечения приводят к неблагоприятному исходу лишь в случаях нарушения гемостаза [12]. Перечисленные осложнения значительно снижают резерв компенсаторных возможностей гемостаза за счет потребления факторов свертывания крови вследствие развития эндотелиопатии и избыточной активации внутрисосудистого свертывания крови [13,14].

Обращает на себя внимание высокая частота гибели женщин от кровотечений вне стационара – каждая вторая. В 2014 г. в РФ число случаев смерти от кровотечений вне стационара снизилось (с 11 случаев

в 2013 г. до семи в 2014 г.). Однако, несмотря на позитивную динамику, число летальных исходов родов вне медицинских организаций остается значительным (в 2014 г. зарегистрировано четыре случая смерти от кровотечений в последовом и в послеродовом периоде, два случая смерти вследствие предлежания и преждевременной отслойки плаценты и один случай смерти – от кровотечения при внематочной беременности) [8].

В Тульской области в снижении МС от кровотечения есть значительные организационные и квалификационные резервы. В частности, к ним относятся: своевременная оценка факторов риска массивной кровопотери и составление плана ее профилактики, четкое выполнение маршрутизации в соответствии с выявленной патологией, родоразрешение в группах риска в родовспомогательных учреждениях III уровня, повышение квалификации кадров по отработке современных протоколов не реже чем каждые два года, внедрение непрерывного дистанционного образования [13].

### Заключение

Оптимальным путем снижения материнских потерь от кровотечений может быть формирование индивидуального алгоритма профилактики кровотечения у пациенток, относящихся к группе риска.

### Литература:

1. Всемирная организация здравоохранения. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр (МКБ-10). Т. 2. Сборник инструкций. М. 2003; 145-8.
2. Загидуллина В.М., Рыжова А.С. Материнская смертность, как интегральный показатель, отражающий здоровье женщин. Вопросы экономики и права. 2015; 83: 163-166.
3. Репина М.А. Материнская смертность при акушерских кровотечениях и проблемы маточного гемостаза. Журнал акушерства и женских болезней. 2011; LX (3): 18-23.
4. Filippi V., Chou D., Ronsmans C., Graham W., Say L. Levels and Causes of Maternal Mortality and Morbidity. In: Black RE, Laxminarayan R, Temmerman M, Walker N, editors. Reproductive, Maternal, Newborn, and Child Health: Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 2). Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development. The World Bank. 2016 Apr 5; Chapter 3.
5. GBD 2015 Maternal Mortality Collaborators. Global, regional, and national levels of maternal mortality, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2016; 388 (10053): 1775-1812. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31470-2.
6. Say L., Chou D., Gemmill A., Tunçalp Ö., Moller A.B., Daniels J., Gülmezoglu A.M., Temmerman M., Alkema L. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. Lancet Glob Health. 2014; 2 (6): e323-33. DOI: 10.1016/S2214-109X(14)70227-X.
7. Goldenberg R.L., McClure E.M. Maternal, fetal and neonatal mortality: lessons learned from historical changes in high income countries and their potential application to low-income countries. Maternal Health, Neonatology and Perinatology. 2015; 1 (3). DOI: 10.1186/s40748-014-0004-z.
8. Министерство здравоохранения РФ, методическое письмо «Материнская смертность в Российской Федерации в 2014 году». 2015; 167 с.
9. Филиппов О.С., Гусева Е.В., Сидорова И.С., Никитина Н.А. Материнская смертность в Российской Федерации: анализ официальных данных и результаты конфиденциального аудита в 2013 году. Методическое письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации № 15-4/10/2-7509 от 02.10.2014; 91 с.
10. Серов В.Н. Профилактика материнской смертности. Акушерство и гинекология. 2011; 7 (1): 4-9.
11. Макария А.Д., Акиншина С.В., Бицадзе В.О. Преэклампсия и HELLP-синдром как проявление тромботической микроангиопатии. Акушерство и гинекология. 2014; 4: 4-10.
12. Макария А.Д., Бицадзе В.О., Мищенко А.Л. Нарушения гемостаза и массивные послеродовые кровотечения. Акушерство, гинекология и репродукция. 2014; 8 (2): 17-26.
13. Зайнулина М.С., Корнюшина Е.А., Кривонос М.И. Стратегия преодоления материнской смертности, обусловленной кровотечением // Журнал акушерства и женских болезней. 2015; 64 (2): 33-41.
14. Макария А.Д., Панфилова О.Ю. К вопросу о ДВС-синдроме в акушерстве: новое о старом. Практическая медицина. 2010; 4 (43): 25-37.

### References:

1. The world health organization. International statistical classification of diseases and problems related to health. Tenth revision (ICD-10). Vol. 2. Collection of instructions [Vsemirnaya organizatsiya zdravookhraneniya. Mezhdunarodnaya statisticheskaya klassifikatsiya boleznei i problem, svyazannykh so zdorov'em. Desyatyi peresmotr (МКБ-10). Т. 2. Sbornik instruktsii (in Russian)]. Moscow. 2003; 145-8.
2. Zagidullina V.M., Ryzhova A.S. Voprosy ekonomiki i prava. 2015; 83: 163-166.
3. Repina M.A. Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei. 2011; LX (3): 18-23.
4. Filippi V., Chou D., Ronsmans C., Graham W., Say L. Levels and Causes

- of Maternal Mortality and Morbidity. In: Black RE, Laxminarayan R, Temmerman M, Walker N, editors. Reproductive, Maternal, Newborn, and Child Health: Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 2). Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development. The World Bank. 2016 Apr 5; Chapter 3.
5. GBD 2015 Maternal Mortality Collaborators. Global, regional, and national levels of maternal mortality, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016; 388 (10053): 1775-1812. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31470-2.
  6. Say L., Chou D., Gemmill A., Tunçalp Ö., Moller A.B., Daniels J., Gülmezoglu A.M., Temmerman M., Alkema L. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2014; 2 (6): e323-33. DOI: 10.1016/S2214-109X(14)70227-X.
  7. Goldenberg R.L., McClure E.M. Maternal, fetal and neonatal mortality: lessons learned from historical changes in high income countries and their potential application to low-income countries. *Maternal Health, Neonatology and Perinatology*. 2015; 1 (3). DOI: 10.1186/s40748-014-0004-z.
  8. The Ministry of health of the Russian Federation, and methodical letter "Maternal mortality in the Russian Federation in 2014" [*Ministerstvo zdavookhraneniya RF, metodicheskoe pis'mo «Materinskaya smertnost' v Rossiiskoi Federatsii v 2014 godu» (in Russian)*]. 2015; 167 s.
  9. Filippov O.S., Guseva E.V., Sidorova I.S., Nikitina N.A. Maternal mortality in the Russian Federation: analysis of official data and the results of confidential audit in 2013. Methodological letter of the Ministry of health of the Russian Federation No. 15-4/10/2-7509 02.10.2014 [*Materinskaya smertnost' v Rossiiskoi Federatsii: analiz ofitsial'nykh dannyykh i rezul'taty konfidentsial'nogo audita v 2013 godu. Metodicheskoe pis'mo Ministerstva zdavookhraneniya Rossiiskoi Federatsii № 15-4/10/2-7509 ot 02.10.2014 (in Russian)*]; 91 p.
  10. Serov V.N. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2011; 7 (1): 4-9.
  11. Makatsariya A.D., Akin'shina S.V., Bitsadze V.O. Preeklampsiya i HELLP-sindrom kak proyavlenie tromboticheskoi mikroangiopatii. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2014; 4: 4-10.
  12. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Mishchenko A.L. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2014; 8 (2): 17-26.
  13. Zainulina M.S., Korniyushina E.A., Krivonos M.I. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2015; 64 (2): 33-41.
  14. Makatsariya A.D., Panfilova O.Yu. *Prakticheskaya meditsina*. 2010; 4 (43): 25-37.

#### Сведения об авторах:

Волков Валерий Георгиевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Тульского государственного университета. Адрес: пр. Ленина, 92, г. Тула, Россия, 300012. E-mail: valvol@yandex.ru.

Гранатович Нина Николаевна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Тульского государственного университета. Адрес: пр. Ленина, 92, г. Тула, Россия, 300012. E-mail: granatovich.nn@yandex.ru.

Гусева Елена Михайловна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии Тульского государственного университета. Адрес: пр. Ленина, 92, г. Тула, Россия, 300012. E-mail: gusevi.82@mail.ru.

#### About the authors:

Volkov Valerii Georgievich – MD, Professor, head of Department of obstetrics and gynecology, Tula state University. Address: prospekt Lenina, 92, Tula, Russia, 300012. E-mail: valvol@yandex.ru.

Granatovitch Nina Nikolaevna – PhD, associate Professor of obstetrics and gynecology, Tula state University. Address: prospekt Lenina, 92, Tula, Russia, 300012. E-mail: granatovich.nn@yandex.ru.

Guseva Elena Mihajlovna – postgraduate student of the Department of obstetrics and gynecology, Tula state University. Address: prospekt Lenina, 92, Tula, Russia, 300012. E-mail: gusevi.82@mail.ru.

# ГОРМОНАЛЬНАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ И ДЕФИЦИТ МАГНИЯ: РЕЗУЛЬТАТЫ СУБАНАЛИЗА ИССЛЕДОВАНИЯ MAGYN

Блинов Д.В.<sup>1</sup>, Ушакова Т.И.<sup>2</sup>, Макацария Н.А.<sup>3</sup>,  
Хамани Н.М.<sup>3</sup>, Бицадзе В.О.<sup>3</sup>, Дадак К.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России

<sup>2</sup> «КМ Практика», Москва

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

<sup>4</sup> Университетская клиника акушерства и гинекологии, Вена, Австрия

## Резюме

Использование эстрогенсодержащих гормональных препаратов способствует повышению выведения ионов магния. Представляется важным уточнить профиль женщин, использующих гормональные контрацептивы, и оценить взаимосвязь их применения с дефицитом магния (ДМ). **Цель.** Описать профиль включенных в исследование MAGYN женщин, использующих гормональную контрацепцию. **Материалы и методы.** Исследование включало регистр заболевания (ДМ у женщин с гормонально-зависимыми заболеваниями) и оценку безопасности и эффективности восполнения ДМ комбинацией цитрата магния с пиридоксином. Для диагностики ДМ использовали стандартный опросник и биохимический анализ уровня магния в сыворотке крови. Тяжесть симптомов ДМ оценивали по 10-балльной визуально-аналоговой шкале, оценку качества жизни проводили с использованием опросника ВОЗКЖ-26 (WHOQOL-BREF) после четырех недель терапии. **Результаты.** Из 9168 включенных в исследование женщин гормональную контрацепцию использовали 1528 (16,7%). Комбинированные эстроген-гестагенные однофазные контрацептивы использовали 66,2%, вагинальное кольцо с комбинацией эстрогена и гестагена – 11,7%, пероральные комбинированные эстроген-гестагенные двухфазные препараты – 10,9% женщин. Наиболее распространенными жалобами в группе женщин, использующих гормональную контрацепцию, были «повышенная утомляемость», «нервозность», «раздражительность», «состояние хронического стресса», которые достоверно чаще встречались у женщин с установленным ДМ. Распространенность ДМ в группе женщин, получающих гормональную контрацепцию, составила 67%. **Заключение.** Показана высокая распространенность ДМ у женщин, использующих гормональную контрацепцию. Устранение ДМ субъективно и объективно улучшает состояние и позитивно влияет на показатели качества жизни. Поскольку профиль питания, стереотипы поведения, качество жизни и предпочтения женщин могут меняться в зависимости от величины агломерации, необходимы более масштабные исследования в городах с количеством жителей >250 тыс. для получения объективной картины и возможности экстраполяции полученных данных на всю страну.

## Ключевые слова

Дефицит магния, контрацепция, комбинированные оральные контрацептивы, КОК.

Статья поступила: 05.08.2016 г.; в доработанном виде: 19.12.2016 г.; принята к печати: 27.12.2016 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

Блинов Д.В., Ушакова Т.И., Макацария Н.А., Хамани Н.М., Бицадзе В.О., Дадак К. Гормональная контрацепция и дефицит магния: результаты субанализа исследования MAGYN. Акушерство, гинекология и репродукция. 2017; 11 (1): 36-48. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.1.036-048.

## HORMONAL CONTRACEPTION AND MAGNESIUM DEFICIENCY: A SUBANALYSIS OF THE MAGYN STUDY

Blinov D.V.<sup>1</sup>, Ushakova T.I.<sup>2</sup>, Makatsariya N.A.<sup>3</sup>, Khamani N.M.<sup>3</sup>, Bitsadze V.O.<sup>3</sup>, Dadak Ch.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU)

<sup>2</sup> CM Practice LLC

<sup>3</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

<sup>4</sup> Medical University of Vienna, Austria

### Summary

*The use of estrogen-containing hormonal drugs facilitates excretion of magnesium ions. It is therefore important to characterize women who use hormonal contraceptives, and to test correlation between the use of hormonal contraception (HC) and the magnesium deficiency (MgD). **Objectives.** To create a profile of HC-using women who enrolled in the MAGYN study. **Materials and Methods.** The study included the disease registry (MgD in women with hormone-dependent diseases) and the data on safety and effectiveness of magnesium supplementation with a combination of magnesium citrate and pyridoxine. The standard questionnaire and biochemical determination of serum magnesium were used to diagnose MgD. The severity of MgD symptoms was evaluated using a 10-point visual analogue scale; the quality of life was assessed using the WHOQOL-BREF questionnaire after four weeks of therapy. **Results.** Among the total of 9168 women in the MAGYN study, hormonal contraceptives were used by 1528 women (16.7%). Of these women, combined estrogen-progestin single-phase contraceptives were used in 66.2% cases, a vaginal ring with a combination of estrogen and progestogen – 11.7%, and oral combined estrogen-gestagenic two-phase medications – 10.9%. The most common complaints among the women on hormonal contraception were "fatigue", "nervousness", "irritability", "state of chronic stress"; those symptoms were significantly more frequent in women with confirmed MgD. The prevalence of MgD in the group of women receiving hormonal contraception was 67%. **Conclusion.** The present study demonstrates high prevalence of MgD in women using hormonal contraception. Correcting MgD significantly improves the women's health and their quality of life. Since the nutrition profile, behavior patterns, quality of life and social preferences of women may depend on urban population size, larger studies are warranted in cities with a population of >250 thousand to obtain the data relevant to the entire country.*

### Key words

Magnesium deficiency, contraception, combined oral contraceptives, COCs.

**Received:** 05.08.2016; **in the revised form:** 19.12.2016; **accepted:** 27.12.2016.

### 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

Blinov D.V., Ushakova T.I., Makatsariya N.A., Khamani N.M., Bitsadze V.O., Dadak Ch. Hormonal contraception and magnesium deficiency: results from a subanalysis of the MAGYN study. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2017; 11 (1): 36-48 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.1.036-048.

### Corresponding author

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

E-mail: [blinov2010@gmail.com](mailto:blinov2010@gmail.com) (Blinov D.V.).

**В** многочисленных клинических исследованиях и научных публикациях подтверждена высокая распространенность дефицита магния у беременных женщин и у женщин с гормонально-зависимыми заболеваниями и состояниями [1,2,3,4,5,6]. При этом она достоверно выше, чем в других популяциях, включая пациентов многопрофильных стационаров [7,8]. Имеются экспериментальные и клинические исследования, подтверждающие существование тесной взаимосвязи метаболизма магния и эстрогенов [9,10].

Использование эстрогенсодержащих гормональных препаратов, таких как комбинированные оральные контрацептивы (КОК), способствует повышению

выведения ионов магния. Поэтому эксперты рекомендуют восполнять имеющий место при использовании КОК дефицит магния [11,12,13].

В исследовании MAGYN была зафиксирована высокая распространенность дефицита магния у женщин фертильного возраста и в климактерическом периоде. Также в рамках исследования было подтверждено позитивное влияние восполнения дефицита магния с использованием комбинированного препарата цитрата магния и пиридоксина на субъективное и объективное улучшение состояния женщин с гормонально-зависимыми состояниями и достоверное улучшение показателей качества жизни [1,4,5].

Анализ включал преимущественно данные по всей популяции женщин, включенных в исследование, без деления на группы. Но профиль женщин, использующих для контрацепции гормональные средства, представляет научный и практический интерес, тем более что в доступной для анализа литературе не были идентифицированы работы последних лет, где на представительной выборке был бы охарактеризован профиль данной группы женщин. В связи с этим представляется важным представить детальный анализ данных, собранных в рамках проведения MAGYN, в контексте уточнения профиля женщин, использующих гормональные контрацептивы, и взаимосвязи их применения с дефицитом магния.

**Цель** – описание профиля включенных в исследование MAGYN женщин, использующих гормональную контрацепцию.

### Материалы и методы

В исследование MAGYN были включены взрослые женщины, подписавшие форму информированного согласия. Исследование проходило в два этапа. На

этапе скрининга оценивалась распространенность дефицита магния. Дефицит магния идентифицировали двумя способами: посредством стандартизированного опросника для диагностики дефицита магния (далее – Опросник), разработанного Slagle P. с соавт. [6,14], и при помощи биохимического анализа крови с верификацией содержания элементного магния в сыворотке. Адаптированная версия опросника на русском языке приведена в таблице 1.

На первом визите исследователи заполняли Опросник со слов пациенток. Если суммарная балльная оценка по Опроснику составляла  $\geq 30$  баллов, пациентка входила в группу риска по дефициту магния,  $\geq 50$  баллов расценивалось как высокая вероятность дефицита магния. При оценке биохимического анализа крови как дефицит магния расценивалась концентрация магния в сыворотке ниже 0,7 ммоль/л.

Первые 11 пациенток с идентифицированным одним или обоими способами дефицитом магния и назначенной терапией магнесодержащим препаратом включались в следующий этап исследования. Во время второго визита, следующего через 1 месяц после

Отметьте только наличие и суммируйте полученное число баллов		Баллы	Да
1	Чрезмерное эмоциональное напряжение	+2	<input type="checkbox"/>
2	Раздражительность или быстрая возбудимость	+3	<input type="checkbox"/>
3	Беспокойность или гиперактивность	+2	<input type="checkbox"/>
4	Реакция на внешние световые и звуковые раздражители	+4	<input type="checkbox"/>
5	Бессонница	+2	<input type="checkbox"/>
6	Постоянные головные боли или мигрень	+3	<input type="checkbox"/>
7	Судороги	+2	<input type="checkbox"/>
8	Тремор или онемение рук	+3	<input type="checkbox"/>
9	Тики в области глаз, легкое подергивание лицевых мускулов или других мышц тела	+3	<input type="checkbox"/>
10	Мышечные спазмы	+3	<input type="checkbox"/>
11	Судороги в руках или ногах	+3	<input type="checkbox"/>
12	Ком в горле или чувство удушья при спазмах в пищеводе	+4	<input type="checkbox"/>
13	Астма, одышка, хрипы	+3	<input type="checkbox"/>
14	Эмфизема легких, хронический бронхит или учащенное дыхание	+2	<input type="checkbox"/>
15	Остеопороз	+5	<input type="checkbox"/>
16	Мочекаменная болезнь	+3	<input type="checkbox"/>
17	Хронические заболевания почек	+2	<input type="checkbox"/>
18	Диабет	+4	<input type="checkbox"/>
19	Гиперфункция щитовидной железы или паращитовидных желез	+3	<input type="checkbox"/>
20	Повышенное артериальное давление	+3	<input type="checkbox"/>
21	Пролапс митрального клапана	+4	<input type="checkbox"/>
22	Тахикардия, перебои в ритме сердца, аритмии	+3	<input type="checkbox"/>

**Таблица 1.** Опросник для диагностики дефицита магния (адаптировано из [14]).

*Примечание.* 0-29 баллов – дефицита магния нет; 30-50 баллов – группа риска по дефициту магния; 51 и более баллов – высокая вероятность дефицита магния.

**Table 1.** The questionnaire for magnesium deficiency (MgD) diagnosis (adapted from [14]).

*Note.* 0-29 – no MgD; 30-50 – risk of MgD; >51 – MgD highly likely.

	Отметьте только наличие и суммируйте полученное число баллов	Баллы	Да
23	Хронические заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, синдром раздраженного кишечника	+3	<input type="checkbox"/>
24	Частые диареи или запоры	+3	<input type="checkbox"/>
25	Постменструальный синдром или менструальные спазмы	+3	<input type="checkbox"/>
26	Беременность	+2	<input type="checkbox"/>
27	Прием препаратов наперстянки (дигиталиса)	+3	<input type="checkbox"/>
28	Прием любых мочегонных средств	+5	<input type="checkbox"/>
29	Проведение в недавнее время лучевой терапии или другого вида радиационного облучения	+5	<input type="checkbox"/>
30	Прием более 7 доз алкоголя еженедельно	+4	<input type="checkbox"/>
31	Проблемы с избыточным употреблением алкоголя	+3	<input type="checkbox"/>
32	Прием более 3 порций кофеинсодержащих напитков ежедневно	+2	<input type="checkbox"/>
33	Употребление ежедневно сахара или сладких продуктов	+2	<input type="checkbox"/>
34	Высокая потребность в углеводах и/или шоколаде	+2	<input type="checkbox"/>
35	Высокая потребность в соли или соленых продуктах	+2	<input type="checkbox"/>
36	Употребление высоко обработанной «нездоровой» пищи (fast food)	+2	<input type="checkbox"/>
37	Низкое употребление зелени и зеленых овощей, салатов, злаков и свежих фруктов	+2	<input type="checkbox"/>
38	Низкое содержание белков в употребляемой пище	+2	<input type="checkbox"/>
39	Остатки непереваренной пищи или жиров в кале	+2	<input type="checkbox"/>
40	В предыдущей беременности наличие высокого артериального давления или преэклампсии	+4	<input type="checkbox"/>
41	Хроническая усталость	+2	<input type="checkbox"/>
42	Мышечная слабость	+2	<input type="checkbox"/>
43	Ощущение «холодных рук и ног»	+2	<input type="checkbox"/>
44	Онемение лица, рук или ног	+2	<input type="checkbox"/>
45	Постоянное чувство покалывания в теле	+2	<input type="checkbox"/>
46	Хроническое безразличие или апатия	+2	<input type="checkbox"/>
47	Плохая память	+2	<input type="checkbox"/>
48	Потеря концентрации внимания	+2	<input type="checkbox"/>
49	Чувство беспокойства	+3	<input type="checkbox"/>
50	Хронические депрессии без очевидной причины	+2	<input type="checkbox"/>
51	Чувство дезориентации во времени или пространстве	+2	<input type="checkbox"/>
52	Чувство подавленности, отсутствия собственной индивидуальности	+2	<input type="checkbox"/>
53	Галлюцинации	+2	<input type="checkbox"/>
54	Ощущение преследования и недоброжелательности со стороны окружающих	+2	<input type="checkbox"/>
55	Бледность, одутловатость или плохой цвет лица	+2	<input type="checkbox"/>
56	Значительное снижение сексуальной или жизненной активности	+2	<input type="checkbox"/>
57	Низкий уровень кальция в крови	+2	<input type="checkbox"/>
58	Низкий уровень калия в крови	+3	<input type="checkbox"/>
59	Регулярное употребление кальция без магния	+2	<input type="checkbox"/>
60	Регулярное употребление препаратов железа или цинка без магния	+2	<input type="checkbox"/>
61	Хроническое употребление фторидов	+2	<input type="checkbox"/>
62	Частое использование антибиотиков, стероидов, оральных контрацептивов, индометацина, цисплатина, амфотерицина В, холестирамина, искусственных эстрогенов	+3	<input type="checkbox"/>
	<b>ВСЕГО БАЛЛОВ</b>		

**Таблица 1 (продолжение).** Опросник для диагностики дефицита магния (адаптировано из [14]).

*Примечание.* 0-29 баллов – дефицита магния нет; 30-50 баллов – группа риска по дефициту магния; 51 и более баллов – высокая вероятность дефицита магния.

**Table 1 (continuation).** The questionnaire for magnesium deficiency (MgD) diagnosis (adapted from [14]).

*Note.* 0-29 – no MgD; 30-50 – risk of MgD; >51 – MgD highly likely.

первого, оценивалась динамика симптомов дефицита магния по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), проводилась балльная оценка по Опроснику и биохимический анализ крови с определением содержания магния в сыворотке у части пациенток. Оценивались следование предписаниям врача, безопасность и эффективность терапии. Также использовали опросник ВОЗ для оценки качества жизни ВОЗКЖ-26 (The World Health Organization Quality Of Life WHOQOL-BREF) [5].

Статистический анализ включал проверку гипотезы о нормальности распределения данных (критерий Шапиро – Уилка). Если данные выборки характеризовались нормальным распределением, то проводили сравнение на равенство дисперсий (критерий Левена – Levene's test of Homogeneity of Variance). Если оба условия выполнялись, то использовали *t*-критерий Стьюдента, если нет – критерий Вилкоксона – Манна – Уитни. К парным критериям при сравнении признаков в динамике применяли такой же подход (парный *t*-критерий Стьюдента или Критерий Вилкоксона для парных сравнений). Сравнительный анализ качественных переменных проводился с использованием критерия Хи-квадрат и точного двустороннего критерия Фишера [4,5].

### Результаты

В исследовании приняли участие 9168 амбулаторных пациенток с гормонально-зависимыми состояниями из 21 крупного города в Центральном, Северо-Западном, Южном регионах, Приволжском федеральном округе, на Урале и в Западной и Восточной Сибири. Для второго этапа были отобраны 2101 амбулаторных

пациенток с гормонально-зависимыми состояниями и дефицитом магния, получающих терапию органическими солями магния (цитрат магния) в комбинации с пиридоксином. Результаты, полученные по всей популяции женщин, принявших участие в исследовании, были опубликованы ранее [4,5]. В рамках данной работы оценили профиль пациенток, использующих гормональную контрацепцию. Из 9168 включенных в исследование женщин гормональную контрацепцию использовали 1528 (16,7%) – каждая шестая женщина, поскольку дизайном исследования предусмотрен набор в шесть групп с различными гормонально-зависимыми заболеваниями и состояниями.

При распределении по возрастным группам установлено, что прием гормональных контрацептивов предпочитают использовать в качестве метода контрацепции в основном женщины 21-30 лет. Гормональную контрацепцию использовали 54,6% женщин данной возрастной группы, в то время как в возрастной группе 31-40 лет гормональную контрацепцию выбрали 33,9% женщин, в группе 41-50 лет – 6,0%, и в группе молодых женщин 18-20 лет – всего 5,5%. Женщины старше 50 лет не использовали гормональную контрацепцию (в данную группу не было включено ни одной женщины этого возраста).

Основными типами гормональной контрацепции являлись пероральные комбинированные эстроген-гестагенные однофазные препараты, вагинальное кольцо, содержащее комбинацию эстрогена и гестагена (Новаринг, МСД), и пероральные комбинированные эстроген-гестагенные двухфазные препараты (см. рис. 1). Комбинированные эстроген-гестагенные



Рисунок 1. Типы гормональной контрацепции.

Fig. 1. Types of hormonal contraception.

однофазные препараты использовали 1011 из 1528 женщин, пользующихся гормональными контрацептивами (66,2%), Новаринг использовали 178 пациенток (11,7%) и пероральные комбинированные эстроген-гестагенные двухфазные препараты – 167 женщин из 1528, пользующихся гормональной контрацепцией (10,9%). Существенно меньшее количество женщин использовали пероральные трехфазные эстроген-гестагенные КОК, трансдермальный пластырь с комбинацией эстрогена и гестагена (Евра, Джонсон и Джонсон), а также чистопрогестагенные оральные контрацептивы, подкожные импланты (Импланон, Импланон НКСТ, МСД) и внутриматочные терапевтические системы (Мирена, Байер).

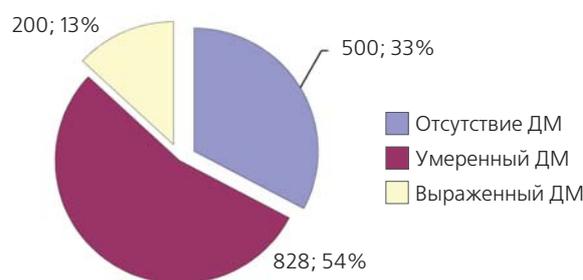
Распространенность дефицита магния в группе принимающих гормональные контрацептивы составила 67,3%. Средняя балльная оценка дефицита магния, по результатам применения Опросника, в группе пациенток, применяющих гормональные контрацептивы, составила  $41,3 \pm 9,3$  баллов.

Из числа получающих гормональные контрацептивы 54% женщин, согласно результатам применения Опросника, находились в группе риска по дефициту магния (умеренный дефицит магния), при этом высокая вероятность дефицита магния (выраженный дефицит магния) наблюдалась у 13% женщин, использующих гормональную контрацепцию (см. рис. 2).

Средний возраст женщин, использующих гормональную контрацепцию, составил  $29,5 \pm 6,2$  лет, и находился в диапазоне от 18 до 46 лет. Женщины этой группы имели нормальную массу тела, индекс массы тела (ИМТ)  $22,8 \pm 3,6$  кг/м<sup>2</sup>. Подгруппа пациен-

ток с дефицитом магния была сопоставима с общей группой по возрасту и ИМТ ( $p > 0,05$ ).

Анализ общего медицинского анамнеза показывает, что основными заболеваниями у женщин, пользующихся гормональной контрацепцией, являлись вегето-сосудистая дистония – 31,6%, частые вирусные инфекции 29,0%, миопия – 26,2%, хронический гастрит и гастродуоденит – 25,6%, ЛОР-заболевания – 22,7% (см. табл. 3). В группе женщин с дефицитом магния достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) идентифицировались вегето-сосудистая дистония (36,8%), частые вирусные инфекции (32,7%), хронический гастрит и гастродуо-



**Рисунок 2.** Оценка риска дефицита магния по результатам применения Опросника у пациенток, использующих гормональную контрацепцию.

Примечание. ДМ – дефицит магния.

**Fig. 2.** Risk of MgD in women on hormonal contraception as revealed with the Questionnaire.

Note. ДМ – magnesium deficiency.

Наиболее часто встречающиеся заболевания	Общая популяция (N=1528)		Дефицит магния (N=1028)		Нет ДМ (N=500)	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Нет хронических заболеваний	373	24,4	226	22,0	147	29,4
Частые вирусные инфекции*	443	29,0	336	32,7	107	21,4
Аллергия*	230	15,1	188	18,3	42	8,4
Сколиоз, плоскостопие	165	10,8	115	11,2	50	10,0
Остеохондроз*	219	14,2	164	17,2	55	11,0
Миопия	399	26,1	296	28,8	103	20,6
ЛОР-заболевания	347	22,7	263	25,6	84	16,8
Вегето-сосудистая дистония*	483	31,6	378	36,8	105	21,0
Хронический гастрит, гастродуоденит*	391	25,6	300	29,2	91	18,2

**Таблица 2.** Общий медицинский анамнез женщин, использующих гормональную контрацепцию.

Примечание. ДМ – дефицит магния.

\* Достоверные различия между группами.

**Table 2.** Overview of medical history of the women on hormonal contraception.

Note. ДМ – magnesium deficiency.

\* Significant differences between the groups.

денит (29,2%), аллергия (18,3%) и остеохондроз (17,2%) по сравнению с общей группой (см. табл. 2).

Среди гинекологических заболеваний наиболее частыми являлись заболевания шейки матки и вульвы, генитальные инфекции и воспалительные заболевания половой системы (см. табл. 4). Так, заболеваниями шейки матки и вульвы страдали 32,1% женщин, генитальные инфекции имели 21,8% и воспалительные заболевания половых органов – 18,5% женщин, использующих гормональные контрацептивы. 12,2% из них также жаловались на нарушения менструальной функции; предменструальный синдром (ПМС) имелся у 11,7% женщин. В сравнении с общей популяцией принимавших участие в исследовании

женщин, использующих гормональную контрацепцию, пациентки с наличием дефицита магния достоверно чаще страдали заболеваниями шейки матки и вульвы (35,9%), генитальными инфекциями (25,4%), нарушениями менструальной функции (15,0%) и ПМС (14,5%).

Одну или больше беременностей в анамнезе имели 1094 из 1528 обследованных женщин (71,6%), использующих гормональную контрацепцию. При этом у 983 женщин (64,3%) беременности завершились родами. Самопроизвольные аборт в анамнезе зарегистрированы у 223 женщин (14,6%), медицинские аборт – у 472 из 1528 женщин, пользующихся гормональной контрацепцией (30,9%).

Наиболее часто встречающиеся заболевания/состояния	Общая популяция (N=1528)		Дефицит магния (N=1028)		Нет ДМ (N=500)	
	N	%	N	%	N	%
Заболевания шейки матки и вульвы*	491	32,1	369	35,9	122	24,4
Генитальные инфекции*	333	21,8	261	25,4	72	14,4
Воспалительные заболевания половых органов	283	18,5	217	21,1	66	13,2
Нарушение менструальной функции*	187	12,2	154	15,0	33	6,6
Предменструальный синдром*	179	11,7	149	14,5	30	6,0
Регулярные менструации	885	57,9	616	59,9	269	53,8
Нерегулярные менструации	182	11,9	139	13,5	43	8,6
Угроза прерывания беременности*	220	14,4	179	17,4	41	8,2
Диффузная форма фиброзно-кистозной мастопатии	140	9,2	111	10,8	29	5,8

**Таблица 3.** Акушерско-гинекологический анамнез и статус у женщин, пользующихся гормональной контрацепцией.

Примечание. ДМ – дефицит магния.

\* Достоверные различия между группами.

**Table 3.** Obstetric & gynecological history and status of women on hormonal contraception.

Note. ДМ – magnesium deficiency.

\* Significant differences between the groups.

Симптомы	Общая популяция (N=1528)			Дефицит магния (N=1028)		
	N	%	M±δ	N	%	M±δ
Слабость* #	1026	67,2	4,0±2,3	808	78,6	4,3±2,3
Нарушения сна#	787	51,5	3,7±2,3	634	61,7	3,9±2,4
Шум в ушах#	248	16,2	2,3±1,8	208	20,2	2,5±1,8
Тахикардия#	345	22,6	2,9±2,0	268	26,1	3,2±2,0
Приливы	79	5,2	1,9±2,1	57	5,6	2,3±2,2
Повышенная потливость	351	23,0	3,1±2,1	270	26,3	3,2±2,1

**Таблица 4.** Распространенность (%) и выраженность симптомов дефицита магния по 10-балльной шкале.

\* Достоверные различия между группами по выраженности (p<0,05);

# достоверные различия по распространенности (p<0,05).

**Table 4.** Prevalence (%) and severity of magnesium deficiency-associated symptoms (10-point scale).

\*Significant difference in severity (p<0.05);

# Significant difference in prevalence (p<0.05).

Симптомы	Общая популяция (N=1528)			Дефицит магния (N=1028)		
	N	%	M±δ	N	%	M±δ
Чувство удушья <sup>#</sup>	140	9,2	2,0±1,6	121	11,8	2,2±1,6
Онемение конечностей <sup>#</sup>	523	34,2	3,0±1,9	436	42,4	3,2±1,9
Раздражительность* <sup>#</sup>	1183	77,4	4,7±2,4	875	85,1	5,1±2,4
Выпадение волос, повышенная ломкость ногтей* <sup>#</sup>	931	60,9	3,9±2,2	676	65,8	4,2±2,1
Судороги нижних конечностей <sup>#</sup>	614	40,2	3,7±2,2	507	49,3	3,8±2,2
Расстройства сна <sup>#</sup>	781	51,1	3,8±2,4	634	61,7	4,0±2,5
Состояние хронического стресса* <sup>#</sup>	892	58,4	4,8±2,7	714	69,5	5,1±2,6
Мышечная слабость* <sup>#</sup>	755	49,4	3,6±2,2	604	58,8	3,9±2,2
Ощущение комка в горле <sup>#</sup>	200	13,1	2,3±1,8	171	16,6	2,5±1,8
Боли, спазмы в животе <sup>#</sup>	518	33,9	2,9±1,9	394	38,3	3,1±1,9
Боль в спине <sup>#</sup>	610	39,9	3,4±2,0	455	44,3	3,6±2,0
Головокружения <sup>#</sup>	537	35,1	2,8±1,9	423	41,2	3,0±1,9
Парестезии <sup>#</sup>	269	17,6	2,5±1,9	225	21,9	2,7±1,9
Быстрая утомляемость*	1050	68,7	4,6±2,4	791	77,0	4,9±2,4
Тремор	149	9,8	2,2±1,9	125	12,2	2,5±2,0
Частые головные боли <sup>#</sup>	633	41,4	3,9±2,3	503	48,9	4,1±2,3
Синдром Хвостека	51	3,3	1,0±1,3	39	3,8	1,2±1,4

**Таблица 4 (продолжение).** Распространенность (%) и выраженность симптомов дефицита магния по 10-балльной шкале.

\* Достоверные различия между группами по выраженности ( $p < 0,05$ );

# достоверные различия по распространенности ( $p < 0,05$ ).

**Table 4 (continuation).** Prevalence (%) and severity of magnesium deficiency-associated symptoms (10-point scale).

\*Significant difference in severity ( $p < 0.05$ );

# Significant difference in prevalence ( $p < 0.05$ ).

По данным акушерского анамнеза, угроза прерывания беременности встречалась с достоверно более высокой частотой в группе женщин с идентифицированным дефицитом магния ( $p = 0,046$ ). В общей популяции угроза прерывания беременности имела в анамнезе 220 женщин из 1528 использующих гормональную контрацепцию (14,4%), в то время как в когорте использующих гормональные контрацептивы и имеющих дефицит магния угрозу прерывания беременности имели 179 женщин (17,4%). Наиболее частым заболеванием молочных желез явилась диффузная форма фиброзно-кистозной мастопатии (9,2%).

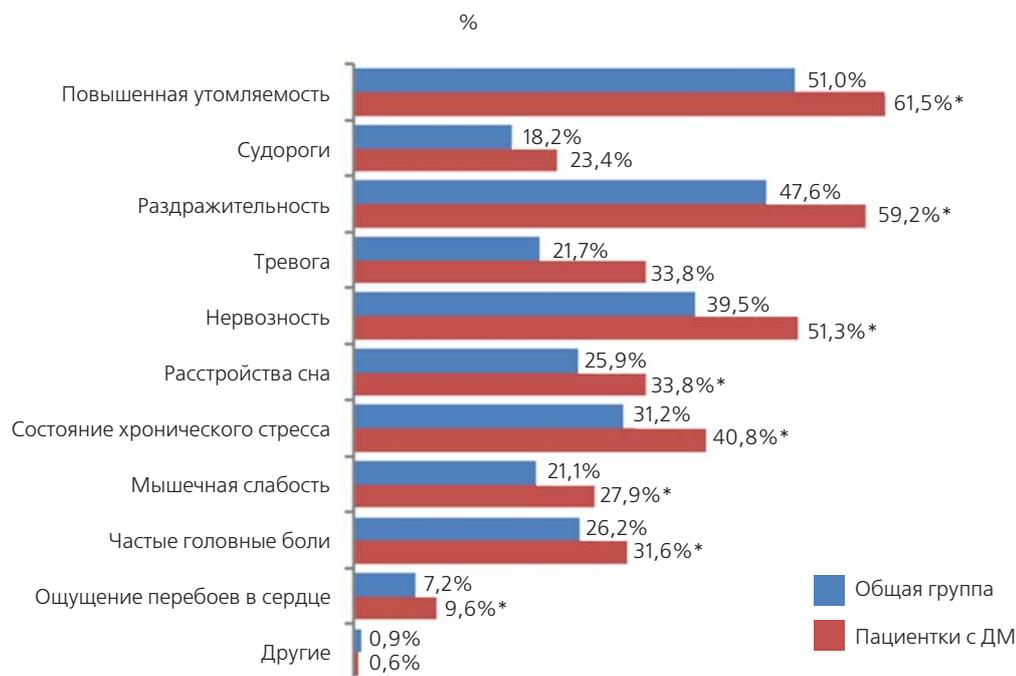
Среди симптомов ПМС в общей группе чаще всего встречались нервно-психические (14,7%) и вегетососудистые (13,0%) симптомы. У женщин с дефицитом магния достоверно чаще выявляли обменно-эндокринные симптомы (5,4 vs. 3,7%;  $p = 0,050$ ). Степень выраженности симптомов ПМС в основном оценивалась как легкая.

Наиболее распространенными жалобами в группе женщин, использующих гормональную контрацепцию, были «повышенная утомляемость», «нервозность»,

«раздражительность», «состояние хронического стресса». Любые жалобы (кроме ощущения «перебоев в сердце») достоверно чаще встречались у женщин с установленным дефицитом магния (см. рис. 3).

Также оценили распространенность и выраженность симптомов по ВАШ, обычно сопутствующих дефициту магния (см. табл. 4). Наиболее частыми симптомами в общей группе явились: раздражительность (77,4%), быстрая утомляемость (68,7%), слабость (67,2%), выпадение волос и повышенная ломкость ногтей (60,9%), состояние хронического стресса (58,4%), нарушения сна (51,5%), расстройства сна (51,1%), мышечная слабость (49,4%). Выраженность этих симптомов в баллах была достоверно выше в группе пациенток с верифицированным по опроснику риском дефицита магния. В группе с верифицированным риском дефицита магния зафиксирована и достоверно большая выраженность по ВАШ других симптомов, за исключением таких симптомов как повышенная потливость и тремор.

Изучаемые показатели общего анализа крови оказались в пределах нормальных значений. Досто-



**Рисунок 3.** Распространенность жалоб у женщин, использующих гормональные контрацептивы.

Примечание. ДМ – дефицит магния.

\* Достоверные различия между группами.

**Fig. 3.** Major complaints in women on hormonal contraception.

Note. ДМ – magnesium deficiency.

\* Significant differences between the groups.

верных различий между общей группой и группой пациенток с дефицитом магния не выявлено. Также не наблюдалось достоверных различий в профиле гормонального анализа крови (см. табл. 5).

Показатели биохимического анализа крови также находились в диапазоне нормальных значений (см. табл. 6) и достоверно не различались, за исключением содержания магния в сыворотке. В группе

Показатель	Общая популяция (N=1528)		Дефицит магния (N=1028)	
	N	M±δ	N	M±δ
ФСГ, мЕд/л	377	6,53±3,74	297	6,43±3,38
ЛГ, мЕд/л	363	8,35±8,0	287	8,26±7,72
Эстрадиол, пг/мл	300	112,8±85,7	231	115,0±89,0
Прогестерон, нмоль/л	286	13,4±16,4	223	13,5±16,7
Тестостерон, нмоль/л	297	2,03±1,56	232	1,98±1,62
ГСПГ, нмоль/л	151	59,8±33,0	125	57,1±32,8
Кальцитонин, пг/мл	136	10,0±6,38	107	9,95±6,70
Паратгормон, пг/мл	111	28,5±19,2	88	23,9±13,4

**Таблица 5.** Профиль результатов гормонального анализа крови у пациенток, получающих гормональные контрацептивы.

Примечание. ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; ЛГ – лютеинизирующий гормон; ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны.

\* Достоверные различия между группами ( $p < 0,05$ ).

**Table 5.** Blood hormone profile in patients on hormonal contraception

Note. ФСГ – follicle stimulating hormone; ЛГ – luteinizing hormone; ГСПГ – sex hormone binding globulin.

\* Significant differences between the groups ( $p < 0.05$ ).

Показатель	Общая популяция (N=1528)		Дефицит магния (N=1028)	
	N	M±δ	N	M±δ
Магний, ммоль/л*	463	0,73±0,22	375	0,70±0,18
Альбумин, г/л	253	41,5±8,3	177	41,3±8,5
АЛТ, МЕ/л	789	19,1±8,8	609	19,1±8,9
АСТ, МЕ/л	774	19,2±8,2	596	19,6±8,3
ГГТП, МЕ/л	177	20,2±15,2	138	21,1±14,3
Остеокальцин, нг/мл	124	26,1±15,6	92	26,5±16,2
Общий билирубин, мкмоль/л	825	11,4±6,8	610	11,4±7,1
Глюкоза натощак, ммоль/л	977	4,50±0,70	732	4,54±0,69
Общий холестерин	726	4,61±1,01	530	4,65±1,00
Триглицериды, ммоль/л	264	1,39±1,04	207	1,36±0,98
Общий белок, г/л	815	70,3±6,47	621	70,3±6,59
Щелочная фосфатаза, МЕ/л	328	129,2±71,7	255	132,1±74,7
Лактат, ммоль/л	105	1,26±0,40	80	1,21±0,43

**Таблица 6.** Профиль результатов биохимического анализа крови у пациенток, получающих гормональные контрацептивы.

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза.

\* Достоверные различия между группами ( $p < 0,05$ ).

**Table 6.** Blood chemistry in patients on hormonal contraception.

Notes. АЛТ – alanine-aminotransferase; АСТ – aspartate transaminase; ГГТП – gamma- glutamyl transpeptidase.

\* Significant differences between the groups ( $p < 0.05$ ).

женщин с верифицированным по Опроснику риском дефицита магния средняя концентрация магния в сыворотке крови составила  $0,70 \pm 0,18$  ммоль/л, в то время как в общей популяции была достоверно выше –  $0,73 \pm 0,22$  ммоль/л.

Результаты второго этапа исследования, содержащие характеристику общей популяции пациенток с дефицитом магния, включенных в пролонгированную фазу исследования, приведены в предыдущих публикациях [1,4,5]. Так, выраженность подавляющего большинства симптомов дефицита магния статистически достоверно снизилась через 4 недели приема комбинации цитрата магния и пиридоксина, при этом 89,4% пациенток признали хорошей или очень хорошей эффективность терапии. Было зафиксировано достоверное улучшение качества жизни: у них, в частности, увеличилась удовлетворенность физическим и психологическим благополучием (с  $21,1 \pm 4,5$  до  $26,2 \pm 3,5$  баллов;  $p < 0,001$ ); показатель самовосприятия (с  $18,2 \pm 3,7$  до  $22,2 \pm 3,6$  баллов;  $p < 0,001$ ); оценка социального благополучия (с  $24,8 \pm 4,9$  до  $28,1 \pm 4,4$  баллов;  $p < 0,001$ ), а также удовлетворенность микросоциальной поддержкой (с  $9,3 \pm 2,7$  до  $11,0 \pm 2,8$ ;  $p < 0,001$ ).

## Обсуждение

Интересно, что подавляющее большинство женщин, использующих гормональную контрацепцию (71,6%),

уже имеют в анамнезе одну или больше беременностей. Есть вероятность, что молодые нерожавшие женщины отдадут предпочтение другим типам контрацепции, возможно, менее надежным и более опасным, таким как барьерные виды контрацепции или экстренная контрацепция. Для уточнения этой гипотезы необходимы дальнейшие углубленные исследования.

Следует отметить, что в задачи данного исследования не входила оценка такого показателя, как доля женщин, использующих гормональную контрацепцию. Поскольку изначально дизайн исследования подразумевал отбор и деление в равном соотношении на группы женщин с различными гормон-зависимыми заболеваниями и состояниями, такими как использование гормональной контрацепции; предменструальный синдром (ПМС); пациентки с климактерическим синдромом, не получающие ЗГТ; получающие ЗГТ (включая хирургическую менопаузу); остеопороз; женщины в репродуктивном периоде с другими гормонально-зависимыми состояниями, то количество женщин, использующих гормональную контрацепцию, составило 1/6 от общего количества женщин, включенных в исследование.

Однако представляет интерес распределение методов гормональной контрацепции внутри данной группы. Научные данные по этим аспектам весьма ограничены. В одном исследовании репродуктивного

поведения молодежи с участием студентов Московского государственного педагогического университета было установлено, что КОК используют 6,5-18,7% молодых женщин 16-19 лет [15]. 8,7% указали на наличие беременности в анамнезе, причем рождение ребенка аборт предпочли менее трети из них (28,4%). В данном исследовании гормональную контрацепцию использовало несколько меньшее количество женщин молодого возраста (5,5% женщин 18-20 лет). Возможно, здесь играет роль образование молодых женщин, поскольку образование, место работы или учебы в MAGYN не учитывали, соответственно, женщины этой категории могли не иметь завершено среднего образования и не начать обучение в высших учебных заведениях. Данная гипотеза нуждается в проверке в рамках дальнейших исследований.

Около 8 лет назад было проведено другое наблюдательное исследование использования различных методов гормональной контрацепции CHOICE, российские результаты которого были опубликованы в 2010 г. [16,17,18]. Популяция включенных в CHOICE российских пациентов составила 1749 женщин Москвы и Санкт-Петербурга из числа обратившихся за помощью в женские консультации и амбулаторные центры. Тогда у 39,8% женщин были незапланированные беременности в анамнезе, 40,1% женщин делали аборт, причем 7,6% из них подвергались искусственному прерыванию беременности неоднократно. До момента включения в исследование гормональную контрацепцию использовали всего 12,5% женщин (при этом 44,8% использовали негормональную контрацепцию (презервативы, спермициды), 23,9% – естественные методы, а 6,4% – вообще не пользовались какими-либо методами контрацепции). Из числа заявивших о предпочтениях на момент включения в исследование 37,6% участниц выбрали КОК в качестве ежедневного режима контрацепции, 3% – трансдермальный пластырь (Евра) как еженедельный режим и 5,3% – вагинальное кольцо (Новаринг) как ежемесячный режим контрацепции. Другие методы (презервативы, ВМС, чистопрогестагенные контрацептивы и др.) выбрали 10,8% опрошенных, а 43,3% не высказали никаких предпочтений. После консультирования специалистом предпочтения изменились: в 1,3 раза выросло количество женщин, отдавших предпочтение гормональным таблеткам, в три раза (до 10%) – трансдермальному пластырю и в 6,4 раза (до 34%) – вагинальному кольцу.

В данном исследовании существенно большее количество пациентов использовали КОК (до 81% использующих гормональные контрацептивы), в то время как трансдермальному пластырю отдали предпочтение 1,2% и вагинальному кольцу с эстрогенгестагенной комбинацией – 11,6%. Таким образом, можно отметить тенденцию к увеличению приверженности традиционным КОК и ежемесячному режиму контрацепции с использованием вагинального кольца. Вместе с тем, необходимо признать, что должное

консультирование женщин по выбору метода контрацепции в амбулаторных ЛПУ за годы, прошедшие после завершения исследования CHOICE, все еще нуждается в развитии.

Хотя выполнить прямое сравнение не представляется возможным из-за разных критериев учета, при сопоставлении результатов CHOICE и MAGYN нельзя не отметить тенденцию к уменьшению за эти годы примерно на четверть количества аборт: если из числа женщин, включенных в CHOICE, 40,1% делали аборт, то результаты данного исследования свидетельствуют, что только 30,9% использующих гормональную контрацепцию женщин имели в анамнезе медицинский аборт.

Результаты анализа профиля женщин, использующих гормональные контрацептивы, подтвердили, что в данной популяции распространен дефицит магния. Это согласуется с данными других исследователей. Способность многих широко применяемых препаратов, включая антиэпилептические средства, гормональные контрацептивы, препараты менопаузальной гормональной терапии, снижать уровень магния, калия, кальция, фосфора наряду с увеличением β-липопротеидов, холестерина, щелочной фосфатазы, мочевины, АЛТ и АСТ, а также вызывать другие биохимические изменения, обсуждается в научной литературе [8,19,20]. Связь регулярного приема эстрогенсодержащих препаратов с возникновением относительного дефицита магния показана в публикации Higdon J. с соавт. (2005) [21]. Использование эстрогенсодержащих препаратов повышает риск развития тромбозомболических заболеваний. Между тем, известна роль магния в снижении риска развития патологии сердечно-сосудистой системы, включая такие серьезные состояния, как ишемический инсульт и инфаркт миокарда, что в конечном итоге влияет на показатели сердечно-сосудистой смертности. Поэтому оправданной тактикой контроля части побочных эффектов эстрогенсодержащих препаратов может быть признано восполнение дефицита магния. В работе О.А. Громовой с соавт. (2013) [13] дается обоснование необходимости совместного использования эстрогенсодержащих препаратов с препаратами магния и пиридоксина.

Эстрогенсодержащие комбинированные оральные контрацептивы (КОК) могут использоваться для предотвращения от нежелательной беременности женщинами с дисменореей, так как они способствуют снижению высвобождения простагландинов, приводящему к снижению сократительной активности матки и уменьшению выраженности болевого синдрома. Поскольку использование КОК может быть связано с развитием дефицита магния вследствие повышенного его выделения из организма, в состав комплексной терапии дисменореи наряду с КОК и спазмолитическими средствами оправданно включать и препараты магния [22].

Следует отметить, в протоколе исследования за концентрацию магния в сыворотке крови, определя-

ющую дефицит магния либо его нормальное содержание, была взята концентрация 0,7 ммоль/л в соответствии с практикой, сложившейся на момент разработки дизайна исследования. Однако в последние годы экспертами в области клинической фармакологии и женского здоровья был инициирован пересмотр референтных значений содержания магния в крови, поскольку появились данные о том, что концентрация магния меньше 0,8 ммоль/л ассоциирована со статистически значимым повышением риска развития ряда патологий, в то время как содержание магния >0,8 ммоль/л соответствовало достоверному снижению коморбидности [8,23]. Если бы в качестве референтного значения была выбрана концентрация >0,8 ммоль/л, распространенность дефицита магния у женщин, использующих гормональные контрацептивы, подтвержденная БХ анализом крови, была бы

еще выше. Представляет интерес дальнейший анализ данных с нормированием по этому показателю.

Ограничением исследования MAGYN является включение женщин из городов, где количество жителей в основном превышает 1 млн. Ясно, что качество продуктов, профиль питания, стереотипы поведения, качество жизни и предпочтения женщин в таких агломерациях могут существенно отличаться от таковых в меньших по количеству жителей населенных пунктах. Это закономерно влияет как на профиль питания и потребления лекарственных средств (а значит и на показатели распространенности дефицита магния), так и на долю беременностей, аборт, выбор метода контрацепции и т.п. Поэтому было бы оправданно развернуть исследование в городах с меньшим количеством жителей (>250 тыс.) с тем, чтобы консолидированные результаты можно было экстраполировать на всю Россию.

## Литература:

- Makatsariya A.D., Dzhobava E.M., Bitsadze V.O., Gromova O.A., Blinov D.V. Observational study of outpatient women in hormone dependent conditions with magnesium deficiency and receiving Magne B6® Forte in Russia (MAGYN Study). *Magnesium Research*. 2016; 29 (3): 82. DOI:10.1684/mrh.2016.0399.
- Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Blinov D.V., Gromova O.A., Dzhobava E.M. Pregnant women with symptoms of magnesium deficiency in Russian Federation: MAGIC 2 study results. *Magnesium Research*. 2016; 29 (3): 81. DOI:10.1684/mrh.2016.0399.
- Серов В.Н., Блинов Д.В., Зимовина У.В., Джобова Э.М. Результаты исследования распространенности дефицита магния у беременных. *Акушерство и гинекология*. 2014; 6: 33-40.
- Серов В.Н., Баранов И.И., Блинов Д.В., Зимовина У.В., Сандакова Е.А., Ушакова Т.И. Результаты исследования дефицита магния у пациенток с гормонально-зависимыми заболеваниями. *Акушерство и гинекология*. 2015; 6: 91-97.
- 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; 2: 16-24.
- Блинов Д.В., Зимовина У.В., Джобова Э.М. Ведение беременных с дефицитом магния: фармакоэпидемиологическое исследование. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2014; 2: 23-32
- Петров В.И., Шишиморов И.Н., Магницкая О.В., Пономарева Ю.В. Экономическая оценка влияния коррекции сопутствующего дефицита магния на эффективность базисной терапии неконтролируемой бронхальной астмы у детей. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2014; 7(1): 22-26.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Рудаков К.В., Грустливая У.Е., Калачева А.Г., Юдина Н.В., Егорова Е.Ю., Лиманова О.А., Федотова Л.Э., Грачева О.Н., Никифорова Н.В., Сатарина Т.Е., Гоголева И.В., Гришина Т.Р., Курамшина Д.Б., Новикова Л.Б., Лисицына Е.Ю., Керимкулова Н.В., Владимировича И.С., Чекмарева М.Н., Лялякина Е.В., Шалаева Л.А., Талепоровская С.Ю., Силинг Т.Б., Семенов В.А., Семенова О.В., Назарова Н.А., Галустян А.Н., Сардарян И.С. Недостаточность магния – достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. *Фарматека*. 2013; 6: 115-129.
- Дижевская Е.В. Мультидисциплинарный подход к коррекции магний-дефицитных состояний. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015; 9 (3): 68-85. DOI:10.17749/2070-4968.2015.9.3.068-084.
- Спиридонова Н.В., Басина Е.И., Крылова О.В. Сравнительная эффективность различных схем терапии климактерических расстройств. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2012; 3: 49-55.
- Дадак К. Дефицит магния в акушерстве и гинекологии. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2013; 7 (2): 6-14.
- 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; 8 (2): 69-78.
- Громова О.А., Лиманова О.А., Торшин И.Ю. Систематический анализ фундаментальных и клинических исследований, как обоснование необходимости совместного использования эстрогенсодержащих препаратов с препаратами магния и пиридоксина. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2013; 3: 35-50.
- Slagle P. Magnificent Magnesium. *The Way Up Newsletter*. Vol. 30, 08-15-01.
- Дикке Г.Б., Ерофеева Л.В. Особенности репродуктивного поведения молодежи. *Акушерство и Гинекология*. 2013; 12: 95-100.
- Bitzer J. et al. The CHOICE study: effect of counselling on the selection of combined hormonal contraceptive methods in 11 countries. *The European journal of contraception & reproductive health care*. 2012; 17 (1): 65-78.
- Bitzer J. et al. Factors influencing women's selection of combined hormonal contraceptive methods after counselling in 11 countries: Results from a subanalysis of the CHOICE study. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*. 2013; 18 (5): 372-380.
- Прилепская В.Н., Назарова Н.М., Тарасова М.А., Летуновская А.Б. Международный проект «CHOICE»: краткий обзор результатов исследования. *Гинекология*. 2010; 4: 26-8.
- Гузева В.И., Гузева В.В., Гузева О.В. Особенности современной терапии эпилепсии у детей. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2014; 4: 83-84.
- Дадак К., Колбл Х. Рак и беременность. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014; 4: 48-50.
- Higdon J. *An Evidence-Based Approach to Vitamins and minerals*. New York-Stuttgart. 2005.
- Унанян А.Л., Алимов В.А., Аракелов С.Э., Афанасьев М.С., Бабуринов Д.В., Блинов Д.В., Гуриев Т.Д., Зимовина У.В., Кадырова А.Э., Коссович Ю.М., Полонская Л.С. Фармакоэпидемиология использования оригинального дротаверина при дисменорее: результаты международного многоцентрового исследования. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2014; 3: 44-50.
- Дижевская Е.В. Мультидисциплинарный подход к коррекции магнедефицитных состояний. *Национальное совещание. Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015; 3: 68-85.

## References:

- Makatsariya A.D., Dzhobava E.M., Bitsadze V.O., Gromova O.A., Blinov D.V. *Magnesium Research*. 2016; 29 (3): 82. DOI:10.1684/mrh.2016.0399.
- Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Blinov D.V., Gromova O.A., Dzhobava E.M. *Magnesium Research*. 2016; 29 (3): 81. DOI:10.1684/mrh.2016.0399
- Serov V.N., Blinov D.V., Zimovina U.V., Dzhobava E.M. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2014; 6: 33-40.
- Serov V.N., Baranov I.I., Blinov D.V., Zimovina U.V., Sandakova E.A., Ushakova T.I. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015; 6: 91-97.
- Blinov D.V., Zimovina U.V., Sandakova E.A., Ushakova T.I. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoconomics and pharmacoepidemiology*. 2015; 2: 16-24.
- Blinov D.V., Zimovina U.V., Dzhobava E.M. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoconomics and pharmacoepidemiology*. 2014; 2: 23-32
- Petrov V.I., Shishimorov I.N., Magnitskaya O.V., Ponomareva Yu.V. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoconomics and pharmacoepidemiology*. 2014;7(1):22-26.
- Gromova O.A., Torshin I.Yu., Rudakov K.V., Grustlivaya U.E., Kalacheva A.G., Yudina N.V., Egorova E.Yu., Limanova O.A., Fedotova L.E., Gracheva O.N., Nikiforova N.V., Satarina T.E., Gogoleva I.V., Grishina T.R., Kuramshina D.B., Novikova L.B., Lisitsyna E.Yu., Kerimkulova N.V., Vladimirova I.S., Chekmareva M. N., Lyalyakina E.V., Shalaeva L.A., Taleporovskaya S.Yu., Siling T.B., Semenov V.A., Semenova O.V., Nazarova N.A., Galustyan A.N., Sardaryan I.S. *Farmateka*. 2013; 6: 115-129.
- Dizhevskaya E.V. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2015; 9 (3): 68-85. DOI:10.17749/2070-4968.2015.9.3.068-084.
- Spiridonova N.V., Basina E.I., Krylova O.V. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2012; 3: 49-55.
- Dadak K. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2013; 7 (2): 6-14.
- Dadak K., Makatsariya A.D., Blinov D.V., Zimovina U.V. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2014; 8 (2): 69-78.
- Gromova O.A., Limanova O.A., Torshin I.Yu. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2013; 3: 35-50.
- Slagle P. *Magnificent Magnesium. The Way Up Newsletter*. Vol. 30, 08-15-01.
- Dikke G.B., Erofeeva L.V. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2013; 12: 95-100.
- Bitzer J. et al. The CHOICE study: effect of counselling on the selection of combined hormonal contraceptive methods in 11 countries. *The European journal of contraception & reproductive health care*. 2012; 17 (1): 65-78.
- Bitzer J. et al. Factors influencing women's selection of combined hormonal contraceptive methods after counselling in 11 countries: Results from a subanalysis of the CHOICE study. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*. 2013; 18 (5): 372-380.
- Prilepskaya V.N., Nazarova N.M., Tarasova M.A., Letunovskaya A.B. *Ginekologiya*. 2010; 4: 26-8.
- Guzeva V.I., Guzeva V.V., Guzeva O.V. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2014; 4: 83-84.
- Dadak K., Kolbl Kh. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2014; 4: 48-50.
- Higdon J. *An Evidence-Based Approach to Vitamins and minerals*. New York-Stuttgart. 2005.
- Unanyan A.L., Alimov V.A., Arakelov S.E., Afanas'ev M.S., Baburin D.V., Blinov D.V., Guriev T.D., Zimovina U.V., Kadyrova A.E., Kossovich Yu.M., Polonskaya L.S. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoconomics and pharmacoepidemiology*. 2014; 3: 44-50.
- Dizhevskaya E.V. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2015; 3: 68-85.

## Сведения об авторах:

Блинов Дмитрий Владиславович – к.м.н., ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России. Адрес: ул. Островитянова, 1, Москва, Россия, 117997. E-mail: blinov2010@gmail.com.

Ушакова Татьяна Игоревна – к.б.н., координатор научных проектов ООО «КМ Практика», Москва. Адрес: ул. Годовикова, 9, стр. 3, Москва, 129085. E-mail: t-ushakova@mail.ru.

Макацария Наталия Александровна – ассистент кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, 119048, Россия. Тел.: +7(495)7885840. E-mail: makatsariya@gmail.com.

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.

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.

Дадак Кристиан – профессор Университетской клиники акушерства и гинекологии Вены. Руководитель международного центра последипломного образования по проблемам женского здоровья. Тел.: +43140400/29100; факс: +4314040027750. E-mail: christian.dadak@meduniwien.ac.at.

## About the authors:

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

Ushakova Tat'yana Igorevna – PhD, scientific project coordinator, CM Practice LLC. Address: ul. Godovikova, 9, str. 3, Moscow, Russia, 129085. E-mail: t-ushakova@mail.ru.

Makatsariya Nataliya Aleksandrovna – Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of First Moscow State Medical Sechenov University. Address: Trubetskaya str., 8, p. 2, Moscow, 119048, Russia. Tel.: +7(495)7885840. E-mail: makatsariya@gmail.com.

Khamani Nadine Mokhtarovna – 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.

Bitsadze Victoria Omarovna – MD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, First Moscow State Medical Sechenov University. Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moscow, Russia, 119048. Tel.: +7(495)7885840. E-mail: gemostasis@mail.ru.

Christian Dadak – MD, Professor, University Clinic of obstetrics and gynecology, Center for teaching International postgraduate training in women's health. Address: AKH, Währinger Gürtel 18-20/8C 1090 Vienna, Austria. Tel.: +43140400/29100; fax: +4314040027750. E-mail: christian.dadak@meduniwien.ac.at.

# СОВРЕМЕННЫЕ ТЕОРИИ ПАТОГЕНЕЗА ПРЕЭКЛАМПСИИ. ПРОБЛЕМА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У БЕРЕМЕННЫХ

Цхай В.Б., Яметова Н.М., Домрачева М.Я.

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

## Резюме

Преэклампсия остается одной из актуальных проблем в современном акушерстве. С данным заболеванием связана высокая частота материнской и перинатальной смертности, которая колеблется от 12,1 до 23,2%. Частота встречаемости данной патологии составляет 7-23% и не имеет тенденции к снижению. В обзорной статье представлен анализ современного взгляда на этиопатогенез преэклампсии и проблему функциональных нарушений гепатобилиарной системы у беременных.

## Ключевые слова

Преэклампсия, гепатобилиарная система, беременность, функциональные нарушения.

Статья поступила: 30.11.2016 г.; в доработанном виде: 20.01.2017 г.; принята к печати: 17.02.2017 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

Цхай В.Б., Яметова Н.М., Домрачева М.Я. Современные теории патогенеза преэклампсии. Проблема функциональных нарушений гепатобилиарной системы у беременных. Акушерство, гинекология и репродукция. 2017; 11 (1): 49-55. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.1.049-055.

## CURRENT CONCEPTS IN THE PATHOGENESIS OF PRE-ECLAMPSIA. HEPATOBILIARY SYSTEM FUNCTIONAL DISORDERS IN PREGNANT WOMEN

Tskhai V.B., Yametova N.M., Domracheva M.Ya.

Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky

## Summary

Today pre-eclampsia remains one of the most urgent problems in obstetrics. This condition is associated with a high incidence of maternal and perinatal deaths, which ranges from 12.1 to 23.2%. This pathological condition occurs in

7-23% of pregnancies and it does not tend to decrease. In this review article, we present and analyze the current concepts on the etiology and pathogenesis of pre-eclampsia. The issues concerning functional disorders of the hepatobiliary system in pregnant women are also discussed.

#### Key words

Pre-eclampsia, hepatobiliary system, pregnancy, functional disorders.

Received: 30.11.2016; in the revised form: 20.01.2017; accepted: 17.02.2017.

#### 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

Tskhay V.B., Yametova N.M., Domracheva M.Ya. Modern theories of the pathogenesis of preeclampsia. Problem of functional disorders hepatobiliary system at pregnancy. Akusherstvo, ginekologiya i reproduktivnaya / Obstetrics, gynecology and reproduction. 2017; 11 (1): 49-55 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.1.049-055.

#### Corresponding author

Address: ul. Partizana Zheleznyaka, 1, Krasnoyarsk, Russia, 660022.  
E-mail: tejrus@mail.ru (Yametova N.M.).

Преэклампсия (ПЭ) – патология беременности, связанная с нарушением функции многих органов и систем. Проблема преэклампсии остается одной из актуальных в современном акушерстве ввиду широкой распространенности, сложности этиопатогенеза, отсутствия ранних и достоверных прогностических и диагностических критериев, действенных мер профилактики и лечения, высокого показателя материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, больших экономических затрат на проведение интенсивной терапии и реанимации пациенток. С данным заболеванием связана высокая частота материнской и перинатальной смертности, которая колеблется от 12,1 до 23,2% [1,2,3,4,5]. Частота встречаемости данной патологии, по данным литературы, составляет 7-23% [3,6] и не имеет тенденции к снижению. При этом наблюдается увеличение доли малосимптомных и атипических форм течения заболевания [3,4]. Бережное и своевременное родоразрешение, что является правильной тактикой при тяжелых и атипических формах преэклампсии, не исключает дальнейшее прогрессирование изменений в органах и системах в послеродовом периоде, формирование экстрагенитальной патологии [7]. В настоящее время существует более 40 теорий об этиологии и патогенезе преэклампсии, каждая из которых в отдельности не может объяснить весь комплекс процессов, происходящих в организме беременной с данной патологией. Считается, что основной причиной

ПЭ является нарушение механизмов адаптации, которое проявляется в формировании острого или хронического стресса, срыва адаптационных механизмов организма, в случае тяжелых форм преэклампсии, под воздействием эндогенных и/или экзогенных дестабилизирующих факторов, основные из которых – экстрагенитальная патология, психоэмоциональный стресс, урогенитальная инфекция [8]. Согласно клинико-генетическим исследованиям, в патогенезе преэклампсии важная роль принадлежит наследственной предрасположенности [9-12]. По последним данным роль генетического фактора в патогенезе преэклампсии может достигать 50%, причем последняя наследуется как по линии матери, так и отца. Вероятность данного осложнения достоверно выше, если оба родителя появились на свет в результате осложненной преэклампсией беременности. Прослежена зависимость частоты заболевания от расы: белые – 3,71%, негры – 3,97%, американские индейцы – 4,81%, китайцы – 1,44%, японцы – 1,84%, жители Филиппин – 2,88% [11-13]. Предполагается, что наследование происходит по аутосомно-рецессивному пути. В подтверждение генетической теории приводится частота этого заболевания у дочерей женщин с преэклампсией, которая выше популяционной в 8 раз [14,15]. К генетическим факторам, с которыми может ассоциироваться преэклампсия, относят гены метилентетрагидрофолат-редуктазы (MTHFR), и один из его вариантов – MTHFR C677 T, а также ангиотензино-

ген (AGT), AGT-M235T (генотип M – метионин 235 и T – треонин 235), ангиотензин-превращающий фермент (ACE), ACE I/D (инсерционно-делеционный полиморфизм), ген протромбина, NO-синтазы, мутация V фактора Лейдена, дефицит протеина C, S и др. [16-18]. Также большое значение в этиопатогенезе преэклампсии в последнее время отводится нарушению дифференцировки и инвазии трофобласта на раннем сроке беременности. Нарушение процессов ангиогенеза в плаценте, недостаточное развитие кровеносной сети и нарушение инвазии трофобласта приводят к снижению оксигенации плаценты, развитию гипоксии плода и недостаточному его развитию. Основную роль в процессе дифференцировки и инвазии трофобласта отводят интегринам, кадгеринам и молекулам клеточной адгезии, цитокинам. Считается, что нарушение равновесного взаимодействия между трофобластом и иммунной системой матери приводит к развитию патологии беременности, в т.ч. и к преэклампсии [19]. Учитывая ключевое значение процесса ангиогенеза в формировании плаценты, стало возможным диагностировать преэклампсию на доклинической стадии, с помощью определения плацентарного фактора роста (ПФР, PlGF, от англ. Placental Growth Factor) и fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1). Снижение концентрации ПФР предшествует появлению клинических признаков преэклампсии. В одном из зарубежных исследований было показано, что снижение уровня ПФР на сроке беременности 20-35 нед. предшествует появлению протеинурии и подъему артериального давления за 2 нед. и является чувствительным маркером диагностики преэклампсии [17,18,20]. А сочетание ультразвуковой доплерографии сосудов матки на сроке беременности 20-26 нед. в комбинации с измерением концентраций sFlt1 и ПФР обладает чувствительностью 83% и специфичностью 95% [21-23]. Также многие авторы считают, что нарушение функции эндотелия занимает одно из основных мест в патогенезе преэклампсии. Главная функция эндотелия – это поддержание гомеостаза посредством установления равновесия между противоположными процессами, такими как: синтез и ингибирование факторов фибринолиза и активации тромбоцитов, вазодилатация и вазоконстрикция, синтез про- и противовоспалительных факторов местного значения. Дисфункция эндотелия рассматривается как потеря баланса между тромборезистентностью сосудистой стенки и ее тромбогенным потенциалом, нарушение тонуса и, как следствие, проницаемости. Пусковым моментом считаются две основные причины: плацентарная – в результате снижения перфузии и материнская – как проявление нарушения функции эндотелия до беременности, обусловленное наличием экстрагенитальной патологии (гипертоническая болезнь, сахарный диабет и др.). Дисфункция эндотелиальных клеток, соответственно, может привести к сосудистому спазму, микротромбозу и повышению сосудистой проницаемости, что отражает разнообразие клиниче-

ских проявлений преэклампсии [8,24]. Также, рассматривая преэклампсию как «комплексную» эндотелиальную дисфункцию, многие авторы указывают не только на нарушение свертывающего потенциала крови, но и на формирование хронического ДВС-синдрома [25,26]. Изменения в системе гемостаза (сосудисто-тромбоцитарном, прокоагулянтном и звене ингибиторов свертывания крови) сопровождаются расстройствами микроциркуляции в различных органах и тканях, многоочаговой тканевой гипоксией и ишемией, приводя к появлению полиорганной недостаточности (ПОН). В свою очередь, в ряде научных работ считается, что в патогенезе ПОН при преэклампсии пусковым механизмом развития является синдром системного воспалительного ответа (ССВО, SIRS). При тяжелой преэклампсии выявлены изменения, характеризующие дезорганизацию в лейкоцитарно-лимфоцитарном комплексе с повреждением эндотелия сосудов, увеличением количества циркулирующих в крови эндотелиоцитов и молекул клеточной адгезии. При этом цитокиновая атака на эндотелиоциты вызывает «окислительный взрыв» клетки, который ассоциируется с нарастанием пула молекул средней массы (МСМ) на фоне дисфункции систем ПОЛ и антиоксидантной системы (АОС) с постепенным истощением потенциала АОС. Продукты активации ПОЛ и другие медиаторы вызывают дальнейшее повреждение сосудистого эндотелия, что сопровождается нарушением его регуляторных свойств, повышением проницаемости сосудистой стенки. Также определяются нарушения тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза с нарастанием тромбогенного потенциала и повреждением микроциркуляторного русла, эндотоксикоз, который у беременных с преэклампсией проявляется повышением концентрации МСМ в плазме крови. Генерализация этих изменений ведет к нарастанию гипоксии и ишемии тканей, органов, систем и нарушению их функции с формированием ПОН [24,26,27]. С этих позиций доказана ведущая роль нарушений системы гемостаза, генетически обусловленных тромбофилий и АФС в развитии преэклампсии. При этом указывается на связь в развитии тяжелых форм преэклампсии с развитием ССВО и ПОН, HELLP-синдрома с циркуляцией антифосфолипидных антител (АФА) в сочетании с генетически обусловленными тромбофилиями. Так, по данным исследователей, изолированные дефекты гемостаза выявлены у 59% женщин с преэклампсией, комбинированные генетические дефекты – у 15%, а сочетание АФА и генетически обусловленной тромбофилии – у 10% женщин [1,19,28,29].

Для более полного представления о патогенезе преэклампсии, где остается еще множество вопросов, и для дальнейшего успешного лечения данного заболевания большое значение имеет изучение функционального состояния систем, которые участвуют в регуляции всех обменных процессов. Общеизвестно, что печень занимает одну из ведущих позиций практи-

чески во всех видах обменных процессов, при этом насчитывается более 500 ее метаболических функций [30,31]. В последнее время имеется тенденция к увеличению частоты патологии гепатобилиарной системы в более молодом возрасте, причем у мужчин в 4-7 раз реже, чем среди женщин [32-35]. Как следствие, возрастает число беременных с данной патологией. Нарушения гепатобилиарной системы среди экстрагенитальной патологии беременных составляет 3%. Перинатальная смертность у плодов этих женщин достигает 20-30%, чаще всего за счет обострения заболевания во время беременности [30,31]. При физиологически протекающей беременности у женщины без значимых экстрагенитальных патологий функциональных нарушений печени не происходит, но мобилизуются все функциональные резервы, поскольку необходимо производить пластичный материал и обезвреживать продукты обмена плода. С увеличением срока беременности, развития плода и плаценты нагрузка на печень возрастает, поэтому во время беременности начинают проявляться признаки функционального нарушения и латентно протекающих заболеваний гепатобилиарной системы. Адаптационные механизмы, происходящие в печени при беременности, выражаются в снижении уровня альбумина, антитромбина III, протеина С, протеина S, гаптоглобина, повышении содержания щелочной фосфатазы, фибриногена,  $\alpha$ 1-,  $\alpha$ 2-,  $\beta$ -глобулинов, церулоплазмина, трансферрина и желчных кислот. Концентрация билирубина, АСТ, АЛТ и гамма-глутаматтранспептидазы (ГГТП) во время беременности не изменяется. Зачастую поражение печени при гестозе клинически не проявляется либо протекает с маловыраженной, стертой клинической картиной [36,37]. Поскольку одно из ведущих значений в патогенезе преэклампсии придают нарушениям микроциркуляции, которые, в свою очередь, приводят к полиорганной недостаточности, то печень, как орган с развитой капиллярной системой, всегда в большей или меньшей степени вовлекается в процесс тканевой гипоксии и нарушения микроциркуляции, степень которых зависит от тяжести преэклампсии. В настоящее время к наиболее чувствительным функциональным методам обследования печени, выявляющим нарушение микроциркуляции, которое возникает еще до повышения биохимических показателей, относится импедансная гепатография. Этот метод дает сведения о кровенаполнении и микроциркуляции в печени, о синусоидальном кровотоке, показатели которого коррелируют с данными морфологических изменений ткани печени и ее функциональными нарушениями [31,38,39]. Безусловно, что лапароскопия и пункционная биопсия печени являются инвазивными и небезопасными методами диагностики для беременных с преэклампсией. Помимо импедансной гепатографии, существуют также другие не инвазивные, безопасные методы – такие как УЗИ, динамическая гепатобилисцинтиграфия и исследование ретикулоэндотелиальной

системы (РЭС). Ультразвуковой метод позволяет оценить размеры печени, желчного пузыря, наличие явных патологических состояний – подкапсульная гематома печени, а также с помощью эходенситометрии возможно определение различных участков плотности в ткани печени, что является критерием жирового гепатоза. Динамическая гепатобилисцинтиграфия – это функционально-морфологическое радионуклидное исследование печени с использованием радионуклида  $^{99m}\text{Tc}$ -ХИДА. Особенностью препарата является низкая лучевая нагрузка на пациента (0,2 м), не лимитирующая его применение даже в детской практике. Этот метод позволяет комплексно оценить как функциональное, так и морфологическое состояние гепатобилиарной системы. Наиболее диагностически трудными являются случаи тяжелой патологии печени при беременности, которые проявляются синдромом печеночноклеточной недостаточности и при которых не прослеживается корреляции со степенью тяжести преэклампсии. Так, в 40-60% случаев тяжелых форм патологии печени, связанной с беременностью, классической триады симптомов, характерных для преэклампсии, не было. Так, при HELLP-синдроме повышение артериального давления до 160/100 мм. рт. ст. встречалось от 26-56% случаев, отеки регистрировались у 55% пациенток, выраженная протеинурия – 85% случаев, в некоторых случаях манифестация преэклампсии происходит в родах, с последующим стремительным прогрессированием клинической симптоматики, развитием ДВС-синдрома и тяжелой патологии печени. Проявление полного HELLP-синдрома на фоне тяжелой преэклампсии и эклампсии установлено в 53,5% случаев [40]. Отмечается, что лишь 20-40% случаев острого жирового гепатоза беременных (ОЖГБ) начинается так же, как и преэклампсия, с периферических отеков, артериальной гипертензии и протеинурии. При ОЖГБ зачастую дожелтушная стадия характеризуется проявлениями вялотекущей преэклампсии, которая не вызывает опасений у врача женской консультации, с превалированием в клинической картине диспепсических расстройств или отсутствием симптоматики вовсе. Такие беременные зачастую поступают в инфекционные стационары, для исключения пищевой токсикоинфекции и вирусных гепатитов, что значительно сокращает возможность на благоприятный исход, поскольку фактор времени при этих патологиях занимает ведущее значение. Материнская смертность при HELLP-синдроме, по разным данным, колеблется от 24,2-75%, перинатальная – до 30% [6,41,42], при ОЖГБ материнская смертность – в пределах 8-33% [40,41].

Измененные печеночные тесты встречаются в 3-8% всех беременностей, а смертность при развившихся патологических состояниях печени колеблется, по данным разных авторов, от 50 до 70% [6,42]. Еще до проявления клинической картины наблюдаются изменения показателей, характеризующих функцию печени, что дает возможность прогнозировать разви-

тие тяжелых и атипичных форм преэклампсии. В настоящее время нет четких критериев для лабораторных показателей при беременности, отражающих функциональное состояние гепатобилиарной системы. В каждом конкретном случае неизвестно исходное состояние печени и наличие заболеваний желудочно-кишечного тракта, поэтому только комплексный подход к диагностике с учетом лабораторных и анамнестических данных, функциональных

методов исследования, факторов риска даст ответ о процессах, происходящих в печени, а также оценит возможность раннего прогнозирования и своевременного лечения таких осложненных беременностей, как тяжелая преэклампсия, острая жировая дистрофия печени, холестаза беременных, HELLP-синдром.

Все вышесказанное обуславливает необходимость дальнейшего комплексного изучения данной проблемы.

## Литература:

1. Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Д.Х., Макацария Н.А., Яшенин Е.В. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложненной беременности. Практическая медицина. 2012; 5 (60): 22-29.
2. Кулаков В.И. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. М. 2008; 560 с.
3. Макацария А.Д. Новый взгляд на причины и структуру материнской смертности. Журнал РОАГ. 2008; 1: 3-10.
4. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Курцер М.А., Штабнический А.М., Куртенок Н.В., Коновалова О.В. Эклампсия в современном акушерстве. Акушерство и гинекология. 2010; 6: 56-59.
5. Ghulmiyyah L., Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. Semin Perinatol. 2012; 36(1): 56-59.
6. Кулаков В.И. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. М. 2005; 497 с.
7. Мурашко Л.Е., Ильинский И.М., Мойсюк Я.Г. Морфология почек после перенесенной преэклампсии. Проблемы беременности. 2001; 4: 39-42.
8. Серов В.Н., Пасман Н.М., Бородин Ю.И., Бурухина А.Н. Гестоз – болезнь адаптации. Новосибирск. 2001; 208 с.
9. Мозговая Е.В. Эндотелиальная дисфункция при гестозе. Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика. Методические рекомендации. СПб. 2003; 32 с.
10. Jaana T.M., Heiskanen M.M., Pirskanen M.J. et al. Insertiondeletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is associated with obstetric cholestasis but not with preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2001; 185: 600-603.
11. English F.A., Kenny L.C., McCarthy F.P. Risk factors and effective management of preeclampsia. Integr Blood Press Control. 2015; 3 (8): 7-12.
12. Poon L.C., Nicolaides K.H. Early prediction of preeclampsia. Obstet Gynecol Int. 2014; 2014: 297-397.
13. Мальцева Л.И., Павлова Т.В. Генетические аспекты гестоза. Практическая медицина. 2011; 6(54): 7-11.
14. Печерина В.Л., Мозговая Е.В. Профилактика позднего гестоза. Русский медицинский журнал. 2000; 3: 52-56.
15. Safflas A.F., Olson D.R., Franks A.L. et al. Epidemiology of preeclampsia and eclampsia. Am J Obstet Gynecol. 1998; 163: 460-465.
16. Huang S.J., Zenclussen A.C., Chen C.P., Basar M., Yang H., Arcuri F. et al. The implication of aberrant GM-CSF expression in decidual cells in the pathogenesis of preeclampsia. Am J Pathol. 2010; 177(5): 2472-2482.
17. Williams M.A., Sanchez S.E. et al. Methylene tetrahydrofolate reductase 677 C – T polymorphism and plasma folate in relation to preeclampsia risk among Peruvian women. Matern Fetal Neonatal Med. 2004; 15: 337-344.
18. Ookif T.K., Akashi M. et al. Am J Reprod Immunol. 2008; 60: 75-84.
19. Передеряева Е.Б., Пшеничникова Т.Б., Макацария А.Д. Роль тромбофилии в патогенезе осложненной беременности у женщин с метаболическим синдромом. Практическая медицина. 2013; 7 (76): 32-41.
20. Иванец Т.Ю., Алексеева М.Л., Логинова Н.С. Плацентарный фактор роста и fms-подобная тирозинкиназа-1 как маркеры преэклампсии в динамике беременности. Клиническая лабораторная диагностика. 2013; 8: 14-17.
21. Schiessl B., Innes B.A., Bulmer J.N., Otun H.A., Chadwick T.J., Robson S.C. et al. Localization of angiogenic growth factors and their receptors in the human placental bed throughout normal human pregnancy. Placenta. 2009; 30: 79-87.
22. Steegers E.A., von Dadelszen P., Duvekot J.J., Pijnenborg R. Pre-eclampsia. Lancet. 2010; 376 (9741): 631-44.
23. Stepan H., Unversucht A., Wessel N., Faber R. Predictive value of maternal angiogenic factors in second trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion. Hypertension. 2007; 49: 818-824.
24. Киселева Н.И. Дисфункция эндотелия при гестозе: патогенез, диагностика, лечение. Охрана материнства и детства. 2011; 1 (7): 49-56.
25. Вихляева Е.М. Доклинические проявления системных нарушений, клинические исходы и отдаленные последствия преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2009; 1: 3-6.
26. Каюмова Л.Х. Гемостаз при физиологической и осложненной гестозом беременности. Медицинский альманах. 2009; 4 (9): 64-66.
27. Киселева Н.И., Занько С.Н., Жукова Н.П., Арестова И.М., Рандаренко И.Г., Мамась А.Н., Шепило Т.Ф., Пулярова А.А. Гестоз. Интенсивная терапия неотложных состояний в акушерстве и гинекологии. Пособие для врачей. Минск. 2011; 91 с.
28. Айламазян Э.К., Степанова О.И., Сельков С.А. Клетки иммунной системы матери и клетки трофобласта: «конструктивное сотрудничество» ради достижения совместной цели. Вестник РАМН. 2013; 11: 12-21.
29. Климов В.А. Эндотелий фетоплацентарного комплекса при физиологическом и патологическом течении беременности. Акушерство и гинекология. 2008; 2: 7-10.
30. Куликов А.В., Шифман Е.М., Спиринов А.В. Острая печеночная патология в акушерстве. Российский медицинский журнал. 2014; 2: 37-44.
31. Сарахова Д.Х. Особенности метаболических нарушений печени у беременных с гестозом. Дисс. ... канд. мед. наук. Москва. 2009; 132 с.
32. Макаров И.О., Боровкова Е.И., Казаков Р.Д. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у беременных с ожирением. Акушерство, гинекология и репродукция. 2012; 6 (4): 18-21.
33. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., Трухманов А.С., Блинов Д.В., Пальгова Л.К., Цуканов В.В., Ушакова Т.И. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. РЖГГК. 2015; 6: 31-41.
34. Цуканов В.В., Юркина А.С., Ушакова Т.А., Блинов Д.В. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в Новосибирске (Сибирский федеральный округ): региональные данные открытого многоцентрового проспективного исследования DIREG 2. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2016; 9 (2): 17-27. DOI:10.17749/2070-4909.2016.9.2.017-027.
35. Калимуллина Д.Х., Юркина А.С., Ушакова Т.И., Блинов Д.В. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени в Республике Башкортостан (региональные результаты исследования DIREG 2). ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2016; 9 (4): 14-23. DOI:10.17749/2070-4909.2016.9.4.014-023.
36. Фаткуллина И.Б. Трудности дифференциальной терапии и диагностики HELLP-синдрома. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2007; 5 (57): 171-172.
37. Ch'ng C.L., Morgan M., Hainsworth I., Kingham J.G. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. Gut. 2002; 51: 876-880.
38. Попов А.В. Причины неудовлетворительных результатов хирургического лечения

желчнокаменной болезни, способы их профилактики и коррекции. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Пермь. 2005; 42 с.

39. Трубин Е.В., Гребёнкин Б.Е., Черемискин В.П., Садыкова Г.К. Нарушения гемодинамики печени при гестозе как прогностический критерий объема

послеродовых и послеоперационных кровопотерь. Медицинский альманах. 2009; 4 (9): 69-70.

40. Кахраманова В.А., Торчинов А.М., Маев И.В. Функциональные изменения печени у женщин, перенесших гестоз: клинико-лабораторное обоснование выбора метода коррекции. Вопросы гинекологии,

акшерства и перинатологии. 2007; 6 (4): 43-47.

41. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М. Акушерство: национальное руководство. М. 2007; 1200 с.  
42. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Клинические лекции по акушерству и гинекологии. М. 2004; Т.2; 440 с.

## References:

- Bitsadze V.O., Makatsariya A.D., Khizroeva D.H., Makatsriya N.A., Yashenin E.V. Thrombophilia as the most important link of the pathogenesis of pregnancy complications. *Prakticheskaya meditsina*. 2012; 5 (60): 22-29.
- Kulakov V.I. Clinical guidelines. Obstetrics and gynecology [*Klinicheskie rekomendatsii. Akusherstvo i ginekologiya (in Russian)*]. Moscow. 2008; 560.
- Makatsariya A.D. A new look at the causes and structure of maternal mortality. *Zhurnal ROAG*. 2008; 1: 3-10.
- Saveleva G.M., Shalina R.I., Kurtser M.A., Shtabnitskiy A.M., Kurtenok N.V., Konovalova O.V. Eclampsia in modern obstetrics. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2010; 6: 56-59.
- Ghulmiyyah L., Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. *Semin Perinatol*. 2012; 36(1): 56-59.
- Kulakov V.I. Clinical guidelines. Obstetrics and gynecology [*Klinicheskie rekomendatsii. Akusherstvo i ginekologiya (in Russian)*]. Moscow. 2005; 497.
- Murashko L.Ye., Ilinskiy I.M., Moysyuk Ya.G. The morphology of the kidney after suffering preeclampsia. *Problemy beremennosti*. 2001; 4: 39-42.
- Serov V.N., Pasman N.M., Borodin Yu.I., Burukhina A.N. Preeclampsia – a disease of adaptation [*Gestoz – bolezni adaptatsii (in Russian)*]. Novosibirsk. 2001; 208 s.
- Mozgovaya E.V. Endothelial dysfunction in preeclampsia. The pathogenesis, genetic predisposition, diagnosis and prevention. Methodical recommendations. [*Endotelialnaya disfunktsiya pri gestoze. Patogenez, geneticheskaya predispolozhennost, diagnostika i profilaktika. Metodicheskie rekomendatsii. (in Russian)*]. Saint-Petersburg. 2003; 32 s.
- Jaana T.M., Heiskanen M.M., Pirskanen M.J. et al. Insertion-deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is associated with obstetric cholestasis but not with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2001; 185: 600-603.
- English F.A., Kenny L.C., McCarthy F.P. Risk factors and effective management of preeclampsia. *Integr Blood Press Control*. 2015; 3 (8): 7-12.
- Poon L.C., Nicolaides K.H. Early prediction of preeclampsia. *Obstet Gynecol Int*. 2014; 2014: 297-397.
- Maltseva L.I., Pavlova T.V. The genetic aspects of preeclampsia. *Prakticheskaya meditsina*. 2011; 6(54): 7-11.
- Pecherina V.L., Mozgovaya E.V. Prevention of late gestosis. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2000; 3: 52-56.
- Saftlas A.F., Olson D.R., Franks A.L. et al. Epidemiology of preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1998; 163: 460-465.
- Huang S.J., Zenclussen A.C., Chen C.P., Basar M., Yang H., Arcuri F. et al. The implication of aberrant GM-CSF expression in decidual cells in the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Pathol*. 2010; 177(5): 2472-2482.
- Williams M.A., Sanchez S.E. et al. Methylene tetrahydrofolate reductase 677 C – T polymorphism and plasma folate in relation to preeclampsia risk among Peruvian women. *Matern Fetal Neonatal Med*. 2004; 15: 337-344.
- Ookif T.K., Akashi M. et al. *Am J Reprod Immunol*. 2008; 60: 75-84.
- Perederyaeva E.B., Pshenichnikova T.B., Makatsariya A.D. The role of thrombophilia in the pathogenesis of pregnancy complications in women with metabolic syndrome. *Prakticheskaya meditsina*. 2013; 7 (76): 32-41.
- Ivanets T.U., Alekseeva M.L., Loginova N.S. The placental growth factor and fms-similar tyrosine kinase-1 as markers of preeclampsy in dynamics of pregnancy. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2013; 8: 14-17.
- Schiessl B., Innes B.A., Bulmer J.N., Otun H.A., Chadwick T.J., Robson S.C. et al. Localization of angiogenic growth factors and their receptors in the human placental bed throughout normal human pregnancy. *Placenta*. 2009; 30: 79-87.
- Steegers E.A., von Dadelszen P., Duvekot J.J., Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2010; 376 (9741): 631-44.
- Stepan H., Unversucht A., Wessel N., Faber R. Predictive value of maternal angiogenic factors in second trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion. *Hypertension*. 2007; 49: 818-824.
- Kiseleva N.I. Endothelia dysfunction in preeclampsia: pathogenesis, diagnostics, treatment. *Okhrana materinstva i detstva*. 2011; 1 (7): 49-56.
- Vikhlyayeva E.M. Preclinical implications of systemic disturbances, clinical outcomes and remote consequences of a preeclampsia. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2009; 1: 3-6.
- Kayumova L.H. Hemostasis at physiological pregnancy, complicated with gestosis. *Meditsinskiy almanakh*. 2009; 4 (9): 64-66.
- Kiseleva N.I., Zanko S.N., Zhukova N.P., Arestova I.M., Randarenko I.G., Mamas A.N., Shepilo T.F., Pulyarova A.A. Gestoz. Intensive therapy of medical emergencies in obstetrics and gynecology. Benefit for doctors. [*Gestoz. Intensivnaya terapiya neotlozhnykh sostoyaniy v akusherstve i ginekologii. Posobie dlya vrachey (in Russian)*]. Minsk. 2011; 91 s.
- Aylamazyan E.K., Stepanova O.I., Selkov S.A. Cells of immune system of mother and trophoblast cells: constructive cooperation for the sake of achievement of the joint purpose. *Vestnik RAMN*. 2013; 11: 12-21.
- Klimov V.A. The endothelium of the fetoplacental complex in physiological and pathological pregnancy. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2008; 2: 7-10.
- Kulikov A.V., Shifman Ye.M., Spirin A.V. The hepatic pathology in obstetrics. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2014; 2: 37-44.
- Sarakhova D.H. Features of metabolic disorders of the liver in pregnant women with preeclampsia. *Diss. ... kand. med. nauk. Moscow*. 2009; 132 s.
- Makarov I.O., Borovkova E.I., Kazakov R.D. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktivnaya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2012; 6 (4): 18-21.
- Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Blinov D.V., Pal'gova L.K., Tsukanov V.V., Ushakova T.I. *RZhGGK*. 2015; 6: 31-41
- Tsukanov V.V., Yurkina A.S., Ushakova T.A., Blinov D.V. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2016; 9 (2): 17-27. DOI:10.17749/2070-4909.2016.9.2.017-027.
- Kalimullina D.Kh., Yurkina A.S., Ushakova T.I., Blinov D.V. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2016; 9 (4): 14-23. DOI:10.17749/2070-4909.2016.9.4.014-023.
- Fatkulina I.B. Difficulties of differential diagnostics and therapy of HELLP-syndrome. *Billyuten VSNTs SO RAMN*. 2007; 5 (57): 171-172.
- Ch'ng C.L., Morgan M., Hainsworth I., Kingham J.G. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. *Gut*. 2002; 51: 876-880.
- Popov A.V. Causes of unsatisfactory results of surgical treatment of gallstone disease, its prevention and correction. MD diss. [*Prichiny neudovletvoritel'nykh rezul'tatov khirurgicheskogo lecheniya zhelchnokamennoi bolezni, sposoby ikh profilaktiki i korrektsii. Avtoref. dis. ...dokt med. Nauk (in Russian)*]. Perm. 2005; 42 s.
- Trubin E.V., Grebenkin B.E., Cheremiskin V.P., Sadykova G.K. Disturbance in hepatic blood circulation in pregnant women with gestosis as prognostic criterion of post-natal bleeding volume. *Meditsinskiy almanakh*. 2009; 4 (9): 69-70.
- Kakhramanova V.A., Torchinov A.M., Maev I.V. Functional changes of the liver in women with

a history of gestosis: a clinicolaboratory substantiation of choosing a method of correction. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2007; 6 (4): 43-47.

41. Aylamazyan E.K., Kulakov V.I., Radzinskiy V.E., Saveleva G.M. Obstetrics: national leadership [Akusherstvo: natsionalnoe rukovodstvo (in Russian)]. Moscow. 2007; 1200 s.

42. Strizhakov A.N., Davydov A.I. Clinical lectures on obstetrics and gynecology. [*Klinicheskie lektsii po akusherstvu i ginekologii (in Russian)*]. Moscow. 2004; V.2; 440 s.

#### Сведения об авторах:

Цхай Виталий Борисович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета Красноярского государственного медицинского университета. Адрес: ул. Партизана Железняка, 1, Красноярск, Красноярский край, 660022, Россия. E-mail: tchai@yandex.ru. Тел.: +7(495)7885840.

Яметова Наталья Михайловна – ассистент кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета Красноярского государственного медицинского университета. Адрес: ул. Партизана Железняка, 1, Красноярск, Красноярский край, 660022, Россия. E-mail: tejrus@mail.ru. Тел.: +7(495)7885840.

Домрачева Мария Яковлевна – к.м.н., доцент кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета Красноярского государственного медицинского университета. Адрес: ул. Партизана Железняка, 1, Красноярск, Красноярский край, 660022, Россия. E-mail: m-domracheva@mail.ru. Тел.: +7(495)7885840.

#### About the authors:

Tskhay Vitaly Borisovich – MD., prof., Head of the Department of Perinatology, Obstetrics and Gynecology Medical Faculty, Krasnoyarsk State Medical University nam. prof. V.F. Voyno-Yasenetsky. Address: ul. Partizana Zheleznyaka, 1, Krasnoyarsk, Russia, 660022. Tel.: +7(495)7885840. E-mail: tchai@yandex.ru.

Yametova Natalya Mikhailovna – the assistant to of the Department of Perinatology, Obstetrics and Gynecology Medical Faculty, Krasnoyarsk State Medical University nam. prof. V.F. Voyno-Yasenetsky. Address: ul. Partizana Zheleznyaka, 1, Krasnoyarsk, Russia, 660022. Tel.: +7(495)7885840. E-mail: tejrus@mail.ru.

Domracheva Maria Yakovlevna – Candidates of Medical Science., associate professor of Perinatology, Obstetrics and Gynecology Medical Faculty, Krasnoyarsk State Medical University nam. prof. V.F. Voyno-Yasenetsky. Address: ul. Partizana Zheleznyaka, 1, Krasnoyarsk, Russia, 660022. Tel.: +7(495)7885840. E-mail: m-domracheva@mail.ru.

# ЦИТОЛОГИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ: ОТ ТРАДИЦИОННОГО ПАП-ТЕСТА К КОМПЬЮТЕРНЫМ ТЕХНОЛОГИЯМ

Минкина Г.Н.

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

## Резюме

**Цель исследования** – на основании данных литературы проанализировать эволюцию цитологических технологий в цервикальном скрининге. **Материалы и методы.** В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, представленных в Pubmed по данной теме и опубликованных за последние 15 лет. **Результаты.** Описана история создания и внедрения в клиническую практику теста по Папаниколау (ПАП-теста), предпосылки к появлению жидкостной технологии цитологического исследования. Дана сравнительная характеристика методов жидкостной цитологии «ThinPrep» и «SurePath», а также автоматизированных систем анализа. **Заключение.** Жидкостная цитология доказала свои преимущества и за последнее десятилетие заменила традиционный метод цитологического исследования в скрининговых программах многих стран мира. Технология «SurePath» в сочетании с автоматизированной системой анализа «FocalPoint» способствует повышению уровня выявления заболеваний, лабораторной продуктивности и позволит улучшить качество цервикального скрининга.

## Ключевые слова

Тест Папаниколау, жидкостная цитология, цервикальный скрининг.

Статья поступила: 18.01.2017 г.; в доработанном виде: 28.02.2017 г.; принята к печати: 22.03.2017 г.

## Конфликт интересов

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

## Для цитирования

Минкина Г.Н. Цитологический скрининг рака шейки матки: от традиционного ПАП-теста к компьютерным технологиям. Акушерство, гинекология и репродукция. 2017; 11 (1): 56-63. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.1.056-063.

## CYTOLOGICAL SCREENING OF THE CERVICAL CANCER: FROM THE TRADITIONAL PAP-TEST TO COMPUTER TECHNOLOGIES

Minkina G.N.

FSBEI HE A.I. Yevdokimov MSMSU MOH Russia

## Summary

**Purpose** of studies – to analyze the evolution of cytological technologies in the cervical screening on the basis on the basis of the technical data. **Materials and methods.** The survey comprises the data of foreign and national articles,

published in Pubmed on the topic during last 15 years. **Results.** Describes the history of creation and clinical implementation of Papanicolaou test (PAP-test), prerequisites for the liquid technology of the cytological studies. The comparative characteristics of ThinPrep and SurePath liquid cytology method is given, as well as of automated analysis systems. **Conclusion.** The liquid cytology has proved its advantages and during the last decade replaced the traditional method of cytological studies in screening programs of many world countries. SurePath technology combined with the automated FocalPoint analysis system increases the disease intelligence level, the laboratory efficiency and allows to improve the cervical screening quality.

#### Key words

Papanicolaou test, liquid cytology, cervical screening.

Received: 18.01.2017; in the revised form: 28.02.2017; accepted: 22.03.2017.

#### Conflict of interests

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

#### For citation

Minkina G.N. Cytological screening of the cervical cancer: from the traditional PAP-test to computer technologies. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2017; 11 (1): 56-63 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.1.056-063.

#### Corresponding author

Address: ul. Delegatskaya 20/1, Moscow, Russia, 127473.  
E-mail: [minkinagn@mail.ru](mailto:minkinagn@mail.ru) (Minkina G.N.).

## Традиционная цитология

В настоящее время, даже после внедрения в клиническую практику ВПЧ-вакцинации, цитологическое исследование цервикагинальных мазков – метод Джорджа Папаниколау (ПАП-тест) – остается существенным компонентом стратегии профилактики рака шейки матки (РШМ).

Джордж Папаниколау (George Papanicolaou) разработал мазок с шейки матки – ПАП-тест, будучи ассистентом в анатомическом отделении Корнельского университета (США). Первоначально занимаясь изучением гормональных эффектов на вагинальные клетки, он обнаружил, что наличие аномальных клеток в вагинальном пуле является признаком раннего цервикального рака. Первое сообщение Папаниколау в 1928 г. было скептически принято медицинским сообществом, но он продолжил исследования и в сотрудничестве с доктором Гербертом Траутом (Herbert Traut), патологом гинекологического отделения Корнельского университета, в 1943 г. опубликовал первую рукопись о ПАП-тесте «Диагностика рака матки по вагинальным мазкам». С этих пор технология Папаниколау получила поддержку и признание. В 1945 г. Американское онко-

логическое общество (American Cancer Society) утвердило использование вагинального мазка как эффективного теста для профилактики РШМ, а в 1957 г. одобрило использование мазков с шейки матки в цервикальных скрининговых программах. Простая процедура, теперь широко известная как ПАП-тест, или ПАП-мазок, быстро стала золотым стандартом в скрининге цервикального рака [1].

Благодаря ПАП-тесту заболеваемость РШМ в США с середины 1960-х до середины 1980-х снизилась почти на 70%. В эти же годы программы скрининга с использованием ПАП-теста были инициированы и в ряде других стран [2]. В России цитологический метод исследования при массовых профилактических гинекологических осмотрах впервые был использован в 1964 г. в Ленинградской области, а после создания централизованных цитологических лабораторий на основании приказа Минздрава СССР от 30.12.76 г. работа по цитологическому скринингу развернулась широким фронтом [3].

Традиционный ПАП-тест связывали со снижением смертности от цервикального рака во всем мире, и он был описан как «наиболее эффективный скрининго-

вый тест на рак, который когда-либо разрабатывался» [4]. Но этот тест имел 15-50% ложноотрицательный показатель (то есть частоту неудач в идентификации цервикального рака), был дорогим, субъективным и ненадежным [5]. Так, анализ результатов скрининга у 339 пациенток с гистологически подтвержденной карциномой *in situ* и инвазивным раком обнаружил, что 20% мазков, полученных в течение 1 года до диагноза, показали ложноотрицательные результаты [6]. Чувствительность ПАП-теста для поражений высокой степени, по опубликованным данным, колебалась в диапазоне 30-87% [7].

Качество цитологической диагностики зависит от многих причин: методики забора материала, его фиксации и окрашивания, методики просмотра препаратов, опыта цитолога и правильности интерпретации мазка. Только малая часть материала, полученного у пациентки, переносится на предметное стекло, большая – остается на инструменте для взятия образца. Неадекватный отбор проб из эндоцервикса, недостаточный захват зоны трансформации, плохо приготовленный неинформативный мазок, содержащий экссудат, кровь и скопления клеток – другие частые причины ошибок цитологической диагностики. Примерно две трети ложноотрицательных результатов традиционного ПАП-теста являются следствием неправильного забора материала или приготовления микроскопических препаратов [8].

Попытки избежать пропущенных случаев РШМ из-за подобных ошибок привели к разработке новых цитологических технологий, призванных снизить уровень ложноотрицательных мазков, повысить чувствительность и специфичность скрининга, улучшить адекватность ПАП-мазка и потенциально повысить лабораторную продуктивность. Эти новые технологии включают методы для улучшения качества и адекватности ПАП-мазка (жидкостная цитология (ЖЦ)/тонкослойный мазок) и методы для улучшения интерпретации ПАП-мазка (компьютерно-ассоциированный скрининг).

### Жидкостная цитология

Суть метода заключается в том, что материал, полученный с шейки матки, переносят не на стекло, как в случае традиционного мазка, а помещают во флакон со стабилизирующим раствором, который направляют в лабораторию. Стабилизирующий раствор обеспечивает полноценную фиксацию материала, защищает его от бактериальной контаминации и сохраняет морфологию и иммуноцитохимические свойства клеток в условиях, оптимальных для транспортировки и дальнейшего исследования. В лаборатории клеточную суспензию фильтруют или центрифугируют для удаления крови и инородных веществ и готовят стандартный цитологический препарат высокого качества, в котором клетки располагаются на предметном стекле равномерным тонким слоем

на небольшом участке, предназначенном для микрофотографирования.

Первой тест-системой для приготовления препаратов методом ЖЦ стал ThinPrep Pap Test (Hologic, США), в 1996 г. одобренный Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (US Food and Drug Administration – FDA) [9]. В 1999 г. была разработана и одобрена FDA вторая система для ЖЦ – SurePath Pap Test (Becton, Dickinson and Company – BD, США) [10]. Оба теста предназначены для замены традиционного ПАП-теста в скрининге на наличие атипичных клеток, цервикального рака или предшествующих поражений (интраэпителиальных поражений плоского эпителия низкой степени (low-grade squamous intraepithelial lesions – LSIL) и интраэпителиальных поражений плоского эпителия высокой степени (high-grade squamous intraepithelial lesions – HSIL)), а также других цитологических категорий, определенных Терминологией Бетесда (The Bethesda System – TBS) [9-11].

Хотя в настоящее время существуют и другие системы для ЖЦ, в течение последнего десятилетия именно системы ThinPrep и SurePath заменили традиционный метод цитологического исследования в программах скрининга рака шейки матки во многих странах, таких как Дания, Нидерланды, Великобритания, США [12,13].

### ThinPrep Pap Test

При использовании системы ThinPrep (TP) материал с шейки матки собирают с помощью шпателя и/или цервикальной щетки, которые ополаскивают во флаконе, содержащем транспортную среду на основе метанола (PreservCyt), и утилизируют. Флакон маркируют и отправляют в лабораторию, где помещают в аппарат ThinPrep Processor, в котором посредством вакуумной фильтрации клетки отделяются от жидкости и переносятся на предметное стекло [9].

### SurePath Pap Test

Для SurePath (SP) Pap Test цервикальные цитологические образцы собирают с помощью специальной щетки со съемной головкой, которую помещают во флакон с консервирующей средой на основе этанола (SurePath Preservative fluid), таким образом сохраняя весь образец. Автоматическое приготовление тонкослойных препаратов выполняется аппаратом PrepStain Slide Processor с использованием процесса центрифугирования и осаждения клеточной суспензии через градиент плотности [10].

Системы ThinPrep и SurePath были одобрены FDA на основании лабораторных данных о 59,7 и 64,4% увеличении, соответственно, показателя выявления интраэпителиальных поражений плоского эпителия высокой степени и более (HSIL+) по сравнению со стандартными ПАП-мазками [14]. С тех пор большое

число дополнительных исследований, а затем и крупных, независимых мета-анализов было проведено по сравнению клинического использования ЖЦ и традиционного ПАП-мазка. Так, в одном из первых исследований TP, проведенном в трех скрининговых центрах, показано, что этот тест на 65% увеличил число диагнозов  $\geq$ LSIL и улучшил качество образцов ( $P < 0,001$ ) в сравнении с ПАП-тестом. Последующие исследования подтвердили эти данные [18,19], а более поздние продемонстрировали, что TP улучшил чувствительность в обнаружении железистых поражений/аденокарциномы [15].

SurePath Pap Test, в сравнении с традиционными ПАП-мазками, выполненными в тот же период времени, увеличил частоту выявления LSIL и HSIL на 47 и 116% соответственно [15]. В более позднем исследовании получены похожие результаты: увеличение уровня выявления клеток плоского эпителия неясного значения (atypical squamous cells of undetermined significance – ASC-US), LSIL и HSIL на 75,1; 107,2 и 64,4% соответственно. Это исследование также продемонстрировало статистически значимое снижение (-58,4%) доли неудовлетворительных мазков для SP в сравнении с традиционным ПАП-тестом [16].

По данным Коллегии американских патологов (College of American Pathologists – CAP) в 2006 г. примерно 90% всех цитологических исследований в США осуществлялось с применением ЖЦ и большинство лабораторий использовали один или два FDA-одобренных метода в цитологическом скрининге [17]. Анализ свидетельствовал, что показатели ASC-US, как для SP (4,1%), так и TP (4,9%) были значительно выше, чем для традиционного ПАП-теста (2,4%). Средние показатели выявления LSIL для SP (2,5%) и TP (3,0%) также были значительно выше, чем для традиционного ПАП-теста (1,3%). Средние показатели HSIL были выше для TP (0,6%), чем для SP и традиционного ПАП-теста (оба – 0,3%). Средний показатель неудовлетворительных мазков был значительно меньше для SP (0,3%) в сравнении с TP и традиционным ПАП-тестом (1,1 и 1,0% соответственно). Из этого анализа ясно, что методы ЖЦ обеспечивают определенные преимущества по сравнению с традиционным ПАП-тестом, но две технологии ЖЦ отличаются между собой в их клинической характеристике [17].

### Сравнение методов ThinPrep Pap Test и SurePath Pap Test

Прямое сравнение ThinPrep Pap Test и SurePath Pap Test было проведено в ретроспективном исследовании, выполненном Keith V. Nance на базе 10-летних данных лаборатории муниципальной больницы (Северная Каролина, США) [14]. На протяжении этого периода методология, используемая в больнице, изменилась от 100% применения традиционных мазков до почти 100% применения жидкостных тестов. В лаборатории применялись оба жидкостных

метода: ThinPrep и SurePath. Результаты анализа показали, что жидкостные ПАП-тесты привели к повышению частоты обнаружения заболеваний, включая HSIL, по сравнению с традиционными ПАП-мазками ( $P < 0,0001$ ). Кроме того, SP был связан с более высокой частотой выявления HSIL, чем TP при соотношении шансов (OR), равном 1,37 (95%-й доверительный интервал (ДИ) 1,10-1,71;  $P = 0,005$ ) и более высокой адекватностью образцов по сравнению с TP и традиционными ПАП-тестами ( $P < 0,0001$ ).

Чувствительность двух методов SurePath и ThinPrep может различаться ввиду различий в методике забора материала и приготовления препаратов.

Взятие образца – краеугольный камень в цитологии и гистологии. Это особенно верно для цервикальной цитологии. Имеется много доказательств того, что методы подготовки традиционных мазков могут привести к потере до 80% клеточного образца [14,18]. Жидкостная цитология была внедрена для устранения дефектов традиционной цитологии, в т.ч. потери клеточного материала. Однако доказано, что только помещение головки устройства для взятия пробы в стабилизирующий раствор (метод SurePath) обеспечивает сохранение 100% собранного материала, тогда как ополаскивание собирающего устройства и его последующая утилизация (метод ThinPrep) все еще могут привести к потере до 37% клеточного материала [18,19]. В исследовании Gilbert Bigras с соавт. показано, что даже при интенсивной процедуре ополаскивания не все клетки перемещаются в жидкость, что можно объяснить природой самого образца: смеси отдельных клеток и эпителиальных фрагментов, захваченных слизью. Эта слизь может застревать на собирающем инструменте и удерживать эпителиальные элементы, несмотря на процесс ополаскивания. Количество слизи и ее клейкость у женщин варьируют, что может объяснить огромную вариабельность в переносе клеток при стандартной процедуре ополаскивания. Поскольку эндоцервикальные клетки продуцируют слизь, они могут более прочно соединяться со слизью и, следовательно, менее легко переноситься при процессе ополаскивания. Однако когда собирающее устройство остается в жидкой среде, со временем, слизь может раствориться и освободить все клеточные элементы. А, значит, вероятность переноса аномальных клеток с образца на предметное стекло предположительно выше в случае применения метода SurePath [18].

Возникает вопрос, влияет ли большее число перенесенных клеток, особенно эндоцервикальных, на чувствительность теста? Данные литературы поддерживают положительный ответ на этот вопрос. Например, было показано, что эндоцервикальные клетки обнаружены значительно чаще в диспластичных мазках, чем в негативных. В другом исследовании на частоту диагноза интраэпителиальной неоплазии влияла адекватность образца из эндоцервикса. Наконец, было показано, что для традиционной цитологии

дополнительные мазки улучшают идентификацию дисплазии [18].

Негативно влиять на качество мазков может избыток крови, и жидкостная цитология разрабатывалась частично для решения этой проблемы. Однако методика ThinPrep отличается от SurePath. В исследовании Brenda J. Sweeney с соавт. показано, что процесс обогащения клеточной суспензии, используемый в системе SP, значительно лучше устраняет кровь, воспалительные клетки, продукты некроза и другие загрязняющие вещества, чем мембранная фильтрация методом TP. К сожалению, если образец содержит кровь, слизь, продукты воспаления или некроза, то этот посторонний материал может прикрепляться к мембране и препятствовать прикреплению клеток, что может привести к неудовлетворительным или менее достоверным образцам. Когда лаборатория, в которой выполнено исследование, перешла с технологии TP на SP, наблюдалось снижение доли неудовлетворительных мазков с 1,8% до 0,2% [20].

Крупное сравнительное исследование эффективности применения систем SurePath, ThinPrep и традиционной цитологии в качестве первичного метода исследования было проведено в Нидерландах в рамках национальной программы скрининга рака шейки матки. В течение последних 10–15 лет в большинстве голландских лабораторий произошла замена традиционной цитологии на жидкостные методы, такие как SP или TP. Kirsten Rozemeijer с соавт. провели оценку различий уровня выявления цервикальной интраэпителиальной неоплазии (cervical intraepithelial neoplasia – CIN) и рака шейки матки между системами SP и TP, а также традиционным методом цитологического исследования [13].

При использовании системы SurePath уровень выявления CIN I, CIN II и CIN III увеличился на 14%, 14% и 6% соответственно по сравнению с применением традиционной цитологии, используемой в качестве основного метода первичного исследования. Частота выявления рака шейки матки осталась на прежнем уровне. Уровень выявления CIN и более (CIN II+) увеличился на 8%. Применение системы ThinPrep в качестве основного метода исследования не оказало существенного влияния на уровень выявления CIN I, CIN II, CIN III или CIN II+. Уровень выявления рака шейки матки стал несущественно ниже. Полученные результаты, согласно выводам исследователей, указывают на то, что широкое применение SurePath в качестве первичного теста приводит к повышению вероятности выявления поражений CIN I и CIN II+. Поскольку только незначительная доля CIN I развивается в рак, повышенный уровень выявления CIN I зачастую связан с гипердиагностикой. В отличие от этого, CIN II+ связаны со значительным риском развития рака и потому чаще считаются клинически значимыми [13]. Авторы ставят вопрос, соответствует ли в действительности повышенная возможность выявления CIN II+ повышенной чувствительности в отношении прогрессирующих поражений?

Для определения различий в чувствительности SurePath, ThinPrep и традиционной цитологии в выявлении клинически значимых CIN в другом исследовании Kirsten Rozemeijer с соавт. сравнили уровни интервального рака (то есть цервикального рака, обнаруженного после негативного первичного мазка) в рамках голландской цервикальной скрининговой программы [21]. Интервальный цервикальный рак – рак, обнаруживаемый между профилактическими осмотрами, указывает на то, что новообразование или развивающийся очаг CIN II+ был не замечен при начальном скрининге. Увеличение количества случаев интервального рака свидетельствует о недостаточной эффективности применения того или иного скринингового теста.

Результаты исследования показали, что скорректированный риск интервального рака при использовании ThinPrep выше (OR 1,27 [ДИ 95% 1,07; 1,50]), а при использовании SurePath ниже (OR 0,89 [ДИ 95% 0,74; 1,05]) в сравнении с традиционной цитологией. Авторы пришли к заключению, что первичный скрининг с ThinPrep ведет к более высокому уровню интервального рака в сравнении с традиционной цитологией и SurePath, предполагая более низкую чувствительность в обнаружении клинически значимых CIN-поражений. Первичный скрининг с использованием SurePath ведет к снижению уровней интервального рака в сравнении с традиционной цитологией, предполагая, что чувствительность для выявления клинически значимых CIN-поражений, вероятно, выше [21]. Таким образом, результаты замены традиционного цитологического исследования на ЖЦ в качестве первичного теста зависят от применяемого метода ЖЦ.

### Автоматизированные системы анализа

Один из факторов, который может влиять на уровень ложноотрицательных ПАП-мазков – это идентификация и правильная интерпретация присутствующих в мазке аномальных клеток цитотехнологом. Мазок, покрывающий около 25×50 мм, обычно содержит несколько сотен тысяч клеток, из которых только малая часть может быть пре- (злокачественно) измененными. Время, необходимое для тщательного просмотра мазка, варьирует в зависимости от сложности образца, но в среднем составляет 5–10 мин. Существуют рекомендации, согласно которым, ввиду риска усталости, цитотехнолог должен работать не более 7 ч в день и анализировать не более 70 образцов [22]. Даже следуя этим рекомендациям, цитотехнологу приходится инспектировать три поля зрения в секунду в среднем и быть постоянно полностью сконцентрированным, чтобы не пропустить измененные клетки. Поэтому даже при использовании высококачественных методов пробоподготовки аномальные клетки могут быть нераспознаны.

Поскольку визуальный скрининг требует большой производительности, утомительный и дорогой в

плане трудозатрат, уже через десятилетие после всеобщего признания ПАП-теста появились предложения по автоматизированному скринингу посредством механизмов сканирования и анализа изображения. С тех пор большое число проектов было предпринято для развития скрининговых систем, задача которых – сделать скрининг более дешевым и более точным. Проблема оказалась сложнее, чем ожидалось и потребовалось более 40 лет, прежде чем появилась первая успешная коммерческая система [23].

В настоящее время каждый из производителей утвержденных технологий ЖЦ имеет собственную систему обработки изображений, такие как ThinPrep Imaging System (TIS) [24] и BD FocalPoint Guided Screening (GS) Imaging System (панель AutoPap Primary Screening System) [25]. Анализирующие системы контролируют адекватность препаратов, вероятность наличия в конкретном препарате измененных клеток и экономят время цитолога, позволяя ограничиться при просмотре только полями зрения, наиболее вероятно содержащими атипичные клетки.

ThinPrep Imaging System использует компьютерное формирование изображения и алгоритм для отбора 22 полей зрения, которые должны быть просмотрены цитотехнологом. Система BD FocalPoint GS сканирует все тонкослойные мазки, ранжирует результаты по вероятности наличия патологии и отбирает до 25% препаратов, которые оцениваются ниже порога опасности и могут быть архивированы без пересмотра. В каждом из оставшихся препаратов отмечаются 10 полей зрения высокого риска, подлежащих ручному скринингу, которые предъявляются цитологу с использованием автоматизированного предметного столика микроскопа. Среднее время прочтения слайда уменьшается на 66% [26].

Данные клинических исследований ThinPrep Imaging System и BD FocalPoint GS свидетельствуют о повышении уровня выявления заболеваний в сравнении с ручными скрининговыми методами. Так, исследования, выполненные в Северной Америке, Европе и Австралии, оценивающие ThinPrep Imager, продемонстрировали значительное повышение выявления цервикальных атипий (ASC-US, LSIL и HSIL), наряду с повышением продуктивности в сравнении с ручным прочтением препаратов [27,28].

Клинические данные для BD FocalPoint GS продемонстрировали хорошую чувствительность относительно цервикальных поражений различной степени тяжести, включая ASCUS/AGUS -85,4%; LSIL -98% и рак -100% (53). Результаты других исследований также свидетельствуют о статистически значимом превосходстве системы BD FocalPoint GS в обнаружении препаратов с HSIL+ (+19,6%) и LSIL+ (+9,8%) по сравнению с ручным скринингом [29]. В похожих медицинских испытаниях чувствительность системы визуализации ThinPrep в определении случаев LSIL+

и HSIL+ была ниже – 79,2 и 79,9% соответственно, в сравнении с чувствительностью системы визуализации GS – 86,1 и 85,3% соответственно [29].

### Жидкостная цитология и молекулярные тесты

Внедрение жидкостной цитологии вместо традиционного ПАП-мазка представляет интерес еще и с той точки зрения, что позволяет проводить дополнительные анализы, используя однократно полученную суспензию клеток и, прежде всего, проводить тестирование на присутствие типов вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска.

Согласно рекомендациям Американского общества кольпоскопии и цервикальной патологии (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology – ASCCP) ввиду высокой чувствительности, комбинированное тестирование (ПАП-тест + ВПЧ-тест) является предпочтительной скрининговой стратегией для женщин 30-65 лет в сравнении с одним ВПЧ-тестом или ПАП-тестом. Кроме того, ВПЧ-тестирование – это предпочтительный подход для определения тактики ведения женщин с цитологическим диагнозом ASC-US [30]. Подтверждающее ВПЧ-тестирование ('reflex' HPV testing) из остаточной жидкости исключает необходимость для женщины возвращаться в клинику для повторного забора образца и освобождает от 40 до 60% женщин с цитологическим диагнозом ASC-US от процедуры кольпоскопии [31]. Это сокращает число визитов, общее время обследования каждой пациентки и затраты на используемый расходный материал, то есть экономически выгодно [32].

### Жидкостная цитология в России

В России жидкостную технологию цитологического исследования впервые начали применять в 2003 г. в рамках совместных научных исследований кафедры акушерства и гинекологии МГМСУ и кафедры клинической лабораторной диагностики РМАПО [33]. Результаты исследований, проведенных с использованием системы Cytoscreen (Hospitex, Италия), свидетельствовали о том, что чувствительность жидкостной цитологии в диагностике плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки значительно превышает аналогичные показатели традиционного цитологического исследования. Наряду с этим показано, что жидкостный цитологический образец может быть использован для ДНК-диагностики полного спектра урогенитальных инфекций и для бактериоскопии. Авторы предлагали комбинированную диагностику (тонкослойный цитологический мазок и ВПЧ-тестирование) с использованием единого жидкостного образца в качестве эффективного и рационального способа скрининга цервикальной неоплазии [34,35].

В настоящее время в России представлены несколько систем для ЖЦ, в т.ч. высокоэффективный BD SurePath Pap test, однако лишь некоторые лаборатории располагают автоматизированным оборудованием для всех диагностических этапов. В числе немногих – лаборатория «Гемотест», которая предоставляет клиницистам качественный расходный материал (виалы с консервирующей средой, цервикальные щетки Cervex-Brush) и проводит не только качественную пробоподготовку (BD PrepStain Slide Processor), но и компьютеризированный скрининг (BD FocalPoint GS). Крайне важно, что в лаборатории работают врач-цитологи с опытом работы в онкологии. Наряду с цитологическим исследованием, клеточный материал виалы используется в лаборатории для проведения молекулярно-диагностических исследований (ВПЧ-тестирования, определения маркеров неопластической трансформации).

Таким образом, жидкостная цитология – база, объединяющая все новые технологии, позволяющая действовать как в рамках стандартного протокола и опираться на испытанный морфологический метод, так и применять альтернативные тесты, позволяет архивировать набранный клеточный материал и использовать эти «банки данных» для отработки новых методик и режимов скрининга.

## Литература/References:

- Diamantis A., Magiorkinis E., Koutselini H. 50 years after the death of George Nicholas Papanicolaou (1883-1962): evaluation of his scientific work. *Acta Med Hist Adriat.* 2014; 12 (1): 181-8.
- What are the key statistics about cervical cancer? American Cancer Society Web site. <http://www.cancer.org/cancer/cervicalcancer/detailedguide/cervical-cancer-key-statistics>. Revised December 23, 2010. Accessed: 10.02.2011.
- Новик В.И. Скрининг рака шейки матки. *Практическая онкология.* 2010; 11 (2): 66-73.
- Dehn D., Torkko KC., Shroyer KR. Human papillomavirus testing and molecular markers of cervical dysplasia and carcinoma. *Cancer.* 2007; 111 (1): 1-14.
- Cox T., Cuzick J. HPV DNA testing in cervical cancer screening: from evidence to policies. *Gynecol Oncol.* 2006 Oct; 103 (1): 8-11.
- Koss LG. Cervical (Pap) smear. *New directions.* *Cancer.* 1993 Feb 15; 71 (4): 1406-12.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 99: management of abnormal cervical cytology and histology. *Obstet Gynecol.* 2008; 112: 1419-1444.
- Hartmann K., Hall S.A., Nanda K. et al. Systematic Evidence Review Number 25: Screening for Cervical Cancer. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services. <http://www.ahrq.gov/downloads/pub/prevent/pdfser/cervcancer.pdf>. Accessed: 10.02.2011.
- The ThinPrep 2000 System [package insert]. Marlborough, MA: Hologic, Inc; 2010.
- SurePath® Collection [product insert]. Franklin Lakes, NJ: Becton, Dickinson and Company; 2009.
- Solomon D., Davey D., Kurman R., Moriarty A., O'Connor D., Prey M. et al. Forum Group Members; Bethesda 2001 Workshop. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA.* 2002; 287: 2114-2119.
- Rask J., Lynge E., Franzmann M., Hansen B., Hjortebjerg A., Rygaard C. et al. Impact of technology on cytology outcome in cervical cancer screening of young and older women. *Int J Cancer.* 2014 May 1; 134 (9): 2168-79.
- Rozemeijer K., Penning C., Siebers AG., Naber SK., Matthijssse SM., van Ballegooijen M., et al. Comparing SurePath, ThinPrep, and conventional cytology as primary test method: SurePath is associated with increased CIN II+ detection rates. *Cancer Causes Control.* 2016 Jan; 27 (1): 15-25.
- Nance KV. Evolution of Pap Evolution of Pap testing at a community hospital: a ten year experience. *Diagn Cytopathol.* 2007 Mar; 35 (3): 148-53.
- Gibb RK., Martens MG. The impact of liquid-based cytology in decreasing the incidence of cervical cancer. *Rev Obstet Gynecol.* 2011; 4 (1): 2-11.
- Fremont-Smith M., Marino J., Griffin B. et al. Comparison of the SurePath liquid-based Papanicolaou smear with the conventional Papanicolaou smear in a multisite direct-to-vial study. *Cancer.* 2004; 102: 269-279.
- Eversole G.M., Moriarty A.T., Schwartz M.R. et al. Practices of participants in the College of American Pathologists interlaboratory comparison program in cervicovaginal cytology, 2006. *Arch Pathol Lab Med.* 2010; 134: 331-335.
- Bigras G., Malgorzata A.R., Lambercy J.M., Kunz B., Chatelain J.P., Reymond O., Cornaz D. Keeping collecting device in liquid medium is mandatory to ensure optimized liquid-based cervical cytologic sampling. *J Low Gen Tract Dis* 2003; 7: 168-174.
- Umana A., Dunsmore H., Herbert A., Jokhan A., Kubba A. Are significant numbers of abnormal cells lost on the discarded ThinPrep(R) broom when used for cervical cytology? *Cytopathology.* 2013; 24: 228-234.
- Sweeney B.J., Haq Z., Happel J.F., Weinstein B., Schneider D. Comparison of the effectiveness of two liquid-based

## Заключение

Жидкостная цитология представляет значительный прогресс в методологии цитологического исследования и является информативным методом скрининга заболеваний шейки матки. Технология SurePath обеспечивает наиболее репрезентативный образец из шейки матки для цитологического тестирования: стандартизирует забор как эндоцервикальных, так и экзоцервикальных клеток с помощью одного собирающего устройства (Cervex-Brush), обеспечивает полный перенос собранных клеток в виалу, устраняет перекрывающийся материал (кровь, слизь, продукты воспаления). Технология SurePath минимизирует количество неадекватных препаратов и обнаруживает значительно больше интраэпителиальных поражений плоского эпителия, в т.ч. высокой степени. Технология SurePath обеспечивает резидуальный клеточный материал для дополнительного молекулярного тестирования на ВПЧ, другие ИППП и онкологические маркеры на цервикальный рак. Технология SurePath в сочетании с автоматизированной системой анализа FocalPoint повышает уровень выявления заболеваний и лабораторную продуктивность, таким образом, увеличивая преимущества скрининговой программы для сохранения здоровья.

- Papanicolaou systems in the handling of adverse limiting factors, such as excessive blood. *Cancer*. 2006 Feb 25; 108 (1): 27-31.
21. Rozemeijer K., Naber S.K., Penning C., Matthijsse S.M., van Kemenade F.J., van Ballegooijen M. et al. Cervical cancer incidence after a negative smear: Comparing conventional cytology, ThinPrep and SurePath. Poster presented at the 15th World Congress of the international federation of Cervical Pathology and Colposcopy, London, 2014.
  22. Elsheitk T.M., Austin R.M., Chhieng D.F., Miller F.S., Moriarty A.T., Renshaw A.A. American society of cytopathology workload recommendations for automated pap test screening: Developed by the productivity and quality assurance in the era of automated screening task force. *Diagnostic Cytopathology*, 2013; 41 (2): 174-178.
  23. Bengtsson E., Malm P. Screening for cervical cancer using automated analysis of PAP-smears. *Comput Math Methods Med*. 2014; 2014: 842037.
  24. Miller F.S., Nagel L.E., Kenny-Moynihan M.B. Implementation of the ThinPrep imaging system in a high-volume metropolitan laboratory. *Diagn Cytopathol*. 2007; 35: 213-217.
  25. Cervical Cytology: BD FocalPoint™ GS Imaging System. Becton, Dickinson and Company Website. [http://www.bd.com/tripath/labs/fp\\_gs\\_system\\_process.asp](http://www.bd.com/tripath/labs/fp_gs_system_process.asp). Accessed: 10.02.2011.
  26. Bentz J.S. Liquid-based cytology for cervical cancer screening. *Expert Rev Mol Diagn*. 2005 Nov; 5 (6): 857-71.
  27. Davey E., d'Assuncao J., Irwig L., Macaskill P., Chan SF., Richards A., Farnsworth A. Accuracy of reading liquid based cytology slides using the ThinPrep Imager compared with conventional cytology: prospective study. *BMJ*. 2007; 335: 31.
  28. Papillo J.L., St John T.L., Leiman G. Effectiveness of the ThinPrep Imaging System: clinical experience in a low risk screening population. *Diagn Cytopathol*. 2008; 36: 155-160.
  29. Wilbur D.C., Black-Schaffer W.S., Luff R.D., Abraham K.P., Kemper C., Molina J.T. et al. The Becton Dickinson FocalPoint GS Imaging System: clinical trials demonstrate significantly improved sensitivity for the detection of important cervical lesions. *Am J Clin Pathol*. 2009 Nov; 132 (5): 767-75.
  30. Saslow D., Solomon D., Lawson HW., Killackey M., Kulasingam S.L., Cain J. et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *Am J Clin Pathol* 2012; 137: 516-542.
  31. Wright TC. HPV DNA testing for cervical cancer screening. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006; 95 (1): 239-246.
  32. Felix J.C., Lacey M., Miller J.D., Lenhart G.M., Spitzer M., Kulkarni R. The Clinical and Economic Benefits of Co-Testing Versus Primary HPV Testing for Cervical Cancer Screening: A Modeling Analysis. *J Womens Health (Larchmt)*. 2016 Jun; 25 (6): 606-16.
  33. Шабалова И.П., Минкина Г.Н., Касоян К.Т., Чепурная Ю.Ю., Амелюшкина В.А. Опыт применения жидкостной цитологии в диагностике поражений шейки матки. *Лаборатория*. 2003; 4: 6-7 / Shabalova I.P., Minkina G.N., Kasoyan K.T., Chepurnaya Yu. Yu., Amelyushkina V.A. *Laboratoriya*. 2003; 4: 6-7.
  34. Shipulina O., Minkina G., Kuevda D. Thin Prep cytology and high risk HPV real-time PCR in cervical cancer screening. *EUROGIN 2004. HPV Infection and Cervical Cancer Prevention. Priorities and New directions / International expert meeting*. France, Nice, 2004: 48.
  35. Минкина Г.Н., Минкина О.В., Шипулина О.Ю. Комбинированный скрининг генитальных инфекций и атипий цервикального эпителия с использованием системы CYTOSCREEN. *Материалы VI Российского форума «Мать и дитя»*. М. 12-15 октября 2004; 420-421 / Minkina G.N., Minkina O.V., Shipulina O.Yu. *Kombinirovannyi skрининг genital'nykh infektsii i atipii tservikal'nogo epiteliya s ispol'zovaniem sistemy CYTOSCREEN. Materialy VI Rossiiskogo foruma «Mat' i ditya» [Combined screening for genital infections and cervical epithelial atypia with CYTOSCREEN system. Proceedings of the VI Russian forum "Mother and Child" (in Russian)]*. Moscow. 12-15 October 2004; 420-421/

#### Сведения об авторе:

Минкина Галина Николаевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова. Адрес: ул. Делегатская 20/1, Москва, Россия, 127473. Тел.: +7(499)1785971. E-mail: minkinagn@mail.ru.

#### About the author:

Minkina Galina Nikolaevna – MD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, FSBEI HE A.I. Yevdokimov MSMSU MOH Russia. Address: ul. Delegatskaya 20/1, Moscow, Russia, 127473. Tel.: +7(499)1785971. E-mail: minkinagn@mail.ru.



# ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В СКРИНИНГЕ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ для Вашей клинической практики



Лаборатория Гемотест – единственная сетевая коммерческая лаборатория, выполняющая цервикальный цитологический скрининг методом жидкостной цитологии BD SUREPATH FOCALPOINT

УНИКАЛЬНЫЙ  
МЕТОД  
**BD SUREPATH  
FOCALPOINT**

с расширенным  
ВПЧ-тестированием

Технологический процесс жидкостной цитологии в лаборатории морфологических исследований



**УНИКАЛЬНОЕ КОМПЛЕКСНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**  
в Лаборатории Гемотест

Расширенный комплексный  
скрининг рака шейки матки (код 14.21.)

СОСТАВ КОМПЛЕКСА:

- Цитологическое исследование соскобов шейки матки и цервикального канала методом ЖИДКОСТНОЙ ЦИТОЛОГИИ BD SurePath FocalPoint с окраской по Папаниколау
- Расширенное ВПЧ-тестирование (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 генотип + колич. (Метод Real-Time)

СРОК  
ВЫПОЛНЕНИЯ

**3**  
ДНЯ

[www.gemotest.ru](http://www.gemotest.ru)

8 800 550 13 13

ООО «Лаборатория Гемотест», ОГРН 1027709005642

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

# ПСИХОСОМАТИКА И ПСИХОТЕРАПИЯ КАК КЛЮЧ К ЭФФЕКТИВНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Солопова А.Г., Идрисова Л.Э., Макацария А.Д., Чуканова Е.М.  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

## Резюме

До сих пор лечение злокачественных опухолей является одной из самых сложных задач современной медицины. Заболеваемость и смертность продолжают расти с каждым годом, увеличения показателей выживаемости удается добиться далеко не всегда. Онкологические заболевания, как никакие другие, оказывают существенное влияние на качество жизни пациента. Именно поэтому врачам при осуществлении своей профессиональной деятельности необходимо учитывать психосоматическую сторону заболевания и то, как социально-психологическая дезадаптация, вызванная стрессом, приводит к снижению иммунитета и может стать пусковым механизмом в развитии заболевания и его рецидивов. Добиться повышения эффективности противоопухолевого лечения и улучшить прогноз можно за счет психореабилитации, причем наибольшего успеха можно достичь, если курс начат сразу после установления диагноза. При этом наиболее оптимально получение помощи в специализированных реабилитационных центрах.

## Ключевые слова

Онкорехабилитация, психосоматика, психотерапия, качество жизни, внутренняя картина болезни.

Статья поступила: 21.11.2016 г.; в доработанном виде: 23.12.2016 г.; принята к печати: 19.01.2017 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.Г., Идрисова Л.Э., Макацария А.Д., Чуканова Е.М. Психосоматика и психотерапия как ключ к эффективной реабилитации онкогинекологических больных. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2017; 11 (1): 65-73. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.1.065-073.

## PSYCHOSOMATIC MEDICINE: A KEY TO EFFECTIVE REHABILITATION IN ONCOLOGY PATIENTS

Solopova A.G., Idrisova L.E., Makacarya A.D., Chukanova E.M.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

## Summary

*Malignant tumors are still a challenging problem of contemporary medicine. The incidence of malignant diseases and patient mortality is increasing with time while there is no significant growth in long-term survival. Oncological diseases affect the quality of patient's life more than any other medical conditions. In this regard, medical professionals are expected to pay a special attention to the psychosomatic aspects of patient management. It is important to realize that social and psychological maladaptation have a negative impact on the immune defense, which may trigger the onset or relapse of the major disease. Psychotherapy can improve the patient's response to oncological treatment; the best way is to start using psychotherapy at the time of diagnosis. For the optimal effect, it is advisable to transfer the patients to specialized rehabilitation centers.*

**Key words**

*Oncology, rehabilitation, psychosomatics, psychotherapy, quality of life.*

**Received:** 21.11.2016; **in the revised form:** 23.12.2016; **accepted:** 19.01.2017.

**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.G., Idrisova L.E., Makacarya A.D., Chukanova E.M. Psychosomatic medicine: a key to effective oncology patients rehabilitation. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2017; 11 (1): 65-73 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.1.065-073.

**Corresponding author**

Address: ul. Trubetskaya, 8-1, Moscow, Russia, 119991.

E-mail: antoninasolopova@yandex.ru (Solopova A.G.).

**П**роблема онкопатологии сегодня актуальна как никогда. Ежегодно во всем мире количество новых зарегистрированных случаев заболеваемости злокачественными новообразованиями составляет 10 млн человек в год, а смертность – 8 млн. При этом среди женщин в структуре заболеваемости на первом месте стоят опухоли груди, на третьем – тела матки. Примечательно, что в настоящее время отмечается четкая тенденция к омоложению онкологии, что негативно сказывается на репродуктивной способности общества. Это придает проблеме острый социальный характер, в результате чего рак становится трагедией не отдельно взятого индивида, а всего человечества.

В Российской Федерации показатели заболеваемости и смертности составили примерно 5 и 4% от мировых соответственно. При этом пятилетняя выживаемость в России находится на сравнительно низком уровне и составляет 40%, тогда как в странах Европы и Северной Америки этот показатель составляет в среднем 60%. Существует множество причин, способствующих такой ситуации. Известно, что выживаемость во многом зависит от стадии, на которой был диагностирован патологический процесс и начато лечение. Так, для I стадии заболевания выживаемость составляет приблизительно 92%, а для IV – сокращается до 12%. К сожалению, по статистике примерно 20% заболевших россиян откладывают визит к онкологу из страха, что их опасения подтвердятся и им будет поставлен страшный диагноз, а это существенно сокращает вероятность успешного исхода. Причем страх, как и стресс в целом, неблагоприятно сказывается на течении заболевания посредством и других механизмов, самым хорошо изученным из которых является супрессия иммунного ответа.

Психонейроиммунология – это наука, изучающая влияние психологических факторов и функциональ-

ного состояния мозга на иммунную систему. Она определяет, как и за счет каких механизмов личностные особенности изменяют иммунный ответ организма, а также выявляет их влияние на риск возникновения того или иного заболевания, в т.ч. и онкологических. В рамках научных поисков проводилось большое количество экспериментов на животных, большая часть из которых показала, что после испытанного стресса (особенно хронического) у животных снижалась иммунокомпетенция, ослаблялся клеточный и гуморальный иммунитет, а также снижалась устойчивость к опухолевому росту и инфекционным заболеваниям. В одной из своих самых известных работ Мартин Селигман [1] продемонстрировал так называемый феномен «выученной беспомощности», или капитуляции. Капитуляция (деморализация) – это состояние неспособности индивида справиться с собственным бессилием и беспомощностью (субъективной или объективной), сопровождающееся непреодолимым чувством безнадежности и потерей цели и смысла жизни [2]. На практике данный феномен заключается в том, что крысы, с раннего возраста приученные к преодолению трудностей и отрицательных воздействий, сохраняли высокую активность и в дальнейшем, а злокачественные опухолевые клетки в эксперименте приживались гораздо реже. Другая группа крыс, проявлявшая пассивное поведение и капитулировавшая в таких же условиях, вела себя впоследствии пассивно в любых ситуациях и быстро погибала от приживленных им опухолей. Исходя из этого, можно предположить, что подобная реакция на раковые клетки происходит вследствие иммуносупрессии. Однако авторы предполагают, что причиной тому является не столько стресс как таковой, сколько вызванная им реакция капитуляции. По мнению авторов, именно в этой реакции и заключается механизм снижения устойчивости соматических систем.

Эту точку зрения подтверждают не только опыты на животных, но и ряд других работ. Они также продемонстрировали, что эмоциональный упадок повышает риск развития злокачественных новообразований [3]. В качестве примера можно привести исследование [4], в ходе которого проводилось гистологическое и психологическое наблюдение за пережившими смерть супруга женщинами с признаками изменений клеток шейки матки. Оно показало, что у женщин, демонстрировавших пассивное и беспомощное поведение, злокачественное перерождение клеток происходило в 61% случаев, тогда как во второй группе перерождение происходило лишь в 24% случаев. Кроме этого, было показано, что у женщин с диагностированным раком молочной железы, обладающих высоким эмоциональным тонусом, показатель пятилетней выживаемости выше, чем у женщин, относящихся к своему диагнозу, как к приговору [5-6].

Исходя из всего вышеперечисленного, можно предположить, что иммунный ответ в большей степени снижает не сама стрессовая ситуация, а реакция человека на нее. Это связано с тем, что выраженность психоэмоционального стресса, прежде всего, зависит от жизненной позиции человека и значения, придаваемого тем или иным событиям. Угнетенное состояние и отказ от поиска выхода из сложившейся ситуации только усугубляет неблагоприятный прогноз для пациента путем воздействия на иммунную систему и гормональный баланс, что может послужить переломным моментом в развитии опухолевого процесса [7]. Согласно статистическим данным, 15-30% онкологических больных находятся в деморализованном состоянии, причем 20% из них находятся в депрессии [8]. Крайне важно, что деморализованные пациенты, не соответствующие критериям депрессивного расстройства личности, но все равно нуждающиеся в помощи, не получают ее [9].

Психофизиологические механизмы, приводящие к развитию опухолевого процесса, могут включать в себя такие взаимосвязанные процессы, как нарушение регуляции суточного кортизола, усиление провоспалительных цитокинов, снижение активности естественных киллеров, сокращение теломер и снижение активности теломеразы, подавление глюкокортикоидами экспрессии гена p53 и VgCA1, а также активация фактора роста эндотелия за счет действия симпатической нервной системы [10].

Доказано, что включение психотерапии в курс лечения позволяет повысить выживаемость. Психотерапия не только позволяет корректировать психический статус пациента, что само по себе благоприятно воздействует на качество жизни, но также улучшает иммунитет и нормализует гормональный баланс, а значит, снижает вероятность развития рецидивов.

Улучшение качества жизни (КЖ) – важная задача, стоящая перед врачом любой специальности. Это широкое понятие включает в себя объективные факторы, такие как состояние здоровья, ожидаемая

продолжительность жизни, условия окружающей среды, питание, бытовой комфорт и субъективные факторы (например, удовлетворение культурных и духовных потребностей, психологический комфорт). Оно используется не только в медицине, но и в других областях науки, в т.ч. в социологии и экономике. Иными словами, КЖ отражает степень удовлетворенности человека его бытовых, физиологических и духовных потребностей. Качество жизни пациента страдает с того момента, как у него появляются первые симптомы заболевания, но после установления диагноза оно снижается колоссально. Это происходит от того, что в обществе рак воспринимается не как болезнь, с которой можно бороться, а как приговор. Онкологические больные, помимо того, что страдают от болевого синдрома и находятся в постоянном страхе из-за угрозы возникновения рецидивов или дальнейшего распространения метастазов, испытывают дискомфорт из-за возможной смены социальных ролей или отношения к ним окружающих. При этом в онкогинекологии имеются свои специфические проблемы, которые также оказывают травмирующее действие на психику пациентов. Так, посткастрационный синдром, возникающий в результате радикального удаления яичников, негативно влияет не только на физическое здоровье пациентки (в т.ч. эндокринные и вегето-сосудистые нарушения), но и может приносить чувство неполноценности и безысходности, в результате потери репродуктивной функции и вынужденного приема гормонзаместительной терапии. Мастэктомия приносит как физический дискомфорт (отеки верхних конечностей, нарушение венозного оттока), так и психологический, который связан с утратой собственной привлекательности или волнения из-за невозможности выкормить будущего ребенка [11]. Все вышеперечисленные факторы как специфические, так и нет могут привести к серьезным психоэмоциональным проблемам, что весьма негативно отражается на эффективности всей терапии, а также может способствовать появлению суицидального поведения в особо тяжелых случаях, что, к сожалению, не редкость.

Несомненно, во многом справиться с подобными ситуациями помогает психотерапия. Психореабилитация онкологических больных – отдельное направление в реабилитации, имеющее свои подходы и методики, которые совершенствуются с каждым годом.

При выборе психотерапевтической стратегии особое внимание обращается на внутреннюю картину болезни (ВКБ) пациента. Это понятие введено Р.А. Лурия в 1935 г. и включает в себя субъективное восприятие и оценку пациентом собственного состояния, а также объективные знания о болезни. Иными словами ВКБ – это то, как болезнь представлена в сознании человека. Важно отметить, что ВКБ по большей части зависит от личности человека, его возраста, пола, социального уровня, а не от конкретной нозологии или стадии развития заболевания.

ВКБ является сложным многоуровневым заболеванием, причем разные уровни способны взаимодействовать между собой и оказывать взаимное влияние. Выделяют четыре уровня ВКБ [12]: сенситивный (чувственный), эмоциональный, интеллектуальный, волевой (мотивационный). Примечательно, что различные уровни могут быть представлены в разных соотношениях и это соотношение может меняться как количественно, так и качественно с ходом времени или под воздействием психотерапии. Первый уровень включает в себя негативные ощущения, вызванные болезнью. Второй – эмоции и переживания, вызванные болезнью или ее последствиями. Третий – состоит из объективной оценки болезни и реальных знаний о ней. Последний – мотивационный – представляет собой формирование правильного отношения к болезни и связанное с этим сознательное изменение образа жизни, направленное на выздоровление.

С помощью различных психотерапевтических приемов можно оказывать воздействие на ВКБ. Для каждого из этих уровней существуют свои методы коррекции, причем некоторые из них может применять не только психотерапевт, но и лечащий врач. При этом влияние врача не должно ограничиваться медикаментозной терапией, участвующей в коррекции только сенситивной составляющей ВКБ: комплексного воздействия на все уровни можно добиться в рамках простой консультации. Важно помнить, что то, насколько пациент уверен в своих возможностях и эффективности оказываемого лечения, во многом определяет дальнейший исход болезни [13]. Поэтому важная задача врача – убедить пациента в том, что организм способен бороться с болезнью и исход лечения во многом зависит от его действий, а также вселить надежду на выздоровление.

Именно по этой причине основная роль в реабилитации больного принадлежит психотерапевтической беседе. Ее самым первым этапом является доходчивое объяснение пациенту патогенеза заболевания и его симптомов, то есть просвещение по всем основным вопросам, которое необходимо, чтобы избавить пациента от неверных представлений о болезни или чувства неопределенности, приводящих к возникновению чувства тревожности, а следовательно, оказывающих негативное воздействие на течение заболевания. Помимо этого, в ходе психотерапевтической беседы необходимо особое внимание уделять личности пациента, чтобы создать атмосферу поддержки и готовности помочь ему справиться с болезнью. Это очень важно, так как помогает пациенту не чувствовать себя одиноко и безлико, препятствует созданию впечатления, что врач не заинтересован в выздоровлении пациента.

Для коррекции сенситивной стороны ВКБ можно обучить пациента диафрагмальному дыханию, релаксации, а также специальным упражнениям, основанным на нейролингвистическом программировании. Суть одного из таких упражнений сводится к проекции

пациентом ощущений на определенный цвет, а затем представление контрастного цвета. Также в некоторых случаях весьма эффективны музыкотерапия или прослушивание звуков определенной частоты. По мнению некоторых исследователей, музыка не только помогает человеку расслабиться, но и оказывает влияние на обмен холестерина, способствует улучшению работы симпатической нервной системы [14].

Эмоциональную сторону возможно корректировать при помощи двух групп методов психотерапии: релаксации и абреакции. Метод релаксации основан на феномене кататимии скелетной мускулатуры, то есть взаимосвязи между тонусом мышц и эмоциональным состоянием. После обучения врачом пациенты могут выполнять упражнения самостоятельно в домашних условиях. Метод так называемого отреагирования или абреакции заключается в контролируемом осознанном повторном переживании травмирующего события (например, момента, когда был впервые поставлен диагноз) и является способом осознания подавленных эмоций и снятия напряжения. При этом обязательно требуется участие врача-психотерапевта.

Крайне важно состояние рациональной стороны ВКБ, так как объективные знания о болезни во многом определяет то, как пациент относится к оказываемому лечению и насколько он соблюдает предписания врача. Наиболее действенным методом воздействия при этом являются различные лекции или консультации, на которых объясняются причины возникновения заболевания, освещается психосоматический аспект болезни, рассказывается о способах лечения, существующих рекомендациях и возможных побочных эффектах терапии. Кроме того, коррекция рациональной стороны лечащим врачом возможна посредством разъяснения вопросов пациента о механизмах болезни, результатах лабораторных и инструментальных исследований на приеме. Возможные заблуждения пациента о состоянии здоровья, противоречия или непоследовательности в его суждениях необходимо исправлять аргументированно, вежливо и в понятной форме. В тех ситуациях, когда пациент проявляет признаки дезадаптивного поведения и не воспринимает свое состояние адекватно и реалистично, просветительской работы бывает недостаточно и требуется помощь врача-психотерапевта, который сможет обучить человека навыкам рационального мышления. Основными методами рациональной психотерапии являются объяснение и разъяснение, убеждение, переориентация и психагогика [15].

Волевая сторона – высший уровень структуры ВКБ. Его можно считать результатом взаимного влияния всех вышеперечисленных уровней, так как его состояние определяет реакцию личности и выработку стратегии поведения с учетом накопленных знаний и пережитых эмоций. Часто встречаются люди, чья воля нуждается в правильном формировании практически с нуля, в чем и состоит задача психотерапевта [16].

Важно упомянуть и такое понятие, как соматонозогнозия, то есть отношение к болезни, формирующееся на этапах личностного реагирования человека на свой недуг. Тип отношения к болезни каждого пациента важно учитывать при составлении индивидуальной психотерапевтической программы, так как он во многом определяет успех оказываемого лечения.

Описаны 14 типов отношения к болезни, которые разделяют на два блока, в зависимости от выраженности дезадаптивного поведения [17]. Первый блок включает в себя три типа отношения к болезни (гармоничный, эргопатический и анозогностический) и для них характерно сохранение адаптации. Во втором блоке же выражены признаки дезадаптации. В него входят 11 типов отношения: эйфорический, ипохондрический, тревожно-депрессивный, обсессивно-фобический, неврастенический, меланхолический, апатический, сенситивный, эгоцентрический (истероидный), паранойяльный и дисфорический.

Во время изучения типов реагирования на соматическую патологию проводимые опросы показали, что у женщин с онкогинекологическим диагнозом в большинстве преобладают эргопатический, анозогностический, сенситивный и тревожный типы, а признаки дезадаптивного поведения демонстрирует половина обследованных [18]. Эргопатический и анозогностический типы отношения к болезни, как уже говорилось, относятся к первому блоку и являются нормой поведения человека. Первый тип можно описать как «уход от болезни в работу». Такие пациенты ставят работу и свой профессиональный статус выше собственного здоровья, пренебрегая обследованиями и лечением в пользу выполнения своих рабочих обязанностей. Второй из наиболее распространенных типов первого блока – анозогностический – отличается тем, что пациенты либо отрицают наличие болезни, либо стараются свести размышления о ней или о ее последствиях к минимуму. Болезнь воспринимается как проявление других, менее тяжелых болезней или как результат стресса. Зачастую такие пациенты отказываются от помощи врачей либо за ее «ненужностью», либо в надежде, что болезнь «несерьезная и пройдет сама». Самые часто встречающиеся в данном исследовании типы второго блока – сенситивный и тревожный – характеризуются излишней ранимостью, частыми сменами настроения в сочетании с беспокойством, направленным на близких, для первого; и постоянным беспокойством пациента по поводу своей болезни вкупе со склонностью испытывать недоверие к своему лечащему врачу – для второго.

Стоит помнить, что присущий конкретному человеку тип отношения к болезни непостоянен и может меняться под воздействием внутренних или внешних факторов. К внутренним факторам относятся настрой человека и выраженность симптомов болезни, а к внешним – прогнозы врача, поддержка окружающих, условия проживания и социальная среда. Однако

наиболее действенным методом воздействия на пациента является психотерапия.

Согласно различным исследованиям, от 10 до 25% онкологических больных страдают от депрессии, причем депрессия может варьироваться по степени тяжести и доходить до тяжелой или психотической стадии [19]. В первый год после установления диагноза депрессию или тревожность, нуждающиеся в лечении, испытывает 10% пациентов [20].

Очевидно, что депрессия снижает мотивацию пациента, нарушает режим дня, может влиять на аппетит и негативно отражается не только на течении заболевания, но и на всей жизни пациента, существенно сказываясь на качестве жизни. Помимо этого, депрессия является неблагоприятным прогностическим фактором исхода онкологического заболевания, причем его значимость увеличивается на поздних этапах [21]. Момент постановки диагноза рака – мощнейший стрессогенный фактор, который негативно сказывается на психосоциальном функционировании, увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и может привести к суициду [22].

В связи с этим необходимость социального и психологического восстановления пациентов в ходе онкореконструкции становится неоспоримой, ведь своевременно оказанная психотерапевтическая помощь может значительно сократить высокий показатель коморбидности и смертности от суицидальных действий. Это доказывают результаты психологической реабилитации пациентов с онкопатологией: подтверждено, что психотерапия наиболее эффективна и безопасна для снижения стресса, тревожности и депрессии, а также положительно сказывается на здоровье человека в целом [23]. Так, исследования показали, что групповая поддерживающе-экспрессивная терапия повышает показатель пятилетней выживаемости у пациенток с метастатическим раком молочной железы в среднем на 18 месяцев [24]. При этом очевидно, что то, насколько эффективным будет оказываемое психотерапевтическое лечение, зависит от различных факторов, таких как квалификация врача, длительность прохождения курса, используемый метод, текущее состояние пациента.

При выборе тактики оказания психотерапевтического лечения онкологическим больным необходимо учитывать ряд следующих условий: научная обоснованность метода; наличие разработанных моделей и стратегий лечения для различных типов расстройств. При этом возможно значительное варьирование конкретных видов психотерапии в зависимости от проблемы пациента.

Перечисленным выше критериям, прежде всего, соответствуют психодинамический и когнитивно-бихевиоральный подходы. В качестве вспомогательных могут использоваться суггестивные методы, а также и методы, ориентированные на переживания – клиент-центрированная терапия, гештальт-терапия, психодрама, арттерапия, телесно-ориентированная терапия.

Личностно-ориентированная, или реконструктивная психотерапия является одним из наиболее распространенных методов психодинамического направления [25]. Главная цель реконструктивной психотерапии – создание личности, приспособленной к решению внутренних конфликтов посредством реорганизации системы отношений человека. Основная фокусировка при этом происходит на трех главных аспектах личности: познавательном, эмоциональном и поведенческом. При необходимости в программу лечения могут быть включены дополнительные методы терапии, такие как тренинг коммуникативных навыков и т.д., если существует необходимость развить навыки интеллектуального и эмоционального понимания. Данный метод может проводиться в трех основных формах: индивидуальной, семейной и групповой. Лечение может быть краткосрочным (до 40 ч) или долгосрочным (до 1 года и более).

Психодинамическая терапия показана при широком спектре психических расстройств, но чаще всего она применяется при различных пограничных психических состояниях. Наибольшую эффективность данный метод демонстрирует в отношении различных форм невроза.

Когнитивно-бихевиоральная психотерапия возникла на основе бихевиоральной и когнитивной психологии. Данное направление изучает систему мышления и восприятия человека и призвано помочь ему выбрать наиболее рациональный взгляд на ситуацию, а следовательно, выработку наиболее адекватной модели поведения, помогающей справиться пациенту с его проблемами. Процесс терапии включает в себя коррекцию неверных убеждений пациента, тренировку контроля над эмоциональными реакциями (в т.ч. тревожностью и депрессией), обучение наиболее успешным способам интерпретации своих эмоций и переживаний. В когнитивно-бихевиоральное направление психотерапии входит ряд методик, среди которых наибольшее распространение получили когнитивная психотерапия А. Бека и рационально-эмоциональная психотерапия А. Эллиса, объединяющие основные достижения других моделей когнитивно-бихевиоральной терапии. Основой для данных методов служит представление о важной роли мыслительных процессов в развитии поведенческих и эмоциональных нарушений. К основным понятиям когнитивной психотерапии относят автоматические (непроизвольные) мысли, когнитивные искажения (поляризованное мышление, негативное селектирование информации, «катастрофизацию», персонализацию и др.), дисфункциональные установки и убеждения (о себе, о своем заболевании, о других людях), компенсаторные стратегии поведения (такие как избегание, гиперответственность, дистанцирование и др.). К основным приемам данного вида терапии относят техники заполнения «пробела», направленные на выявление неадаптивных когниций; техники оценки и коррекции дисфункциональных мыслей и убеждений; систему поведенческих техник перестройки неадекват-

ных компенсаторных стратегий и др. Когнитивно-поведенческая психотерапия также показана при широком спектре психических расстройств, в т.ч. депрессии, тревожных расстройствах, навязчивых и посттравматических стрессовых состояниях, соматоформных и личностных расстройствах.

Кроме того, широко применяются экзистенциальный и рациональный подходы.

В рамках экзистенциальной психологии тяжелые соматические расстройства нередко расцениваются в качестве «экзистенциального вызова», а полное душевное здоровье означает «проясненную экзистенцию» [16]. В России наибольшее распространение получили два направления экзистенциальной психотерапии: экзистенциально-гуманистическая психотерапия Дж. Бьюджентала и экзистенциальная терапия И. Ялома. Экзистенциальная психотерапия в первую очередь помогает человеку справиться с отчаянием пациента, а ее главной целью являются анализ ценностей человека, помощь пациенту в принятии мироздания, что, в конечном счете, приведет к полноценному и осмысленному существованию. Данный метод психотерапии является долгосрочным, так как для эффективной терапии требуется глубокое погружение в мировоззрение пациента. Он показан при разнообразных проблемах: депрессии, фобиях, зависимостях, навязчивых мыслях и действиях, суицидальном поведении, кризисах, социальных проблемах.

Задача рациональной психотерапии – коррекция заблуждений во взглядах пациента за счет аргументированного и логического воздействия со стороны врача. Данный метод обладает высокой эффективностью, а положительный результат можно наблюдать уже после первого сеанса. При этом данный подход работает наилучшим образом с образованными и высоко мотивированными пациентами, которые обладают высоким уровнем интеллекта [26].

Кроме основных методов психотерапевтического воздействия широко используются и дополнительные, среди которых наибольшее распространение получили суггестивные методы. В то время как основным принципом рационального воздействия является апеллирование фактами, обращение к логике и рассудку пациента, метод суггестии (внушения) основан на внушающем воздействии, не затрагивающем сознание человека. Суггестия в большинстве своем представляет собой подачу информации в повелительном наклонении, которая пассивно воспринимается человеком в обход его критической оценки. Чаще всего врач при этом обращается к переживаемым пациентом эмоциям. Полученная информация действует на нервно-психические и соматические процессы в диапазоне ощущений, представлений, эмоциональных состояний, волевых побуждений, вегетативных функций. Исторически суггестивное воздействие объединяет психотерапевтические техники внушения и самовнушения в бодрствовании, состоянии естественного сна, гипноза и наркотического сна. В число

актуальных суггестивных методов психотерапии входят различные методы современной гипнотерапии и аутогенной тренировки. Суггестивные методики в России традиционно реализуются в форме эмоционально-стрессовой психотерапии, алерт-гипнозе, методиках аутогенной тренировки и др. Гипнотерапия отличается доказанностью психологического и нейрофизиологического действия на человека и используется для лечения людей, страдающих от различных фобий, психосоматических расстройств, хронических болей, зависимостей и т.д.

Кроме того, в настоящее время используются и другие альтернативные методы, такие как релаксация (в т.ч. ауторелаксация), арттерапия, музыкотерапия, поэтическая терапия, терапия креативной агрессией, телесно-ориентированная терапия, а также синтетические и эклектические направления, в т.ч. нейролингвистическое программирование (НЛП) и гештальт-терапия.

Наиболее привычным методом психотерапии является индивидуальная психотерапия, когда беседа врач-пациент производится один на один. Однако в реабилитации онкологических больных весьма результативными оказываются и другие формы терапии, такие как семейная или групповая терапия.

Назначение психотерапии должно производиться при наличии показаний, учете возможных противопоказаний (например, тяжелые психические заболевания) и желаниях пациента. При несоблюдении перечисленных факторов терапия может не принести желаемого эффекта и закончиться преждевременным прерыванием курса пациентом, развитию негативных пессимистических установок в отношении проводимого лечения (в т.ч. и основного).

В онкогинекологии, как и при злокачественных новообразованиях любой локализации, психотерапевтическую реабилитацию можно разделить на три основных этапа: дооперационный, ранний послеоперационный и отдаленный реабилитационный. Кроме этих основных этапов выделяют такой вид реабилитации, как профилактическая реабилитация. В ее ходе преследуются две основные цели: предотвращение развития или оттягивание времени проявления какой-либо болезни, а также профилактика возникновения регрессов в течение уже имеющегося заболевания.

В дооперационный период психотерапия сводится к коррекции рациональной стороны ВКБ. Консультация врача в основном посвящена просвещению пациента в вопросах, касающихся его заболевания и упорядочиванию уже существующих знаний, а также моделированию новой системы ценностей. Для данных целей подходит индивидуальная когнитивно-поведенческая, реконструктивно-личностная и рациональная психотерапия.

На этапе раннего послеоперационного периода основной задачей является предотвращение развития комплекса неполноценности у пациента после травмирующей операции, а также создание положительного настроя. Ко всему прочему, существуют исследования,

показывающие, что психотерапия может смягчать отрицательное воздействие химиотерапии на состояние пациента, если требуется ее проведение [27]. На данном этапе наибольшей эффективностью обладают различные формы групповой терапии.

Период отдаленной реабилитации является наиболее длительным и трудоемким, так как зачастую шок от перенесенной операции в ранний послеоперационный период может перерасти в тяжелые психические расстройства, если оказываемое лечение на данном этапе было подобрано неудачно или не соответствовало потребностям пациента. Метод терапии в подобных случаях подбирается индивидуально и все лечение должно быть направлено на возвращение пациента к активной жизни после болезни.

Психотерапии обязательно следует уделять достаточное внимание и использовать на всех периодах лечения, так как уровень психической стабильности пациента, особенно на ранних этапах, определяет успех всех реабилитационных мер.

При проведении психотерапии в рамках комплексной реабилитации необходимо учитывать еще и такой важный фактор, как отношения больного с его семьей: члены семьи пациента должны быть проинформированы о прогнозах дальнейшего течения заболевания, об используемых методах реабилитации и психотерапии. В некоторых случаях членам семьи приходится разъяснять, что онкологические заболевания не имеют инфекционной природы и ими нельзя заразиться при бытовом или половом контакте; кроме того, необходимо убедить близких, что лечение возможно, а значит им необходимо оказывать поддержку больному. Это особенно важно, так как недостаточная поддержка окружающих является доказанным фактором риска развития осложнений и рецидивов, а значит, может привести к неблагоприятному исходу [28]. Кроме того, зачастую необходима не только просветительская работа с семьей, но и оказание непосредственной психотерапевтической помощи, так как семья пациента может быть подвержена психологическому стрессу и депрессии в той же или даже большей степени, что и сам пациент. Такая ситуация может привести к возникновению конфликта и семейного кризиса. Это приводит к созданию тяжелой для пациента атмосферы, при которой сохранение нормального функционирования становится крайне тяжелым и лишает его возможности поделиться своими переживаниями с близкими. Проблемы, возникающие в таких семьях, можно представить в виде трех групп:

- аффективные реакции лиц, ухаживающих за больным, характеризующиеся в основном в виде страха, чувства беспомощности и безысходности;
- изменение поведения, связанное со сменой ролей внутри семьи и с возможными финансовыми трудностями;
- проблемы, связанные с системой обслуживания, возникающие на почве конфликта интересов и потребностей пациента и его близких.

Для создания и поддержания комфортной обстановки в семье пациента необходимо провести беседу со всеми ее членами, в процессе которой следует мотивировать их на активное участие в процессе выздоровления больного, оказание ему моральной поддержки и создание атмосферы уюта. При этом у пациента не должно возникать чувство утраты инициативности и самостоятельности. Нужно объяснить близким, что внимание должно заостряться на улучшении самочувствия пациента, а не на болезни. Если до развития заболевания онкобольной выполнял определенную социальную роль в семье, то ни в коем случае нельзя принуждать его к смене этой роли.

Таким образом, неотъемлемыми врачебными навыками, необходимыми для проведения успешной реабилитации больного, которыми должен обладать врач любой специализации, являются умение наладить контакт как с самим пациентом, так и с его родственниками и способность подробно и, главное, доходчиво объяснить им особенности заболевания, тактику лечения и ухода.

### Заключение

Так как психологический фактор оказывает существенное влияние на течение онкологических заболеваний, в программу комплексного лечения пациентов необходимо включать психореабилитацию. В настоящее время ведется активная разработка новых, более действенных методик и программ реабилитации, новейшие приемы физиотерапии приходят на смену медикаментозного лечения психологических проблем. Однако даже с помощью простого психотерапевтического консультирования можно добиться положительных результатов. Психотерапия способствует сниже-

нию уровня стресса и тревоги пациента, что, в свою очередь, способствует нормализации работы иммунной системы и гормонального фона, а также помогает осознать человеку, что жизнь не заканчивается после установки страшного диагноза. Главная цель психотерапии – изменить отношение пациента к болезни, помочь ему адаптироваться к сложившейся ситуации и выразить поддержку в борьбе с трудностями, которые принесло заболевание. Крайне важно начинать курс как можно раньше, так как психотерапевтическая помощь значительно повышает вероятность положительного исхода.

Психотерапевтическими приемами общения с пациентами следует пользоваться врачам всех специальностей во время осуществления консультаций, однако им не всегда хватает времени или соответствующих навыков. Поэтому в подавляющем большинстве случаев необходимо прибегать к помощи узких специалистов. Наилучшим решением при этом будет обеспечение психологической поддержки и всех видов реабилитации на базе специализированных центров. Несомненными плюсами таких центров является сосредоточенность всех терапевтических средств в одном месте, что позволяет максимально обеспечить принцип преемственности, а также создает комфорт для пациентов. Кроме всего прочего, в реабилитационных центрах легче организовать специальные помещения для восстановительных методик, например, танцевальные залы, студии или соляные пещеры. Более того, обстановка, в которой у всех пациентов имеется схожая проблема и они объединены одной целью, способствует поднятию их морального духа и более тщательному выполнению врачебных предписаний, а значит, усиливает эффективность терапии.

### Литература:

- Martin E. P. Seligman. Helplessness: On Depression, Development, and Death. San Francisco: W. H. Freeman, 1975.
- Kissane D.W., Clarke D.M., Street A.F. Demoralization syndrome – a relevant psychiatric diagnosis for palliative care. *J. Palliat. Care.* 2001; 17: 12-21.
- Baltrusch H.J, Stangel W., Titze I. Stress, cancer and immunity. New developments in biopsychosocial and psychoneuroimmunologic research. *Acta Neurol.* 1991; 13: 315-327.
- Bartrop R.W., Luckhurst E., Lazarus L., Kiloh L.G., Penny R. Depressed lymphocyte function after bereavement. *Lancet.* 1977; 1(B016): 834-8366.
- Ротенберг В.С. Сновидения, гипноз и деятельность мозга. Центр гуманитарной литературы РОН, 2001. 254 с.
- Архипова И.В., Кокорина Н.П., Магарилл Ю.А. Психогенные факторы и рак молочной железы. В кн.: Актуальные проблемы рака молочной железы. Кемерово. 2003; 7: 7-8.
- Малкина-Пых И.Г. Психотерапия онкологических заболеваний. Московский психологический журнал. 2005; 12.
- Lee C.Y., Fang C.K., Yang Y.C. et al. Demoralization syndrome among cancer outpatients in Taiwan. *Support care cancer.* 2012; 20: 2259-2267.
- Strada E.A. Grief, demoralization, and depression- diagnostic challenges and treatment modalities. *Prim. Psychiatry.* 2009; 16: 49-55.
- David Spiegel. Minding the body: Psychotherapy and cancer survival. *British Journal of Health Psychology.* 2013; 19 (3) 1-21.
- Солопова А.Г., Табакман Ю.Ю., Идрисова Л.Э., Сдвижков А.М. Реабилитация онкогинекологических больных. Взгляд на проблему. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2015; 9 (4): 46-54.
- Николаева В.В. Влияние хронической болезни на психику. М. 1987. 168 с.
- Саймонтон К., Саймонтон С. Психотерапия рака. СПб. 2001; 288 с.
- Осипова А.А. Общая психокоррекция. М. 2001; 169-177 с.
- Егоров Б.Е. Рациональная психотерапия: теория и практика. Пособие для врачей. М. 2003; 57 с.
- Бухаров Я.М., Голубев М.В. Психотерапия в практике врача-непсихотерапевта. М. 2007; 56 с.
- Личко А.Е. Медико-психологическое обследование соматических больных. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1980; 8: 1195-1198.
- Щукина Е.Г. Бульгина Л.С. Особенности типов отношения к болезни у женщин со злокачественными новообразованиями органов репродуктивной системы. *Экология человека.* 2006; 9: 57-60.
- Levin T., Kissane W.D. Psychooncology – the state of its development in 2006. *The European Journal of Psychiatry.* 2006; 20 (3): 183-197.
- National institute for clinical excellence. Guidance on cancer services: improving supportive and palliative care for adults with cancer. London. 2004.
- Смулевич А.Б., Андриященко А.В., Бескова Д.А. Психические расстройства в онкологии (результаты мультицентровой программы «Синтез»). Психические расстройства в общей медицине. 2009; 1: 4-9.
- Fang F., Fall K., Mittleman M.A. et al. Suicide and cardi- ovascular death after a cancer diagnosis. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 1310-1318.
- Sheard T., Maguire P. The effect of psychological interventions on anxiety and depression in cancer patients: results of two meta-analyses. *Br J Cancer.* 1999; 80: 1770-1780.

24. Spiegel D., Bloom J.R., Kraemer H.C., Gotthel E. Effect of psychosocial treatment on survival of patients with metastatic breast cancer. *Lancet*. 1989; 2: 888-91.
25. Абабков В.А., Исурина Г.Л., Казаковцев Б.А., Кулаков С.А., Назыров Р.К., Подсадный С.А.

- и др. Психотерапия. Учебник для студентов медицинского вузов. СПб. 2000; 536 с.
26. Абрамова Г.С. Практическая психология. Учебник для студентов вузов. М. 2003. 496 с.
27. Мысливцева А.В., Заика В.Г. Влияние химиотерапии на эмоциональное

- состояние больных с онкологической патологией. *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. 2014; 3: 37-40.
28. House J.S., Landis K.R., Umberson D. Social relationships and health. *Science*. 1988; 241: 540-545.

## References:

- Martin E. P. Seligman. Helplessness: On Depression, Development, and Death. San Francisco: W. H. Freeman, 1975.
- Kissane D.W., Clarke D.M., Street A.F. Demoralization syndrome – a relevant psychiatric diagnosis for palliative care. *J. Palliat. Care*. 2001; 17: 12-21.
- Baltrusch H.J., Stangel W., Titze I. Stress, cancer and immunity. New developments in biopsychosocial and psychoneuroimmunologic research. *Acta Neurol*. 1991; 13: 315-327.
- Bartrop R.W., Luckhurst E., Lazarus L., Kiloh L.G., Penny R. Depressed lymphocyte function after bereavement. *Lancet*. 1977; 1(B016): 834-8366.
- Rotenberg V.S. Dreams, hypnosis and brain activity. Center of humanitarian literature RON [Snovideniya, gipnoz i deyatel'nost' mozga. Tsentr gumanitarnoi literatury RON (in Russian)]. 2001. 254 с.
- Arhipova I.V., Kokorina N.P., Magaril Yu.A. Psychogenic factors and breast cancer. In: Actual problems of breast cancer [Psikhogennyye faktory i rak molochnoi zhelezy. V kn.: Aktual'nye problemy raka molochnoi zhelezy (in Russian)]. Kemerovo. 2003; 7: 7-8.
- Malkina-Pykh I.G. *Moskovskii psikhologicheskii zhurnal*. 2005; 12.
- Lee C.Y., Fang C.K., Yang Y.C. et al. Demoralization syndrome among cancer outpatients in Taiwan. *Support care cancer*. 2012; 20: 2259-2267.
- Strada E.A. Grief, demoralization, and depression- diagnostic challenges and treatment modalities. *Prim. Psychiatry*. 2009; 16: 49-55.
- David Spiegel. Minding the body: Psychotherapy and cancer survival. *British Journal of Health Psychology*. 2013; 19 (3) 1-21.
- Solopova A.G., Tabakman Yu.Yu., Idrisova L.E., Sdvizhkov A.M. Reabilitatsiya onkoginekologicheskikh bol'nykh. Vzgl'yad na problemu. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2015; 9 (4): 46-54.
- Nikolaeva V.V. The effect of chronic illness on the psyche [Vliyaniye khronicheskoi bolezni na psikhiku (in Russian)]. M. 1987. 168 s.
- Saimontou K., Saimontou S. Psychotherapy cancer [Psikhoterapiya raka (in Russian)]. SPb. 2001; 288 s.
- Osipova A.A. General psycho-correction [Obshchaya psikhokorreksiya (in Russian)]. M. 2001; 169-177 s.
- Egorov B.E. Rational psychotherapy: theory and practice. Manual for doctors [Ratsional'naya psikhoterapiya: teoriya i praktika. Posobie dlya vrachei (in Russian)]. Moscow. 2003; 57 s.
- Bukharov Ya.M., Golubev M.V. Psychotherapy in medical practice-neprihotliiva [Psikhoterapiya v praktike vracha-nepsikhoterapevta (in Russian)]. M. 2007; 56 s.
- Lichko A.E. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 1980; 8: 1195-1198.
- Shchukina E.G. Bulygina L.S. *Ekologiya cheloveka*. 2006; 9: 57-60.
- Levin T., Kissane W.D. Psychooncology – the state of its development in 2006. *The European Journal of Psychiatry*. 2006; 20 (3): 183-197.
- National institute for clinical excellence. Guidance on cancer services: improving supportive and palliative care for adults with cancer. London. 2004.
- Smulevich A.B., Andryushchenko A.B., Beskova D.A. *Psikhicheskie rasstroystva v obshchei meditsine*. 2009; 1: 4-9.
- Fang F., Fall K., Mittleman M.A. et al. Suicide and cardi- ovascular death after a cancer diagnosis. *N. Engl. J. Med*. 2012; 366: 1310-1318.
- Sheard T., Maguire P. The effect of psychological interventions on anxiety and depression in cancer patients: results of two meta-analyses. *Br J Cancer*. 1999; 80: 1770-1780.
- Spiegel D., Bloom J.R., Kraemer H.C., Gotthel E. Effect of psychosocial treatment on survival of patients with metastatic breast cancer. *Lancet*. 1989; 2: 888-91.
- Ababkov V.A., Isurina G.L., Kazakovtsev B.A., Kulakov S.A., Nazzyrov R.K., Podsadnyi S.A. et al. Psychotherapy. A textbook for medical students [Psikhoterapiya. Uchebnik dlya studentov meditsinskiiy vuzov (in Russian)]. SPb. 2000; 536 s.
- Abramova G.S. Practical psychology. Textbook for University students [Prakticheskaya psikhologiya. Uchebnik dlya studentov vuzov (in Russian)]. Moscow. 2003. 496 s.
- Myслиvtseva A.V., Zaika V.G. *Zhurnal fundamental'noi meditsiny i biologii*. 2014; 3: 37-40.
- House J.S., Landis K.R., Umberson D. Social relationships and health. *Science*. 1988; 241: 540-545.

## Сведения об авторах:

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

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

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

Чуканова Екатерина Михайловна – студентка 4 курса Дирекции образовательных программ по специальности «Лечебное дело» направленности «Персонализированная медицина» Первого МГМУ имени И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 1, Москва, Россия, 109004. E-mail: [spiral.static@yandex.ru](mailto:spiral.static@yandex.ru).

## About the authors:

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

Idrisova Larisa Emievna – PhD, researcher at the Department of the Ob/Gyn Department of The I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Address: ul. Zemlyanoi Val, 62-1, Moscow, Russia, 109004. Tel.: +7(495)7885840. E-mail: [gemostasis@mail.ru](mailto:gemostasis@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, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moskva, Russia, 119048. Tel.: +7(495)7885840. E-mail: [gemostasis@mail.ru](mailto:gemostasis@mail.ru).

Chukanova Ekaterina Michailovna – 4th year student of Directorate of educational programs in general medicine, Personalized Medicine course, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Address: ul. Trubetskaya, 8-1, Moscow, Russia, 119991. E-mail: [spiral.static@yandex.ru](mailto:spiral.static@yandex.ru).

# BREAST CANCER AND PREGNANCY

Dadak Ch.<sup>1</sup>, Makatsariya A.D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Medical University of Vienna, Austria*

<sup>2</sup> *I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow*

## Summary

25 evidenced based clinical practice guidelines for fertility preservation in cancer patients exist. Breast Cancer in Pregnancy is a rare problem but the incidence is growing, because pregnancy will be delayed in elder age groups. Diagnosis of Breast Cancer is often delayed. If there is a mass, you have to do at first an ultrasound and than mammography if it is necessary. A tumor should be biopsied. Each kind of surgery is possible. Sentinel lymphnode dissection is controversial discussed. It is because of the blue dye, because this substance is not allowed during pregnancy. Technetium is allowed, but will be not accepted by the mother, because of fear of radiance. Radiation and hormonal treatment should be postponed after pregnancy. Chemotherapy can be done after 16 week of gestation. Delivery should not be in the first 3 weeks after chemotherapy, because the nadir of white blood cells should not be at the time of delivery to avoid infection. The fetal outcome is quite normal except weight, because of preterm delivery and growth retardation. Termination of pregnancy will not optimize the cancer prognosis. Pregnancy after breast cancer treatment is possible, perhaps with better prognosis, but that can be due to the healthy mother effect. Because the most recurrence are in the first two years, women should wait 2 years and cryopreservation of ovarian tissue, eggs or embryos before chemotherapy should be done.

## Key words

*Breast Cancer, pregnancy, tumor, chemotherapy, cryopreservation.*

**Received:** 20.01.2017; **in the revised form:** 27.02.2017; **accepted:** 28.03.2017.

## 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.

Authors contributed equally to this article.

## For citation

Dadak Ch., Makatsariya A.D. Breast cancer and pregnancy. Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction. 2017; 11 (1): 74-80 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.1.074-080.

## Corresponding author

Address: AKH, Währinger Gürtel 18-20/8C 1090 Vienna, Austria.  
E-mail: christian.dadak@meduniwien.ac.at (Dadak Ch.).

## РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Дадак К.<sup>1</sup>, Макацария А.Д.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Университетская клиника акушерства и гинекологии, Вена, Австрия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

### Резюме

На сегодня имеются 25 подтвержденных клинической практикой рекомендаций по сохранению фертильности у больных раком. Рак молочной железы при беременности встречается нечасто, но с недавнего времени количество случаев возрастает, поскольку беременность все чаще наблюдается и в старших возрастных группах. Во многих случаях диагноз рака молочной железы запаздывает. Если пальпируется масса в молочной железе, женщина должна сначала сделать УЗИ и уже затем – маммографию, если это необходимо. При подозрении на опухоль – биопсия обязательна. Хирургические способы лечения весьма разнообразны. Возможность иссечения сторожевых лимфатических узлов неопределенна, поскольку используемый при этом синий краситель противопоказан беременным. Технеций разрешен к применению, однако будущие мамы не готовы пользоваться этим радиоактивным изотопом. Радиационное и гормональное лечение следует отложить до окончания беременности. Химиотерапию можно проводить после 16 недель гестации. Сроки лечения следует рассчитать так, чтобы роды не случились в течение первые 3 недели после химиотерапии. Причина в том, что вызванная химиотерапией лейкопения не должна совпадать со сроком родов, во избежание инфекций. Разрешение от беременности проходит нормально; вес новорожденного обычно снижен из-за преждевременных родов и задержки роста плода. Досрочное прекращение беременности не приводит к улучшению прогноза рака. Беременность после лечения рака молочной железы возможна, причем с лучшим исходом, но это может быть проявлением «эффекта здоровой матери». Поскольку большинство рецидивов рака приходится на первые два года после лечения, женщинам не рекомендуется беременеть в течение этих двух лет. До начала химиотерапии рекомендуется провести криоконсервацию ткани яичников, яйцеклеток или эмбрионов.

### Ключевые слова

Рак молочной железы, беременность, опухоль, химиотерапия, криоконсервация.

Статья поступила: 20.01.2017 г.; в доработанном виде: 27.02.2017 г.; принята к печати: 28.03.2017 г.

### Конфликт интересов

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

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

### Для цитирования

Дадак К., Макацария А.Д. Рак молочной железы и беременность. Акушерство, гинекология и репродукция. 2017; 11 (1): 74-80. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.1.074-080.

## Introduction

Breast Cancer during pregnancy is also called gestational breast cancer or Pregnancy Associated Breast Cancer (PABC) and is defined as cancer during the whole pregnancy and the first year after. An other definition is gestational breast cancer during breast feeding too, equal the time duration of lactation.

Cancer is not only a physical problem, it includes psychological, economical and sociologic problems and it concerns not only the patients, it affects the whole family

and also the doctors. Cancer during pregnancy is a rare event, but provides positions with special challenges. We have three problem-situations with cancer and pregnancy:

- Cancer during pregnancy;
- Pregnancy during cancer therapy;
- Pregnancy after cancer.

During pregnancy we have the fetus as a person which is affected by the cancer itself and by the therapy too. Therefore we have a conflict of interests between the disease of the mother and the well being of the fetus.

## Breast Cancer during Pregnancy

The incidence of breast cancer during pregnancy is with 1 to 3000 pregnant women low, but considering the female world's population, it must be an high amount of affected women. Because of delaying child birth in older age groups in the last 40 years in the first world [1], the number of breast cancers during pregnancy is increasing. The mean maternal age is 33 years [2]. Most of them are diagnosed not during pregnancy but during the first post partum year.

The German Society of Senology and the University of Texas MD Anderson Center register all breast cancers during pregnancy [3], which are reported to them.

### Diagnosis

The first step of diagnoses in pregnancy is often a palpable mass in the breast. If a breast mass is still palpable after 4 weeks, it should be clarified. But keep in mind that a delay of one month can increase the risk at lymphnode involvement for 1-2% [4]. The patient herself, or more often a nurse/ midwife/ doctor finds it. The first step should be an ultrasound because that can be done at every time during pregnancy and lactation. Ultrasound is very accurate [5]. If the ultrasound is suspicious, a mammography should be done. The sensitivity of mammography is between 78-87% [6].

In pregnancy a mammography can be done if the abdomen is protected by a lead apron. The dosage to the fetus is 0,004 Gy. The mammography during pregnancy and lactation is not so sensitive than without pregnancy because of the higher density of the breasts. The reduced sensitivity is due to increased water content, higher density and losscontrasting fat.

During pregnancy, after week 18th, the use of magnetic resonance imaging (MRI) is safe too. The MRI has the advantage that you can identify multifocal and multilocular breast cancer additionally.

Every suspicious mass should be biopsied. Core needle biopsy should be performed with 7-18 gauge needle. Using a fine needle biopsies you obtain a better differentiation between in situ carcinoma and invasive carcinoma and you can determine the kind of pathology of the tumor, the grading and the receptor status.

Most of the tumors are diagnosed in the first or second trimester. In Austria it is diagnosed early, because breast examination is a standard procedure at the first visit in pregnancy (till week 16th, normally between 6 and 8 week of gestation they come for a first check) according to the rules of the so called mother-child-passport.

In the literature [7] a phenom for identifying breast cancer is described which is called the milk-rejection sign of breast cancer, if a newborn refuse one breast, you should do a mammography of this breast.

### Pathology

Histopathologic features are similarly found in young non pregnant women [6]. The dominant histology is invasive ductal carcinoma (>80%). The majority is high grad,

(40-95%). Lymphovascular invasion is common (60%) and the hormone receptor status differs in the literature from 30-70% [6,8].

### Staging in Pregnancy

Everyone with breast cancer should be evaluated for distant metastasis. Pulmonary X-Ray is possible when the abdomen is covered. Ultrasound of the liver is also possible during pregnancy. CT of thorax and abdomen should not be done because of too high radiation exposure. Bone scan is not possible during pregnancy. MRI without contrast should be used for bone metastases or brain metastases [9,10].

### Clinic

The standard procedures for monitoring the pregnancy and for cancer treatment should be done. The monitoring of pregnancy should be focused on fetal growth retardation by chemotherapy and red and white blood count, because of cytotoxicity of chemotherapy. Erythropoetin and GCSF can be used in pregnancy. Antiemetic drugs, like andrasetron or lorazepam are allowed. Before and after each chemotherapy cycle an ultrasound has to be done.

Termination of pregnancy does not improve the maternal outcome and is a social and ethical problem [11]. But the possible complications have to be discussed with the parents, at least with the mother. There is a discussion that patients with poor prognosis trend more to termination than women with good prognosis.

### Surgical Treatment

Surgery is safe at any stage of pregnancy. But before the 12th week the complication of abortion must be considered, not only depending to operation. Every kind of breast surgery, e. g. breast conserving surgery, is possible during the whole pregnancy. Breast conserving surgery can be done in the same manner as in non pregnant patients. But what is important: be sure that you have removed all with free margins of at least 2 mm. Our opinion is to have a free margin of 3-5 mm for good local control in pregnancy, because radiation has to be postponed. Mastectomy has to be done, if there is more than one tumor in the breast, or the tumor size is unfavorable to breast size, or if there is a large DCIS (ductal carcinoma in situ).

Left lateral position is necessary to avoid Vena Cava Syndrome especially after the 20th week of gestation, during the whole time of anaesthesia. Keep in mind that thromboprophylaxis with low molecular weight heparin has to be given for longer time. In every case, especially of total mastectomy you should avoid severe bleeding, which can result in hypotension and hypoxia for the fetus. You should avoid to give blood transfusions, to protect the immune system. The drains have to stay 1 or 2 days longer as usual.

The role of the sentinel node biopsy in early stage breast cancer in pregnancy has not been evaluated sufficiently. There is also the possibility that the lymphatic

passway has maybe changed in the pregnant breast. Lymphozurin used for identification of the sentinel lymph node is a category C drug and should not be used in pregnancy [9]. Recent studies show, that radiocolloid agents such as technecium-99m, has low radioactivity and should not be considered as a contraindication, but it should be only used in scientific randomized studies. Therefore a total lymph node dissection is favourable.

Complication of surgery in pregnancy are the same as in non pregnant women: Seroma / Haematoma, occure in 76%. Therefore you should remove the drains not too early. Wound infections should be avoided by use of antibiotics prophylactive. Swelling and lymphedema, with sometimes severe pains are reported in the literature between 12-56% [12].

Reconstruction Surgery of the breast should be done later after pregnancy as well as the complete cancer therapy, because that needs long time and a big blood loss is common.

In case of large tumors or infiltrating skin or chest wall neoadjuvant chemotherapy has to be discussed and to be assumed, that it has good results like in non pregnant women.

### Chemotherapy

Systemic chemotherapy may be necessary for the treatment as in non pregnant women. The benefits for the mother must be compared with the potential longterm harm to the fetus from inutero exposal to chemotherapy agents. Dosage of chemotherapy has to be modified during pregnancy because of weight gain of the mother [13]. Delay in chemotherapy leads to an increase of metastatic disease of 5 to 10%.

In pregnancy there is an increase in blood volume, renal clearance and decrease of albumin leads to an increase of unbound active drug concentration, and therefore you have to be in consideration that pregnancy influences drug pharmacokinetics [14].

A study of chemotherapy with doxorubicin, cyclophosphamide (AC) or in combination of fluorouracil (FAC) showed no stillbirth, miscarriage or perinatal death [10]. The use of taxanes seems to be safe by limited data [15].

The overall risk for congenital malformation is reported with 2-3%. The incidence of major congenital malformations after using cytotoxic drugs is also about 3%, but in the first trimester it ranges from 10-20%. The risk of malformation decreases in the second and third trimester to 1-4% [16].

Side effects of chemotherapy on mother side are: hair loss, nausea, vomiting, neurotoxicity, cognitive impairment, chronic fatigue, neutropenia, anemia, mucositis, cardiotoxicity, diarrhea, obstipation.

### Targeted Therapy

Tumorthrapy has changed from empires to molecular targeted therapy. The molecular targets are on the surface of cells, intracellular or in the matrix, e.g. against the angiogenese.

Today very convenient is the use of trastuzumab against HER 2. The problem is that we don't have much information about the use in pregnancy. In animals there was no adverse effect to the fetus. In humans we could see fetal growth retardation and fetal kidney insufficiency [17]. So it is better to avoid a Her 2 therapy. (Outside pregnancy, women should use contraceptive methods for at least 7 month after trastuzumab therapy). Breast feeding is not allowed with trastuzumab, because it is unclear whether is it secreted in the milk.

### Hormonal Treatment

Hormonal treatment is contraindicated during pregnancy, but can be given after birth, in case of the hormone receptorstatus is positive. Tamoxifen in pregnancy leads to vaginal bleeding, miscarriage, congenital malformations like Goldenhar's Syndrome and fetal death [18,19].

Tamoxifen is not allowed during breast feeding too.

Aromatase inhibitors are not used in general in premenopausale women.

### Radiation Therapy

Radiation therapy is not possible during pregnancy and should be delayed, because of the risk of radiation to the fetus even if the abdomen is shielded. The dosage to the fetus would be 0,04-0,2 GY and that is to high. The exposure to radiation of the left breast of the mother is dangerous for the heart too, because of physiologic changes in the structure of the heart during pregnancy. You have time enough to postpone, because in non pregnant women you radiate after chemotherapy too (at least after 6 month of initiation of therapy). The most frequent complication of radiotherapy is burning of the skin of the breast and arm edema with severe pains, if you radiate the axilla.

### Monitoring of Pregnancy

Mother and fetus can be monitored with prenatal standard care but it should be done in a centre for high risk pregnancies. Cardiotocography can be used during surgery to avoid fetal hypoxa and can be useful for documentation. Before starting chemotherapy ultrasound of the fetus must be performed, looking for growth retardation and malformation.

Evaluation of fetal growth should be performed before and after every cycle of chemotherapy. Cardiotokogram and Doppler ultrasound, if available has to be done after 25th week of gestation (or the week of gestation, when surviving of the child can be assumed).

A normal blood count is extremely important. If there is any problem with red or white blood count you can give erythropoetin or GCSF (filgastrim or lenograstim respectively).

In case of abnormal findings more stringent monitoring of the fetus or even preterm delivery might be necessary. But keep in mind that you need 3 weeks after the last chemotherapy before delivery to avoid the nadir of white blood cells.

Pregnancy-related complications such as preeclampsia, gestational diabetes mellitus and preterm labour should be treated based on standard recommendations in nonpregnant women.

### Timing of Delivery

Labour can be induced or caesarean section performed when the maturation of the fetus is sufficient. If it is necessary and fetal lung maturity is essential, you can apply corticoids for fetal lung maturation up to 37th week of gestation. Timing of delivery can be optimized in relation to the treatment of breast cancer. If chemotherapy is planned to continue after delivery, vaginal delivery may be less likely because it delays the initiation of chemotherapy. Patient's personal preferences and previous obstetric history should be considered. Delivery should occur approx 3 weeks after the last dose of antracycline-based chemotherapy (no CHT after 35 week, because of the risk of spontaneous delivery in the neutropenic period with the danger of anaemia or infection).

If further systemic therapy is needed after delivery, breast feeding may be contraindicated depending on drug toxicities.

Very interesting is the recent study of Ardalan et al. (2016) reporting a decreased incidence of breast cancer in a 5 year period after delivery in a group delivered beyond 40 week of gestation in comparison to a group, who delivered between 37 and 40 weeks (OR:0,33). The explanation is that mammary cells have more time to obtain complete differentiation and maturation.

### Fetal Outcome

At first there are no reports about metastases of breast cancer in the fetus or newborn, but Pavlidis N. et al. (2008) described 14 cases of breast cancer metastases in the placenta.

The long term implications for the child can show that there is low adverse impact on development of the children exposed to antracycline based chemotherapy in utero [9,13].

In an observational study [22] 447 patients with gestational breast cancer were registered, birth weight was affected by chemotherapy after adjustment for gestational age ( $p=0,018$ ). 10% of the infants had side-effects, malformation or newborn complications. That was more frequent in 16% of newborn before 37 week in opposite to 5%, delivered later ( $p=0,0002$ ).

In a Belgian study [23] the outcome of 129 children of mothers with cancer, diagnosed during pregnancy, was analysed. 96 of them were exposed to chemotherapy. The only difference to a matched control group, was the incidence of 62% of premature birth. There was no significant difference in weight, cognitive, cardiac or general development of children in early childhood born to mother with cancer in comparison to mother without cancer. A comment was written to this study by Vandenbroucke T. (2016) about some basic methodologic flaws.

A large study with median follow-up of 18.7 years of 84 children reported that there is no evidence of physical congenital abnormalities or any neurologic or psychological abnormalities. Children demonstrating normal learning and educational behaviour [25].

### Prognosis of Cancer

In the literature the results differ extremely. Amant F. et al. (2013) and Litton J.K. et al. (2013) did not register a negative survival rate or progression. No significant differences were reported in progression (HR 1,30) or overall survival (HR1,19) in comparison to non pregnant women with breast cancer diagnosed during pregnancy [26,27].

A meta-analysis of 30 studies with 3,628 cases had a significant higher death rate HR 1,44 and more worse events in the group of cancer diagnosed postpartum (HR 1,84) than diagnosed during pregnancy [28].

Loibl S. et al. (2015) registered the disease free survival after starting chemotherapy during pregnancy was 70,6 month and 94,4 month in the group starting chemotherapy after pregnancy. That did not differ significantly. The reason could be that the patients with better prognosis got the chemotherapy later. This study was not a scientific paper; it was only an observational study [29].

### Follow Up

Patients with gestational breast cancer should have the same follow up as non pregnant women. Half year after the end of therapy there should be done a mammography, and than each year. Local control by a doctor should be done all 3 month. More important than regular ultrasound of liver or X-Ray of the lungs or tumor markers is the dialog with the patient about problems of health, sexual life or psychologic problems.

### Pregnancy during Breast Cancer Therapy

It is rather unlikely that women get pregnant during therapy, especially during chemotherapy. To avoid getting pregnant you should recommend contraception during therapy without hormones.

The best would be an intrauterine device with copper, silver or gold.

Using a condom is also possible, but it is not so safe like the intra uterine device.

Especially in the first trimester chemotherapy can damage the embryo.

### Pregnancy after Breast Cancer

One important feeling for cancer survivors is to be healthy enough for getting pregnant [30]. Pregnancy after breast cancer is rare, but if people want a child (about 2%) the women cannot be stopped.

Three main problems have to be addressed:

1. Is there a higher risk for a recurrence?
2. Is there a higher risk for the fetus because of cytotoxicity of the chemotherapy?
3. Regarding sterility and fertility.

According to a study of Azim H.A. et al. (2011) pregnancy after breast cancer has a decreased risk for mortality RR 0,59. That can be based on the “healthy mother effect”, meaning that only healthy, free of recurrence women get pregnant [31].

About 50% of patients get amenorrhic after chemotherapy [32]. Ovarian function after chemotherapy is depending on age and ovarian function at the starting time of chemotherapy [33].

Amenorrhoea will be in 21-71% in women younger than 40 years and 40-100% in patients older than 40 years. Chemotherapy with anthracycline results in less amenorrhoea [34].

Fertility preserving options depend on age, partnership and physical status of the women and the time between diagnosis and starting of treatment, because it needs time especially for embryo freezing but it has the best results.

On the other side there is the possibility of freezing ovarian tissue, if there is no time or no partner at the moment. But it is now to early to speak about good results

with this method. Reproductive function can be preserved, but no guarantee can be given [35].

If infertility remains it can lead to severe stress [36]. Therefore the topic of fertility has to be addressed by the doctors before starting cancer treatment.

Regulating Fertility: if you have done cryopreservation of ovarian tissue, freezing ovaries or embryos, there should be artificial reproduction not before 2 years after end of therapy. Font-Gonzales et al. (2016) found [37], if cryopreservation is not done, there will be a discussion between the oncologist and gynaecologist about hormonal stimulation for artificial reproduction. Only 34% of patients with breast cancer in the past, report about a dialog with their doctors before starting therapy about fertility [38,39].

To test the ovarian reserve, the AMH (anti-Müllerian hormone) testing can give a good overview about fertility.

A social problem is who takes care of the newborn during further therapies [40]. Women with less 2 years between delivery and breast cancer had significantly increased risk for poorer survival rate than women with interval of more than 5 years [35].

## References:

- Ventura S.J. First birth to older mother 1970-86. *Am J Public Health*. 1989; 79 (12): 1675-1677.
- Woo J.C., Yu T., Huvud T.C. Breast Cancer in Pregnancy: a literature review. *Breast J*. 2016; 22 (6): 657-661. *Arch surg*. 2003; 138-91.
- Loibl S., Minkwitz G., Groyn K. et al. Breast Carcinoma during pregnancy. *Cancer*. 2006; 106 (2): 237-246.
- Nettleton J., Long J., Kuban D. et al. Breast Cancer during pregnancy: quantifying the risk of treatment delay. *Obstet Gynecol*. 1996; 87: 414-5.
- Navrozoglou I., Vrekoussis T., Kontostolis E. et al. Breast cancer during pregnancy : a mini-review. *Eur J Surg Oncol*. 2008; 34: 837-43.
- Ishida T., Yokoe T., Kasumi F. et al. Clinicopathologic characteristics and prognosis of breast cancer patients associated with pregnancy and lactation: analysis of case-control study in Japan. *Jpn J Cancer Res*. 1992; 83: 1143-49.
- Goldsmith H.S. Milk-rejection sign of breast cancer. *Am J Surg*. 1974; 27: 280.
- Middleton L.P., Anim M., Gwyn K., Theriault R., Satim A. Breast Carcinoma in pregnant women. *Cancer*. 2003; 98 (859) 1055-1060.
- Amant F., Deckers S., Van Calsteren K. et al. Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. *Eur J Cancer*. 2010; 46: 3158-3168.
- Hahn K.M., Johnson P.H., Gordon N. et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer*. 2006; 107: 1219 -1226.
- Cardonick E., Dougherty R., Grana G., Gilmadyar D., Ghaffar S., Usmani A. Breast Cancer during pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Cancer J*. 2010; 16: 76-82.
- Dominici L.S., Kuerer H.M., Babiera G. et al. Wound complications from surgery in pregnancy-associated breast cancer (PABC). *Breast Dis*. 2010; 31: 1-5.
- Stensheim H., Moller B. van Dijk T., Fossa S.D. Cause-specific survival for women diagnosed with Cancer during pregnancy or lactation: a registry- based cohort study. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 45-51.
- Cardonick E., Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol*. 2004; 5: 283.
- Mir O., Berveiller P., Goffinet F. et al. Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review. *Ann Oncol*. 2010; 21: 425-26.
- Williams S.F., Schilsky R.L. Antineoplastic drugs administered during pregnancy. *Semin Oncol*. 2000; 27: 618-622.
- Azim H.A. Jr., Azim H., Peccatori F.A. Treatment of cancer during pregnancy with monoclonal antibodies: a real challenge. *Expert Rev. Clin Immunol*. 2010; 6: 821-26.
- Cullins S.L., Pridjian G., Sutherland C.M. Goldenhar's syndrome associated with tamoxifen given to the mother during gestation. *JAMA*. 1994; 271: 1905.
- Isaacs R.J., Hunter W., Clark K. Tamoxifen as systemic treatment of advanced breast cancer during pregnancy-case report and literature review. *Gynecol Oncol*. 2001; 80: 405-408.
- Ardalan A., Bungum T. Gestational age and the risk of maternal breast cancer: A population based Case Control Study. *Breast J*. 2016; 22 (6) 657-661.
- Pavlidis N., Pentheroudakis G. Metastatic involvement of placenta and foetus in pregnant women with cancer. *Recent Results Cancer Res*. 2008; 178: 183-94.
- Loibl S., Han S.N., von Minckwitz G., Bontenbal M., Ring A., Giermek J., Fehm T., Van Calsteren S.C., Schlehe B., Gziri M.M., Westenend P.J., Müller V., Heyns L., Rack B., Van Calster B., Harbeck N., Lenhard M., Halaska M.J., Kaufmann M., Nekljudova V., Amant F. Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study. *Lancet Oncol*. 2012 ; 13 (9): 887-896.
- Amant F., Vandenbroucke T., Verheeecke M. et al. Pediatric Outcome after Maternal Cancer Diagnosed during Pregnancy. *N Engl J Med*. 2015; 373: 1824.
- Vandenbroucke T., Van Calsteren K., Amant F. Pediatric outcome after Maternal Cancer Diagnosed during Pregnancy. *N Engl J Med*. 2016; 374 (7) 693.
- Aviles A., Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma*. 2001; 2: 173-77.
- Amant F., von Minckwitz G., Han S.N. et al. Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: results from an international collaborative study. *J Clin Oncol*. 2013; 31: 2532.
- Litton J.K., Warneke C.L., Hahn K.M. et al. Case control study of women treated with chemotherapy for breast cancer during pregnancy as compared with nonpregnant patients with breast cancer. *Oncologist*. 2013; 18: 369.
- Azim H.A. jr., Santorz L., Russell-Edu W., Pentheroudakis G., Pavlidis N., Peccatori F.A. Prognosis of PABC: A meta-analysis of 30 studies. *Cancer treatment Reviews*. 2012; 38 (7): 834-842.
- Loibl S., Han S.N. von Minckwitz et al. Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study. *Jama Oncol*. 2015; 1 (8) 1145-1153.
- Cardonick E.H. Overview of infertility and pregnancy outcome in cancer survivors up to date 2014.

31. Azim H.A. Jr., Santoro L., Pavlidis N. et al. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. *Eur J Cancer*. 2011; 47: 74.
32. Loibl S., Kohl J., Kaufmann M. Reproduction after breast Cancer. *Zentralblatt Gynecol*. 2005; 127 (3): 120-124.
33. Lee S.J., Schover L.R., Partridge A.H. et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 2917.
34. Gadducci A., Cosio S., Genazzani A.R. Ovarian function and childbearing issues in breast cancer survivors. *Gynecol Endocrinol*. 2007; 23 (11): 625-631.
35. Tulandi T., Huang J.Y., Tan S.L. Preservation of female Fertility: An Essential Progress. *Obstet Gynecol*. 2008; 5: 1160-1172.
36. D'Agostino N.M., Edelstein K. Psychosocial challenges and resource need of young adult cancer survivors: implications for program development. *J Psychosoc Oncol*. 2013; 31: 585.
37. Font-Gonzales A., Mulder R.L., Loeffen E.A. et al. Fertility preservation in children, adolescents and Young Adults with cancer: Reality of clinical practice guidelines and variations in recommendations. *Cancer*. 2016; 122: 2216-2223.
38. Ruddy K.J., Gelber S.I., Tamimi R.M. et al. Prospective study of fertility concerns and preservation strategies in young women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2014; 32: 1151.
39. Morrow P.K., Broxson A.C., Munsell M.F. et al. Effect of age and race on quality of life in young breast cancer survivors. *Clin Breast Cancer*. 2014; 14: e21.
40. Barthelmes L., Davidson L.A., Gaffney C., Gateley C.A. Pregnancy and Breast cancer. *BMJ*. 2005; 330: 1375-1378.

**About the authors:**

Christian Dadak – MD, Professor, University Clinic of obstetrics and gynecology, Center for teaching International postgraduate training in women's health. Address: AKH, Währinger Gürtel 18-20/8C 1090 Vienna, Austria. Tel.: +43140400/29100; fax: +4314040027750. E-mail: christian.dadak@meduniwien.ac.at.

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, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moskva, Russia, 119048. Tel.: +7(495)7885840. E-mail: gemostasis@mail.ru.

**Сведения об авторах:**

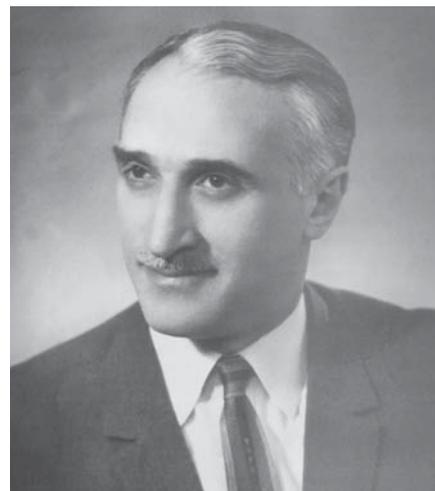
Дадак Кристиан – профессор Университетской клиники акушерства и гинекологии Вены. Руководитель международного центра последипломного образования по проблемам женского здоровья. Тел.: +43140400/29100; факс: +4314040027750. E-mail: christian.dadak@meduniwien.ac.at.

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.

# КОНСТАНТИН ЧАЧАВА

Капанадзе Д.Л.

Центр патологии беременности и гемостаза, Грузия, Тбилиси



## Резюме

В статье рассматривается врачебная и научная деятельность выдающего грузинского акушера-гинеколога Константина Чачавы и исторический очерк открытия «Закавказского повивального института».

## Ключевые слова

История акушерства и гинекологии, Константин Чачава, электрофизиологические направления в акушерстве, вакуум-экстрактор плода.

Статья поступила: 19.01.2017 г.; принята к печати: 13.03.2017 г.

## Конфликт интересов

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

## Для цитирования

Капанадзе Д.Л. Константин Чачава. Акушерство, гинекология и репродукция. 2017; 11 (1): 81-82. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.1.081-082.

## KONSTANTIN CHACHAVA

Kapanadze D.L.

Center of pathology of pregnancy and hemostasis, Georgia, Tbilisi

## Summary

The article describes the medical and scientific contribution of the outstanding Georgian obstetrician and gynecologist Konstantin Chachava as well as a historical sketch on the "Transcaucasian midwifery institute".

## Key words

History of obstetrics and gynecology, Constantin Chachava, electrophysiological aspects of obstetrics, vacuum extraction of fetus.

Received: 19.01.2016; accepted: 13.03.2017.

## Conflict of interests

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

## For citation

Kapanadze D.L. Constantin Chachava. Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya / Obstetrics, gynecology and reproduction. 2017; 11 (1): 81-82 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.1.081-082.

## Corresponding author

Address: Center of pathology of pregnancy and hemostasis, Georgia, Tbilisi.  
E-mail: daka.kapanadze@yandex.ru (Kapanadze D.L.).

**В**ыдающийся грузинский ученый, лауреат Государственной премии СССР, заслуженный деятель науки Грузии, академик АМН СССР, профессор Константин Владимирович Чачава родился 21 мая 1919 г. в Тбилиси. В 1936 г. К.В. Чачава окончил среднюю школу, в 1941 г. – лечебный факультет 1 Московского ордена Ленина медицинского института им. Сеченова. В 1949 г. он защитил кандидатскую диссертацию по теме: «Ранняя диагностика рака шейки матки с помощью определения окислительно-восстановительного потенциала», а в 1959 г. – докторскую диссертацию на тему: «К вопросу о замене акушерских щипцов вакуум-экстрактором». Диссертация и затем монография «Вакуум-экстрактор в акушерстве» легли в основу внедрения этого метода в родовспомогательных учреждениях бывшего СССР и зарубежных стран. Метод вакуум-экстракции плода во все учебники и в Большую медицинскую энциклопедию вошел как новый раздел. С 1959 по 1965 г. К.В. Чачава был главным акушером-гинекологом Минздрава Грузинской ССР. В 1960 г. он был избран заведующим кафедрой акушерства и гинекологии Тбилисского института усовершенствования врачей.

К.В. Чачава был основоположником электрофизиологического направления в акушерстве. Разработанный им и сотрудниками метод прямой электрокардиографии плода в родах широко применяется в ведущих клиниках бывшего СССР и за рубежом. К.В. Чачава впервые осуществлено получение информации о мозговом кровообращении плода в родах; монография «Реоэнцефалография плода и новорожденного» вызвала большой интерес ученых, книга переведена на немецкий язык и издана в ГДР. К.В. Чачава и его ученики внесли существенный вклад в дело изучения метаболизма головного мозга плода; они впервые разработали варианты нормы и патологии ЭЭГ плода, предложили ряд тестов функциональной нагрузки для своевременного выявления патологических состояний плода. К.В. Чачава и его ученики впервые предложили метод кранио-церебральной гипотермии плода при осложненных родах, получивший всеобщее признание специалистов. В 1968 г. за разработку и внедрение новых методов диагностики и лечения в перинатальной медицине К.В. Чачава была присуждена Государственная премия СССР.

Под руководством К.В. Чачава впервые в акушерско-гинекологической практике была создана фармакологическая группа при НИИ акушерства и гинекологии МЗ Грузии, разработавшая ряд новых лекарственных препаратов, допущенных к серийному выпуску фармацевтическим производством страны. Особо следует

отметить, что НИИ перинатальной медицины впервые в Союзе был создан в Тбилиси и утвержден Головным институтом по Союзу по проблеме применения физических и электрофизиологических методов диагностики функционального состояния и лечения плода, что было обусловлено высоким уровнем выполненных К.В. Чачава и его учениками научных работ.

К.В. Чачава – автор более 166 научных трудов и четырех фундаментальных монографий; под его руководством выполнены 14 докторских и 30 кандидатских диссертаций. Он вел активную организационно-общественную работу – являлся консультантом Минздрава СССР, председателем Правления научного общества акушеров-гинекологов Грузии, членом Правления Всесоюзного общества акушеров-гинекологов, редактором Большой медицинской энциклопедии, членом медицинской секции Комитета по присуждению Ленинских и Государственных премий, членом редколлегии журнала «Сабчота медицина» и редакционного совета журнала «Акушерство и гинекология». В 1966 г. К.В. Чачава был избран членом корреспондентом, а в 1974 г. – действительным членом АМН СССР. Выражением признания научных заслуг К.В. Чачава явилось его избрание членом Всеевропейской ассоциации перинатологов в 1972 г., почетным членом Чехословацкого научного общества акушеров-гинекологов им. Пуркинне в 1977 г., медицинского научного общества врачей Венгрии в 1978 г. и Румынии в 1978 г. В 1966–1967 гг. К.В. Чачава избирался депутатом городского и районного Советов трудящихся; являлся членом Центрального комитета профсоюзов медработников СССР от Грузии. За плодотворную научную, педагогическую, врачебную и общественную деятельность К.В. Чачава был награжден орденами Трудового Красного знамени, Знаком почета и медалями.

В 1976 г. за выдающиеся заслуги перед родиной Правительство Грузии присвоило имя Константина Владимировича Чачава НИИ перинатальной медицины, акушерства и гинекологии.

НИИ перинатальной медицины, акушерства и гинекологии был основан в 1875 г. на базе «Закавказского повивального института», который с 1901 г. носил имя княгини Ольги – члена семьи Российского царя. Личный врач княгини А. Ремент обратился к княгине Ольге с просьбой о финансировании строительства нового здания, которое вошло в эксплуатацию в 1914 г. под названием «Ольгинский закавказский повивальный институт». До сегодняшнего дня в этом здании функционирует одно из ведущих акушерских учреждений Грузии.

#### Сведения об авторе:

Капанадзе Дареджан Левановна – к.м.н., зав. Центра патологии беременности и гемостаза, Грузия, Тбилиси. E-mail: daka.kapanadze@yandex.ru.

#### About the author:

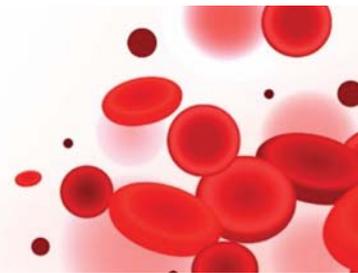
Kapanadze Daredzhan Levanovna – PhD, head of Center of pathology of pregnancy and hemostasis, Georgia, Tbilisi. E-mail: daka.kapanadze@yandex.ru.



ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ  
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

## ГЕМОСТАЗ И РЕПРОДУКЦИЯ

27-29 МАРТА 2017



**27-29 марта 2017 г. акушеры-гинекологи, гематологи, генетики, анестезиологи-реаниматологи и представители смежных специальностей впервые собрались на конференции «Гемостаз и репродукция». Местом для проведения столь значимого и актуального мероприятия стал Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский Университет имени акад. И.П. Павлова – крупнейший научный и лечебный центр Северо-Запада России. Интерес к конференции проявили свыше 450 участников.**

На церемонии открытия выступили ведущие представители российской медицины, среди которых были: С.Ф. Багненко, А.Д. Макацария, Г.А. Софронов, В.Е. Радзинский, В.Ф. Беженарь, С.В. Рычкова. С приветственным словом к участникам обратился ректор ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова академик РАН, д.м.н., профессор Сергей Федорович Багненко, подчеркнувший значимость ключевой темы мероприятия. «Тема, которая поставлена во главу нашей конференции, безусловно, является одной из актуальнейших не только для акушерства и гинекологии, но и представляет глубочайшую патофизиологическую проблему, которая, в свою очередь, играет мощнейшую роль в развитии многих патологических состояний, и на сегодняшний день имеет значение как в urgentных акушерских ситуациях, так и в самых начальных стадиях развития плода».

Вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор Александр Давидович Макацария отметил, что подобные конференции объединяют специалистов из самых разных отраслей медицины, благодаря чему мероприятие приобретает междисциплинарный характер: «Клиническая и теоретическая гемостазиология стали очень важным компонентом всех медицинских дисциплин. Сегодня без знаний в этой области невозможно быть квалифицированным специалистом: и акушерство-гинекология, и перинатология, и различные аспекты хирургии не могут существовать без ее поддержки. Научный мир это понимает, и поэтому международные организации уделяют очень большое внимание данной проблеме».

Говоря о цели и миссии конференции, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор Виктор Евсеевич Радзинский отметил, что «мы живем в потрясающе интересное время, когда происходит переосмысление того, что было в совсем недавнем прошлом и между тем, что будет в недалеком будущем. Именно этому посвящена

конференция, целью которой является обобщение того, что уже достигнуто, и прогнозирование того, что предстоит сделать».

На открытии конференции было зачитано письмо депутата Государственной Думы РФ, профессора Ирины Дмитриевны Евтушенко, в котором она, обращаясь к участникам, пожелала им успехов и продуктивной работы, а также выразила надежду на то, что работа конференции ознаменуется значимыми научно-практическими разработками в области отечественной и мировой науки.

В рамках научной программы внимание ведущих спикеров было приковано к решению наиважнейших проблем в области репродуктивного здоровья. Так, на конференции удалось обсудить вопросы, касающиеся материнской смертности, массивных акушерских кровопотерь, фармакологической коррекции гемостаза, тромбофилических рисков при беременности. Мастер-классы были посвящены инфузионно-трансфузионной терапии, гравитационной хирургии крови, антикоагулянтной терапии при беременности и местным гемостатикам при оперативном родоразрешении женщин из групп высокого риска.

Ведущие эксперты в области женского здоровья поделились со слушателями результатами своей научной деятельности. Доклады представили такие уважаемые специалисты, как А.Д. Макацария, М.С. Зайнулина, А.П. Момот, Е.В. Ройтман, Л.П. Папаян, Т.В. Вавилова, Н.А. Воробьева, Н.Г. Павлова, Т.А. Андреева и другие. Международное видение проблемы описали зарубежные спикеры – Бенджамин Бреннер, результаты деятельности которого оказали влияние на всю гемостазиологию, перинатологию и неонатологию, а также Сэм Шульман, с чьим именем, по выражению А.Д. Макацарии, связана революция в области антикоагулянтной терапии.

Мероприятие проходило в содружестве значимых всероссийских организаций. Благодаря идее и замыслу организаторов в лице Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, Российского общества акушеров-гинекологов, Комитета по качеству медицинской помощи, Санкт-Петербургского государственного учреждения здравоохранения «Родильный дом №6 им. профессора В.Ф. Снегирева», Региональной общественной организации «Врачи Санкт-Петербурга» и поддержке Министерства здравоохранения РФ специалисты в области акушерства и гинекологии смогли не только обмениваться мнениями и опытом, но и получить практические навыки, что было подтверждено вручением сертификатов непрерывного медицинского образования.

### Уважаемые коллеги!

Сообщаем, что 15-16 сентября 2017 г. в г. Тбилиси (Грузия) будет проводиться II съезд акушеров-гинекологов и перинатологов Закавказья.

#### Научная тематика съезда:

1. Актуальные вопросы акушерства и перинатологии.
2. Новые методы превенции, диагностики, консервативного и оперативного лечения гинекологических заболеваний.

Материалы съезда будут опубликованы в журнале «Актуальные вопросы акушерства, перинатологии и гинекологии».

#### Основные требования к оформлению статей:

1. Статья должна отвечать требованиям «доказательной медицины».
2. Материал должен быть представлен в двух экземплярах на русском или на английском языке. Текст напечатан на стандартном листе, отступ слева – 3 см; интервал между строчками – 1,5 см; шрифт Times New Roman (кириллица), размер шрифта – 12. Также текст должен быть представлен на электронном носителе (USB-флеш-накопитель). Объем – 5-10 страниц, включая список литературы и резюме.
3. Должны быть освещены актуальность вопроса, цель исследования, материалы и методы, полученные результаты и их обсуждение, представлен список литературы и резюме. Таблицы, фотоматериал, рисунки и диаграммы должны быть представлены отдельно, пронумерованы и иметь названия. На обратной стороне

### Dear Colleagues!

We would like to inform that In Tbilisi, Georgia will be held second Caucasian Congress of Obstetrics, Gynecologists and Perinatologist.

#### Main topics of Meeting will be:

1. Current issues of obstetrics and perinatology.
2. New methods of Prevention, Diagnoses and Medical and Operative Treatment options of Gynecological diseases.

Congress materials will be published in the booklet “Current issues of Obstetrics, Perinatology and Gynecology”.

#### The main requirements for publishing of articles are:

1. should be based on Evidence Based Medicine.
2. should be written in English or Russian and presented in two copies. The article should be printed on standard paper, aligned 3cm from the left with 1,5cm interval between lines, use font Times New Roman or Cyrillic, with font size 12. In addition the article should be copied and presented on USB memory stick. The article should not be less than 5 pages and not more than 10 pages including conclusion and references.
3. The article must cover importance of the topic, point of investigation, material an methods of conducted study, received results and their discussion, conclusions and references. The tables must be presented in a printed

mode, photos, pictures and diaphragms should be numbered and titled. On the backside of the picture should be written number, author an name of study shortly, pointed upper and lower poles of the picture.

4. The used literature (last 5-8 years) should be presented in alphabetical order with Authors ( Name, Initials, Title, Journal Name, place and year of issue, number of Journal and page). In the article there should be indicated reference numbers according to the numbers in the reference list.
5. Summary should be written in English not less than half page, presented with title, author, name of Institution, where the study was conducted. In the summery there should be shortly presented introduction, materials, methods and results of the study, conclusions and key words.
6. Do not present articles already published in other journals or materials of other meetings or congresses.

Научные статьи должны быть представлены до 15 мая 2017 г. по адресу электронной почты: [Kintraia@hotmail.com](mailto:Kintraia@hotmail.com) или по почтовому адресу: Клиника «Чачава», ул. Костава, 38, Тбилиси, 0179. Справки для дополнительной информации по телефону: +(995)599547624.

Дополнительные сведения о работе съезда с указанием адреса проведения, предварительной программы и места размещения гостей будут представлены в июне 2017 г.

*Просим своевременно сообщить о согласии в принятии участия в работе съезда!*

mode, photos, pictures and diaphragms should be numbered and titled. On the backside of the picture should be written number, author an name of study shortly, pointed upper and lower poles of the picture.

4. The used literature (last 5-8 years) should be presented in alphabetical order with Authors ( Name, Initials, Title, Journal Name, place and year of issue, number of Journal and page). In the article there should be indicated reference numbers according to the numbers in the reference list.
5. Summary should be written in English not less than half page, presented with title, author, name of Institution, where the study was conducted. In the summery there should be shortly presented introduction, materials, methods and results of the study, conclusions and key words.
6. Do not present articles already published in other journals or materials of other meetings or congresses.

The articles should be sent before May 15, 2017 on email [kintraia@hotmail.com](mailto:kintraia@hotmail.com) or to the address of Chachava Clinic – Kostava Street 38, Tbilisi, 0179.

For additional information please contact us by phone +(995)599547624.

Additional Information about the Congress Venue, preliminary scientific program and guest accommodation will be released in June 2017.

*Please timely confirm your participation in Congress.*