

# АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2017 • Том 11 • № 4

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2017 Vol. 11 No 4

[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. НАН РА, 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.

**И. Бликштейн** (Израиль), профессор

**Б. Брэннер** (Израиль), профессор

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

**К. Дадак** (Австрия), профессор

**Ж. Даденхаузен** (Германия), 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. Малышкина** (Иваново), д.м.н.

**Л.И. Мальцева** (Казань), профессор

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

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

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

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

**В.Н. Серов** (Москва), академик РАН, почетный академик АН РБ, 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. Червеняк** (США), профессор

**О.В. Шарاپова** (Москва), заслуженный врач РФ, профессор, д.м.н.

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

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

Издатель: ООО «Ирбис», Член Ассоциации

Научных Редакторов и Издателей (АНРИ)

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.

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

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

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

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

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

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

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

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

Включен в перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий ВАК

2017 • Том 11 • № 4

## Содержание:

**Новости** ..... 3

### Оригинальные статьи

- Егунова М.А., Куценко И.Г.  
*Сравнительная характеристика современных лабораторных тестов и их комбинаций в дифференциальной диагностике новообразований яичников* ..... 5
- Кобаидзе Е.Г., Падруль М.М.  
*Некоторые микробиологические характеристики женщин с хроническим эндометритом и его отсутствием* ..... 14
- Малышкина А.И., Назарова А.О., Кулида Л.В., Козырина А.А., Жолобов Ю.Н., Назаров С.Б.  
*Патоморфологические особенности плацента у женщин с преждевременными родами в зависимости от срока гестации* ..... 23
- Медведева И.Н., Хурасева А.Б., Святченко К.С., Бирюкова Т.А.  
*Роль лапароскопических методов в восстановлении репродуктивного здоровья женщин с синдромом поликистозных яичников* ..... 30
- Подкорытов А.Б., Жияев О.В., Ползиков М.А.  
*Шприц-ручка для самостоятельного введения раствора фоллитропина альфа с минимальным шагом устанавливаемой дозы 5 МЕ* ..... 35
- Симрок В.В., Цыганенко И.В.  
*Особенности метаболизма гликофириллярного кислого протеина у беременных с посткоммоционным синдромом* ..... 43

### Научные обзоры

- Сидоров А.Е., Гунин А.Г., Чернышов В.В.  
*Отдаленные риски кесарева сечения: беременность в рубце на матке. Обзор литературы* ..... 48
- Солопова А.Г., Идрисова Л.Э., Макацария А.Д., Суренков А.А., Зубенко В.Б.  
*Мультидисциплинарный подход к медицинской реабилитации онкогинекологических больных* ..... 57

### Клинические случаи

- Капанадзе Д.Л., Диаконидзе Т.А., Зубенко В.Б.  
*Роль генетической тромбофилии в развитии тромбоэмболических и акушерских осложнений* ..... 68
- Ящук А.Г., Нафтулович Р.А., Зайнулли Р.М., Попова Е.М., Яковлева О.В.  
*Роль хирургической коррекции истмико-цервикальной недостаточности вне беременности на примере случая из клинической практики* ..... 72

### Репортажи

- ОПТИМА – 2017: образовательный проект «Тромбозы и тромбоэмболии в практике врачей разных специальностей» ..... 76
- Проблемы клинической гемостазиологии в акушерстве, гинекологии и перинатологии ..... 81

### Из истории

- Блбулян А.К.  
*Ашот Моисеевич Агаронов* ..... 82

Руководитель проекта – Е.В. Дижевская  
Шеф-редактор – Е.Н. Стойнова  
Выпускающий редактор – М.Ю. Андрианова  
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  
ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ.

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)

## 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 RA, 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.t.s.*

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

I. Blickstein (*Israel*), *prof.*

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.*

J. Dudenhausen (*Germany*), *prof.*

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

A.G. Homosuridze (*Georgia*), *Academician of 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. Malyskina (*Ivanovo*), *d.m.s.*

I.O. Marinkin (*Novosibirsk*), *prof., d.m.s.*

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

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

C. N. Purandare (*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. Stanojevich (*Croatia*), *Prof., M.D. PhD*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

The journal included in EBSCO database

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

2017 • Vol. 11 • № 4

## Contents:

News .....	3
Original articles	
Egunova M.A., Kutsenko I.G. <i>Comparative characteristics of the available laboratory tests and their combinations used in differential diagnosis of ovarian neoplasms .....</i>	5
Kobaidze E.G., Padrul M.M. <i>Microbiological characteristics of the reproductive tract in women with and without chronic endometritis .....</i>	14
Malyskina A.I., Nazarova A.O., Kulida L.V., Kozyrina A.A., Zholobov Yu.N., Nazarov S.B. <i>Pathomorphology of placenta in women with preterm births at different age of gestation .....</i>	23
Medvedeva I.N., Khuraseva A.B., Svyatchenko K.S., Biryukova T.A. <i>Laparoscopy for the recovery of reproductive health in women with polycystic ovary syndrome .....</i>	30
Podkorytov A.B., Zhilyaev O.V., Polzikov M.A. <i>A pen injector for self-administration of follitropin alpha solution with a minimal dose increment of 5 IU .....</i>	35
Simrok V.V., Tsyganenko I.V. <i>Metabolism of gliofibrillary acidic protein in pregnant women with post-concussion syndrome .....</i>	43
Review articles	
Sidorov A.E., Gunin A.G., Chernyshov V.V. <i>Long-term risks of cesarean delivery: cesarean scar pregnancy. A systematic review .....</i>	48
Solopova A.G., Idrisova L.E., Makatsariya A.D., Surenkov A.A., Zubenko V.B. <i>Multidisciplinary approach to medical rehabilitation of oncogynecologic patients .....</i>	57
Clinical cases	
Kapanadze D.L., Diakonidze T.A., Zubenko V.B. <i>The role of genetic thrombophilia in the development of thromboembolic and obstetric complications .....</i>	68
Yashuk A.G., Naftulovich R.A., Zainullina R.M., Popova E.M., Yakovleva O.V. <i>Surgical correction of isthmic cervical insufficiency in non-pregnant women: a clinical case .....</i>	72
Reportages	
OPTIMA – 2017: educational project «Thrombosis and thromboembolism in various fields of clinical practice» .....	76
<i>Problems of clinical hemostaseology in obstetrics, gynecology and perinatology .....</i>	81
From history	
Bibulyan A.K. <i>Ashot Moiseevich Agaronov .....</i>	82

Project-manager – E.V. Digevskaia

Managing editor – E.I. Stoinova

Copy editor – M.Yu. Andrianova

Advertising manager – Yu.D. Volodina

Designer – E.V. Shibkova

Proofreader – N.I. Kononova

Online version – V.N. Kostrov,

T.A. Doroshenko

Publisher: IRBIS LLC, Member of Russian Association of Science Editors and Publishers (RASEP)  
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.

## Послеродовая депрессия не страшна тренирующимся матерям

Медики продолжают спорить относительно вреда и пользы тренировок во время и после беременности. К примеру, согласно последним исследованиям, тренировки снижают риск послеродовой депрессии. На самом деле работает даже прогулка с коляской. Ученые проследили примерно за 1000 матерями, которым предлагали тренировочную программу. В итоге не трени-

ровавшиеся женщины демонстрировали признаки депрессии после родов. А, кстати, от послеродовой депрессии страдает не только женщина, но и ребенок. Он может столкнуться с плохим эмоциональным и когнитивным развитием. Среди симптомов послеродовой депрессии значатся: тревожность, раздражительность, усталость, страх навредить ребенку и другие. Симптомы

проявляются в течение первых четырех недель после родов. Сохраняться они могут в течение более двух недель, а иногда и нескольких лет. Эксперты призывают матерей делать растяжку, дыхательную гимнастику, ходить пешком, практиковать аэробику. По их словам, тренировки могут быть так же эффективны, как и антидепрессанты.

*По материалам Daily Mail*

## Новый тест позволит определить вероятность преждевременных родов

Ученые из Медицинской школы Стэнфордского университета утверждают: оценив изменения в иммунной системе беременной женщины, можно выяснить, родится ли ребенок раньше срока. Чтобы выявить изменения, достаточно изучить образцы крови представительницы прекрасного пола. В настоящее время точных методов предсказания преждевременных родов не существует.

Исследователи получили образцы крови 28 женщин. Участницы сдавали кровь в каждом триместре и спустя 6 недель после родов. Все женщины родили в срок. С помощью масс-цитометрии специалисты оценили до 50 параметров каждой иммунной клетки. Ученые подсчитали типы иммунных клеток и определили, какие сигнальные пути были наиболее активны в каждой клетке. Еще исследователи выяснили, как клетки реагировали на соединения, имитировавшие бактериальные и вирусные инфекции. Так, специалисты узнали, какие изменения происходили в иммунной системе женщин во время беременности. Исследование показало: естественные клетки-киллеры и некоторые лейкоциты становились активнее. Кроме того, усиливалась передача сигналов между Т-хелперами. Полученные данные помогут разработать тест для оценки риска преждевременных родов.

*По материалам Meddaily.ru*

## Ученые выяснили, как предсказать степень болезненности родов

По мнению экспертов, по уровню боли во время менструации можно предсказать, насколько болезненными будут роды.

Менструальные боли, не имеющие под собой сторонних причин, как правило, ослабевают по мере взросления или после родов. Эксперты полагают, что начальные стадии родов очень похожи на ощущения во время менструации. Механизм одинаков – шейка матки раскрывается, и наблюдаются сокращения матки. Менструальные боли возникают, когда стенка матки начинает сокращаться, стимулируя выведение выстилки. Шейка матки может раскрываться до 1 см, чтобы остатки выстилки вышли без проблем. Обычно боли во время менструации длятся 48-72 часа. Самые острые боли наблюдаются во время наиболее активного кровотечения.

В процессе родов шейка раскрывается на 10 см. И на ранних стадиях, когда раскрытие составляет от 0 до 5 см, ощущения очень напоминают менструальные боли. Следовательно, если обычно менструация проходит с минимальным дискомфортом, женщина может даже не понять, что рождает. Но как только раскрытие составляет 7 см, болевые ощущения становятся значительно сильнее. В любом случае эксперты советуют анализировать состояние женщин во время менструации, чтобы предсказать течение родов.

*По материалам Daily Mail*

## Через 30 лет человечество будет «делать детей» без секса

Профессор генетики и директор Института права и бионаук в Стэнфордском университете Хэнк Грили считает, что «через 20-30 лет большая часть американцев не будет заниматься сексом для зачатия потомства. Вместо этого они будут выбирать созданные в специальной лаборатории эмбрионы с лучшими показателями рисков и шансов». Свои взгляды относительно будущего репродуктивной функции человечества Грили представил на фестивале Aspen Ideas Festival. «Я не думаю, что мы будем в состоянии сказать, что тот или иной эмбрион сможет набрать 1550 пунктов в SAT (американский школьный тест для приема в высшие учебные заведения)», – говорит Грили. Но вот

прогнозы по поводу того, что «один эмбрион, к примеру, будет иметь шансы в 60% попасть в высший слой общества, а другой – 13-процентную вероятность оказаться в десятке лучших», Грили считает реалистичными. Но прежде всего в ходе предимплантационной диагностики искусственно созданные эмбрионы будут проверяться на наследственные раковые заболевания. Также будет возможен выбор пола и других особенностей ребенка. Тем не менее профессор отмечает, что этот способ не позволит «создавать» «идеальных детей», так как ученые смогут работать только с ДНК-материалом родителей. Однако уже в будущем желанные качества вроде голубых глаз мож-

но будет внедрять при помощи инструмента редактирования ДНК CRISPR. Грили уверен, что в будущем этот процесс станет не таким уж дорогим в связи с техническим прогрессом. Более того, Грили верит, что этот способ поможет сэкономить часть затрат на здравоохранение. В частности, при стоимости «селекционного» ребенка в 10 тыс. американских долларов 100 детей принесут уже миллион долларов. Стоимость ухода за больным ребенком настолько велика, что снижение рождаемости больных детей всего на 0,3% позволит сэкономить значительные суммы.

*По материалам Die Welt*

## Рацион и тренировочный режим женщины сильно влияет на ее шансы стать матерью

Университет королевы Марии в Лондоне подчеркивает: половина женщин детородного возраста имеет лишний вес или ожирение. А это факторы риска для матери и ребенка. Поэтому критически важно питаться правильно. Также эксперты призывают тренироваться в умеренном режиме. К примеру, аэробика и занятия на велотренажере во время беременности могут снизить риск кесарева сечения или развития диабета. А

сочетание правильного питания и физической активности позволяло сдерживать набор веса во время беременности (вес снижался в среднем на 700 граммов). Риск кесарева сечения снижался примерно на 10%. Вероятность диабета беременных уменьшалась на 24%, говорят ученые, исследовавшие состояние 12526 беременных женщин из 16 стран. Кстати, прием пробиотиков во время беременности существенно уменьшает

вероятность развития гестационного диабета (сахарного диабета беременных). Это показало новое исследование, проведенное специалистами из Университета Отаго. Исследователи изучали пробиотические бактерии *Lactobacillus rhamnosus* HN001, используемые в процессе производства кисломолочных продуктов.

*По материалам Meddaily.ru*

## Беременным женщинам рекомендуется есть жирную рыбу

Новое исследование, проведенное сотрудниками Института мозга RIKEN, показало: употребление жирной рыбы во время беременности может уменьшить риск развития шизофрении у детей. Ученые обнаружили, что мыши, которым в утробе матери не хватало жирных кислот омега-3, содержащихся в жирной рыбе, во взрослом возрасте имели симптомы шизофрении. К похожим последствиям приводил дефицит жирных кислот омега-6. Ими богаты майонез, семена подсолнечника и льняное масло. Исследователи обнаружили тесную связь между проблемами с психикой и недостатком жирных кислот в процессе внутриутробного развития. У

взрослых мышей, матери которых во время беременности употребляли мало жирных кислот омега-3 и омега-6, отмечались признаки шизофрении, такие как нарушения памяти и депрессия. Потом специалисты оценили экспрессию генов в префронтальной коре – области мозга, связанной с шизофренией. Префронтальная кора отвечает за ряд важных функций, например, планирование и принятие решений. Ученые установили: у мышей с симптомами шизофрении оказалась существенно снижена активность ряда генов, связанных с олигодендроцитами. Это глиальные клетки, окружающие тела нейронов. Олигодендроциты отвечают за формирование

миелина в центральной нервной системе. По словам исследователей, схожие изменения в экспрессии генов происходят у людей с шизофренией. Экспрессию генов можно контролировать с помощью особых белков – ядерных рецепторов. Дальнейший анализ показал, что у мышей, которым в утробе матери не хватало жирных кислот, были «выключены» некоторые гены ядерных рецепторов. После исследователи давали грызунам лекарство, нацеленное на ядерные рецепторы. Благодаря этому активность пострадавших генов восстанавливалась, и некоторые симптомы становились менее выраженными.

*По материалам Daily Mail*

## Витамин В<sub>3</sub> может предотвратить выкидыши и врожденные пороки

Прием витамина В<sub>3</sub> может предотвратить выкидыши и врожденные пороки развития. К такому выводу пришли ученые, проведя испытания на мышах. Исследователи из Института Виктора Чанга в Сиднее назвали это открытие «двойным прорывом», поскольку они нашли и причину и превентивное решение. Каждый год в мире появляется на свет 7,9 миллионов детей с врожденными пороками развития, и ученые надеются, что результаты исследования будут использованы повсеместно. Однако, по мнению некоторых экспертов, эти выводы не должны ложиться в основу рекомендаций для беременных. Исследователи проанализировали ДНК четырех семей, в которых у матери были множественные выкидыши, или дети родились с множественными врожденными пороками развития, такими как проблемы с сердцем, почками, позвонками или «волчья пасть». Они обнаружили мутации в двух генах, из-за которых ребенок испытывал недостаток жизненно важной молекулы, известной как никотинамидадениндинуклеотид (НАД), которая позволяет клеткам вырабатывать энергию, а органам – нормально развиваться. Руководитель группы исследователей, профессор Салли Данвуди, реплицировала эти мутации у мышей и обнаружила, что их можно исправить, если беременная мать принимает ниацин (витамин В<sub>3</sub>). «Вы можете повысить уровень НАД и полностью предотвратить выкидыши и врожденные пороки развития, и это позволит обойти генетическую проблему», – утверждает исследователь. – «Очень редко удает-

ся определить причину и способы предотвращения проблемы за одно исследование. И профилактика настолько проста – это просто витамин». «Это очень интересно, но это открытие не может лечь в основу рекомендаций для беременных женщин, которые могут испытывать недостаток витамина В<sub>3</sub>», – считает доктор Кэти Моррис, эксперт в области медицины материнских эмбрионов из Бирмингемского университета. – «Дозы, использовавшиеся в этом исследовании, в 10 раз больше рекомендуемых суточных доз». Побочные эффекты высокой дозы неизвестны, отмечает Моррис, а осложнения во время беременности часто возникают из-за сложного комплекса разных факторов. Профессор Жан Голдинг из Бристольского университета назвал исследование «серьезной работой», но предостерег от чрезмерной экстраполяции результатов, так как ученые исследовали генетику только четырех семей и мышей. Сейчас профессор Данвуди рекомендует беременным женщинам принимать поливитамины для беременных, которые включают рекомендуемые 18 мг ниацина. «Но у разных людей разные способности поглощения питательных веществ», – добавила она, уточнив, что индекс массы тела и диабет могут влиять на то, как женский организм производит НАД. Она также отметила, что пока ученые не знают достаточно много о женщинах с недостаточным уровнем ниацина в организме, и это должно стать предметом другого исследования.

*По материалам Bbc.co.uk*

# СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОВРЕМЕННЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ ТЕСТОВ И ИХ КОМБИНАЦИЙ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЯИЧНИКОВ

Егунова М.А., Куценко И.Г.

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск

## Резюме

Максимально достоверно оценить вероятность злокачественного процесса при наличии объемных образований яичников на дооперационном этапе – сложная задача, которую в России должен решать гинеколог для правильного выбора дальнейшей тактики ведения пациентки. Цель исследования: провести сравнительный анализ чувствительности и специфичности определения онкомаркеров (CA-125 – cancer antigen 125 и HE4 – human epididymis protein 4) и прогностических методов (Risk Malignancy Index – RMI и Risk of Ovarian Malignancy Algorithm – ROMA) в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований яичников на этапе предоперационного обследования. Материалы и методы. Проведено проспективное исследование, в котором приняли участие 100 пациенток в возрасте от 18 до 79 лет, поступившие на хирургическое лечение по поводу объемных образований яичников. У пациенток измеряли содержание онкомаркеров CA-125 и HE4 в сыворотке крови, им проведено УЗИ органов малого таза, осуществлен расчет индекса риска малигнизации (RMI) и алгоритма оценки риска рака яичников (ROMA), после хирургического лечения изучены результаты гистологического исследования операционного материала. Результаты. Чувствительность методов CA-125, HE4, RMI и ROMA составила 85,7%, 42,9%, 85,7% и 71,4%, соответственно; специфичность – 83,6%, 97,8%, 96,7%, 97,8%, соответственно. Заключение. Наиболее ценным методом для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований яичников на предоперационном этапе в проведенном исследовании оказался индекс риска малигнизации RMI, наименее ценным – опухолевый маркер HE4. Определение значения опухолевого маркера HE4 является высокоинформативным для дифференциальной диагностики злокачественных новообразований яичников с эндометриоидными кистами у пациенток с повышенным уровнем CA-125. Однако при распространенном наружном генитальном эндометриозе наблюдались ложноположительные результаты диагностических тестов CA-125, HE4, RMI и ROMA. В ходе проведенного исследования подтверждена низкая чувствительность и специфичность методов CA-125, HE4, RMI и ROMA у пациентки со светлоклеточной карциномой яичника.

## Ключевые слова

Дифференциальная диагностика, новообразования яичников, опухолевый маркер, специфичность, чувствительность, индекс риска малигнизации, алгоритм оценки риска рака яичников.

Статья поступила: 08.09.2017 г.; в доработанном виде: 10.12.2017 г.; принята к печати: 29.12.2017 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**

Егунова М.А., Куценко И.Г. Сравнительная характеристика современных лабораторных тестов и их комбинаций в дифференциальной диагностике новообразований яичников. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2017; 11 (4): 5-13. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.4.005-013.

**COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE AVAILABLE LABORATORY TESTS AND THEIR COMBINATIONS USED IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF OVARIAN NEOPLASMS**

Egunova M.A., Kutsenko I.G.

Siberian State Medical University, Health Ministry of Russian Federation, Tomsk

**Summary**

*In the case of a space-occupying lesion (SOL) of the ovary, it is up to the gynecologist to diagnose a possible malignancy and then decide upon further treatment strategy. The aim of the study was to perform a comparative analysis of the existing methods for detecting the tumor markers: CA-125 – cancer antigen 125 and HE4 – human epididymis protein 4. We also compared the prognostic indices (Risk Malignancy Index – RMI and Risk of Ovarian Malignancy Algorithm – ROMA) currently used to make differential diagnoses of benign and malignant ovarian neoplasms at the preoperative stage. Materials and methods. We conducted a prospective study in 100 patients from 18 to 79 years old scheduled for surgery for an ovarian SOL. The serum levels of the CA-125 and HE4 tumor markers, pelvic sonography, the RMI and ROMA scores, as well as post-surgery histopathology results were evaluated. Results. The sensitivities of the CA-125, HE4, RMI and ROMA indices were 85.7%, 42.9%, 85.7% and 71.4%, respectively; the values of specificity were 83.6%, 97.8%, 96.7%, 97.8%, respectively. Conclusion. The most informative parameter for the differential diagnosis of benign and malignant ovarian neoplasms at the preoperative stage was the RMI, and the least informative – the HE4 tumor marker. The HE4 determination was highly informative, however, in the differential diagnosis of ovarian malignant neoplasms with endometrioid cysts in patients with elevated CA-125 levels. Notably, patients with widespread external genital endometriosis showed false-positive results of the CA-125, HE4, RMI and ROMA tests. In a patient with clear-cell ovarian carcinoma, the sensitivity and specificity of the CA-125, HE4, RMI, and ROMA tests were confirmed to be low.*

**Key words**

*Differential diagnostics, ovarian neoplasms, tumor marker, specificity, sensitivity, Risk Malignancy Index, Risk of Ovarian Malignancy Algorithm.*

**Received:** 08.09.2017; **in the revised form:** 10.12.2017; **accepted:** 29.12.2017.

**Conflict of interests**

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript. Authors contributed equally to this article.

**For citation**

Egunova M.A., Kutsenko I.G. Comparative characteristics of the available laboratory tests and their combinations used in differential diagnosis of ovarian neoplasms. *Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]*. 2017; 11 (4): 5-13 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.4.005-013.

**Corresponding author**

Address: Moskovskiy trakt, 2, Tomsk, Russia, 634050.

E-mail: mariyaegunova@mail.ru (Egunova M.A.).

**Введение**

Объемные образования яичников, являющиеся наиболее часто выявляемой патологией при обследовании женщин репродуктивного и постменопаузального возраста, могут быть как доброкачественными, так и злокачественными. Злокачественные опухоли яичников являются наименее доступными для ранней

диагностики среди всех злокачественных новообразований репродуктивной системы в связи с бессимптомным течением заболевания на ранних стадиях. В 2014 году в России рак яичников (РЯ) был выявлен у 13634 женщин, в 2015 – у 14049, занимая восьмое место в структуре общей онкологической заболеваемости (4,4%) и третье – среди гинекологических опухолей

после рака тела и шейки матки [1, 2]. За последние 10 лет прирост заболеваемости РЯ составил 11,9% [3].

Определение характера опухоли яичника – доброкачественная (ДОЯ) или злокачественная (ЗОЯ) – на этапе предоперационной диагностики является, несомненно, важным, так как имеются принципиальные различия в тактике ведения и лечения больных. Однозначных критериев для направления больных в гинекологический или онкологический стационар до настоящего времени не существует.

Для идентификации злокачественных опухолей яичников традиционно используют определение опухолевого маркера СА-125 (cancer antigen 125), однако его чувствительность в диагностике РЯ невысока, особенно на ранних стадиях [4-7]. Продолжающееся более 30 лет (с момента открытия) исследование СА-125 выявило ряд ограничений для его применения. Несмотря на то, что СА-125 часто повышен при распространенных стадиях РЯ, онкомаркер повышается менее чем в 50% случаев при I стадии заболевания и часто остается в норме при муцинозных (32%), эндометриоидных (30-60%) и светлоклеточных (40%) аденокарциномах [8]. Кроме того, ряд доброкачественных и злокачественных заболеваний другой локализации, I триместр беременности, менструация, этническая принадлежность, возраст, гистерэктомия, курение и ожирение могут приводить к повышенным значениям СА-125 [8, 9]. Уровень СА-125 часто повышен у больных с эндометриозом, что снижает специфичность теста в выявлении пациенток со злокачественными новообразованиями яичников [10, 11].

Для улучшения дифференциальной диагностики объемных образований яичников предложены другие методы: опухолевый маркер HE4 (human epididymis protein 4), алгоритм ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm), рассчитываемый по содержанию СА-125 и HE4 с учетом менопаузального статуса, и индекс риска малигнизации RMI (Risk Malignancy Index), учитывающий менопаузальный статус, концентрацию онкомаркера СА-125 и определенные ультразвуковые критерии. Однако данные о ценности дополнительного использования вышеназванных методов на этапе предоперационного обследования женщин с новообразованиями в области маточных придатков противоречивы [7, 11-15].

**Цель исследования:** провести сравнительный анализ чувствительности и специфичности методов СА-125, HE4, RMI и ROMA в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований яичников на этапе предоперационного обследования.

## Материалы и методы

В проспективном исследовании приняли участие 100 пациенток гинекологической клиники ФГБОУ ВО «СибГМУ» МЗ РФ, поступившие для хирургического лечения по поводу объемных образований яичников: 64 пациентки репродуктивного периода и 36 – постме-

нопаузального. Возраст пациенток варьировал от 18 до 79 лет, в среднем – 41,5 [32; 56] лет.

Всем пациенткам, участвовавшим в исследовании, было проведено обследование согласно стандарту при объемных образованиях яичников [16], определение уровня онкомаркера HE4 методом хемилюминесцентного иммуноанализа (Architect, Abbott). На основании менопаузального статуса, результатов УЗИ органов малого таза и концентрации онкомаркера СА-125 в сыворотке крови был рассчитан индекс риска малигнизации RMI. Значение индекса более 200 указывает на злокачественный характер объемного образования яичника [17]. Расчет алгоритма ROMA проводился с помощью калькулятора на основании менопаузального статуса и содержания онкомаркеров СА-125 и HE4 в сыворотке крови [18]. Для женщин репродуктивного возраста значения ROMA, равные или более 13,1%, указывают на высокий риск злокачественного характера опухоли яичников, тогда как значения ROMA менее 13,1% свидетельствуют о низком риске РЯ. У женщин в постменопаузе значения ROMA, равные или более 27,7%, указывают на высокий риск, а значения ROMA менее 27,7% говорят о низком риске РЯ [4, 19].

После этапа хирургического лечения и получения результатов гистологического исследования операционного материала проводилась статистическая обработка полученных данных с помощью компьютерной программы SPSS Version 20.

Для описания количественных данных, подчиняющихся нормальному закону распределения, использовалось среднее значение  $\pm$  среднеквадратичное отклонение ( $M \pm \sigma$ ). Для количественных данных, не подчиняющихся нормальному закону распределения, рассчитывались медианы и квартили ( $Me [Q_{25}; Q_{75}]$ ). Проверка на нормальность распределения признаков осуществлялась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Сравнение выборок проводилось с применением непараметрических тестов – U-критерия Манна-Уитни и  $\chi^2$ . Для оценки взаимосвязи между количественными признаками использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Для выявления зависимостей между количественными и качественными признаками применялась мультиномиальная логистическая регрессия. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ . Чувствительность метода (SE, доля позитивных результатов теста в группе больных пациентов) рассчитывалась по формуле:

$$SE = \frac{TP}{D^-} \times 100\% ,$$

где TP – истинно положительные результаты исследования,  $D^-$  – количество всех заболевших. Специфичность метода (SP, доля негативных результатов теста в группе здоровых пациентов) рассчитывалась по формуле:

$$SP = \frac{TN}{D} \times 100\% ,$$

где TN – количество истинно отрицательных результатов исследования, D – количество здоровых пациентов. Помимо этого был проведен ROC-анализ с расчетом площади под ROC-кривой (AUC – area under ROC curve) – количественной интерпретации выше-названного статистического анализа (чем выше показатель AUC, тем более информативен метод исследования).

### Результаты и обсуждение

Промежуток времени от момента выявления объемных образований в области придатков матки до хирургического лечения составлял от 1 месяца до 20 лет, в среднем – 6 [3; 24] месяцев.

Причиной обращения к врачу у 62 пациенток послужили субъективные жалобы, у 3 женщин репродуктивного возраста новообразования в области придатков матки были выявлены в ходе обследования по поводу бесплодия, у 3 – по поводу аномальных маточных кровотечений. Достоверно чаще жалобы предъявляли пациентки репродуктивного возраста по сравнению с таковыми в постменопаузе (76,6% и 52,8%, соответственно;  $p = 0,014$ ). Основной жалобой (у 50 больных) являлись боли различного характера и интенсивности в гипогастральной и подвздошных областях. Помимо болей, 12 пациенток беспокоило увеличение живота и ощущение инородного тела в брюшной полости и малом тазу (средние размеры новообразований –  $133 \pm 79$  мм). Позднее, после операции и получения результатов гистологического исследования было отмечено, что только у 2 из них опухоли являлись злокачественными, их размеры превышали 200 мм. У 32 больных жалоб не было: объемные образования яичников были обнаружены «случайно» при плановых гинекологических осмотрах и УЗИ органов малого таза.

Размеры объемных образований яичников по данным УЗИ органов малого таза варьировали от 6 до 300 мм, в среднем – 45 [25,5; 78,0] мм. По результатам гистологического исследования операционного материала у 91 пациентки были идентифицированы доброкачественные опухоли яичников, у – 7 злокачественные, у 1 – пограничная опухоль, у 1 пациентки была диагностирована злокачественная мезотелиома брюшины.

Размеры доброкачественных объемных образований яичников варьировали от 6 до 200 мм (в среднем – 42 [25; 63] мм), злокачественных – от 50 до 300 мм (в среднем – 137,5 [96,5; 253,0] мм). Размеры злокачественных новообразований яичников достоверно превышали размеры доброкачественных ( $p < 0,001$ ).

Среди доброкачественных новообразований яичников наиболее часто встречались эпителиальные опухоли ( $n = 53$ ): серозные цистаденомы ( $n = 24$ ), серозные аденофибромы ( $n = 2$ ), муцинозные цистаденомы ( $n = 6$ ) и эндометриоидные кисты яичников ( $n = 21$ ). Опухоли стромы полового тяжа были представлены фибромой в 4 случаях и текомой – в 1. Зрелые тератомы были выявлены у 9 женщин. Фолли-

кулярные кисты были обнаружены у 7 женщин, киста желтого тела – у 1. Было идентифицировано 3 случая фиброматоза, 3 – стромального гипертекоза и 1 случай стромальной гиперплазии яичников. У 9 пациенток при гистологическом исследовании были выявлены мелкие кисты инклюзионного типа, крупные белые тела, кисты с атрофией выстилки и атрофические изменения яичников. Пограничная опухоль была представлена серозной папиллярной кистозной опухолью.

Злокачественные опухоли в 100% случаев были эпителиальными и представлены следующими гистологическими вариантами: серозная карцинома ( $n = 3$ ), муцинозная карцинома ( $n = 3$ ), светлоклеточная карцинома ( $n = 1$ ). Четыре из 7 (57,1%) пациенток со злокачественными новообразованиями яичников находились в постменопаузальном периоде.

При предоперационном обследовании значения онкомаркера HE4 выходили за пределы границ референсных значений у 5 женщин, RMI – у 9 и ROMA – у 7, что позволило предположить наличие у этих пациенток ЗОЯ в связи с высокой чувствительностью и специфичностью выше-названных методов по данным литературы [4, 5, 10, 19-23]. Уровень СА-125 превышал дискриминационный у 21 женщины – у них были заподозрены злокачественные или эндометриоидные новообразования яичников [10, 11].

При ДОЯ значения онкомаркера СА-125 варьировали от 0,6 до 260 Ед/мл, при ЗОЯ – от 31 до 547 Ед/мл (дискриминационный уровень СА-125 равен 35 Ед/мл). В случаях положительных результатов при РЯ содержание СА-125 было повышено минимум в 4 раза (табл. 1).

Содержание опухолевого маркера HE4 в сыворотке крови при ДОЯ у женщин в репродуктивном периоде и в постменопаузе находилось в пределах от 8,8 до 92,1 пмоль/л (при норме до 70 пмоль/л) и от 30,9 до 100,4 пмоль/л (при норме до 140 пмоль/л), соответственно; при ЗОЯ – от 42,9 до 922,7 пмоль/л и от 37,3 до 235,9 пмоль/л, соответственно.

Для индекса риска малигнизации RMI были характерны значения от 0,6 до 451,6 при ДОЯ и от 124 до 2188 при ЗОЯ (дискриминационный уровень для данного метода равен 200).

В проведенном исследовании значения ROMA при ДОЯ у женщин в репродуктивном и постменопаузальном периоде находились в пределах от 0,1% до 27,3% и от 2,5% до 22,8%, соответственно; при ЗОЯ – от 6,5% до 99% и от 14% до 80,2%, соответственно. Референсные значения ROMA: менее 13,1% до наступления менопаузы и менее 27,7% в постменопаузе.

Как следует из таблицы 1, все вышеперечисленные методы исследования, за исключением опухолевого маркера HE4 у женщин в постменопаузе, характеризовались достоверно значимыми различиями значений при ДОЯ и ЗОЯ ( $p < 0,05$ ).

Концентрация СА-125 превышала верхнюю границу нормы (35 Ед/мл) у 21 пациентки: у 6 женщин с РЯ и у 15 – с ДОЯ.

Тип опухоли	CA-125 (Ед/мл)	HE4* (пмоль/л)	HE4# (пмоль/л)	RMI	ROMA* (%)	ROMA# (%)
ДОЯ	0,6-260	8,8-92,1	30,9-100,4	0,6-451,6	0,1-27,3	2,5-22,8
ЗОЯ	31-547	42,9-922,7	37,3-235,9	124-2188	6,5-99	14-80,2
Значимость различий (p)	< 0,001	0,018	0,082	< 0,001	0,021	0,001

**Таблица 1.** Границы значений диагностических маркеров CA-125, HE4 и методов RMI и ROMA у пациенток с доброкачественными и злокачественными новообразованиями яичников.

*Примечание:* CA-125 – углеводный антиген 125 (опухольный маркер рака яичников); HE4 – белок 4 эпидидимиса человека (опухольный маркер рака яичников); RMI – индекс риска малигнизации; ROMA – алгоритм оценки риска рака яичников; \* – значения диагностических тестов у пациенток в репродуктивном периоде; # – значения диагностических тестов у пациенток постменопаузального периода.

**Table 1.** Range of values of the diagnostic indices CA-125, HE4, RMI and ROMA in patients with benign and malignant ovarian neoplasms.

*Note:* CA-125 – carbohydrate antigen 125 (a tumor marker of ovarian cancer); HE4 – human epididymis protein 4 (a tumor marker of ovarian cancer); RMI – the risk malignancy index; ROMA – the risk of ovarian malignancy algorithm; \* – patients in the reproductive period; # – patients in the postmenopausal period.

Значение CA-125 (как и трех других методов – HE4, RMI, ROMA) оставалось в пределах нормы у пациентки постменопаузального периода со светлоклеточной карциномой яичника размером 216×159 мм, что согласуется с данными Barbati et al., указывающих на сравнительно редкое повышение уровня CA-125 в крови при данном гистологическом типе опухоли [8, 24].

Кроме пациенток с подтвержденным по результатам гистологического исследования РЯ, значения всех четырех исследованных показателей превышали дискриминационные уровни (CA-125 – 260 Ед/мл, HE4 – 92,1 пмоль/л, RMI – 260, ROMA – 27,3%) у пациентки 36 лет с муцинозной цистаденомой в сочетании с распространенным наружным генитальным эндометриозом (эндометриоидной кистой яичника и эндометриозом брюшины малого таза). Помимо этого, онкомаркер CA-125 показал ложноположительный результат еще у 14 пациенток репродуктивного возраста, у 9 из которых по результатам гистологического исследования были идентифицированы эндометриоидные кисты яичников (уровень CA-125 варьировал от 40 до 260 Ед/мл), у 1 – эпителиальная опухоль в варианте серозной цистаденомы (CA-125 – 36,7 Ед/мл), у 2 женщин – опухоли стромы полового тяжа (фиброма и зрелая тератома,

значения CA-125 – 74 и 81,5 Ед/мл, соответственно), а также 1 киста яичника с атрофией выстилки (CA-125 – 70 Ед/мл) и 1 пограничная папиллярная опухоль яичника (CA-125 – 49 Ед/мл). Согласно данным Bast et al., при доброкачественных опухолях яичников увеличение содержания CA-125 отмечено у 8% больных [25]. Повышение CA-125 описано при таких гинекологических заболеваниях, как эндометриоз, миома матки, при менструации и беременности. В этих случаях концентрация CA-125 колеблется в пределах 35-150 Ед/мл [26] или в находится пределах так называемой «пограничной зоны» – от 35 до 65 Ед/мл [8].

Чувствительность (SE) опухолевого маркера CA-125 в проведенном исследовании составила 85,7% при специфичности (SP) 83,6%, площадь под ROC-кривой (AUC) – 0,968 (табл. 2). По данным метаанализа 53 исследований за 1999-2009 годы, проведенного Dodge et al., общая эффективность определения CA-125 в диагностике рака яичников имеет чувствительность 78% и специфичность – 78% [6].

Значение RMI превышало верхнюю границу нормы у 9 пациенток: у 6 женщин с РЯ и у 3 пациенток с ДОЯ. Индекс RMI показал ложноотрицательный результат только у пациентки в постменопаузе со светлоклеточ-

Методы	Чувствительность (SE)	Специфичность (SP)	Площадь под ROC-кривой (AUC)
CA-125	85,7%	83,6%	0,968
HE4	42,9%	97,8%	0,839
RMI	85,7%	96,7%	0,990
ROMA	71,4%	97,8%	0,929

**Таблица 2.** Чувствительность, специфичность и площадь под ROC-кривой методов CA-125, HE4, RMI и ROMA.

*Примечание:* CA-125 – углеводный антиген 125 (опухольный маркер рака яичников); HE4 – белок 4 эпидидимиса человека (опухольный маркер рака яичников); RMI – индекс риска малигнизации; ROMA – алгоритм оценки риска рака яичников.

**Table 2.** Sensitivity, specificity and the area under the ROC curve of the CA-125, HE4, RMI and ROMA tests.

*Note:* CA-125 – carbohydrate antigen 125 (a tumor marker of ovarian cancer); HE4 – human epididymis protein 4 (a tumor marker of ovarian cancer); RMI – the risk malignancy index; ROMA – the risk of ovarian malignancy algorithm.

ной карциномой яичника, что, вероятно, связано с низкой чувствительностью онкомаркера CA-125 при данном типе опухолей, который входит в формулу расчета индекса риска малигнизации [8, 24]. Все 3 пациентки с ложноположительным результатом RMI находились в репродуктивном периоде, объемные образования яичников были представлены эндометриозными кистами яичников в сочетании с эндометриозом брюшины малого таза, значения RMI находились в пределах от 236 до 451,6. Как следует из **таблицы 2**, метод характеризовался уровнем чувствительности (SE) 85,7% и специфичности (SP) – 96,70%, площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,990. Результаты проведенного исследования показывают, что индекс риска малигнизации яичников RMI является высокоинформативным методом в дифференциальной диагностике ДОЯ и ЗОЯ на этапе предоперационного обследования. Полученные результаты близки к тем, что были представлены создателями метода Jacobs et al. [20]: чувствительность – 85,4%, специфичность – 96,9%, и соответствуют данным, опубликованным рядом зарубежных специалистов [21, 22], и в то же время противоречат результатам некоторых других исследований по сопоставлению информативности RMI с определением CA-125, HE4 и ROMA [5].

Уровень HE4 превышал дискриминационный у 5 пациенток: у 3 больных РЯ и у 2 женщин репродуктивного возраста с ДОЯ (у женщины с фолликулярной кистой яичника в сочетании с кистой желтого тела уровень HE4 был равен 91,1 пмоль/л; у пациентки с муцинозной цистаденомой в сочетании с распространенным наружным генитальным эндометриозом значение HE4 составило 90,8 пмоль/л). Опухолевый маркер HE4 показал ложноотрицательный результат у 2 пациенток с муцинозными карциномами яичников (возраст пациенток – 26 и 60 лет, размеры опухолей – 150 мм и 300 мм, соответственно; в обоих случаях РЯ был вторичным – при гистологическом исследовании были выявлены фокусы микроинвазии в пограничные опухоли), у 1 женщины с серозной карциномой яичника (51 год, опухоль диаметром 125 мм), а также у пациентки со светлоклеточной карциномой (67 лет, размер опухоли – 216×159 мм). Полученные результаты согласуются с данными литературы, в которых указано, что в эндометриозных и светлоклеточных аденокарциномах обнаруживается более низкая и непостоянная экспрессия HE4, а в образцах РЯ муцинозного гистологического типа может отсутствовать [27–29]. В отдельных исследованиях были получены схожие данные, свидетельствующие о некотором превосходстве CA-125 над HE4. Так, Park et al., сравнивая диагностическую значимость онкомаркеров CA-125 и HE4 в дифференциальной диагностике новообразований яичников, показали, что при специфичности 95% чувствительность HE4 составила 44,8%, в то время как для CA-125 данный показатель составил 55,2% [30]. Macedo et al. провели метаанализ 45 исследований, опубликованных в 2008–2013 годах,

суммарно включивших 10671 доноров и 3946 больных РЯ для оценки значимости HE4 в диагностике опухолей яичников: чувствительность маркера составила 78%, а специфичность – 86,4% [31]. Также были отмечены значительные различия в чувствительности и специфичности HE4, представленные в проанализированных работах. Авторы полагают, что такая гетерогенность может быть связана с различными методами детекции маркера (ELISA или иммунохемилюминесцентный анализ), разными дискриминационными уровнями, дизайном исследования, включением или невключением пограничных опухолей [27, 31].

Онкомаркер HE4 в проведенном исследовании показал ложноположительный результат у пациентки 36 лет с фолликулярной кистой яичника в сочетании с кистой желтого тела и у пациентки 36 лет с муцинозной цистаденомой в сочетании с распространенным наружным генитальным эндометриозом (эндометриозной кистой яичника и эндометриозом брюшины малого таза). Количество публикаций, посвященных анализу HE4 в тканях доброкачественных новообразований, сравнительно невелико. В одном из исследований в США была изучена его экспрессия в доброкачественных опухолях яичников, включая доброкачественные серозные (n = 12) и муцинозные цистаденомы (n = 12), эндометриоз (n = 12) и доброкачественные кисты яичников (n = 12). Окрашивание HE4 от среднего до интенсивного было обнаружено в 11 из 12 муцинозных цистаденомах и в 11 из 12 кист яичников, в то время как 5 из 11 серозных цистаденом продемонстрировали лишь незначительное окрашивание. Экспрессия данного белка наблюдалась также во всех образцах из очагов эндометриоза [27, 29]. Однако преимущество определения HE4 у пациенток с повышенным уровнем CA-125 для дифференциальной диагностики эндометриозных кист со злокачественными опухолями яичников остается очевидным: из 10 пациенток с повышенной концентрацией CA-125, у которых по результатам гистологического исследования операционного материала были диагностированы эндометриозные кисты яичников, значение HE4 превышало верхнюю границу нормы лишь у 2 (p < 0,05). Huhtinen et al. изучали содержание CA-125 и HE4 в плазме крови женщин с разными формами эндометриоза, РЯ, рака эндометрия, а также у здоровых женщин (контрольная группа). Плазменные концентрации CA-125 были повышены как у женщин с РЯ, так и у больных с тяжелым эндометриозом и эндометриозными кистами яичников. Средние значения HE4 при сравнении с контролем были достоверно выше у женщин с РЯ, раком эндометрия, но не у женщин с эндометриозом или эндометриозными кистами яичников [10]. Значимость дополнительного определения HE4 у пациенток с повышенным уровнем CA-125 и подозрением на эндометриоз подтверждается и данными ряда других зарубежных исследований [5, 10, 11].

Согласно данным, представленным в **таблице 2**, чувствительность (SE) онкомаркера HE4 составила

42,9% при специфичности (SP) 97,8%, площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,839. Опухолевый маркер HE4 в проведенном исследовании показал наименьшую чувствительность из исследованных четырех диагностических методов. Схожие показатели были получены как некоторыми российскими [15], так и зарубежными [11, 14, 30] исследователями.

Алгоритм ROMA превысил верхние границы референсных значений у 7 пациенток, у 5 из которых был диагностирован РЯ, у 2 – ДОЯ (фолликулярная киста яичника в сочетании с кистой желтого тела, ROMA – 24%; муцинозная цистаденома в сочетании с распространенным наружным генитальным эндометриозом, ROMA – 27,3%). Значение ROMA было ложноотрицательным у пациентки со светлоклеточной карциномой яичника в связи с низкой чувствительностью онкомаркеров CA-125 и HE4, являющихся основой для расчета данного алгоритма, при данном типе опухоли [8, 24, 27-29], а также у пациентки репродуктивного возраста с муцинозной карциномой яичника. Вероятно, низкое значение ROMA у пациентки с муцинозной карциномой получено в связи с низким уровнем HE4, что также согласуется с некоторыми данными литературы [27-29], в то время как уровень опухолевого маркера CA-125 у данной пациентки превышал норму более чем в 10 раз. Molina et al. проводили исследование по сравнению методов CA-125, HE4 и ROMA и пришли к выводу, что алгоритм ROMA полезен для пациентов с нормальным содержанием HE4 и повышенным уровнем CA-125 и позволяет выявить РЯ в 91% случаев [4]. Однако в конкретном случае пациентки с муцинозной карциномой в проведенном нами исследовании не было установлено вышеописанного преимущества ROMA.

Как и опухолевый маркер HE4, ROMA оказался ложноположительным у пациентки 36 лет с фолликулярной кистой яичника в сочетании с кистой желтого тела и у пациентки 36 лет с муцинозной цистаденомой в сочетании с распространенным наружным генитальным эндометриозом (эндометриоидной кистой яичника и эндометриозом брюшины малого таза) в связи с ложноположительными CA-125 и HE4 у этих пациенток. Алгоритм ROMA в проведенном исследовании характеризовался чувствительностью (SE) 71,4% и специфичностью (SP) 97,8%, площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,929 (табл. 2), что отличается от данных, представленных авторами алгоритма [19]:

общая чувствительность ROMA – 93,8%, специфичность – 74% [32]. Различные группы исследователей делали выводы как о превосходстве диагностических возможностей в случае комбинации маркеров [10, 23], так и о том, что добавление HE4 к CA-125 или использование ROMA не улучшают скрининг на основе CA-125 [19]. Такие диаметрально противоположные выводы можно объяснить различиями в обследованных группах (соотношением муцинозных, пограничных, метастатических опухолей и т.д.), что еще раз подчеркивает необходимость дальнейших исследований в этой области [32].

Взаимосвязи между значениями диагностических тестов CA-125, HE4, RMI и ROMA и гистологическими вариантами опухолей яичников выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

### Заключение

Низкая специфичность опухолевого маркера CA-125 определяет необходимость использования дополнительных диагностических маркеров и методов с целью более точной дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований яичников. Чувствительность методов CA-125, HE4, RMI и ROMA в проведенном исследовании составила 85,7%, 42,9%, 85,7% и 71,4%, соответственно; специфичность – 83,6%, 97,8%, 96,7%, 97,8%, соответственно. Наиболее ценным методом для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований яичников на предоперационном этапе в проведенном исследовании оказался индекс риска малигнизации RMI (метод характеризовался наибольшим значением площади под ROC-кривой – 0,990), наименее ценным – опухолевый маркер HE4 (AUC – 0,839). Определение значения опухолевого маркера HE4 является высокоинформативным для дифференциальной диагностики злокачественных новообразований яичников с эндометриоидными кистами у пациенток с повышенным уровнем CA-125. Однако при распространенном наружном генитальном эндометриозе наблюдались ложноположительные результаты диагностических тестов CA-125, HE4, RMI и ROMA. В ходе проведенного исследования подтверждена низкая чувствительность и специфичность методов CA-125, HE4, RMI и ROMA у пациентки со светлоклеточной карциномой яичника.

### Литература:

1. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) [Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой]. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ. 2016: 250 с.
2. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) [Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой]. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ. 2017: 250 с.
3. Аксель Е.М. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы в России. *Онкогинекология*. 2015; 1: 6-15.
4. Molina R., Escudero J.M., Auge J.M. et al. HE4 a novel tumour marker for ovarian cancer: comparison with CA 125 and ROMA algorithm in patients with gynecological diseases. *Tumour Biol*. 2011; 32 (6): 1087-95.
5. Anton C., Carvalho F.M., Oliveira E.I. et al. A comparison of CA125, HE4, risk ovarian malignancy algorithm (ROMA), and risk malignancy index (RMI) for the classification of ovarian masses. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012; 67 (5): 437-41.
6. Dodge J.E., Covens A.L., Lacchetti C. et al. Preoperative identification of a suspicious adnexal mass: a systematic

- review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2012; 126 (1): 157-66.
- Мартынов С.А. Современные онкомаркеры в дифференциальной диагностике опухолей яичников вне и во время беременности (обзор литературы). *Гинекология.* 2014; 16 (4): 63-7.
  - Никогосян С.О., Кадагидзе З.Г., Шелепова В.М., Кузнецов В.В. Современные методы иммунодиагностики злокачественных новообразований яичников. *Онкогинекология.* 2014; 3: 49-54.
  - Johnson C.C., Kessel B., Riley T.L. et al. The epidemiology of CA-125 in women without evidence of ovarian cancer in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer (PLCO) Screening Trial. *Gynecol Oncol.* 2008; 110 (3): 383-9.
  - Huhtinen K., Suvitte P., Hiissa J. et al. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *Br J Cancer.* 2009; 100 (8): 1315-19.
  - Kalopotharakos G., Ascituo C., Henic E. et al. High preoperative blood levels of HE4 predicts poor prognosis in patients with ovarian cancer. *J Ovarian Res.* 2012; 5 (1): 20.
  - Moore R.G., Brown A.K., Miller M.C. et al. Utility of a novel serum tumor biomarker HE4 in patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *Gynecol Oncol.* 2008; 110 (2): 196-201.
  - Северская Н.В., Чеботарева И.В., Сыченкова Н.И. и др. Опухолевые маркеры CA-125, HE4 и ROMA в дифференциальной диагностике рака яичника у женщин в пре- и постменопаузе. I Национальный конгресс «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению»: тезисы докладов. М.: КВАЗАР. 2016: 143.
  - Van Gorp T., Cadron I., Despierre E. et al. HE4 and CA125 as a diagnostic test in ovarian cancer: prospective validation of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm. *Br J Cancer.* 2011; 104 (5): 863-70.
  - Борисова Е.А., Макаренко Т.А., Буланов М.Н. Проблемы ранней дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных образований яичников. I Национальный конгресс «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению»: тезисы докладов. М.: КВАЗАР. 2016: 47.
  - Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.11.2012 № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»». URL: <http://legalacts.ru/doc/prikaz-minzdrava-rossii-ot-01-11-2012-n-572n/> [Дата доступа: 08.09.2017].
  - Tingulstad S., Hagen B., Skjeldestad F.E. et al. Evaluation of a risk of malignancy index based on serum CA125, ultrasound findings and menopausal status in the pre-operative diagnosis of pelvic masses. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996; 103 (8): 826-31.
  - Расчет алгоритма ROMA. URL: [http://romatools.he4test.com/calculator\\_row\\_en.html](http://romatools.he4test.com/calculator_row_en.html) [Дата доступа: 08.09.2017].
  - Moore R.G., McMeekin D.S., Brown A.K. et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol.* 2009; 112 (1): 40-6.
  - Jacobs I., Oram D., Fairbanks J. et al. A risk of malignancy index incorporating CA125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990; 97 (10): 922-9.
  - Hakansson F., Hodgall E.V., Nedergaard L. et al. Risk of malignancy index used as a diagnostic tool in a tertiary centre for patients with pelvic mass. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012; 91 (4): 496-502.
  - Karlsen M.A., Sandhu N., Hodgall C. et al. Evaluation of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) and risk of malignancy index (RMI) as diagnostic tools of epithelial ovarian cancer patients with pelvic mass. *Gynecol Oncol.* 2012; 127 (2): 379-83.
  - Holcomb K., Vucetic Z., Miller M.C., Knapp R.C. Human epididymis protein 4 offers superior specificity in the differentiation of benign and malignant adnexal masses in premenopausal women. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 205 (4): 358.
  - Barbati A., Lauro V., Orlicchio A., Cosmi E.V. Immunoblotting characterization of CA 125 in biological fluids: difference between pregnancy and cancer CA 125 origin. *Anticancer Res.* 1996; 16 (6B): 3621-4.
  - Bast R.C., Urban N., Shridhar V. et al. Early detection of ovarian cancer: promise and reality. *Cancer Treat Res.* 2002; 107: 61-97.
  - Никогосян С.О., Кузнецов В.В. Современная диагностика рака яичников. *Российский онкологический журнал.* 2013; 5: 52-6.
  - Сергеева Н.С., Алентов И.И., Маршутина Н.В. Белок эпидидимиса человека HE4 как новый опухолеассоциированный маркер. *Онкогинекология.* 2016; 4: 48-58.
  - Galgano M.T., Hampton G.M., Frierson H.F. Jr. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues. *Mod Pathol.* 2006; 19 (6): 847-53.
  - Georgakopoulos P., Mehmood S., Akalin A., Shroyer K.R. Immunohistochemical localization of HE4 in benign, border-line, and malignant lesions of the ovary. *Int J Gynecol Pathol.* 2012; 31 (6): 517-23.
  - Park Y., Lee J.H., Hong D.J. et al. Diagnostic performances of HE4 and CA125 for the detection of ovarian cancer from patients with various gynecologic and non-gynecologic diseases. *Clin Biochem.* 2011; 44 (10-11): 884-8.
  - Macedo A.C., da Rosa M.I., Lumertz S., Medeiros L.R. Accuracy of serum human epididymis protein 4 in ovarian cancer diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2014; 24 (7): 1222-31.
  - Герфанова Е.В., Ашрафиян Л.А., Антонова И.Б. и др. Скрининг рака яичников: реальность и перспективы. Обзор литературы. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2015; 11(1): 69-75.

## References:

- Malignant neoplasms in Russia in 2014 (morbidity and mortality) [Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2014 godu (zabolevaemost' i smertnost') (Pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoj)]. *Moskva: MNIOL im. P.A. Gercena – filial FGBU «NMIRC» MZ RF.* 2016: 250 s (in Russian).
- Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality) [Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 godu (zabolevaemost' i smertnost') (Pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoj)]. *Moskva: MNIOL im. P.A. Gercena – filial FGBU «NMIRC» MZ RF.* 2017: 250 s (in Russian).
- Axel E.M. Morbidity and mortality from malignant neoplasms of the female reproductive system in Russia [Zabolevaemost' i smertnost' ot zlokachestvennykh novoobrazovaniy organov zhenskoy reproduktivnoy sistemy v Rossii]. *Onkoginekologiya.* 2015; 1: 6-15 (in Russian).
- Molina R., Escudero J.M., Auge J.M. et al. HE4 a novel tumour marker for ovarian cancer: comparison with CA 125 and ROMA algorithm in patients with gynecological diseases. *Tumour Biol.* 2011; 32 (6): 1087-95.
- Anton C., Carvalho F.M., Oliveira E.I. et al. A comparison of CA125, HE4, risk ovarian malignancy algorithm (ROMA), and risk malignancy index (RMI) for the classification of ovarian masses. *Clinics (Sao Paulo).* 2012; 67 (5): 437-41.
- Dodge J.E., Covens A.L., Lacchetti C. et al. Preoperative identification of a suspicious adnexal mass: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2012; 126 (1): 157-66.
- Martynov S.A. Modern oncomarkers in differential diagnosis of ovarian tumors outside and during pregnancy (literature review) [Sovremennyye onkomarkery v differencial'noj diagnostike opuholej yaichnikov vne i vo vremya beremennosti (obzor literatury)]. *Ginekologiya.* 2014; 16 (4): 63-7 (in Russian).
- Nikoghosyan S.O., Kadagidze Z.G., Shelepova V.M., Kuznetsov V.V. Modern methods of immunodiagnosis of malignant neoplasms of the ovaries [Sovremennyye metody immunodiagnostiki zlokachestvennykh novoobrazovaniy yaichnikov]. *Onkoginekologiya.* 2014; 3: 49-54 (in Russian).
- Johnson C.C., Kessel B., Riley T.L. et al. The epidemiology of CA-125 in women without evidence of ovarian cancer in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer (PLCO) Screening Trial. *Gynecol Oncol.* 2008; 110 (3): 383-9.
- Huhtinen K., Suvitte P., Hiissa J. et al. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *Br J Cancer.* 2009; 100 (8): 1315-19.
- Kalopotharakos G., Ascituo C., Henic E. et al. High preoperative blood levels of HE4 predicts poor prognosis in patients with ovarian cancer. *J Ovarian Res.* 2012; 5 (1): 20.
- Moore R.G., Brown A.K., Miller M.C. et al. Utility of a novel serum tumor biomarker HE4

- in patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *Gynecol Oncol.* 2008; 110 (2): 196-201.
13. Severskaya N.V., Chebotareva I.V., Sychenkova N.I. et al. Tumor markers CA-125, HE4 and ROMA in differential diagnosis of ovarian cancer in pre- and postmenopausal women [Opuholevye markery CA-125, HE4 i ROMA v differencial'noj diagnostike raka yaichnika u zhenshchin v pre- i postmenopauze. I Nacional'nyj kongress «Onkologiya reproduktivnyh organov: ot profilaktiki i rannego vyyavleniya k effektivnomu lecheniyu»: tezisy dokladov]. *Moskva: KVAZAR.* 2016: 143 (in Russian).
  14. Van Gorp T., Cadron I., Despierre E. et al. HE4 and CA 125 as a diagnostic test in ovarian cancer: prospective validation of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm. *Br J Cancer.* 2011; 104 (5): 863-70.
  15. Borisova E.A., Makarenko T.A., Bulanov M.N. Problems of early differential diagnosis of benign and malignant ovarian formations [Problemy rannej differencial'noj diagnostiki dobrokachestvennyh i zlokachestvennyh obrazovaniy yaichnikov. I Nacional'nyj kongress «Onkologiya reproduktivnyh organov: ot profilaktiki i rannego vyyavleniya k effektivnomu lecheniyu»: tezisy dokladov]. *Moskva: KVAZAR.* 2016: 47 (in Russian).
  16. *Order of Health Ministry of Russian Federation* from 01.11.2012 № 572n «On Approval of the Procedure for the provision of medical assistance in "obstetrics and gynecology (excluding the use of assisted reproductive technologies)"» [Prikaz Ministerstva zdoroohraneniya Rossijskoj Federacii ot 01.11.2012 g. № 572n «Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya medicinskoj pomoshchi po profilu "akusherstvo i ginekologiya (za isklyucheniem ispol'zovaniya vspomogatel'nyh reproduktivnyh tekhnologij)» (in Russian). URL: <http://legalacts.ru/doc/prikaz-minzdrava-rossii-ot-01112012-n-572n/> [Accessed: 08.09.2017].
  17. Tingulstad S., Hagen B., Skjeldestad F.E. et al. Evaluation of a risk of malignancy index based on serum CA125, ultrasound findings and menopausal status in the pre-operative diagnosis of pelvic masses. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996; 103 (8): 826-31.
  18. Calculation of ROMA algorithm [Raschet algoritma ROMA] (in Russian). URL: [http://romatools.he4test.com/calculator\\_row\\_en.html](http://romatools.he4test.com/calculator_row_en.html) [Accessed: 08.09.2017].
  19. Moore R.G., McMeekin D.S., Brown A.K. et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol.* 2009; 112 (1): 40-6.
  20. Jacobs I., Oram D., Fairbanks J. et al. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990; 97 (10): 922-9.
  21. Hakansson F., Hodgall E.V., Nedergaard L. et al. Risk of malignancy index used as a diagnostic tool in a tertiary centre for patients with pelvic mass. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012; 91 (4): 496-502.
  22. Karlsen M.A., Sandhu N., Hodgall C. et al. Evaluation of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) and risk of malignancy index (RMI) as diagnostic tools of epithelial ovarian cancer patients with pelvic mass. *Gynecol Oncol.* 2012; 127 (2): 379-83.
  23. Holcomb K., Vucetic Z., Miller M.C., Knapp R.C. Human epididymis protein 4 offers superior specificity in the differentiation of benign and malignant adnexal masses in premenopausal women. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 205 (4): 358.
  24. Barbati A., Lauro V., Orlicchio A., Cosmi E.V. Immunoblotting characterization of CA 125 in biological fluids: difference between pregnancy and cancer CA 125 origin. *Anticancer Res.* 1996; 16 (6B): 3621-4.
  25. Bast R.C., Urban N., Shridhar V. et al. Early detection of ovarian cancer: promise and reality. *Cancer Treat Res.* 2002; 107: 61-97.
  26. Nikoghosyan S.O., Kuznetsov V.V. Modern diagnosis of ovarian cancer [Sovremennaya diagnostika raka yaichnikov]. *Rossijskij onkologicheskij zhurnal.* 2013; 5: 52-6 (in Russian).
  27. Sergeeva N.S., Alentov I.I., Marshutina N.V. Epididymis protein of human HE4 as a new tumor-associated marker [Belok epididimisa cheloveka NE4 kak novyj opuholeassociirovannyj marker]. *Onkoginekologiya.* 2016; 4: 48-58 (in Russian).
  28. Galgano M.T., Hampton G.M., Frierson H.F. Jr. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues. *Mod Pathol.* 2006; 19 (6): 847-53.
  29. Georgakopoulos P., Mehmood S., Akalin A., Shroyer K.R. Immunohistochemical localization of HE4 in benign, border-line, and malignant lesions of the ovary. *Int J Gynecol Pathol.* 2012; 31 (6): 517-23.
  30. Park Y., Lee J.H., Hong D.J. et al. Diagnostic performances of HE4 and CA125 for the detection of ovarian cancer from patients with various gynecologic and non-gynecologic diseases. *Clin Biochem.* 2011; 44 (10-11): 884-8.
  31. Macedo A.C., da Rosa M.I., Lumertz S., Medeiros L.R. Accuracy of serum human epididymis protein 4 in ovarian cancer diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2014; 24 (7): 1222-31.
  32. Gerfanova E.V., Ashrafyan L.A., Antonova I.B. et al. Ovarian Cancer Screening: Reality and Prospects. Literature review [Skринing raka yaichnikov: real'nost' i perspektivy. Obzor literatury]. *Opuholi zhenskoj reproduktivnoj sistemy.* 2015; 11(1): 69-75 (in Russian).

#### Сведения об авторах:

Егунова Мария Алексеевна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СибГМУ» МЗ РФ. Адрес: Московский тракт, 2, Томск, Россия, 634050. E-mail: [mariaegunova@mail.ru](mailto:mariaegunova@mail.ru).

Кутценко Ирина Георгиевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии гинекологии ФГБОУ ВО «СибГМУ» МЗ РФ. Адрес: Московский тракт, 2, Томск, Россия, 634050. E-mail: [irinakutcenko@mail.ru](mailto:irinakutcenko@mail.ru).

#### About the authors:

Egunova Mariya Alekseevna – Postgraduate student, Department of Obstetrics and Gynecology, SibSMU HM of RF. Address: Moskovskiy trakt, 2, Tomsk, Russia, 634050. E-mail: [mariaegunova@mail.ru](mailto:mariaegunova@mail.ru).

Kutcenko Irina Georgievna – MD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, SibSMU HM of RF. Address: Moskovskiy trakt, 2, Tomsk, Russia, 634050. E-mail: [irinakutcenko@mail.ru](mailto:irinakutcenko@mail.ru).

© Коллектив авторов, 2017

DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.4.014-022

# НЕКОТОРЫЕ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ И ЕГО ОТСУТСТВИЕМ

Кобаидзе Е.Г., Падруль М.М.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь

## Резюме

Хронический эндометрит (ХЭ) является одной из актуальных проблем в современной гинекологии и репродуктологии. Вопрос об инфекционном агенте хронического эндометрита достаточно актуален, особенно на фоне развития научного направления о микробиоме человека как нового ответвления в медицине. **Цель исследования:** оценить микробиом цервикального канала и полости матки у пациенток с ХЭ и практически здоровых женщин. **Материалы и методы.** Обследовано 75 женщин репродуктивного возраста: 33 практически здоровые женщины (1 группа) и 42 женщины, болеющие ХЭ (2 группа). Для изучения микробиологических характеристик генитального тракта использовали разработанную нами методику, суть которой заключается в предупреждении ложноположительных результатов при диагностике этиологического агента, высеянного из полости матки, минимизации возможной контаминации проб из полости матки флорой цервикального канала. **Результаты.** У пациенток обеих групп получен положительный рост микрофлоры в цервикальных пробах и из полости матки, преимущественно лактобациллярной флоры; более высокие показатели роста другой микрофлоры зарегистрированы в пробах женщин с ХЭ. У каждой восьмой пациентки с ХЭ в пробах из цервикального канала обнаружена *Escherichia coli*, продуцирующая  $\beta$ -лактамазу расширенного спектра, что свидетельствует о строгом рациональном характере лечения антибиотиками. **Заключение.** Мы предполагаем, что соматический статус играет важную роль в реакции макроорганизма на присутствие патогенов. В нашем исследовании микробиом эндометрия и цервикального канала был сходен, но не идентичен; наблюдались различия у женщин с разным уровнем здоровья.

## Ключевые слова

Хронический эндометрит, микробиом цервикального канала, микробиом полости матки.

Статья поступила: 03.11.2017 г.; в доработанном виде: 04.12.2017 г.; принята к печати: 29.12.2017 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

Кобаидзе Е.Г., Падруль М.М. Некоторые микробиологические характеристики женщин с хроническим эндометритом и его отсутствием. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2017; 11 (4): 14-22. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.4.014-022.

## MICROBIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE REPRODUCTIVE TRACT IN WOMEN WITH AND WITHOUT CHRONIC ENDOMETRITIS

Kobaidze E.G., Padrul M.M.

Perm State Medical University named after academician E.A. Wagner,  
Health Ministry of Russian Federation, Perm

### Summary

*Chronic endometritis (CE) is one of the most common disorders of the female reproductive system. Identification of the infectious cause of CE remains a persistent problem, especially in light of the recent concept of the microbiome. The aim of the study was to evaluate the microbiome in the cervical canal and uterine cavity in patients with CE compared with CE-free women. Materials and methods. A total of 75 women of reproductive age were examined: of those, 33 were CE-free (group 1) and 42 – diagnosed with CE (group 2). To study the microbiological characteristics of the genital tract, we used our original technique able to minimize contamination of uterine samples by cervical microflora. Results. In both groups of women, positive growth of microflora (mostly, Lactobacillus) in either cervical or uterine cavity samples was found. In women with CE, a different type microflora dominated: thus, in every 8<sup>th</sup> patient of group 2, the cervical canal samples contained  $\beta$ -lactamase producing by Escherichia coli, which indicated a highly rational antibiotic therapy. Conclusion. We propose that the somatic status plays a crucial role in the overall body response to a pathogenic microorganism. In our study, the microbiomes of the endometrium and the cervix were similar, but not identical; there were differences between the women with different medical conditions.*

### Key words

*Chronic endometritis, microbiome of the cervical canal, microbiome of the uterine cavity.*

**Received:** 03.11.2017; **in the revised form:** 04.12.2017; **accepted:** 29.12.2017.

### Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript. Authors contributed equally to this article.

### For citation

Kobaidze E.G., Padrul M.M. Microbiological characteristics of the reproductive tract in women with and without chronic endometritis. Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]. 2017; 11 (4): 14-22 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.4.014-022.

### Corresponding author

Address: ul. Petropavlovskaya, 26, Perm, Russia, 614990.  
E-mail: eka7i@yahoo.com (Kobaidze E.G.).

## Введение

В настоящее время активно изучается роль эндометрия в невынашивании беременности и неудачах при имплантации эмбриона. Хронический эндометрит (ХЭ) является той патологией, изучением которой занимаются врачи различных направлений медицины, однако с клиническими последствиями данного заболевания

сталкиваются в большей степени акушеры-гинекологи. ХЭ достаточно распространен у женщин с невынашиванием беременности (13%) и неудачами при имплантации (30%) [1, 2]. Он может протекать как бессимптомно, так и с разными клиническими проявлениями: пациентку могут беспокоить хронические тазовые боли, диспареуния, аномальные маточные

кровотечения и т.д. На сегодняшний день «золотым стандартом» диагностики ХЭ считают выявление плазматических клеток в строме эндометрия, также применяют иммуногистохимическое исследование синдекана-1 – маркера плазматических клеток (CD-138), протеогликанов и кератиноцитов, что позволяет нивелировать ложноотрицательные результаты диагностики. В эндометрии у женщин с ХЭ обнаружена экспрессия генов, отвечающих за воспалительный ответ, пролиферацию и апоптоз [3]. Однако в диагностическом алгоритме выявления ХЭ используют и другие методы: например, офисную гистероскопию, которая помогает диагностировать ХЭ с помощью визуализации (отек слизистой оболочки матки, локальная или диффузная гиперемия, наличие микрополипов и т.д.), микробиологические исследования для изучения инфекционной этиологии ХЭ и т.д. [4-6]. Некоторые авторы полагают, что у женщин с длительно персистирующим ХЭ выделение из полости матки *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus agalactiae* (в 77,5% случаев), *Mycoplasmae* и *Ureaplasma* (в 25%) и *Chlamydia* (в 13%) может свидетельствовать о существенной роли инфекционного агента в этиологии заболевания [5]. В дальнейшем негативные исходы беременности могут быть ассоциированы с инфильтрацией в эндометрии плазматических клеток, IgM, IgG и IgA [7].

Вопрос об инфекционном агенте ХЭ достаточно актуален, особенно на фоне развития такого нового научного направления в медицине, как исследование микробиома человека. По сути, микробиом человека – это совокупность микроорганизмов и их генетического материала, находящихся в человеческом теле. Впервые данное определение было введено американским микробиологом Джошуа Ледербергом в 2001 году [8]. Несмотря на то, что микробиом является неотъемлемой частью организма человека, его физиологическая и патологическая роль остается недостаточно изученной. Существующее мнение, что микробиологическое исследование с культивацией бактерий не всегда является эффективным, так как не позволяет выделить все составляющие микрофлоры, в какой-то степени является верным, поскольку в некоторых исследованиях раневых инфекций с помощью этого метода не было выявлено более 50% доминантных патогенетических микроорганизмов и 80% основных патогенов [9]. Однако полностью нивелировать данные технологии не стоит, так как они позволяют узнать больше о микрофлоре человека. Исследования разных авторов по изучению микрофлоры полости матки разнятся, однако в большинстве работ показано, что полость матки не может быть абсолютно стерильной. Несколько последних исследований презентуют информацию о том, что эндометрий может иметь нормальную (непатогенную) микрофлору, участвующую в физиологических процессах [10, 11]. Некоторые авторы выявление образцов с патогенной микрофлорой связывают с попаданием бактери-

альной флоры влагалища у женщин с наличием гинекологической патологии в анамнезе [12, 13].

Новые методы исследования бактерий позволяют изучить микробиом эндометрия более тщательно и выявить различные организмы. Существует мнение, что как и в нормальной микрофлоре влагалища, у женщин без наличия гинекологической патологии в эндометрии преобладают лактобациллы [10, 11]. В другом исследовании авторы предположили, что выявление низкого содержания лактобацилл и другой флоры у женщин репродуктивного возраста в генитальном тракте без гинекологической патологии также можно считать вариантом нормы [11]. Mitchell et al. исследовали материал полости матки и получили следующие результаты: в основном микробиом в эндометрии был представлен лактобациллами, в меньшей степени обнаруживались *Gardnerella*, *Prevotella*, *Atopobium* и *Sneathia*; примерно у 1/5 обследованных женщин микрофлора влагалища и эндометрия резко различалась [10]. Возможно, у женщин с определенными биологическими и физико-химическими особенностями бактериальная флора эндометрия может значительно отличаться от флоры влагалища. В этих случаях непосредственное исследование эндометрия и цервикального канала может отражать состояние матки, что будет иметь важное клиническое значение при выявлении бактериальной флоры эндометрия для диагностики и лечения больных с хронической патологией в анамнезе.

**Цель исследования:** оценить микробиом цервикального канала и полости матки у пациенток с ХЭ и у практически здоровых женщин.

### Материалы и методы

Обследовано 75 женщин репродуктивного возраста: 33 практически здоровые женщины, обратившиеся к врачу с целью подбора контрацептивных средств (1 группа), и 42 женщины, болеющие ХЭ (2 группа). Критерии исключения: острая хроническая соматическая и гинекологическая патология или ее обострение, наличие на момент обследования инфекции, передающейся половым путем. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера» МЗ РФ (протокол № 6 от 26.05.2016), все обследованные подписали информированное согласие.

Проведен анализ паспортных данных, сбор анамнеза, оценка менструальной и репродуктивной функций, общее клиническое и гинекологическое обследование, анализ общеклинических лабораторных исследований. Для изучения микробиологических характеристик генитального тракта использовали разработанную нами методику, суть которой заключается в предупреждении ложноположительных результатов при диагностике этиологического агента, высеянного из полости матки, минимизации возможной контаминации проб из полости матки флорой цервикального канала [14]. Согласно методике, с учетом

возможного влияния гормонального фона на степень выраженности иммунного ответа в слизистой матки, все исследования проводили в пролиферативной фазе менструального цикла на 7-9 день. Для исключения контаминации проб из полости матки флорой цервикального канала отбор материала из полости матки проводили с помощью внутриматочной щетки (Uterobrush, Швеция) и эндометриальной кюретки (Endoram, Италия). Материал из полости матки переносили в полужидкую коммерческую транспортную питательную среду (Сорап, Италия) с протеолитическими ферментами для транспортировки анаэробных микроорганизмов с многослойной пленкой, покрывающей пластик. При отборе проб и первичном посеве материала на питательные среды из полости матки, секрета цервикального канала руководствовались методическими указаниями МУ 4.2.2039-05 [15] и приказом МЗ СССР № 535 от 22.04.1985 [16]. Для анализа наличия встречаемости признака в группе использован критерий  $\chi^2$ , результаты представлены в виде оценки доли признака (Q) с 95%-доверительным интервалом ( $Q \pm q$ ), анализ межгрупповых различий по частотам встречаемости признаков выполнен с применением критерия  $\chi^2$ .

## Результаты и обсуждение

Возраст женщин 1 группы составил от 19 до 44 лет (средний возраст –  $30,90 \pm 7,09$  лет), во 2 группе – от 21 до 44 лет (средний возраст –  $34,11 \pm 4,79$  года). По индексу массы тела в группе практически здоровых женщин (1 группа) нормальные показатели были у 23 человек ( $69,7 \pm 16,3\%$ ), 10 женщин ( $30,3 \pm 16,3\%$ ) имели избыточную массу и ожирение 1-й степени ( $\chi^2 = 9,55$ ;  $p = 0,002$ ). Во 2 группе с нормальным весом было 29 женщин ( $69,05 \pm 14,41\%$ ), с нарушением жирового обмена – 13 ( $30,95 \pm 14,41\%$ ) человек ( $\chi^2 = 13,11$ ;  $p < 0,001$ ).

Соматический и акушерско-гинекологический анамнез обследованных женщин 1 группы представлен в **таблице 1**. Заболевания желудочно-кишечного тракта отмечены у минимального количества женщин, также стоит сказать об отсутствии хронической патологии мочевыводящих путей. Аллергические проявления на продукты питания или средства бытовой химии отметили больше половины женщин, аллергия на антибиотики широкого спектра обнаружена у 6 человек. Анализ гинекологического анамнеза установил, что пролиферативные заболевания матки, такие как лейомиома и аденомиоз, встреча-

Признак	Доля (%) пациенток с наличием признака (n = 33)	$\chi^2$	p
Хронический гастрит	$12,5 \pm 11,9$	2,4	0,121
Хронический панкреатит	$9,09 \pm 10,1$	1,4	0,237
Функциональные заболевания кишечника	$3,03 \pm 6,0$	0,01	0,01
Болезни желчного пузыря	$3,03 \pm 6,0$	0,01	0,01
Болезни мочевыделительной системы	0	0,02	0,092
Заболевания щитовидной железы	0	0,02	0,092
Индекс массы тела	$30,3 \pm 16,1$	9,55	0,002
Хронический ринит	$6,06 \pm 8,40$	0,52	0,473
Хронический назофарингит	$6,06 \pm 8,46$	0,52	0,473
Аллергия на антибиотики	$18,18 \pm 13,60$	4,52	0,003
Роды	$33,33 \pm 16,70$	10,91	0,001*
Бесплодие	0	0,02	0,092
Медицинский аборт	$24,24 \pm 15,20$	6,97	0,008
Выкидыш	$15,15 \pm 12,70$	3,46	0,063
Неразвивающаяся беременность	0	0,02	0,092
Нарушения менструальной функции	0	0,02	0,092
Лейомиома	$6,06 \pm 8,40$	0,52	0,473
Аденомиоз	0	0,02	0,092
Хронический сальпингит	0	0,02	0,092
Хронический цервицит	0	0,02	0,092
Контрацепция	$96,97 \pm 6,00$	58,3	0,001*

**Таблица 1.** Характеристика соматического и акушерско-гинекологического анамнеза женщин 1 группы ( $Q \pm q$ ).

Примечание: \* $p < 0,001$  – статистически значимое отличие частоты встречаемости изучаемого признака от 0.

**Table 1.** Somatic and obstetric-gynecological status of women in group 1 ( $Q \pm q$ ).

Note: \* $p < 0.001$  – statistically significant difference from zero occurrence.

лись в единичных случаях, отсутствовала хроническая воспалительная патология придатков. Анализ менструального цикла показал, что менархе наступили своевременно только у 4 женщин ( $12,12 \pm 11,57\%$ ), других нарушений менструации в данной группе не выявлено.

Данные соматического и акушерско-гинекологического анамнеза пациенток 2 группы представлены в **таблице 2**. Более половины обследованных с ХЭ имели различные заболевания желудочно-кишечного тракта, преимущественно функциональные заболевания кишечника и болезни желчного пузыря. Кроме того, половина пациенток страдала хронической патологией мочевыделительной системы. Аллергические проявления на антибиотики широкого спектра были обнаружены у 15 человек.

Анализ репродуктивного анамнеза у женщин с ХЭ показал, что больше половины из них имели нарушения фертильности, беременность закончилась нежелательным исходом (выкидышем и неразвивающейся беременностью) у каждой четвертой пациентки. В данной группе медицинский аборт с целью прерывания беременности использовали более чем 50% больных.

Статистически значимое отличие частоты встречаемости хронических воспалительных заболеваний органов репродуктивной системы (хронический сальпингит, аднексит и цервицит) получено у женщин с ХЭ. Более половины пациенток с ХЭ имели разные нарушения менструальной функции, среди которых статистически значимое отличие по частоте встречаемости имела альгоменорея – у  $28,57 \pm 14,08\%$  ( $p < 0,001$ ) и гиперменорея – у  $19,05 \pm 12,24\%$  ( $p < 0,001$ ) пациенток.

Случаев обнаружения специфической инфекции (хламидии, гонорея, микопlasма, трихомонада) методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (на момент проведения исследования) у обследованных женщин не было, однако в анамнезе 11 пациенток ( $26,19 \pm 13,7\%$ ) 2 группы имели перенесенную инфекцию, передающуюся половым путем ( $\chi^2 = 10,46$ ;  $p < 0,001$ ).

Анализ качественного и количественного состава микрофлоры влагалища обследованных обеих групп выявил следующие особенности: у пациенток с ХЭ обнаружена значимая лейкоцитарная реакция во влагалище – степень чистоты влагалищного мазка при микроскопическом исследовании у 19 человек

Признак	Доля (%) пациенток с наличием признака (n = 42)	$\chi^2$	p
Хронический гастрит	$57,14 \pm 15,40$	30,86	0,001*
Хронический панкреатит	$23,81 \pm 13,20$	9,19	0,002
Функциональные заболевания кишечника	$64,29 \pm 14,90$	36,9	0,001*
Болезни желчного пузыря	$61,9 \pm 15,1$	34,81	0,001*
Болезни мочевыделительной системы	$50,0 \pm 15,5$	25,4	0,001*
Заболевания щитовидной железы	$11,9 \pm 10,0$	3,4	0,065
Индекс массы тела	$30,95 \pm 14,40$	13,11	0,001*
Хронический ринит	$19,05 \pm 12,20$	6,77	0,009
Хронический назофарингит	$28,27 \pm 14,00$	11,76	0,001*
Аллергия на антибиотики	$35,71 \pm 14,90$	15,91	0,001*
Роды	$33,33 \pm 14,60$	14,49	0,001*
Бесплодие	$57,14 \pm 15,40$	30,86	0,001*
Медицинский аборт	$54,76 \pm 15,50$	28,98	0,001*
Выкидыш	$26,19 \pm 13,70$	10,46	0,001*
Неразвивающаяся беременность	$26,19 \pm 13,70$	10,46	0,001*
Нарушения менструальной функции	$69,05 \pm 14,40$	10,46	0,001*
Лейомиома	$14,29 \pm 10,90$	4,49	0,034
Аденомиоз	$9,52 \pm 9,15$	2,36	0,0124
Хронический сальпингит	$40,48 \pm 15,30$	18,88	0,001*
Хронический цервицит	$47,62 \pm 15,50$	23,69	0,001*
Контрацепция	$61,9 \pm 15,1$	34,81	0,001*

**Таблица 2.** Характеристика соматического и акушерско-гинекологического анамнеза пациенток 2 группы ( $Q \pm q$ ).

Примечание: \* $p < 0,001$  – статистически значимое отличие частоты встречаемости изучаемого признака от 0.

**Table 2.** Somatic and obstetric-gynecological status of women in group 2 ( $Q \pm q$ ).

Note: \* $p < 0.001$  – statistically significant difference from zero occurrence.

(45,24 ± 15,51%) соответствовала III и IV степени чистоты ( $\chi^2 = 22,04$ ;  $p < 0,001$ ), что указывает на статистически значимое отличие частоты встречаемости данного признака в этой группе. В группе здоровых женщин таких результатов не получено.

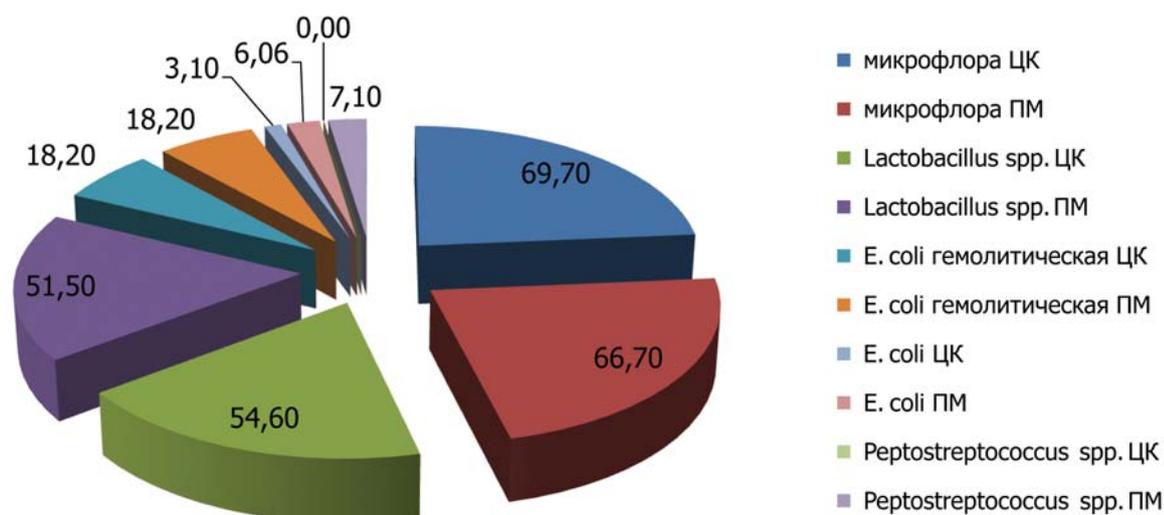
Микробиологические исследования показали, что микрофлора в пробах из цервикального канала отсутствует («роста нет») у 10 женщин (30,3 ± 16,3%) 1 группы; у 23 (69,7 ± 16,3%) наблюдался рост разной микрофлоры ( $\chi^2 = 32,30$ ;  $p < 0,001$ ). Это указывает на статистически значимое отличие частоты встречаемости положительного роста микрофлоры в пробах из цервикального канала у практически здоровых женщин в нашем исследовании. Микробиологическое исследование проб из полости матки показало, что у 11 женщин (33,33 ± 16,72%) она стерильна («роста нет»), и у 22 (66,67 ± 16,72%) обнаружен рост разной микрофлоры ( $\chi^2 = 30,07$ ;  $p < 0,001$ ). Это можно трактовать как статистически значимое отличие частоты встречаемости данного признака у практически здоровых женщин.

Микробиологические исследования образцов из цервикального канала у больных с ХЭ показали следующие особенности: микрофлора в цервикальном канале отсутствует («роста нет») у 14 женщин (33,33 ± 14,69%), рост обнаружен в пробах у 28 (66,67 ± 14,69%) пациенток ( $\chi^2 = 30,05$ ;  $p < 0,001$ ). Это указывает на статистически значимое отличие частоты встречаемости данного признака у больных с ХЭ.

Микробиологическое исследование материала из полости матки в этой же группе позволило установить, что у 32 (76,19 ± 13,27%) женщин обнаружен рост микрофлоры («рост имеется»), а у 10 (23,81 ± 13,27%) человек она отсутствует («роста нет») ( $\chi^2 = 48,51$ ;  $p < 0,001$ ), что тоже указывает на статистически значимое отличие.

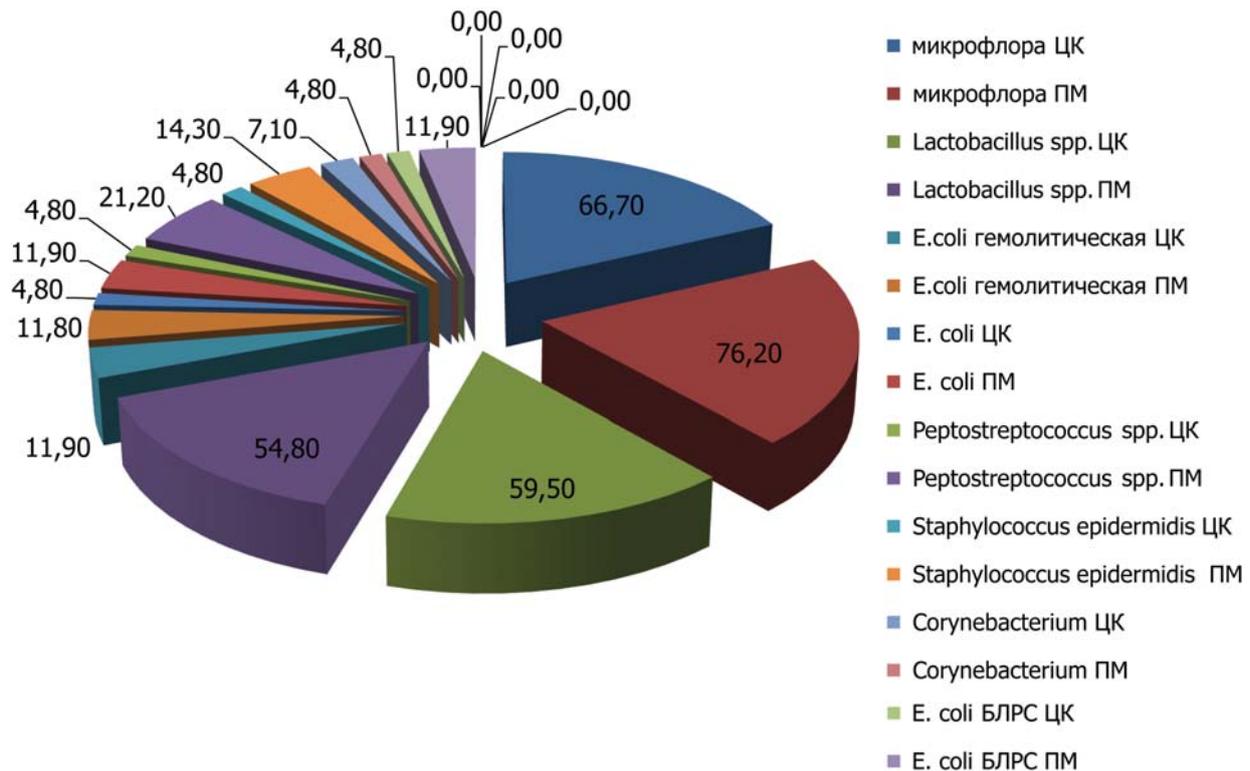
Таким образом, при сравнении результатов обследования выявлено следующее: рост микрофлоры в пробах из полости матки наблюдался как у практически здоровых, так и у женщин с ХЭ ( $\chi^2 = 0,426$ ;  $p = 0,514$ ; отношение шансов (ОШ) – 1,600; доверительный интервал (ДИ) – [0,58; 4,41]). При сравнении частоты выявления роста микрофлоры в пробах из цервикального канала у обследованных 1 и 2 групп обнаружены статистически незначимые различия ( $\chi^2 = 0,001$ ;  $p = 0,976$ ; ОШ – 0,870; ДИ [0,33; 2,32]).

Характеристика микробного пейзажа цервикального канала и полости матки у практически здоровых женщин представлена на **рисунке 1**. В микробиоте цервикального канала в 1 группе преобладала *Lactobacillus* spp. – у 18 (54,6 ± 17,7%;  $\chi^2 = 22,08$ ;  $p < 0,001$ ) женщин, это же бактерия получена из образцов полости матки у 17 (51,5 ± 17,7%;  $\chi^2 = 20,28$ ;  $p < 0,001$ ) человек, что указывает о статистически значимом преобладании данной микрофлоры у практически здоровых женщин. Обращает внимание обнаружение в 1 группе (практически здоровых) обследованных гемолитической *Escherichia coli* в



**Рисунок 1.** Микробный пейзаж цервикального канала и полости матки в группе практически здоровых женщин.  
Примечание: ЦК – микрофлора выделена из цервикального канала; ПМ – микрофлора выделена из полости матки.

**Figure 1.** Microbial spectrum of the cervical canal and the uterine cavity in the group of CE-free women.  
Note: ЦК – microflora isolated from the cervical canal; ПМ – microflora isolated from the uterine cavity.



**Рисунок 2.** Микробный пейзаж цервикального канала и полости матки в группе больных с хроническим эндометритом.

*Примечание:* ЦК – микрофлора выделена из цервикального канала; ПМ – микрофлора выделена из полости матки; E. coli БЛРС – E. coli продуцирует β-лактамазу расширенного спектра.

**Figure 2.** Microbial spectrum of the cervical canal and the uterine cavity in the group of women with CE.

*Note:* ЦК – microflora isolated from the cervical canal; ПМ – microflora isolated from the uterine cavity. E. coli БЛРС – E. coli produces wide-spectrum β-lactamase.

образцах из полости матки и цервикального канала у 6 человек ( $18,18 \pm 13,68\%$ ;  $\chi^2 = 4,55$ ;  $p = 0,032$ ).

Характеристика микробного пейзажа цервикального канала и полости матки в группе больных с ХЭ представлена на **рисунке 2**. Обращает внимание, что в этой группе Lactobacillus spp. выделена в образцах цервикального канала у 25 ( $59,52 \pm 15,3\%$ ;  $\chi^2 = 32,89$ ;  $p < 0,001$ ) пациенток и получена из полости матки у 23 ( $54,76 \pm 15,51\%$ ;  $\chi^2 = 28,98$ ;  $p < 0,001$ ) женщин, что указывает о статистически значимом преобладании данной микрофлоры в этой группе; гемолитическая Escherichia coli обнаружена в образцах из полости матки и цервикального канала у 5 женщин ( $11,9 \pm 10,09\%$ ;  $\chi^2 = 3,40$ ;  $p = 0,0065$ ); также у 5 ( $11,9 \pm 10,09\%$ ) пациенток в пробах из цервикального канала выделена Escherichia coli, продуцирующая β-лактамазу расширенного спектра.

### Заключение

При сравнении результатов обследования практически здоровых женщин и больных с ХЭ выявлены

статистически значимые различия между частотами встречаемости хронического гастрита, функциональных заболеваний кишечника, болезней желчного пузыря, болезней мочевыделительной системы и хронического назофарингита. Пациентки с ХЭ чаще болели данными патологиями, что предположительно может приводить к широкому использованию антибиотиков, к дальнейшему ухудшению их иммунологической реактивности и, возможно, к более глубоким нарушениям общего биоценоза. Обнаружены статистически незначимые различия между частотами встречаемости нарушений веса и аллергической реакции обследованных обеих групп, что можно трактовать как общую тенденцию роста аллергизации населения и нарушения жирового обмена.

Стоит отметить, что в данном исследовании мы не ставили целью определение количественной нагрузки бактериальной флоры в образцах. Согласно результатам исследования, положительный рост микрофлоры в цервикальных пробах и из полости матки получен у женщин обеих групп. У практически здоровых, а также

у больных с ХЭ обнаружена преимущественно лактобациллярная флора как в цервикальных, так и в пробах из полости матки, однако более высокие показатели роста другой микрофлоры зарегистрированы в пробах пациенток с ХЭ. Мы предполагаем, что при соблюдении определенных правил проведения исследования можно избежать контаминации проб полости матки флорой цервикального канала. При изучении микробиома эндометрия в большей степени надо учитывать роль колонизации ткани эндометрия восходящим путем. В связи с этим оправдан интерес к неспецифическим возбудителям

и их роли в формировании хронического воспаления в матке; у каждой восьмой пациентки с ХЭ в пробах из цервикального канала обнаружена *Escherichia coli*, продуцирующая β-лактамазу расширенного спектра, что свидетельствует о строгом рациональном характере лечения антибиотиками. Мы предполагаем, что соматический статус играет важную роль в реакции макроорганизма на присутствие патогенов. В нашем исследовании микробиом эндометрия и цервикального канала был сходен, но не идентичен; наблюдались различия у женщин с разным уровнем здоровья.

## Литература:

1. Kitaya K. Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriages. *Fertil Steril*. 2011; 95: 1156-8.
2. Johnston-MacAnanny E.B., Hartnett J., Engmann L.L., Nulsen J.C., Sanders M.M., Benadiva C.A. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2010; 93: 437-41.
3. Di Pietro C., Cicinelli E., Guglielmino M.R., Ragusa M., Farina M., Palumbo M.A. et al. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol*. 2013; 69: 509-17.
4. Cicinelli E., Matteo M., Tinelli R., Pinto V., Marinaccio M., Indraccolo U. et al. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriages as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. *Reprod Sci*. 2014; 21: 640-7.
5. Cicinelli E., De Ziegler D., Nicoletti R., Tinelli R., Saliani N., Resta L. et al. Poor reliability of vaginal and endocervical cultures for evaluating microbiology of endometrial cavity in women with chronic endometritis. *Gynecol Obstet Invest*. 2009; 68: 108-15.
6. Cicinelli E., Matteo M., Tinelli R., Lepera A., Alfonso R., Indraccolo U. et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum Reprod*. 2015; 30: 323-30.
7. Kitaya K., Tada Y., Hayashi T., Taguchi S., Funabiki M., Nakamura Y. Comprehensive endometrial immunoglobulin subclass analysis in infertile women suffering from repeated implantation failure with or without chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol*. 2014; 72: 386-91.
8. Mor A., Driggers P.H., Segars J.H. Molecular characterization of the human microbiome from a reproductive perspective. *Fertil Steril*. 2015; 104: 1344-50.
9. Rhoads D.D., Cox S.B., Rees E.J., Sun Y., Wolcott R.D. Clinical identification of bacteria in human chronic wound infections: culturing vs. 16S ribosomal DNA sequencing. *BMC Infect Dis*. 2012; 12 (1): 321.
10. Mitchell C.M., Haick A., Nkwopara E., Garcia R., Rendi M., Agnew K. et al. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 212 (5): 6111-9.
11. Moreno I., Codoner F.M., Vilella F., Valbuena D., Martinez-Blanch J.F., Jimenez-Almazan J. et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 215: 684-703.
12. Hemsell D.L., Obregon V.L., Heard M.C., Nobles B.J. Endometrial bacteria in asymptomatic, nonpregnant women. *J Reprod Med*. 1989; 34: 872-4.
13. Møller B.R., Kristiansen F.V., Thorsen P., Frost L., Mogensen S.C. Sterility of the uterine cavity. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1995; 74: 216-9.
14. Падруль М.М., Захарова Ю.А., Кобаидзе Е.Г. Способ диагностики микробного фактора при хроническом неспецифическом эндометрите. Патент РФ № 2624855 от 07.07.2017; Бюл. № 19: 6 с. МПК G01N 33/48 G01N 33/483 G01N 33/497.
15. Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории: методические указания. МУ 4.2.2039-05. 2006: 126 с.
16. Приказ МЗ СССР № 535 от 22.04.85 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». URL: [www.libussr.ru/doc\\_ussr/ussr\\_12667.htm](http://www.libussr.ru/doc_ussr/ussr_12667.htm). [Дата доступа: 03.11.2017].

## References:

1. Kitaya K. Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriages. *Fertil Steril*. 2011; 95: 1156-8.
2. Johnston-MacAnanny E.B., Hartnett J., Engmann L.L., Nulsen J.C., Sanders M.M., Benadiva C.A. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2010; 93: 437-41.
3. Di Pietro C., Cicinelli E., Guglielmino M.R., Ragusa M., Farina M., Palumbo M.A. et al. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol*. 2013; 69: 509-17.
4. Cicinelli E., Matteo M., Tinelli R., Pinto V., Marinaccio M., Indraccolo U. et al. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriages as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. *Reprod Sci*. 2014; 21: 640-7.
5. Cicinelli E., De Ziegler D., Nicoletti R., Tinelli R., Saliani N., Resta L. et al. Poor reliability of vaginal and endocervical cultures for evaluating microbiology of endometrial cavity in women with chronic endometritis. *Gynecol Obstet Invest*. 2009; 68: 108-15.
6. Cicinelli E., Matteo M., Tinelli R., Lepera A., Alfonso R., Indraccolo U. et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum Reprod*. 2015; 30: 323-30.
7. Kitaya K., Tada Y., Hayashi T., Taguchi S., Funabiki M., Nakamura Y. Comprehensive endometrial immunoglobulin subclass analysis in infertile women suffering from repeated implantation failure with or without chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol*. 2014; 72: 386-91.
8. Mor A., Driggers P.H., Segars J.H. Molecular characterization of the human microbiome from a reproductive perspective. *Fertil Steril*. 2015; 104: 1344-50.
9. Rhoads D.D., Cox S.B., Rees E.J., Sun Y., Wolcott R.D. Clinical identification of bacteria in human chronic wound infections: culturing vs. 16S ribosomal DNA sequencing. *BMC Infect Dis*. 2012; 12 (1): 321.
10. Mitchell C.M., Haick A., Nkwopara E., Garcia R., Rendi M., Agnew K. et al. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 212 (5): 6111-9.
11. Moreno I., Codoner F.M., Vilella F., Valbuena D., Martinez-Blanch J.F., Jimenez-Almazan J. et al. Evidence that

- the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 215: 684-703.
12. Hemsell D.L., Obregon V.L., Heard M.C., Nobles B.J. Endometrial bacteria in asymptomatic, nonpregnant women. *J Reprod Med.* 1989; 34: 872-4.
  13. Møller B.R., Kristiansen F.V., Thorsen P., Frost L., Mogensen S.C. Sterility of the uterine cavity. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1995; 74: 216-9.
  14. Padrul M.M., Zakharova Yu.A., Kobaidze E.G. Method for diagnosis of the microbial factor in chronic nonspecific endometritis [Sposob diagnostiki mikrobnogo faktora pri hronicheskom nespecificheskom endometrite]. *Patent RF* № 2624855 ot 07.07.2017; Byul. № 19: 6 s (in Russian). МПК G01N 33/48 G01N 33/483 G01N 33/497.
  15. Techniques for collecting and transporting biomaterials in microbiological laboratories: methodological guidelines [Tekhnika sbora i transportirovaniya biomaterialov v mikrobiologicheskie laboratorii: metodicheskie ukazaniya]. *MU 4.2.2039-05.* 2006: 126 s (in Russian).
  16. *Order of Health Ministry of the USSR* № 535 from 22.04.85 «On the unification of microbiological (bacteriological) research methods used in clinical diagnostic laboratories of medical and preventive institutions» [Prikaz MZ SSSR № 535 ot 22.04.85 «Ob unifikacii mikrobiologicheskikh (bakteriologicheskikh) metodov issledovaniya, primenyaemykh v kliniko-diagnosticheskikh laboratoriyah lechebno-profilakticheskikh uchrezhdenij»] (in Russian). URL: [www.libussr.ru/doc\\_ussr/usr\\_12667.htm](http://www.libussr.ru/doc_ussr/usr_12667.htm). [Accessed: 03.11.2017].

**Сведения об авторах:**

Кобайдзе Екатерина Глахоевна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера» МЗ РФ. Адрес: ул. Петропавловская, 26, Пермь, Россия, 614990. E-mail: eka7i@yahoo.com.

Падруль Михаил Михайлович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера» МЗ РФ. Адрес: ул. Петропавловская, 26, Пермь, Россия, 614990. E-mail: m-padrul@mail.ru.

**About the authors:**

Kobaidze Ekaterina Glakhoevna – PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, PSMU n.a. acad. E.A. Wagner HM of RF. Address: ul. Petropavlovskaya, 26, Perm, Russia, 614990. E-mail: eka7i@yahoo.com.

Padrul Mikhail Mikhaylovich – MD, Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology, PSMU n.a. acad. E.A. Wagner HM of RF. Address: ul. Petropavlovskaya, 26, Perm, Russia, 614990. E-mail: m-padrul@mail.ru.

# ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛАЦЕНТ У ЖЕНЩИН С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМИ РОДАМИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРОКА ГЕСТАЦИИ

Малышкина А.И.<sup>1,2</sup>, Назарова А.О.<sup>2</sup>, Кулида Л.В.<sup>1</sup>,  
Козырина А.А.<sup>1</sup>, Жолобов Ю.Н.<sup>1</sup>, Назаров С.Б.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Иваново

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Иваново

## Резюме

**Цель исследования:** выявление патоморфологических особенностей плацент у женщин с преждевременными родами в зависимости от срока гестации. **Материалы и методы.** В исследовании участвовали 55 женщин, родившие преждевременно: 21 пациентка с преждевременными родами (ПР) в сроки с 22 до 32 недель беременности (1 группа) и 34 женщины с ПР в сроки с 32 до 37 недель гестации (2 группа). Беременность у всех пациенток была спонтанной и одноплодной, роды – спонтанными. Проведен сравнительный анализ социальных и клиничко-анамнестических данных женщин, а также патоморфологическое исследование последов, включавшее макроскопическое описание, органометрию и обзорную гистологию. Выявлены плацентарные факторы развития ПР до и после 32 недель гестации. **Результаты.** Проведенное исследование позволило установить анамнестические и клинические факторы возникновения ПР до 32 недель гестации. Патоморфологическое исследование плацент у женщин с ПР до 32 недель гестации выявило гипоплазию плацент с дефицитом массы более 30% в сочетании с пролиферативным виллузитом, с поствоспалительной гиповаскуляризацией и нарушением дифференцировки сосудисто-стромального компонента ворсин на фоне несформированных компенсаторных и адаптационных реакций. Характерными патоморфологическими изменениями в плацентах при ПР после 32 недель беременности были хронические нарушения материнского и плодового кровообращения с компенсаторной гиперплазией терминальных ворсин, капилляров и синцитиокапиллярных мембран в них. **Заключение.** Разработка индивидуальных программ реабилитации женщин с ПР в анамнезе должна проводиться с учетом имеющихся клиничко-анамнестических данных и патоморфологических изменений в плаценте, что позволит повысить эффективность проведения прегравидарной подготовки последующей беременности.

## Ключевые слова

Преждевременные роды, срок гестации, патоморфология плаценты.

Статья поступила: 01.03.2017 г.; в доработанном виде: 02.11.2017 г.; принята к печати: 07.12.2017 г.

**Конфликт интересов**

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

Вклад авторов в подготовку публикации:

Малышкина Анна Ивановна, Назаров Сергей Борисович – концепция и дизайн исследования, редактирование;

Кулида Людмила Викторовна, Назарова Алла Олеговна – написание текста;

Козырина Анна Александровна, Жолобов Юрий Николаевич – сбор и обработка материала, статистическая обработка данных.

**Для цитирования**

Малышкина А.И., Назарова А.О., Кулида Л.В., Козырина А.А., Жолобов Ю.Н., Назаров С.Б. Патоморфологические особенности плацент у женщин с преждевременными родами в зависимости от срока гестации. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2017; 11 (4): 23-29. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.4.023-029.

**PATHOMORPHOLOGY OF PLACENTA IN WOMEN WITH PRETERM BIRTHS AT DIFFERENT AGE OF GESTATION**

Malyshkina A.I.<sup>1,2</sup>, Nazarova A.O.<sup>2</sup>, Kulida L.V.<sup>1</sup>, Kozyrina A.A.<sup>1</sup>,

Zholobov Yu.N.<sup>1</sup>, Nazarov S.B.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood named after V.N. Gorodkov, Health Ministry of Russian Federation, Ivanovo

<sup>2</sup> Ivanovo State Medical Academy, Health Ministry of Russian Federation, Ivanovo

**Summary**

*The aim:* to identify pathological characteristics of placenta in women with preterm labor according to the gestational age.

*Materials and methods.* The study involved 55 women who gave birth prematurely: 21 women with gestational age from 122 to 32 weeks (group 1) and 34 women with gestational age from 32 to 37 weeks (group 2). All the women had spontaneous singleton pregnancies followed by preterm spontaneous births. We conducted a comparative analysis of the social, clinical and anamnestic information, as well as a histopathological study of the placentas; the latter included macroscopic description, organometry and microscopic morphology. The analysis aimed to identify the placental factors associated with the premature delivery occurred before and after 32 weeks of gestation. *Results.* The study revealed a number of anamnestic and clinical factors associated with preterm births. At a gestational age up to 32 weeks, the placentas showed hypoplasia with a mass deficit of more than 30% in combination with proliferative vylusitis, post-inflammatory hypovascularization, abnormal differentiation of the vascular-stromal component of the villi, and insufficient compensatory and adaptive reactions. After 32 weeks of pregnancy the placenta characteristics included chronic disorders of the maternal and fetal blood circulation, compensatory hyperplasia of the terminal villi, capillaries and their syncytia capillary membranes. *Conclusion.* There is a need for individual rehabilitation programs for women with the history of preterm births that would include their clinical and anamnestic background together with the pathomorphological characteristics of their placentas. Such a program is expected to help these women to be better prepared prior to their subsequent pregnancy.

**Key words**

Preterm birth, age of gestation, placenta pathology.

**Received:** 01.03.2017; **in the revised form:** 02.11.2017; **accepted:** 07.12.2017.

**Conflict of interests**

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

Author contributions:

Malyshkina A.I., Nazarov S.B. – study concept; study design; revising the article;

Kulida L.V., Nazarova A.O. – drafting the article;

Kozyrina A.A., Zholobov Yu.N. – acquisition of data, data analysis, statistical analysis.

**For citation**

Malyshkina A.I., Nazarova A.O., Kulida L.V., Kozyrina A.A., Zholobov Yu.N., Nazarov S.B. Pathomorphology of placenta in women with preterm births at different age of gestation. *Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]*. 2017; 11 (4): 23-29 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.4.023-029.

**Corresponding author**

Address: ul. Pobedy, 20, Ivanovo, Russia, 153045.

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

## Введение

Актуальность изучаемого вопроса определяется колоссальным количеством медицинских и социальных проблем, связанных с преждевременными родами (ПР). Во всем мире в 2010 году 11,1% детей от общего числа всех живорожденных были недоношенными (14,9 млн. младенцев, родившихся до 37 недель гестации), причем тенденция увеличения частоты ПР наблюдается в большинстве стран мира [1]. Недостаточность знаний о патогенезе ПР приводит в значительной степени к эмпирическому и неэффективному лечению [2]. До недавнего времени среди акушеров и эпидемиологов не существовало тенденции анализировать ПР по срокам гестации для выявления статистических различий. Существовавший ранее традиционный эмпирический подход к патогенезу ПР предполагал единый подход к лечению, не зависящий от срока гестации. В настоящее время ПР рассматривают как многофакторный процесс, меняющийся в соответствии с гестационным сроком. Общеизвестные этиопатогенетические факторы ПР связаны чаще всего с определенным гестационным сроком [3, 4]. Так, воспаление, вызванное инфекцией, характерно для срока 22-32 недели; децидуальные кровоизлияния, вызванные маточно-плацентарным тромбозом, приводят к развитию ранних и поздних ПР; стресс и перерастяжение матки многоплодной беременностью чаще лежат в основе ПР в 32-36 недель гестации [5]. Выявление патоморфологических изменений в плаценте как связующем звене функциональной системы «мать-плацента-плод» может иметь важное диагностическое значение для установления причины ПР [6-10].

**Цель исследования:** выявить патоморфологические особенности плацент у женщин в зависимости от срока гестации.

## Материалы и методы

В соответствии с поставленной целью исследования проведен анализ социальных и клиничко-анамнестических данных 55 женщин, родивших преждевременно: 21 пациентка с ПР в сроки с 22 до 32 недели беременности (1 группа) и 34 женщины с ПР в сроки с 32 до 37 недель гестации (2 группа). Критерии включения в исследование: одноплодная самопроизвольно наступившая беременность у женщины молодого репродуктивного возраста с отсутствием тяжелых соматических заболеваний, закончившаяся преждевременными родами, а также добровольное информированное согласие женщины на данное обследование. Исследование одобрено локальным этическим комитетом. Женщины поступали в акушерский стационар ФГБУ «ИвНИИ М и Д им. В.Н. Городкова» МЗ РФ с клиническими признаками угрожающих ПР, получали лечение согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ «Преждевременные роды» от 17 декабря 2013 г. №15-4/10/2-9480. Социальные и клиничко-анамнестические данные беременных регистрировались в специально разработанных акушерских картах. Всем

родильницам было проведено патоморфологическое исследование последов.

Морфологическая оценка структурных изменений плацент включала макроскопическое описание, органомерию и обзорную гистологию. После визуализации послета и освобождения его от сгустков крови определяли линейные параметры (два диаметра и толщину плаценты), массу плацент без оболочек с культей пуповины не более 0,5 см, а также площадь материнской поверхности и объем макропатологии (участки инфарктов, кровоизлияний, петрификатов и гематом). Взятие и последующая фиксация биологического материала проводились с учетом топографических особенностей плаценты: из центральных, парацентральных и краевых отделов плаценты. Дополнительно исследовались патологически измененные участки плаценты, пуповина и фрагменты плодных оболочек. Для обзорного гистологического исследования материал из плацент помещался в 10% раствор нейтрального формалина. С фиксированного материала после осуществления стандартной парафиновой проводки готовились срезы, окрашиваемые гематоксилином Эрлиха и эозином.

Математические методы обработки полученных данных включали статистический анализ с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), методы клинической эпидемиологии (расчет отношения шансов с использованием системы OpenEpi). Различия относительных показателей определяли с использованием непараметрических критериев Стьюдента, Фишера,  $\chi^2$  и считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Женщины сравниваемых групп были сопоставимы по возрасту, антропометрическим характеристикам в начале беременности, социально-экономическому статусу, сопутствующей соматической патологии, становлению и характеру менструальной функции, началу половой жизни, перенесенным гинекологическим заболеваниям и акушерскому анамнезу. По нашим данным, вероятность ПР у женщин 1-й группы значительно повышалась при перенесенной в детстве краснухе (ОШ 3,58 [1,11-11,5]), контакте с химическими веществами в профессиональной деятельности (ОШ 5,63 [1,45-21,8]), стаже курения более 5 лет ( $p = 0,018$ ). Так, в 1-й группе средний стаж курения составил  $9,11 \pm 1,59$  лет, а во 2 группе –  $4,33 \pm 0,53$  года ( $p < 0,018$ ). Кроме того, вероятность родов до 32 недель гестации повышали перенесенные угроза прерывания (ОШ 3,2 [1,03-9,97]) и ОРВИ (ОШ 6,53 [1,2-35,6]) в I триместре беременности, а также более раннее возникновение анемии (в сроки  $19,8 \pm 2,52$  недель гестации) в отличие от женщин 2-й группы ( $27,4 \pm 1,49$  недель;  $p = 0,021$ ). Неблагоприятными факторами для женщин с угрожающими ПР, повышающими риск развития преждевременных родов до 32 недель гестации, также являлись ранее возникшие эпизоды угрозы недонашивания

беременности, потребовавшие госпитализации (ОШ 6,75 [1,32-34,6]), маловодие по данным третьего УЗ скрининга (ОШ 16 [2,00-127,9]), «мягкая» консистенция шейки матки по данным первого мануального исследования при диагностике угрожающих ПР (ОШ 4,2 [1,04-17,0]), а также отсутствие эффекта 48-часовой токолитической терапии (ОШ 0,05 [0,01-0,26]), сопровождающееся усилением болей (60% и 12%;  $p = 0,038$ ) и укорочением шейки матки (60% и 8%;  $p = 0,021$ ; ОШ 17,3 [1,73-172]). В 1-й группе обследованных женщин чаще регистрировался женский пол плода по сравнению со 2-й группой (57,1% и 23,5%;  $p = 0,015$ ; ОШ 4,33 [1,34-14,0]).

Новорожденные с гестационным возрастом менее 32 недель чаще получали лечение в отделении детской реанимации (90,5% и 17,6%, соответственно;  $p = 0,000$ ; ОШ 44,3 [8,08-243,4]). Основными показаниями к переводу в детское реанимационное отделение являлись врожденная пневмония (76,2% и 11,8%;  $p = 0,000$ ; ОШ 24,0 [5,64-102,9]), ателектазы легких (14,3%;  $p = 0,007$ ), респираторный дистресс-синдром (38,1%;  $p = 0,000$ ), внутрижелудочковые кровоизлияния (71,4% и 32,4%;  $p = 0,005$ ; ОШ 5,23 [1,59-17,2]). Новорожденные дети в 1-й группе чаще имели перинатальные поражения центральной нервной системы по сравнению с детьми 2-й группы (66,7% и 38,2%,  $p = 0,042$ ; ОШ 3,23 [1,03-10,1]).

При патоморфологическом исследовании плацент у родильниц с ПР выявлены следующие особенности. Так, в сравниваемых группах преобладали плаценты округлой и овальной форм с парацентральной и центральной прикреплением пуповины. В 1-й группе в 17,6% случаев диагностирована неправильная форма плацент и достоверно чаще в отличие от 2-й группы – краевое прикрепление пупочного канатика (17,6%;  $p = 0,02$ ). Не выявлено различий среди плацент сравниваемых групп по наличию на плодовой поверхности ободка, патологических очагов, ложных узлов и варикозного расширения пуповинной вены.

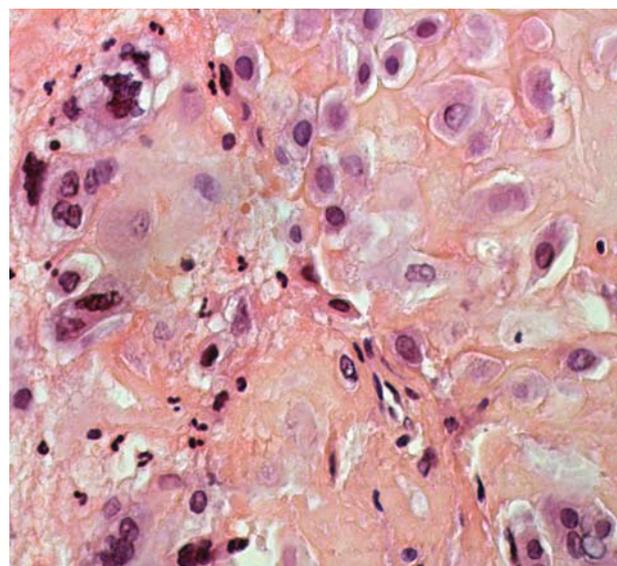
В 1-й группе в 50% случаев диагностирована гипоплазия плацент, а во 2-й группе – лишь в 15,8%. Следует подчеркнуть, что нарушения процессов плацентации и ранней фетализации в виде гипоплазии плацент II (11,8%) и III (17,6%) степени выявлены только в группе с ПР до 32 недель.

Из расстройств материнского и плодового кровотока в два раза чаще во 2-й группе диагностированы хронические геморрагические (21,4%) и ишемические инфаркты (50%). При этом в 1-й группе доминировали острые нарушения маточно-плацентарного кровотока (35,3%) в виде апоплексии плаценты и преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП), которая явилась одной из основных причин ПР в данной группе. ПОНРП развивалась на фоне незавершенной гестационной перестройки эндометриальных сегментов спиральных артерий в парацентральных и краевых отделах

плаценты. Замедленное ремоделирование эндометриальных сегментов спиральных артерий достоверно чаще определялось в 1-й группе и сочеталось с базальным и париетальным децидуитом вирусной и/или вирусно-бактериальной этиологии. Подобное сочетание подчеркивает патогенетическую значимость воспаления в генезе нарушений гестационной перестройки спиральных артерий. Такие расстройства кровообращения, как тромбоз межворсинчатого пространства, хронические геморрагические и ишемические инфаркты в сравниваемых группах сочетались со стенозом артерий и дилатацией вен створчатых ворсин I и II порядков, составляющих структурную основу хронической плацентарной гипертензии.

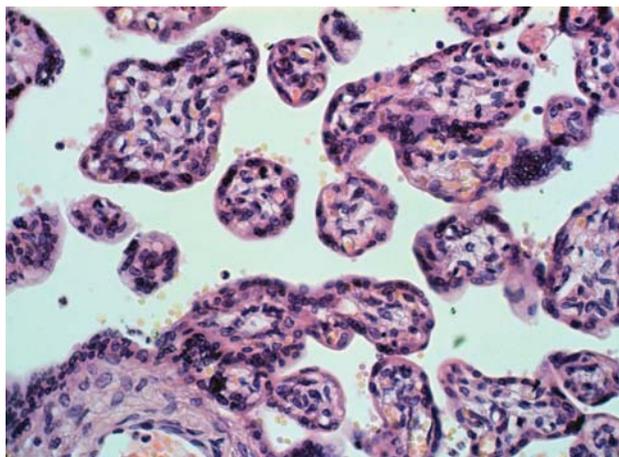
Из общепатологических процессов в плацентах у женщин 2-й группы преобладали нарушения материнского и плодового кровообращения, а в плацентах у женщин 1-й группы – воспаление вирусной и смешанной вирусно-бактериальной этиологии, персистирующее с ранних этапов фетализации. Так, в плацентах 1-й группы родильниц полиморфно-клеточная воспалительная инфильтрация определялась в базальной пластинке (рис. 1), в децидуальном компоненте плодных оболочек, а также в стромах промежуточных и терминальных ворсин с последующим развитием поствоспалительной гиповаскуляризации в терминальных отделах ворсинчатого дерева (рис. 2).

Пролиферативное воспаление в плацентах при ПР до 32 недель в 47% случаев сочеталось с восходящим инфицированием и развитием тяжелой, прогностиче-



**Рисунок 1.** Плацента, 26 недель гестации. Вирусный базальный децидуит. Гиперхромность ядер цитотрофобласта, многоядерные клетки цитотрофобласта. Окраска гематоксилином и эозином ( $\times 400$ ).

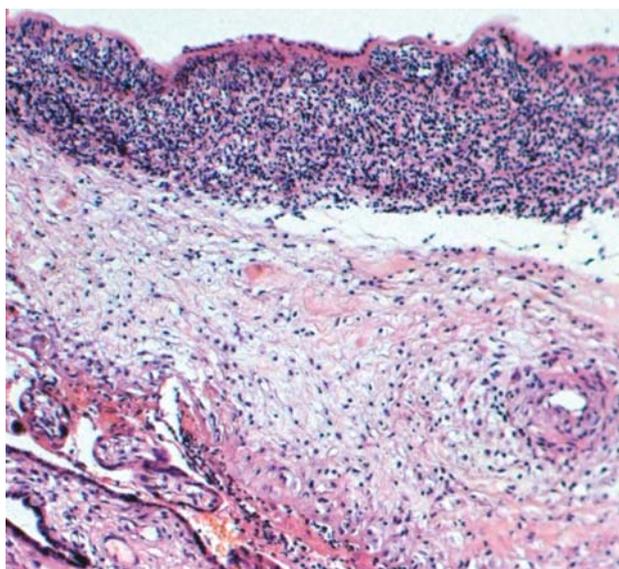
**Figure 1.** Placenta, 26 weeks of gestation. Viral basal deciduitis. Hyperchromic nuclei of cytotrophoblastic cells, multinucleated cytotrophoblasts. Staining with hematoxylin and eosin ( $\times 400$ ).



**Рисунок 2.** Плацента, 31 неделя гестации. Лимфоцитарная инфильтрация в строме ворсин, пролиферация эпителия ворсин. Гиповаскуляризация ворсин. Окраска гематоксилином и эозином ( $\times 100$ ).

**Figure 2.** Placenta, 31 weeks of gestation. Lymphocytic infiltration into the villi stroma, proliferation of villous epithelium. Hypo-vascularization of the villi. Staining with hematoxylin and eosin ( $\times 100$ ).

ски более неблагоприятной, плодовой стадии экссудативного воспаления. В плацентах 1-й группы в три раза чаще по сравнению со 2-й группой диагностирован внеплацентарный хориоамнионит, флебит пуповинной вены и в 47,1% случаев – плацентарный хорионит и субхориальный интервиллезит (**рис. 3, 4**).

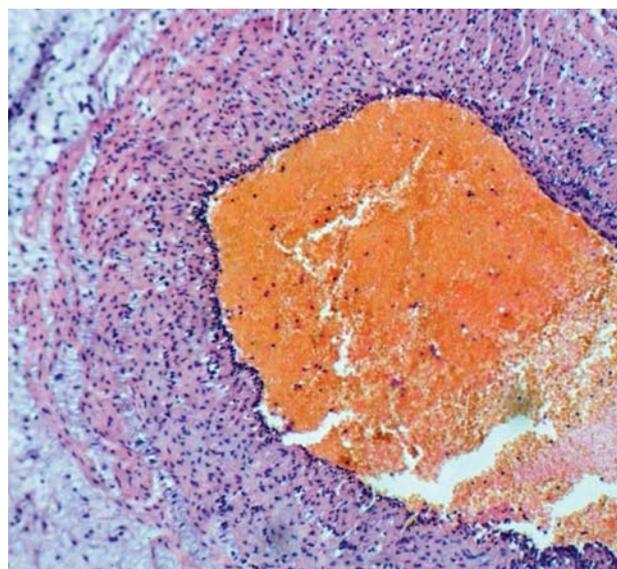


**Рисунок 3.** Плацента, 27 недель гестации. Диффузная нейтрофильная инфильтрация в амнионе, строме и сосудах хориальной пластинки и в субхориальной зоне межворсинчатого пространства. Окраска гематоксилином и эозином ( $\times 100$ ).

**Figure 3.** Placenta, 27 weeks of gestation. Diffuse neutrophil infiltration into the amnion, the stroma and blood vessels of the chorionic plate and into the subchorial zone of the intervillous space. Staining with hematoxylin and eosin ( $\times 100$ ).

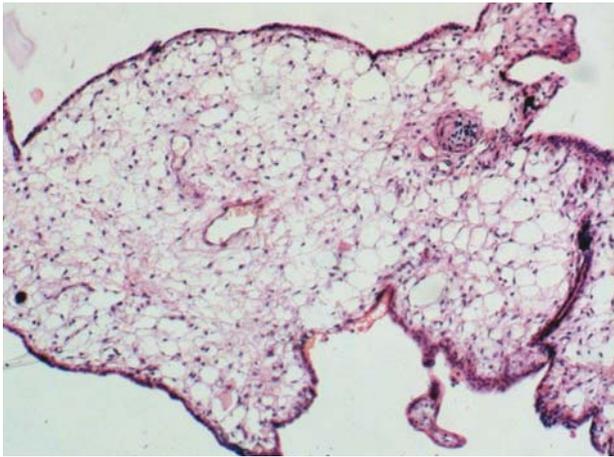
Соответствие гистологической структуры сроку гестации в 1-й группе выявлено в 58,3% случаев, а в 41,7% диагностировано нарушение дифференцировки сосудисто-стромального компонента ворсин в виде увеличения удельного объема межвоточного вещества, наличия редко расположенных коллагеновых волокон и единичных, преимущественно центрально ориентированных сосудов (**рис. 5, 6**). Характерной особенностью плацент сравниваемых групп явилась выраженность для данного гестационного срока дистрофических изменений в виде повышенного отложения фибрина, фибриноида и солей кальция в зонах некроза эпителия ворсин, в интерстиции базальной пластинки и в ряде случаев – в строме промежуточных и терминальных ворсин. Анализируемые группы плацент были сопоставимы по частоте и площади распространения указанных вариантов дистрофий.

Процессы адаптации и компенсации в виде гиперплазии терминальных ворсин, капилляров терминальных ворсин и синцитиокапиллярных мембран достоверно чаще ( $p < 0,02$ ) определялись в плацентах у женщин 2-й группы. Из компенсаторных процессов в плацентах 1-й группы преобладала гиперплазия синцитиальных почек и очаговое полнокровие промежуточных и терминальных ворсин. Лишь в единичных плацентах данной группы выявлена гиперплазия терминальных ворсин и капилляров в них. Одной из основополагающих причин недоразвития компенсаторных процессов в плацентах у женщин 1-й группы



**Рисунок 4.** Плацента, 30 недель гестации. Диффузная нейтрофильная инфильтрация в стенке пуповинной вены и в вартоновом студне. Окраска гематоксилином и эозином ( $\times 400$ ).

**Figure 4.** Placenta, 30 weeks of gestation. Diffuse neutrophil infiltration into the cord vein wall and into the Wharton's jelly. Staining with hematoxylin and eosin ( $\times 400$ ).



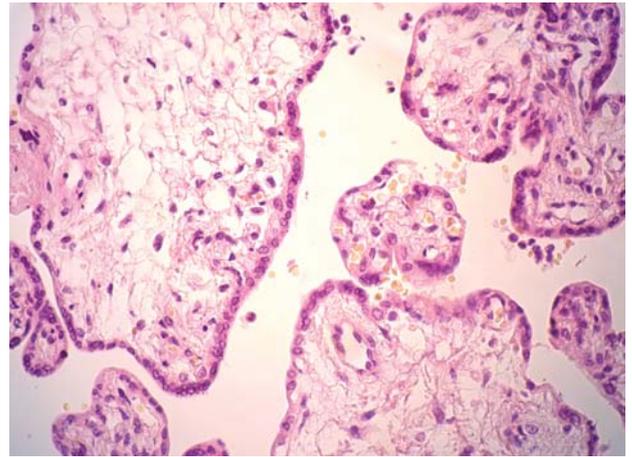
**Рисунок 5.** Плацента, 29 недель гестации. Нарушение дифференцировки сосудисто-стромального компонента ворсин. Стромальные каналы. Сосуд синусоидного типа. Окраска гематоксилином и эозином ( $\times 100$ ).

**Figure 5.** Placenta, 29 weeks of gestation. Abnormal differentiation of the vascular-stromal component of the villi. Stromal channels. The blood vessel is of the sinusoidal type. Staining with hematoxylin and eosin ( $\times 100$ ).

явилась гестационная незрелость в виде нарушения дифференцировки сосудисто-стромального компонента ворсин и поствоспалительная гиповаскуляризация ворсин с повышенным отложением фибрина в зонах некроза эпителия ворсин. На основании сопоставления патологических процессов и компенсаторных реакций в плацентах сравниваемых групп диагностирована хроническая плацентарная недостаточность. В плацентах при ПР до 32 недель гестации в 58,8% случаев выявлена субкомпенсированная хроническая плацентарная недостаточность, в 17,6% – компенсированная. В группе женщин с ПР после 32 недель гестации преобладала (50%) компенсированная форма недостаточности плаценты.

### Заключение

Вероятность развития ПР до 32 недель гестации увеличивается при перенесенной в детстве коревой краснухе, ОРВИ и угрозе прерывания настоящей беременности в I триместре; при контакте с химическими веществами в профессиональной деятельности; при беременности плодом женского пола; наличии маловодия в III триместре беременности; предшествующих эпизодах угрожающих ПР, требующих стационарного



**Рисунок 6.** Плацента, 30 недель гестации. Расширенные стромальные каналы с клетками Кашченко-Гофбауэра. Единичные сосуды веноулярного типа. Окраска гематоксилином и эозином ( $\times 400$ ).

**Figure 6.** Placenta, 30 weeks of gestation. Extended stromal channels with Kashchenko-Goughbauer cells. Single blood vessels of the venula type. Staining with hematoxylin and eosin ( $\times 400$ ).

лечения; «мягкой» консистенции шейки матки при первом мануальном влагалищном исследовании; при укорочении шейки матки по данным динамического мануального исследования через 48 часов токолитической терапии.

Основными патоморфологическими изменениями в плацентах при ПР до 32 недель гестации являются гипоплазия плацент с дефицитом массы более 30% в сочетании с пролиферативным виллузитом, с поствоспалительной гиповаскуляризацией и нарушением дифференцировки сосудисто-стромального компонента ворсин на фоне несформированных компенсаторных и адаптационных реакций. К характерным признакам плацент при ПР после 32 недель беременности относятся хронические нарушения материнского и плодового кровообращения с компенсаторной гиперплазией терминальных ворсин, капилляров и синцитиокапиллярных мембран в них.

Разработка индивидуальных программ реабилитации женщин с ПР в анамнезе должна проводиться с учетом имеющихся клинико-анамнестических данных и патоморфологических изменений в плаценте, что позволит повысить эффективность проведения прегравидарной подготовки последующей беременности.

### Литература:

1. Lawn J.E., Kinney M.V., Belizan J.M., Mason E.M., McDougall L., Larson J., Lackritz E., Friberg I.K., Howson C.P. Born Too Soon Preterm Birth Action Group. *Reprod Health*. 2013; 10 (Suppl 1): S6. DOI: 10.1186/1742-4755-10-S1-S6.
2. Леваков С.А., Боровкова Е.И., Шешукова Н.А., Боровков И.М. Ведение пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2016; 10 (2): 64-9. DOI: 10.17749/2313-7347.2016.10.2.064-069.
3. Бантьева М.Н. Анализ показателей родовспоможения в России в динамике за 2006-2015 гг. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2016; 10 (4): 54-5. DOI: 10.17749/2313-7347.2016.10.4.054-059.
4. Малышкина А.И., Назарова А.О., Козырина А.А., Жолобов Ю.Н., Назаров С.Б. Медико-социальная характеристика женщин с угрожающими преждевременными родами. *Акушерство, гинекология*

и репродукция. 2016; 10 (2): 37-43. DOI: 10.17749/2313-7347.2016.10.2.037-043.

5. Gravett M.G., Rubens C.E., Nunes T.M. Global report on preterm birth and stillbirth (2 of 7): discovery science. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2010; 10 (Suppl 1): S2. DOI: 10.1186/1471-2393-10-S1-S2.
6. Малышкина А.И., Назарова А.О., Кулида Л.В., Козырина А.А., Назаров С.Б., Жолобов Ю.Н. Патоморфологические

особенности плацент у женщин с угрожающими преждевременными родами в зависимости от исхода беременности. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2016; 16 (5): 4-9.

7. Kelly R., Holzman C., Senagore P., Wang J., Tian Y., Rahbar M.H., Chung H. Placental vascular pathology findings and pathways to preterm delivery. *Am J Epidemiol*. 2009; 170 (2): 148-58. DOI: 10.1093/aje/kwp131.

8. Lockwood C. Risk factors for preterm birth and new approaches to its early diagnosis. *J Perinatal Med*. 2015; 43 (5): 499-501. DOI: 10.1515/jpm-2015-0261.
9. Morgan T. Role of the Placenta in Preterm Birth: A Review. *Am J Perinatol*. 2016; 33 (3): 258-66. DOI: 10.1055/s-0035-1570379.
10. Redline R.W. Placental pathology: Is it time to get serious? *Contemporary OB/GYN*. 2014; 59 (2): 41-8.

## References:

1. Lawn J.E., Kinney M.V., Belizan J.M., Mason E.M., McDougall L., Larson J., Lackritz E., Friberg I.K., Howson C.P. Born Too Soon Preterm Birth Action Group. *Reprod Health*. 2013; 10 (Suppl 1): S6. DOI: 10.1186/1742-4755-10-S1-S6.
2. Levakov S.A., Borovkova E.I., Sheshukova N.A., Borovkov I.M. Management of patients with ischemic-cervical insufficiency [Vedenie pacientok s istmiko-cervikal'noj nedostatochnost'yu]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2016; 10 (2): 64-9 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2016.10.2.064-069.
3. Bant'eva M.N. Analysis of obstetrics rate in Russia in the dynamics for 2006-2015 [Analiz pokazatelej rodovspomozheniya v Rossii v dinamike za 2006-2015 gg]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*.

2016; 10 (4): 54-5 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2016.10.4.054-059.

4. Malyskhina A.I., Nazarova A.O., Kozyrina A.A., Zholobov Yu.N., Nazarov S.B. Medico-social characteristics of women with threatening premature births [Mediko-social'naya harakteristika zhenshchin s ugrozhayushchimi prezhdevremennymi rodami]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2016; 10 (2): 37-43 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2016.10.2.037-043.
5. Gravett M.G., Rubens C.E., Nunes T.M. Global report on preterm birth and stillbirth (2 of 7): discovery science. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2010; 10 (Suppl 1): S2. DOI: 10.1186/1471-2393-10-S1-S2.
6. Malyskhina A.I., Nazarova A.O., Kulida L.V., Kozyrina A.A., Nazarov S.B., Zholobov Yu.N. Pathomorphological features of the placenta in women with threatening premature birth, depending on the outcome of pregnancy.

[Patomorfologicheskie osobennosti placent u zhenshchin s ugrozhayushchimi prezhdevremennymi rodami v zavisimosti ot iskhoda beremennosti]. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*. 2016; 16 (5): 4-9 (in Russian).

7. Kelly R., Holzman C., Senagore P., Wang J., Tian Y., Rahbar M.H., Chung H. Placental vascular pathology findings and pathways to preterm delivery. *Am J Epidemiol*. 2009; 170 (2): 148-58. DOI: 10.1093/aje/kwp131.
8. Lockwood C. Risk factors for preterm birth and new approaches to its early diagnosis. *J Perinatal Med*. 2015; 43 (5): 499-501. DOI: 10.1515/jpm-2015-0261.
9. Morgan T. Role of the Placenta in Preterm Birth: A Review. *Am J Perinatol*. 2016; 33 (3): 258-66. DOI: 10.1055/s-0035-1570379.
10. Redline R.W. Placental pathology: Is it time to get serious? *Contemporary OB/GYN*. 2014; 59 (2): 41-8.

## Сведения об авторах:

Малышкина Анна Ивановна – д.м.н., доцент, директор ФГБУ «ИвНИИ М и Д им. В.Н. Городкова» МЗ РФ. Адрес: ул. Победы, 20, Иваново, Россия, 153045. Зав. кафедрой акушерства и гинекологии, медицинской генетики ФГБОУ ВО «ИвГМА» МЗ РФ. Адрес: Шереметьевский проспект, 8, Иваново, Россия, 153012. E-mail: ivniimid@ivnet.ru.

Назарова Алла Олеговна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, медицинской генетики ФГБОУ ВО «ИвГМА» МЗ РФ. Адрес: Шереметьевский проспект, 8, Иваново, Россия, 153012. E-mail: aonazarova02@gmail.com.

Кулида Людмила Викторовна – д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории патоморфологии и электронной микроскопии ФГБУ «ИвНИИ М и Д им. В.Н. Городкова» МЗ РФ. Адрес: ул. Победы, 20, Иваново, Россия, 153045. E-mail: kulida@mail.ru.

Козырина Анна Александровна – врач акушер-гинеколог ФГБУ «ИвНИИ М и Д им. В.Н. Городкова» МЗ РФ. Адрес: ул. Победы, 20, Иваново, Россия, 153045. E-mail: annakozyrina@yandex.ru.

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

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

## About the authors:

Malyskhina Anna Ivanovna – MD, Associate Professor, Director of Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood n.a. V.N. Gorodkov HM of RF. Address: ul. Pobedy, 20, Ivanovo, Russia, 153045. Head of Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Genetics, Ivanovo State Medical Academy HM of RF. Address: Sheremetevskiy prospekt, 8, Ivanovo, Russia, 153012. E-mail: ivniimid@ivnet.ru.

Nazarova Alla Olegovna – PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Genetics, Ivanovo State Medical Academy HM of RF. Address: Sheremetevskiy prospekt, 8, Ivanovo, Russia, 153012. E-mail: aonazarova02@gmail.com.

Kulida Ludmila Victorovna – MD, Senior Researcher, Laboratory of Pathomorphology and Electron microscopy, Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood n.a. V.N. Gorodkov HM of RF. Address: ul. Pobedy, 20, Ivanovo, Russia, 153045. E-mail: kulida@mail.ru.

Kozyrina Anna Aleksandrovna – Obstetrician-gynecologist, Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood n.a. V.N. Gorodkov HM of RF. Address: ul. Pobedy, 20, Ivanovo, Russia, 153045. E-mail: annakozyrina@yandex.ru.

Zholobov Yury Nikolaevich – Postgraduate obstetrician-gynecologist, Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood n.a. V.N. Gorodkov. Address: ul. Pobedy, 20, Ivanovo, Russia, 153045. E-mail: ivniimid@ivnet.ru.

Nazarov Sergey Borisovich – MD, Professor, Deputy Scientific Director, Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood n.a. V.N. Gorodkov HM of RF. Address: ul. Pobedy, 20, Ivanovo, Russia, 153045. E-mail: ivniimid@ivnet.ru.

# РОЛЬ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В ВОССТАНОВЛЕНИИ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Медведева И.Н.<sup>1</sup>, Хурасева А.Б.<sup>1</sup>, Святченко К.С.<sup>1,2</sup>, Бiryukova Т.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курск

<sup>2</sup> ОБУЗ «Курская городская поликлиника № 7», Курск

## Резюме

**Цель исследования:** анализ эффективности использования лапароскопических методов в восстановлении репродуктивного здоровья женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ). **Материалы и методы.** Выполнен сплошной ретроспективный анализ 56 амбулаторных карт и историй болезни женщин с СПКЯ и сопутствующим бесплодием за период с 2013 по 2015 годы на базе ОБУЗ «Областной перинатальный центр» (Курск). Средний возраст женщин составил  $28,29 \pm 4,43$  года, длительность бесплодия – от 1 года до 15 лет. Изучены анамнестические и клинические данные, сопутствующая патология и отдаленные результаты лечебно-диагностической лапароскопии. **Результаты.** Пациенткам в связи с отсутствием эффекта от проводимой консервативной терапии было проведено хирургическое лечение. В результате восстановления регулярного менструального цикла наблюдалось у 49 (87,5%) женщин, у 35 (62,5%) пациенток наступила беременность. **Заключение.** Применение лапароскопии позволяет провести окончательную диагностику причин бесплодия и выполнить операции, направленные на восстановление репродуктивного здоровья женщины.

## Ключевые слова

Синдром поликистозных яичников, бесплодие, лапароскопия, репродуктивное здоровье.

Статья поступила: 27.04.2017 г.; в доработанном виде: 30.10.2017 г.; принята к печати: 04.12.2017 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

Медведева И.Н., Хурасева А.Б., Святченко К.С., Бiryukova Т.А. Роль лапароскопических методов в восстановлении репродуктивного здоровья женщин с синдромом поликистозных яичников. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2017; 11 (4): 30-34. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.4.030-034.

## LAPAROSCOPY FOR THE RECOVERY OF REPRODUCTIVE HEALTH IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Medvedeva I.N.<sup>1</sup>, Khuraseva A.B.<sup>1</sup>, Svyatchenko K.S.<sup>1,2</sup>, Biryukova T.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kursk State Medical University, Health Ministry of Russian Federation, Kursk

<sup>2</sup> Kursk City Polyclinic № 7, Kursk

**Summary**

**Aim:** to analyze the usefulness of laparoscopic methods for the recovery of reproductive health in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). **Materials and methods.** A continuous retrospective analysis of 56 outpatient cards and case histories of women with PCOS and concomitant infertility for the period from 2013 to 2015 was conducted using the documentation from the Kursk Regional Perinatal Center. The average age of the patients was  $28.29 \pm 4.43$  years, the duration of infertility – from 1 to 15 years. Anamnestic and clinical data, concomitant pathology and long-term results of laparoscopic treatment and diagnostic procedures were studied. **Results.** The patients underwent surgical treatment after conservative therapy failed to restore their fertility. As a result, 49 women (87.5%) were able to restore the regular menstrual cycle and 35 women (62.5%) got pregnant. **Conclusion.** The use of laparoscopy revealed the ultimate cause of infertility and allowed for surgical treatment able to restore the reproductive women's health.

**Key words**

Polycystic ovary syndrome, infertility, laparoscopy, reproductive health.

**Received:** 27.04.2017; **in the revised form:** 30.10.2017; **accepted:** 04.12.2017.

**Conflict of interests**

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript. Authors contributed equally to this article.

**For citation**

Medvedeva I.N., Khuraseva A.B., Svyatchenko K.S., Biryukova T.A. Laparoscopy for the recovery of reproductive health in women with polycystic ovary syndrome. *Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]*. 2017; 11 (4): 30-34 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.4.030-034.

**Corresponding author**

Address: ul. Karla Marksa, 3, Kursk, Russia, 305041.  
E-mail: medirina2011@mail.ru (Medvedeva I.N.).

**Введение**

В современном обществе весьма актуальна проблема бесплодного брака, вызываемого теми или иными медицинскими причинами. В разных регионах РФ частота бесплодных пар колеблется от 8% до 19% и, к сожалению, не имеет тенденции к снижению, представляя собой серьезную проблему здравоохранения. Причина 40% бесплодных браков – нарушения в мужской половой сфере, 45-60% – нарушения в женской репродуктивной системе, 5-10% – сочетание мужского и женского факторов [1]. Одна из основных причин женского бесплодия и одно из наиболее частых эндокринных расстройств у женщин репродуктивного периода – синдром поликистозных яичников (СПКЯ) [2, 3]. Согласно последним данным, СПКЯ встречается у 6,5-15% женщин в репродуктивном возрасте, а в структуре эндокринного бесплодия достигает 70% [1, 4, 5]. Следует отметить, что процент выявления данного заболевания довольно вариабелен в связи с гетерогенностью симптомов и неоднозначностью их оценки, однако предложенная классификация по фенотипам позволяет несколько систематизировать разнообразность клинической симптоматики [6]. Современные рекомендации относительно тактики лечения данного заболевания указывают на то, что

выбор терапии зависит от характера и выраженности отдельных симптомов, а также от конкретных репродуктивных планов пациентки. Целями лечения больных с СПКЯ являются: нормализация массы тела и метаболических нарушений, восстановление менструальной и генеративной функции и профилактика возможных, ассоциированных с СПКЯ, заболеваний. В последние годы определенную диагностическую и лечебную ценность имеют современные эндоскопические методы. Целесообразность, информативность и эффективность их использования показана и обоснована рядом научных работ [7-10].

**Целью исследования** явился анализ эффективности использования лапароскопии в восстановлении репродуктивной функции при бесплодии у женщин с СПКЯ.

**Материалы и методы**

В соответствии с поставленной целью был проведен сплошной ретроспективный анализ результатов хирургического лечения женщин с СПКЯ и сопутствующим бесплодием за период с 2013 по 2015 годы на базе ОБУЗ «Областной перинатальный центр» (Курск). В группу исследования вошли 56 пациенток в возрасте от 20 до 39 лет (средний возраст –  $28,29 \pm 4,43$  года) с

длительностью бесплодия от 1 года до 15 лет (в среднем –  $4,59 \pm 3,34$  года). При анализе амбулаторных карт и историй болезни пациенток были изучены подробные сведения гинекологического анамнеза и результаты дополнительных исследований, также были прослежены отдаленные результаты лечебно-диагностической лапароскопии.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета статистических программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Вычисления проводили с использованием IBM PC-совместимого компьютера, обработку информации осуществляли путем составления таблиц и диаграмм, рассчитывали относительные и средние величины.

### Результаты и обсуждение

Первичное бесплодие было установлено более чем у половины женщин – у 37 (66,07%) пациенток, вторичное – у 19 (33,93%). У 19 женщин, имевших вторичное бесплодие, было 28 беременностей, из которых 10 (35,71%) закончились родами, 10 (35,71%) – самопроизвольными выкидышами на ранних сроках беременности, 4 (14,29%) – аборт, выявлено два (7,14%) случая внематочной трубной беременности и две (7,14%) замершие беременности.

Все женщины состояли на диспансерном учете в центре планирования семьи ОБУЗ «Областной перинатальный центр» (Курск) в кабинете по бесплодию. Им было проведено комплексное диагностическое обследование, включавшее: сбор анамнеза; полный физикальный и гинекологический осмотр; лабораторные (в том числе гормональное) исследования; ультразвуковое исследование (УЗИ); гистеросальпингография (ГСГ); также проведено обследование половых партнеров.

В результате обследования установлено нарушение менструального цикла по типу олигоменореи у 35 (62,5%) женщин, у 21 (37,5%) пациентки определен регулярный менструальный цикл, ановуляция диагностирована у 42 (75%) женщин. Аномальные маточные кровотечения в анамнезе выявлены у 9 (16,07%) пациенток, в большинстве случаев – у больных с индексом массы тела (ИМТ) свыше  $30 \text{ кг/м}^2$ . Ожирение диагностировано у 17 (30,36%) женщин: 1 степени – у 14 пациенток, 2 степени – у 3 обследуемых, 3 степени – не выявлено. Отметим, что ни в амбулаторных картах, ни в историях болезни не отмечено о проведенной коррекции метаболических нарушений ни у одной из женщин. Гирсутизм, который оценивался по шкале Ферримана-Голлвея, зарегистрирован у 15 (26,79%) женщин: легкой степени – у 10 обследуемых, умеренной – у 5 пациенток, тяжелой степени – не выявлен. Увеличение степени оволосения в основном наблюдалось в области верхней губы, груди, нижних отделах живота, бедер. Такие внешние проявления клинической гиперандрогении, как акне в области лица и спины, повышенная сальность кожи встречались у половины обследованных – у 30 (53,57%) женщин.

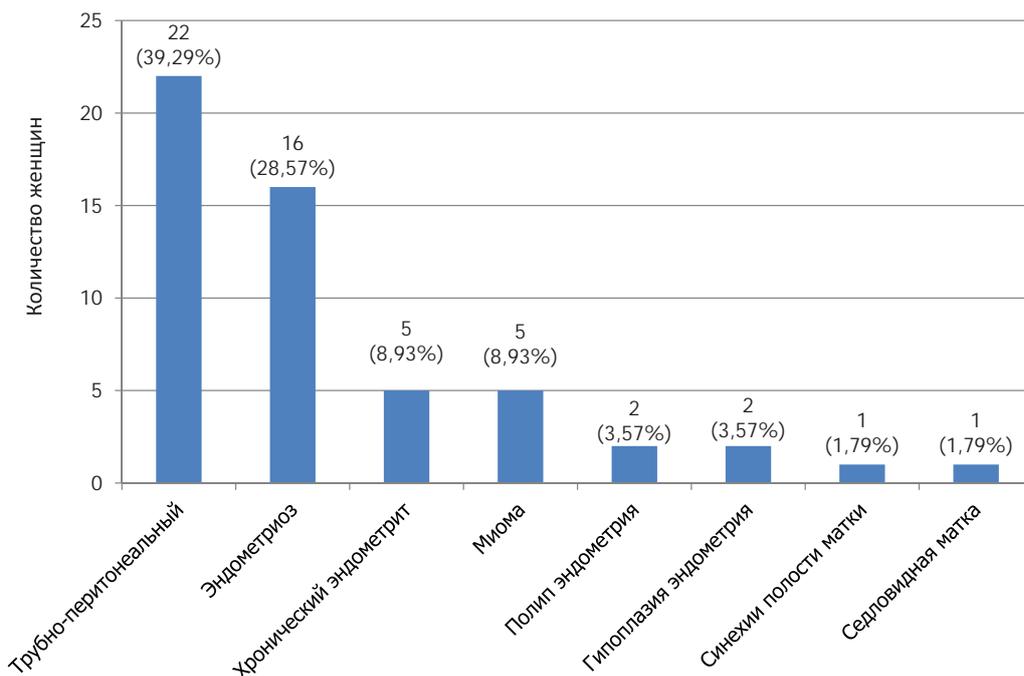
Что касается лабораторных исследований, то здесь обращаем внимание на следующие данные: гиперпролактинемия выявлена у 19 (33,93%) пациенток, при этом у всех исключена органическая патология; отношение ЛГ/ФСГ  $> 2,5$  выявлено у 21 (37,5%) женщины; повышение андрогенов в крови отмечено у 23 (41,07%), глюкозы – у 4 (7,14%) пациенток. При проведении ГСГ у 8 (14,29%) человек выявлена частичная непроходимость маточных труб, у 3 (5,36%) – полная непроходимость. Отметим, что наличие у 11 (19,64%) пациенток с СПКЯ сопутствующего спаечного процесса и патологии маточных труб было диагностировано только при лапароскопии. Поликистозные яичники по данным УЗИ органов малого таза были выявлены у 50 (89,29%) женщин, односторонние изменения наблюдались в 28 (56%) случаях, изменения в двух яичниках выявлены у 22 (44%) пациенток. Таким образом, анализируя все перечисленные симптомы, мы подтверждаем разнородность клинической картины СПКЯ и еще раз делаем акцент на важность указания в диагнозе фенотипа, который и предопределяет индивидуальный подход к тактике лечения.

СПКЯ как единственная причина бесплодия встречалась у 10 (17,86%) женщин, а большая доля случаев – 46 (82,14%) приходилась на пациенток с другими выявленными сопутствующими патологиями, в основном такими, как трубно-перитонеальное бесплодие, эндометриоз, сочетание женского и мужского бесплодия (рис. 1). У 9 (16,07%) женщин обнаружено более двух факторов бесплодия; у 5 (8,93%) женщин диагностированы доброкачественные новообразования яичников. Следует отметить, что сопутствующая патология малого таза в подавляющем большинстве случаев была обнаружена при лапароскопии.

Консервативная терапия комбинированными оральными контрацептивами проводилась 40 (71,43%) пациенткам, 21 (37,5%) женщине выполнена стимуляция овуляции гонадотропинами, после чего наступило всего 5 беременностей, и только одна закончилась родами, а 4 – выкидышами на ранних сроках. Было произведено 3 попытки ЭКО двум (3,57%) женщинам: 2 – без эффекта, 1 – выкидыш на раннем сроке.

В связи с отсутствием эффекта от проводимой консервативной терапии женщинам было проведено хирургическое лечение лапароскопическим доступом.

Были выполнены следующие операции: клиновидная резекция яичников – 34 (60,71%), каутеризация яичников – 14 (25%), дреллинг яичников – 10 (17,86%), сальпингоовариолизис – 6 (10,72%), коагуляция очагов эндометриоза – 14 (25%), консервативная миомэктомия – 2 (3,57%), удаление доброкачественных образований яичников – 5 (8,93%). Отметим, что у 2 женщин было сочетание клиновидной резекции одного яичника и каутеризации другого. Всем женщинам выполнялась хромопертубация. Гистероскопия – по показаниям, и под ее контролем фракционное диагностическое выскабливание матки было выполнено 5 (8,93%) женщинам. Аспириционная биопсия эндометрия была



**Рисунок 1.** Сочетанные факторы бесплодия у женщин с синдромом поликистозных яичников.

**Figure 1.** Combined factors of infertility in women with polycystic ovary syndrome.

Годы	2013	2014	2015	Всего	
				Абс	%
Количество женщин	18	21	17	56	100
Беременность наступила	11	12	10	33	58,93
Беременность наступила в результате ЭКО	–	1	1	2	3,57
Беременность не наступила	7	8	6	21	37,5

**Таблица 1.** Эффективность хирургического лечения бесплодия при синдроме поликистозных яичников.

**Table 1.** The results of surgical treatment of infertility associated with polycystic ovary syndrome.

произведена 18 (32,14%) женщинам, в результате чего у 2 (3,57%) пациенток обнаружены цитологические признаки гиперплазии эндометрия, у 5 (8,93%) – косвенные признаки хронического эндометрита.

В итоге лечебно-диагностических мероприятий восстановление регулярного менструального цикла в течение от 2 до 6 месяцев наблюдалось у 49 женщин, что составляет 87,5%. Оценка восстановления репродуктивной функции у пациенток проводилась по факту наступления беременности (**табл. 1**).

Все беременности – 35 (62,5%), в том числе 2 в результате ЭКО, наступили в среднем в течение первого года после хирургического лечения и закончились рождением живых детей. Отметим, что восстановления репродуктивной функции не произошло у женщин с сочетанием нескольких факторов бесплодия, в том числе при наличии мужской инфертильности, а также при сопутствующей патологии маточных труб и спаечного процесса, что снижает эффективность лечения.

## Заключение

Таким образом, применение лапароскопии позволяет провести диагностику причин бесплодия и выполнить операции, направленные на восстановление менструального цикла и репродуктивной функции при неэффективности консервативной терапии бесплодных женщин с СПКЯ. Хотелось бы также отметить, что повышение результативности возможно при комплексном подходе к проблеме бесплодия. Необходимо проводить лечение выявленных сопутствующих патологий, негативно сказывающихся на репродуктивном здоровье женщины, таких как ожирение, эндометриоз, а также осуществлять профилактику спайкообразования. Модификация образа жизни, обследование полового партнера, коррекция нарушений с помощью медикаментозной терапии, современные эндоскопические методики и вспомогательные репродуктивные технологии позволяют добиться в каждом конкретном случае желаемых результатов.

## Литература:

1. Гинекология: национальное руководство [Под ред. В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой]. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011: 1088 с.
2. Солопова А.Г., Макацария А.Д., Солопова А.Е., Никифорова О.В. Склерокистозные яичники: современный взгляд на проблему. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2017; 11 (2): 57-68. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.2.057-068.
3. Архипкина Т.Л., Любимова Л.П. Гипергомоцистеинемия, дисфункция эндотелия и их связи с половыми стероидами при синдроме поликистозных яичников. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2016; 10 (3): 24-8. DOI: 10.17749/2313-7347.2016.10.2.024-028.
4. Гурьев Т.Д. Синдром поликистозных яичников. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2010; 2: 10-5.
5. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии [Под ред. В.Е. Радзинского]. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2014: 944 с.
6. СПКЯ: от пересмотра представлений к новым терапевтическим стратегиям. Современные научные данные и клинические рекомендации МЗ РФ 2015 года. Информационный бюллетень [Под ред. Е.Н. Андреевой, М.Б. Хамошиной]. М.: StatusPraesens. 2016: 28 с.
7. Ермошенко Б.Г., Крутова В.А., Надточий А.В. Восстановление репродуктивной функции у пациенток с эндокринным фактором бесплодия. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2009; 3: 46-50.
8. Павлова С.А., Бугрова Т.И., Бушкова О.Н. Роль лапароскопии в диагностике и лечении женского бесплодия. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2006; 15: 33.
9. Абашидзе А.А., Аракелян В.Ф. Трубно-перитонеальное бесплодие и лапароскопия: актуальность проблемы. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2016; 10 (2): 77-79. DOI: 10.17749/2313-7347.2016.10.2.077-079.
10. Паяниди Ю.Г., Жордания К.И., Стилиди И.С., Захарова Т.И., Бохан В.Ю. Редкие формы лейомиом матки (клинические наблюдения). *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2016; 10 (4): 66-71. DOI: 10.17749/2313-7347.2016.10.4.066-071.

## References:

1. Gynecology: national guideline [Ginekologiya: nacional'noe rukovodstvo (Pod red. V.I. Kulakova, I.B. Manuhina, G.M. Savel'evoy)]. Moskva: GEOTAR-Media. 2011: 1088 s (in Russian).
2. Solopova A.G., Makatsariya A.D., Solopova A.E., Nikiforova O.V. Sclerocystic ovaries: current approaches to the problem [Склерокистозные яичники: современный взгляд на проблему]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2017; 11 (2): 57-68 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.2.057-068.
3. Arkhipkina T.L., Lyubimova L.P. Hyperhomocysteinemia, dysfunction of endothelium and their connection with sex steroids in polycystic ovaries syndrome [Gipergomocisteinemiya, disfunkciya endoteliya i ih svyazi s polovymi steroidami pri sindrome polikistoznyh yaichnikov]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2016; 10 (3): 24-8 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2016.10.2.024-028.
4. Guriev T.D. Polycystic ovaries syndrome [Синдром поликистозных яичников]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2010; 2: 10-5 (in Russian).
5. Guideline for outpatient care in obstetrics and gynecology [Rukovodstvo po ambulatorno-poliklinicheskoj pomoshchi v akusherstve i ginekologii (Pod red. V.E. Radzinskogo)]. 2-е изд., перераб. и доп. Moskva: GEOTAR-Media. 2014: 944 s (in Russian).
6. PCOS: from a revision of views to new therapeutic strategies. Modern scientific data and clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation in 2015 [SPKYa: ot peresmotra predstavlenij k novym terapevicheskim strategiyam. Sovremennye nauchnye dannye i klinicheskie rekomendacii MZ RF 2015 goda. Informacionnyj byulleten' (Pod red. E.N. Andreevoj, M.B. Hamoshinoj)]. Moskva: StatusPraesens. 2016: 28 s (in Russian).
7. Yermoshenko B.G., Krutova V.A., Nadtochiy A.V. Restoration of reproductive function in patients with an endocrine factor of infertility [Vosstanovlenie reproduktivnoj funkcii u pacientok s endokrinnyim faktorom besplodiya]. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2009; 3: 46-50.
8. Pavlova S.A., Bugrova T.I., Bushkova O.N. The role of laparoscopy in the diagnosis and treatment of female infertility [Ro' laparoskopii v diagnostike i lechenii zhenskogo besplodiya]. *Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej*. 2006; 15: 33 (in Russian).
9. Abashidze A.A., Arakelyan V.F. Pipe-peritoneal infertility and laparoscopy: urgency of the problem [Trubno-peritoneal'noe besplodie i laparoskopiya: aktual'nost' problemy]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2016; 10 (2): 77-79 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2016.10.2.077-079.
10. Pajanidi Yu.G., Zhordania K.I., Styliidi I.S., Zakharova T.I., Bokhyan V.Yu. Rare forms of uterine leiomyoma (clinical observations) [Redkie formy lejomiom матки (klinicheskie nablyudeniya)]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2016; 10 (4): 66-71 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2016.10.4.066-071.

### Сведения об авторах:

Медведева Ирина Николаевна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФПО, ФГБОУ ВО «КГМУ» МЗ РФ. Адрес: ул. Карла Маркса, 3, Курск, Россия, 305041. E-mail: medirina2011@mail.ru.

Хурасева Анна Борисовна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФПО, ФГБОУ ВО «КГМУ» МЗ РФ. Адрес: ул. Карла Маркса, 3, Курск, Россия, 305041. E-mail: anna\_mail@bk.ru.

Святченко Ксения Сергеевна – заочный аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФПО, ФГБОУ ВО «КГМУ» МЗ РФ. Адрес: ул. Карла Маркса, 3, Курск, Россия, 305041. Врач акушер-гинеколог женской консультации ОБУЗ «КГП № 7». Адрес: ул. Дейнеки 7/1, Курск, Россия, 305007. E-mail: ksenia.ksmu@gmail.com.

Бирюкова Татьяна Анатольевна – зав. женской консультацией ОБУЗ «КГП № 7». Адрес: ул. Дейнеки 7/1, Курск, Россия, 305007. E-mail: Bulgakova\_kursk@mail.ru.

### About the authors:

Medvedeva Irina Nikolaevna – PhD, Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Postgraduate Education, KSMU HM of RF. Address: ul. Karla Marksa, 3, Kursk, Russia, 305041. E-mail: medirina2011@mail.ru.

Khuraseva Anna Borisovna – MD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Postgraduate Education, KSMU HM of RF. Address: ul. Karla Marksa, 3, Kursk, Russia, 305041. E-mail: anna\_mail@bk.ru.

Svyatchenko Ksenia Sergeevna – Postgraduate student, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Postgraduate Education, KSMU HM of RF. Address: ul. Karla Marksa, 3, Kursk, Russia, 305041. Obstetrician-gynecologist, Women's health outpatient clinic № 7. Address: ul. Deineki, 7/1, Kursk, Russia, 305007. E-mail: ksenia.ksmu@gmail.com.

Biryukova Tatiana Anatolyevna – Head of Women's health outpatient clinic № 7. Address: ul. Deineki, 7/1, Kursk, Russia, 305007. E-mail: Bulgakova\_kursk@mail.ru.

# ШПРИЦ-РУЧКА ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ РАСТВОРА ФОЛЛИТРОПИНА АЛЬФА С МИНИМАЛЬНЫМ ШАГОМ УСТАНОВЛИВАЕМОЙ ДОЗЫ 5 МЕ

Подкорытов А.Б.<sup>1</sup>, Жилиев О.В.<sup>1</sup>, Ползиков М.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ООО «Завод Медсинтез», Екатеринбург

<sup>2</sup> ООО «АйВиФарма», Москва

## Резюме

На сегодняшний день для самостоятельных инъекций раствора рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона человека (рФСГч) используются шприцы-ручки с минимальным шагом изменения дозы, равным 8,33 МЕ и 12,5 МЕ (МЕ – международные единицы активности). Для обеспечения возможности более точного титрования стартовой дозы рФСГч, а также минимальной ее корректировки в процессе лечения существует потребность в разработке новых шприцев-ручек, позволяющих вводить рФСГч в широком диапазоне доз и с шагом изменения дозы меньшим, чем существующие дробные значения. **Цель исследования:** разработка многодозовой шприца-ручки с предустановленными картриджами, содержащими раствор рФСГч с дискретностью устанавливаемой дозы 5 МЕ в диапазоне от 0 до 300 МЕ. **Материалы и методы.** Гравиметрическое исследование точности дозирования шприцем-ручкой устанавливаемой минимальной дозы 5 МЕ. **Результаты.** Для минимального шага изменения дозы рФСГч, равного 5 МЕ, содержащихся в 0,0083 мл, среднее измеренное значение объема вводимого раствора составило 0,0081 мл, среднее отклонение –  $\pm 0,0006$  мл (или  $\pm 0,36$  МЕ) при исследовании 48 шприцев-ручек, что соответствует требованиям ISO 11608-1:2014(E) для точности вводимой минимальной дозы устройствами-инжекторами. **Заключение.** Разработана новая шприц-ручка, позволяющая вводить рФСГч в диапазоне от 0 до 300 МЕ, с возможностью корректировки дозы с минимальным дискретным шагом, равным 5 МЕ. Индивидуальный подход для выбора стартовой дозы и последующей ее корректировки с использованием минимального шага 5 МЕ может способствовать более точному назначению необходимой дозы рФСГч для прогнозируемого роста фолликулов как в программах контролируемой индукции суперовуляции в клиниках экстракорпорального оплодотворения, так и в протоколах индукции овуляции при активации к росту 1-2 фолликулов.

## Ключевые слова

Шприц-ручка, фоллитропин альфа, рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон, биоаналог, экстракорпоральное оплодотворение, вспомогательные репродуктивные технологии.

Статья поступила: 11.11.2017 г.; в доработанном виде: 01.12.2017 г.; принята к печати: 29.12.2017 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

Подкорытов А.Б., Жилиев О.В., Ползиков М.А. Шприц-ручка для самостоятельного введения раствора фоллитропина альфа с минимальным шагом устанавливаемой дозы 5 МЕ. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2017; 11 (4): 35-42. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.4.035-042.

## A PEN INJECTOR FOR SELF-ADMINISTRATION OF FOLLITROPIN ALPHA SOLUTION WITH A MINIMAL DOSE INCREMENT OF 5 IU

Podkorytov A.B.<sup>1</sup>, Zhilyaev O.V.<sup>1</sup>, Polzikov M.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Zavod Medsintez LLC, Yekaterinburg

<sup>2</sup> IVFarma LLC, Moscow

### Summary

To date, self administrations of recombinant human follicle-stimulating hormone (rhFSH) are carried out using pen injectors with minimal dose increments of 8.33 IU or 12.5 IU (IU – international units of activity). To ensure the accuracy of dose titration and to minimize the dose adjustments during the treatment, new pen injectors are needed. Those would provide for the self administration of rhFSH in a wide range of doses and with a dose increment less than the existing fractional values. **Aim:** to develop a pre-filled, multi-dose pen injector for rhFSH solution with a 5 IU dose increment and a dose setting from 0 to 300 IU. **Materials and methods.** Dispensed volumes containing the minimal dose of 5 IU were measured gravimetrically. **Results.** After testing 48 pen injectors the estimated minimal dose of 5 IU (0.0083 ml of the solution) produced the following results: the mean value of the dispensed volume was 0.0081 ml, the mean deviation was  $\pm 0.0006$  ml (or  $\pm 0.36$  IU). The results are in consistence with the ISO 11608-1:2014(E) requirements of dose accuracy for the minimal dose setting in commercial injectors. **Conclusion.** We have developed a pen injector for rhFSH administration with a dose setting from 0 to 300 IU and with a minimal increment of dose adjustment of 5 IU. The individual approach to the dose selection/adjustment with a minimal increment of 5 IU may help achieving a highly accurate administration of rhFSH for the controlled ovarian hyperstimulation and for the induced-ovulation protocols with growth activation of 1-2 follicles.

### Key words

Pen injector, follitropin alpha, recombinant follicle-stimulating hormone, biosimilar, in vitro fertilization, assisted reproductive technologies.

**Received:** 11.11.2017; **in the revised form:** 01.12.2017; **accepted:** 29.12.2017.

### Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript. Authors contributed equally to this article.

### For citation

Podkorytov A.B., Zhilyaev O.V., Polzikov M.A. A pen injector for self-administration of follitropin alpha solution with a minimal dose increment of 5 IU. *Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]*. 2017; 11 (4): 35-42 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.4.035-042.

### Corresponding author

Address: Nauchnyi proezd, 20, str. 2, Moscow, Russia, 117246.  
E-mail: mikhail.polzikov@gmail.com (Polzikov M.A.).

## Введение

На сегодняшний день для контролируемой индукции суперовуляции в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), а также для индукции овуляции используют препараты, содержащие фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) [1]. ФСГ получают из мочи женщин, находящихся в постменопаузе, а также с использованием методов генетической инженерии – рекомбинантный ФСГ человека (рФСГч) [2]. Препараты рФСГч относят к двум международным непатентованным наименованиям: фоллитропин

альфа [3] и фоллитропин бета [4], которые получают из культур клеток яичника китайского хомячка (СНО), в геном которых был встроен ген ФСГ человека. Оба варианта рФСГч обладают идентичными с природным ФСГ человека аминокислотными последовательностями, имеют схожую третичную структуру, не различимы по своей клинической эффективности и безопасности [2, 5, 6]. Ввиду высокой степени очистки рФСГч от посторонних белковых примесей (чистота более 99%), для проведения самостоятельных подкожных инъекций раствора рФСГч с 90-х годов прошлого

столетия используют автоматические устройства введения, представляющие собой одноразовые и многоразовые шприцы-ручки (устройства-инжекторы) [7-9]. Было показано, что использование шприца-ручки позволяет более точно вводить требуемое количество рФСГч в сравнении с обычным шприцем, причем потери ФСГ при использовании обычного шприца могут достигать 18% в сравнении с использованием прецизионной шприца-ручки [8,9].

Ежедневная доза препарата, содержащего ФСГ, как мочевого происхождения, так и рекомбинантного, назначается врачом-репродуктологом в международных единицах (МЕ): стартовая доза – в зависимости от предполагаемого ответа яичников на вводимые количества рФСГч, для чего используются индивидуальные показатели для каждой пациентки, включая ее возраст, историю предыдущих протоколов стимуляции, количество антральных фолликулов и др. [10, 11]; корректировочная доза, например, на 3-5 день использования стартовой дозы рФСГч в зависимости от количества вступивших в рост фолликулов (ответа яичников на стимуляцию) [12].

С одной стороны, данные последних зарубежных рандомизированных исследований свидетельствуют в пользу использования унифицированного подхода к назначению стартовых доз гонадотропинов у женщин с регулярным менструальным циклом. Например, стартовая доза 150 МЕ ФСГ предлагается к использованию как у женщин с предполагаемым гиперответом [13], так и недостаточным ответом на стимуляцию яичников ФСГ [14], что обосновывается исследователями отсутствием значимых различий в количестве родов живых детей при использовании разных доз гонадотропинов, а также большей экономической целесообразностью использования лишь одной стандартной стартовой дозы (150 МЕ). Выводы других исследований, наоборот, позволяют более обоснованно и персоналифицировано выбирать стартовую дозу рФСГч на основе данных о возрасте, сывороточном содержании ФСГ и антимюллера гормона (АМГ) и количестве антральных фолликулов [10, 11]. Последний подход позволяет приблизиться в ежедневной клинической практике к индивидуально необходимой стартовой дозе рФСГч для обеспечения как сбалансированного и предсказуемого роста фолликулов, так и снижения риска развития основного осложнения при индукции овуляции и при вспомогательных репродуктивных технологиях – синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) [15, 16].

На сегодняшний день для самостоятельных инъекций рФСГч используются шприцы-ручки с минимальным шагом изменения дозы, равным 8,33 МЕ и 12,5 МЕ [9, 17]. Для обеспечения возможности более точного титрования (установки) стартовой дозы рФСГч в соответствии с существующими международными данными [10, 11], а также для минимальной ее корректировки в процессе лечения имеется потребность в разработке новых шприцев-ручек, позволяющих

вводить рФСГч в широком диапазоне доз и с шагом изменения дозы меньшим, чем существующие дробные значения 8,33 МЕ и 12,5 МЕ.

В настоящей работе описывается новая одноразовая многодозовая шприц-ручка с предустановленными картриджами, содержащими 300 МЕ, 450 МЕ и 900 МЕ раствора рФСГч (фоллитропина альфа) [18]. Механизм новой шприц-ручки позволяет устанавливать дозу рФСГч в диапазоне от 0 до 300 МЕ с минимальным шагом изменения (увеличения/уменьшения) устанавливаемой дозы, равным 5 МЕ.

## Материалы и методы

### *Определение точности дозирования шприцем-ручкой минимальной дозы, равной 5 МЕ*

Для определения объема дозированного раствора рФСГч с использованием шприца-ручки используют гравиметрический метод. При помощи аналитических весов с точностью 0,0001 г взвешивается листок фильтровальной бумаги, на шкале шприца-ручки устанавливается доза, равная 5 МЕ, нажимается спусковая кнопка дозатора, пока в окне селектора дозы напротив указателя установленной дозы не появится отметка «0». Взвешивается листок фильтровальной бумаги с полученной дозой рФСГч, вычисляется величина полученной дозы рФСГч по разнице между весом фильтровальной бумаги до и после полученной дозы рФСГч. Учитывается плотность раствора рФСГч (фоллитропина альфа) – 1,022 г/мл при температуре 25° С. Расчетное значение дозы рФСГч (мл) рассчитывают исходя из того, что приблизительно 0,600 МЕ рФСГч содержится в 1 мкл раствора (из расчета биологической активности, равной 13,6 МЕ, на 1 мкг рФСГч) (табл. 1).

### *Анализ данных*

Согласно требованиям ISO 11608-1:2014(E) [19], точность дозирования многодозовых шприцев-ручек должна соответствовать, в том числе, следующим требованиям: для минимальной устанавливаемой на шприце-ручке дозы, равной 5 МЕ, содержащейся в 0,0083 мл ( $V_{set}$ ), абсолютная ошибка шприца-ручки ( $\alpha$ ) соответствует объему минимальной устанавливаемой дозы и равна 0,0083 мл; относительная ошибка ( $\beta$ ) равна 5%. Коэффициент ТР вычисляется по следующей формуле:

$$TR = (100 \times \alpha) / \beta = (100 \times 0,0083) / 5 = 0,166$$

Ввиду того, что  $V_{set}$  меньше вычисленного коэффициента ТР, то для определения максимального допустимого значения для дозы 5 МЕ в объеме 0,0083 мл по требованиям ISO использовали следующую формулу:

$$U = V_{set} + \alpha = 0,0083 + 0,0083 = 0,0166 \text{ мл,}$$

а для определения минимального допустимого значения для дозы 5 МЕ в объеме 0,0083 мл использовали следующую формулу:

$$L = V_{set} - \alpha = 0 \text{ мл.}$$

Устанавливаемая доза на шприце-ручке, МЕ	Расчетная доза, мл	Определенные значения, мл					Сред. отклон., мл	Требования ISO 11608-1:2014(E) (для дозы 5 МЕ в объеме 0,0083 мл)					
		Мин., мл	Макс., мл	Сред., мл	SD	CV, %		Мин., мл	Макс., мл	Абс. ошибка, мл	Относит. ошибка, %	Козф. Ktar (для шприцев-ручек, n = 48)	Козф. Kact
5	0,0083	0,0061	0,0100	0,0081	0,0008	9,95	± 0,0006	0	0,0166	0,0083	5%	2,736	10,13

**Таблица 1.** Определение точности дозирования шприцем-ручкой дозы рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона человека, равной 5 МЕ, при температуре 25° С.

**Table 1.** The dosing accuracy determined for the developed pen injector containing recombinant follicle-stimulating human hormone (5 IU) at 25°C.

## Результаты

### Описание шприца-ручки

Разработанная шприц-ручка представлена на **рисунке 1** и состоит из защитного колпачка, держателя картриджа, корпуса, селектора дозы. В держатель картриджа в заводских условиях устанавливаются предзаполненные многодозовые картриджи с раствором рФСГч [18], содержащие 300 МЕ, 450 МЕ и 900 МЕ. Совместимыми со шприцем-ручкой являются одноразовые медицинские инъекционные иглы, выпускаемые, в том числе, для самостоятельных инъекций инсулина, например, диаметром 0,33 мм (29G) и длиной 12,7 мм. Для установки требуемой дозы рФСГч

необходимо с помощью вращения селектора дозы в любом направлении выбрать предписанную лечащим врачом дозу рФСГч для инъекции, которая должна располагаться напротив указателя установленной дозы (**рис. 1**). Шаг изменения дозы рФСГч при использовании данной шприца-ручки соответствует 5 МЕ и является на сегодняшний день минимальным для устройств-инжекторов для самостоятельных инъекций рФСГч. Установка повышающей/понижающей дозы с шагом 5 МЕ соответствует единичному звуковому/тактильному щелчку при повороте селектора дозы шприца-ручки в любом направлении. После установки необходимой дозы напротив указателя установленной дозы нажимается спусковая кнопка, пока в окне селек-



**Рисунок 1.** Шприц-ручка для самостоятельного введения рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона человека с минимальным шагом изменения устанавливаемой дозы 5 МЕ и диапазоном устанавливаемых разовых доз от 0 до 300 МЕ.

**Figure 1.** The pen injector for self-administration of recombinant human follicle-stimulating hormone with a minimal dosing increment of 5 IU and a range of the set doses from 0 to 300 IU.

тора дозы напротив указателя установленной дозы не появится отметка «0», что соответствует полностью введенной требуемой дозе рФСГч (рис. 1).

#### Точность дозирования

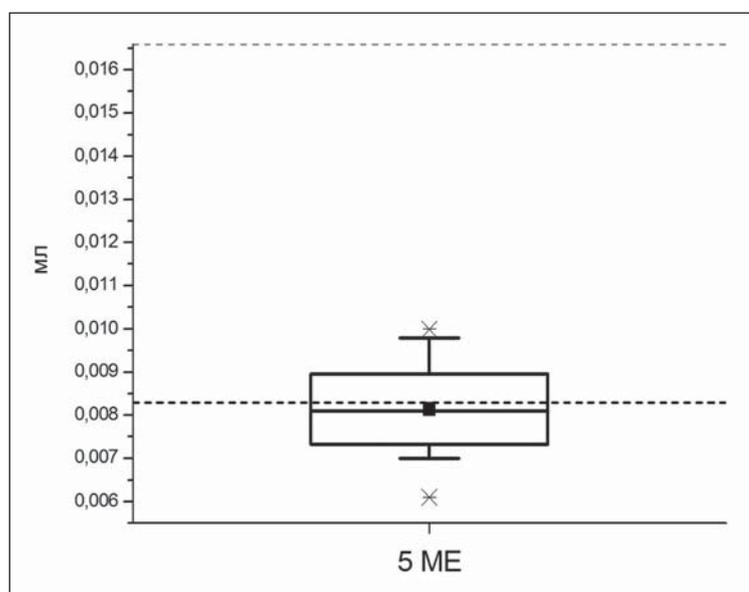
Результаты исследований точности дозирования 5 МЕ рФСГч, содержащихся в 0,0083 мл, приведены в **таблице 1** и графически изображены на **рисунке 2**. Так, для исследования точности дозирования 5 МЕ (0,0083 мл) было использовано 48 шприцев-ручек, для такого количества по ISO 11608-1:2014(E) двухсторонний предельный коэффициент допуска  $K_{tar}$  равен 2,736 ( $p = 0,975$ ; достоверность 95%). Коэффициент  $K_{act}$  был рассчитан по следующей формуле:

$$K_{act} = (X - L) / SD = (0,0081 - 0) / 0,0008 = 10,13,$$

где  $X$  – среднее измеренное значение,  $L$  – минимальное допустимое значение,  $SD$  – стандартное отклонение. Таким образом, было получено, что коэффициент  $K_{tar}$  (2,736) меньше вычисленного коэффициента  $K_{act}$  (10,13) (**табл. 1**), что соответствует требованиям ISO 11608-1:2014(E) для точности дозирования тестируемой дозы, в данном случае – 5 МЕ. Графически данный вывод изображен на **рисунке 2**, где все значения измеренных объемов для устанавливаемой дозы 5 МЕ с использованием 48 шприцев-ручек не выходят за установленную максимальную границу 0,0166 мл (пунктирная линия вверх), а также больше минимального допустимого значения 0 мл.

Как упоминалось выше, существующие современные рекомендации по выбору стартовой дозы ФСГ позволяют использовать персонализированный подход для каждой пациентки [10, 11]. На **рисунке 3** приведена номограмма, разработанная Dr. La Marca et al. [11], которая позволяет на основании индивидуальных данных о возрасте пациентки, значениях АМГ и ФСГ подобрать необходимую стартовую дозу ФСГ для инъекции. Так, на **рисунке 3** показан пример для женщины 30 лет с содержанием АМГ = 4 нг/мл и ФСГ = 4 МЕ/л: с использованием номограммы стартовая рекомендуемая доза вводимого ФСГ равна 152 МЕ/день или 150 МЕ/день (при округлении до числа, кратного 5). С другой стороны, при изменении лишь одного параметра – сывороточного уровня ФСГ до 8,5 МЕ/л, вычисленная при помощи номограммы стартовая доза вводимого ФСГ равняется 170 МЕ/день, но при использовании шприца-ручки с минимальным шагом 12,5 МЕ авторы номограммы предлагают выбрать стартовую дозу, равную 162,5 МЕ/день, что приведет к занижению вычисленной стартовой дозы ФСГ в данном

случае на 7,5 МЕ/день. Например, для женщины 25 лет с предполагаемым гиперответом на стимуляцию гонадотропинами с содержанием АМГ = 10,5 нг/мл и ФСГ = 4,5 МЕ/л стартовая доза по номограмме будет равняться 85 МЕ, а при использовании шага 12,5 МЕ – 75 МЕ/день, разница составляет уже 10 МЕ/день от вычисленного значения по номограмме. Таким образом, при использовании шприца-ручки с минимальным шагом 12,5 МЕ авторы номограммы для индивидуального подхода к выбору стартовой дозы ФСГ предлагают «округлять» полученные значения до ближайшего значения, кратного 12,5 (модифицированная шкала справа – «FSH starting dose, IU/day»); тогда как при использовании шприца-ручки с минимальным шагом 5 МЕ можно добиться более точного титрования стартовой дозы рФСГч в соответствии с

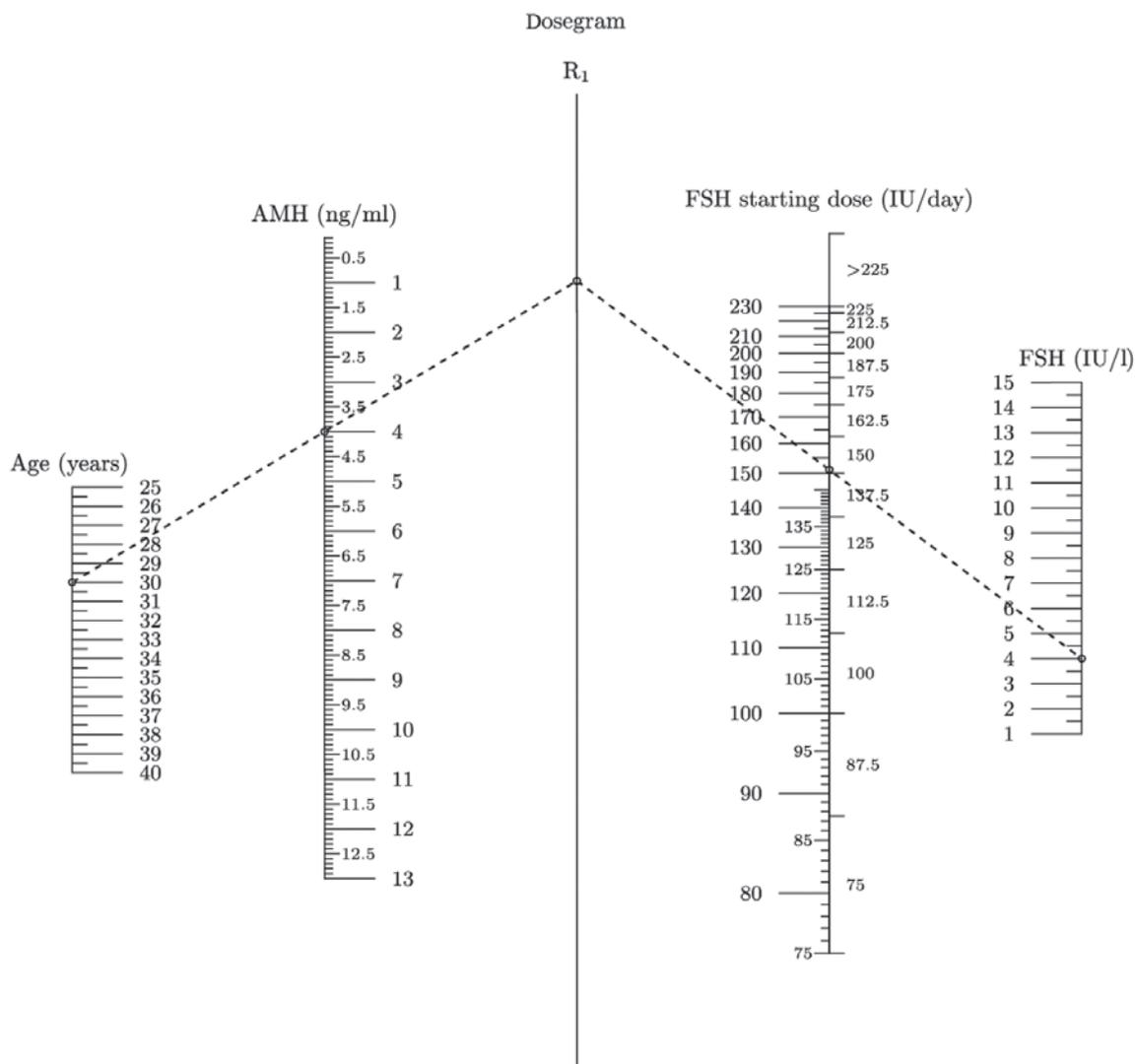


**Рисунок 2.** График, отображающий измеренные значения (в мл), при определении точности дозы 5 МЕ, содержащейся в 0,0083 мл (для 48 шприцев-ручек).

Среднее измеренное значение обозначено точкой. Медиана обозначена прямой горизонтальной линией внутри графика. Стандартные отклонения от среднего измеренного объема для дозы 5 МЕ изображены в виде горизонтальных границ прямоугольника. Разброс измеренных значений показан вертикальными линиями с планками. Звездочками обозначены крайние значения. Верхняя пунктирная горизонтальная линия обозначает максимальное допустимое значение по ISO 11608-1:2014(E) для дозы 5 МЕ в объеме 0,0083 мл и равное 0,0166 мл, нижняя – расчетное значение для дозы 5 МЕ, равное 0,0083 мл.

**Figure 2.** The dosing accuracy determined by measuring the volumes (ml) containing 5 IU of rhFSH (for 48 pen injectors).

The average value is shown by the dot. The median is indicated by a straight horizontal line inside the graph. The standard deviations from the mean value are shown by the horizontal boundaries of the rectangle. The scatter of the measured values is shown by the vertical lines crossed with the horizontal ones. The asterisks indicate the outermosts. The upper dashed horizontal line indicates the maximal allowable value (0.0166 ml) according to ISO 11608-1:2014(E) for a dose of 5 IU in a volume of 0.0083 ml, the lower dashed line is the calculated value for a 5 IU dose, which is 0.0083 ml.



**Рисунок 3.** Номограмма для расчета стартовой дозы ФСГ, МЕ/день (FSH starting dose, IU/day), использующей графические функциональные зависимости данных о возрасте (Age), содержании сывороточного антимюллерова гормона (АМН) и фолликулостимулирующего гормона (FSH) [11].

Age (years) – возраст (лет), АМН (ng/ml) – АМГ (нг/мл), FSH (IU/l) – ФСГ (МЕ/л), FSH starting dose (IU/day) – стартовая доза ФСГ (МЕ/день).

Проиллюстрирован пример подбора стартовой дозы: для женщины 30 лет с содержанием АМГ = 4 нг/мл и ФСГ = 4 МЕ/л вычисленная стартовая доза вводимого ФСГ равняется 152 МЕ/день или 150 МЕ/день (при округлении). Пересчет единиц АМГ: 1 нг/мл = 7,143 пмоль/л.

Воспроизведено с разрешения A La Marca et al., Development of a nomogram based on markers of ovarian reserve for the individualisation of the follicle-stimulating hormone starting dose in in vitro fertilisation cycles, (2012), BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology, John Wiley and Sons.

**Figure 3.** Nomogram for the calculation of the starting FSH dose (IU/day) considering the age, and the levels of serum antimüller hormone (AMH) and follicle-stimulating hormone (FSH) [11].

An example of selecting the starting dose is shown: according to the nomogram, a 30 years old woman with an AMH level of 4 ng/ml and FSH = 4 IU/L needs to start with the FSH dose of 152 IU/day or 150 IU/day (when rounded). Conversion of the AMH units: 1 ng/ml = 7.143 pmol/L.

Used with permission from A La Marca et al., Development of a nomogram based on markers of ovarian reserve for the individualisation of the follicle-stimulating hormone starting dose in in vitro fertilisation cycles, (2012), BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology, John Wiley and Sons.

шкалой номограммы, приведенной слева («FSH starting dose, IU/day») (рис. 3). Таким образом, используя разработанные номограммы [10, 11], минимальный шаг шприца-ручки 5 МЕ позволяет осуществить подбор необходимой индивидуальной стартовой дозы

рФСГч более точно, чем это возможно с использованием других шприцев-ручек с большим минимальным шагом изменения разовой дозы.

Подбор стартовой дозы ФСГ с помощью разработанных номограмм, учитывающих персонафициро-

важные ключевые параметры для прогнозирования ответа яичников на стимуляцию гонадотропинами, важен как для профилактики риска развития СГЯ [15, 16], так и для снижения риска развития многоплодной беременности в протоколах индукции овуляции, когда гинеколог может использовать достаточно небольшие дневные дозы ФСГ (например, в диапазоне от 40 до 90 МЕ) с повышающим/понижающим шагом 5 МЕ для индукции роста не более 1-2 фолликулов [20].

## Заключение

Разработанная шприц-ручка для самостоятельного введения раствора рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона человека позволяет устанавливать разовую дозу рФСГч в диапазоне от 0 до 300 МЕ с минимальным шагом ее изменения, равным 5 МЕ. Точность минимальной дозы 5 МЕ соответствует требованиям ISO 11608-1:2014(E), предъявляемым к многодозовым устройствам-инжекторам.

## Литература:

1. Van Wely M., Kwan I., Burt A.L., Thomas J., Vail A., van der Veen F., Al-Inany H.G. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 2: CD005354.
2. Van Wely M., Kwan I., Burt A.L., Thomas J., Vail A., van der Veen F., Al-Inany H.G. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. *Hum Reprod Update.* 2012; 18 (2): 111.
3. Recombinant Human FSH Product. Development Group. Recombinant follicle stimulating hormone: development of the first biotechnology product for the treatment of infertility. *Hum Reprod Update.* 1998; 4 (6): 862-81.
4. Olijve W., de Boer W., Mulders J.W., van Wezenbeek P.M. Molecular biology and biochemistry of human recombinant follicle stimulating hormone (Puregon). *Mol Hum Reprod.* 1996; 2 (5): 371-82.
5. Orvieto R., Nahum R., Rabinson J., Ashkenazi J., Anteby E.Y., Meltzer S. Follitropin-alpha (Gonal-F) versus follitropin-beta (Puregon) in controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization: is there any difference? *Fertil Steril.* 2009; 91 (4 Suppl): 1522-5.
6. Goa K.L., Wagstaff A.J. Follitropin alpha in infertility: a review. *BioDrugs.* 1998; 9 (3): 235-60.
7. Mulders J.W., Derksen M., Swolfs A., Maris F. Prediction of the in vivo biological activity of human recombinant follicle-stimulating hormone using quantitative isoelectric focusing. Optimization of the model. *Pharm Pharmacol Commun.* 1999; 5: 51-5.
8. Воробьев И.И., Семихин А.С., Головина Е.О. Производство нового биоаналогового фоллитропина альфа в России – это уже реальность в 2017 году. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2017; 11 (3): 116-26.
9. Voortman G., van de Post J., Schoemaker R.C., van Gerven J.M. Bioequivalence of subcutaneous injections of recombinant human follicle stimulating hormone (Puregon®) by Pen-injector and syringe. *Hum Reprod.* 1999; 14 (7): 1698-702.
10. La Marca A., Sunkara S.K. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. *Hum Reprod Update.* 2014; 20 (1):124-40.
11. La Marca A., Papaleo E., Grisendi V., Argento C., Giuliani S., Volpe A. Development of a nomogram based on markers of ovarian reserve for the individualization of the follicle-stimulating hormone starting dose in in vitro fertilization cycles. *BJOG.* 2012; 119 (10): 1171-9.
12. Muasher S.J., Abdallah R.T., Hubayter Z.R. Optimal stimulation protocols for in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2006; 86 (2): 267-73.
13. Oudshoorn S.C., van Tilborg T.C., Eijkemans M.J.C., Oosterhuis G.J.E., Friederich J., van Hooff M.H.A., van Santbrink E.J.P., Brinkhuis E.A., Smeenk J.M.J., Kwee J., de Koning C.H., Groen H., Lambalk C.B., Mol B.W.J., Broekmans F.J.M., Torrance H.L.; OPTIMIST study group. Individualized versus standard FSH dosing in women starting IVF/ICSI: an RCT. Part 2: The predicted hyper responder. *Hum Reprod.* 2017; 32 (12): 2506-14.
14. Van Tilborg T.C., Torrance H.L., Oudshoorn S.C., Eijkemans M.J.C., Koks C.A.M., Verhoeve H.R., Nap A.W., Scheffer G.J., Manger A.P., Schoot B.C., Sluijmer A.V., Verhoeff A., Groen H., Laven J.S.E., Mol B.W.J., Broekmans F.J.M.; OPTIMIST study group. Individualized versus standard FSH dosing in women starting IVF/ICSI: an RCT. Part 1: The predicted poor responder. *Hum Reprod.* 2017; 32 (12): 2496-505.
15. Fiedler K., Ezcurra D. Predicting and preventing ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): the need for individualized not standardized treatment. *Reprod Biol Endocrinol.* 2012; 10: 32.
16. Van Tilborg T.C., Oudshoorn S.C., Eijkemans M.J.C., Mochtar M.H., van Golde R.J.T., Hoek A., Kuchenbecker W.K.H., Fleischer K., de Bruin J.P., Groen H., van Wely M., Lambalk C.B., Laven J.S.E., Mol B.W.J., Broekmans F.J.M., Torrance H.L.; OPTIMIST study group. Individualized FSH dosing based on ovarian reserve testing in women starting IVF/ICSI: a multicentre trial and cost-effectiveness analysis. *Hum Reprod.* 2017; 32 (12): 2485-95.
17. Jeannerot F., Cusin A., Schertz J. Dose accuracy of the redesigned follitropin alfa pen injector for infertility treatment. *Expert Opin Drug Deliv.* 2016; 13 (12): 1661-9.
18. Воробьев И.И., Ковнир С.В., Орлова Н.А., Ходак Ю.А., Ползиков М.А. Составы растворов биологически активного рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона человека. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2015; 13: 122-6.
19. ISO 11608-1:2014(E): Needle-based injection systems for medical use – requirements and test methods – part 1: needle-based injection systems. 3-rd edition. *Geneva: IEC/ISO.* 2014: 50 p.
20. Hale L. Prevention of multiple pregnancy during ovulation induction. *Twin Res.* 2003; 6 (6): 540-2.

## References:

1. Van Wely M., Kwan I., Burt A.L., Thomas J., Vail A., van der Veen F., Al-Inany H.G. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 2: CD005354.
2. Van Wely M., Kwan I., Burt A.L., Thomas J., Vail A., van der Veen F., Al-Inany H.G. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. *Hum Reprod Update.* 2012; 18 (2): 111.
3. Recombinant Human FSH Product. Development Group. Recombinant follicle stimulating hormone: development of the first biotechnology product for the treatment of infertility. *Hum Reprod Update.* 1998; 4 (6): 862-81.
4. Olijve W., de Boer W., Mulders J.W., van Wezenbeek P.M. Molecular biology and biochemistry of human recombinant follicle stimulating hormone (Puregon). *Mol Hum Reprod.* 1996; 2 (5): 371-82.
5. Orvieto R., Nahum R., Rabinson J., Ashkenazi J., Anteby E.Y., Meltzer S. Follitropin-alpha (Gonal-F) versus
6. ffolitropin-beta (Puregon) in controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization: is there any difference? *Fertil Steril.* 2009; 91 (4 Suppl): 1522-5.
7. Goa K.L., Wagstaff A.J. Follitropin alpha in infertility: a review. *BioDrugs.* 1998; 9 (3): 235-60.
8. Mulders J.W., Derksen M., Swolfs A., Maris F. Prediction of the in vivo biological activity of human recombinant follicle-stimulating hormone using quantitative isoelectric focusing. Optimization of the model. *Pharm Pharmacol Commun.* 1999; 5: 51-5.

8. Vorobiev I.I., Semikhin A.S., Golovina E.O. The novel biosimilar of follitropin alfa to be manufactured in Russia starting from 2017 [Proizvodstvo novogo bioanalogovogo follitropina al'fa v Rossii – eto uzhe real'nost' v 2017 godu]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2017; 11 (3): 116-26 (in Russian).
9. Voortman G., van de Post J., Schoemaker R.C., van Gerven J.M. Bioequivalence of subcutaneous injections of recombinant human follicle stimulating hormone (Puregon®) by Pen-injector and syringe. *Hum Reprod*. 1999; 14 (7): 1698-702.
10. La Marca A., Sunkara S.K. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. *Hum Reprod Update*. 2014; 20 (1): 124-40.
11. La Marca A., Papaleo E., Grisendi V., Argento C., Giulini S., Volpe A. Development of a nomogram based on markers of ovarian reserve for the individualization of the follicle-stimulating hormone starting dose in in vitro fertilization cycles. *BJOG*. 2012; 119 (10): 1171-9.
12. Muasher S.J., Abdallah R.T., Hubayter Z.R. Optimal stimulation protocols for in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2006; 86 (2): 267-73.
13. Oudshoorn S.C., van Tilborg T.C., Eijkemans M.J.C., Oosterhuis G.J.E., Friederich J., van Hooff M.H.A., van Santbrink E.J.P., Brinkhuis E.A., Smeenk J.M.J., Kwee J., de Koning C.H., Groen H., Lambalk C.B., Mol B.W.J., Broekmans F.J.M., Torrance H.L.; OPTIMIST study group. Individualized versus standard FSH dosing in women starting IVF/ICSI: an RCT. Part 2: The predicted hyper responder. *Hum Reprod*. 2017; 32 (12): 2506-14.
14. Van Tilborg T.C., Torrance H.L., Oudshoorn S.C., Eijkemans M.J.C., Koks C.A.M., Verhoeve H.R., Nap A.W., Scheffer G.J., Manger A.P., Schoot B.C., Sluijmer A.V., Verhoeff A., Groen H., Laven J.S.E., Mol B.W.J., Broekmans F.J.M.; OPTIMIST study group. Individualized versus standard FSH dosing in women starting IVF/ICSI: an RCT. Part 1: The predicted poor responder. *Hum Reprod*. 2017; 32 (12): 2496-505.
15. Fiedler K., Ezcurra D. Predicting and preventing ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): the need for individualized not standardized treatment. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012; 10: 32.
16. Van Tilborg T.C., Oudshoorn S.C., Eijkemans M.J.C., Mochtar M.H., van Golde R.J.T., Hoek A., Kuchenbecker W.K.H., Fleischer K., de Bruin J.P., Groen H., van Wely M., Lambalk C.B., Laven J.S.E., Mol B.W.J., Broekmans F.J.M., Torrance H.L.; OPTIMIST study group. Individualized FSH dosing based on ovarian reserve testing in women starting IVF/ICSI: a multicentre trial and cost-effectiveness analysis. *Hum Reprod*. 2017; 32 (12): 2485-95.
17. Jeannerot F., Cusin A., Schertz J. Dose accuracy of the redesigned follitropin alfa pen injector for infertility treatment. *Expert Opin Drug Deliv*. 2016; 13 (12): 1661-9.
18. Vorobiev I.I., Kovnir S.V., Orlova N.A., Khodak Yu.A., Polzikov M.A. Compositions of aqueous solutions of the biologically active recombinant human follicle-stimulating hormone [Sostavy rastvorov biologicheskii aktivnogo rekombinantnogo follikulostimuliruyushchego gormona cheloveka]. *Razrabotka i registraciya lekarstvennyh sredstv*. 2015; 13: 122-6 (in Russian).
19. ISO 11608-1:2014(E): Needle-based injection systems for medical use – requirements and test methods – part 1: needle-based injection systems. 3-rd edition. *Geneva: IEC/ISO*. 2014: 50 p.
20. Hale L. Prevention of multiple pregnancy during ovulation induction. *Twin Res*. 2003; 6 (6): 540-2.

#### Сведения об авторах:

Алексей Борисович Подкорытов – генеральный директор ООО «Завод Медсинтез». Адрес: ул. 8 марта, 90а, Екатеринбург, Россия, 620144. E-mail: alexey-podkoritov@yandex.ru.

Олег Владимирович Жиляев – начальник цеха генно-инженерного инсулина человека ООО «Завод Медсинтез». Адрес: ул. 8 марта, 90а, Екатеринбург, Россия, 620144. E-mail: zhilyaev.oleg@mail.ru.

Михаил Александрович Ползиков – к.х.н., генеральный директор ООО «АйВиФарма». Адрес: Научный проезд, 20, стр. 2, Москва, Россия, 117246. E-mail: mikhail.polzikov@gmail.com.

#### About the authors:

Alexey Borisovich Podkorytov – General Director of Zavod Medsintez LLC. Address: ul. 8 Marta, 90a, Yekaterinburg, Russia, 620144. E-mail: alexey-podkoritov@yandex.ru.

Oleg Vladimirovich Zhilyaev – Head of the Department of Genetically Engineered Human Insulin, Zavod Medsintez LLC. Address: ul. 8 Marta, 90a, Yekaterinburg, Russia, 620144. E-mail: zhilyaev.oleg@mail.ru.

Mikhail Alexandrovich Polzikov – PhD, General Director of IVFarma LLC. Address: Nauchnyi proezd, 20, str. 2, Moscow, Russia, 117246. E-mail: mikhail.polzikov@gmail.com.

# ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ГЛИОФИБРИЛЛЯРНОГО КИСЛОГО ПРОТЕИНА У БЕРЕМЕННЫХ С ПОСТКОММОЦИОННЫМ СИНДРОМОМ

Симрок В.В., Цыганенко И.В.

ГУ «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки»  
Министерства здравоохранения Луганской Народной Республики, Луганск

## Резюме

**Цель работы:** изучение уровня астроглиального нейроспецифического белка – глиофибриллярного кислого протеина (GFAP) в сыворотке крови беременных с посткоммоционным синдромом (ПКС) после легкой закрытой черепно-мозговой травмы в качестве маркера состояния гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и предиктора развития акушерских и перинатальных осложнений. **Материалы и методы.** Для оценки влияния физиологических изменений во время беременности на проницаемость ГЭБ и состояние астроцитов головного мозга иммуноферментным методом исследовали содержание GFAP в сыворотке крови 93 женщин: у 41 беременной с ПКС (основная группа), у 31 соматически здоровой беременной (группа сравнения), у 21 небеременной репродуктивного возраста (группа контроля). **Результаты.** У здоровых беременных уровень GFAP практически не отличался от его значений у небеременных репродуктивного возраста и не превышал пороговой величины 4,0 нг/мл. У большинства же беременных с ПКС (70,73%) значения GFAP были выше порогового уровня с I триместра и имели тенденцию к повышению в последующем, что свидетельствует об иммунологической сенсibilизации. **Заключение.** В акушерской и неврологической практике беременным с ПКС рекомендуется исследование GFAP в сыворотке крови иммуноферментным методом в качестве маркера иммунологической сенсibilизации и предиктора осложнений беременности, родов и ухудшения неврологического статуса.

## Ключевые слова

Беременные, посткоммоционный синдром, глиофибриллярный кислый протеин.

Статья поступила: 05.09.2017 г.; в доработанном виде: 27.10.2017 г.; принята к печати: 08.12.2017 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

Симрок В.В., Цыганенко И.В. Особенности метаболизма глиофибриллярного кислого протеина у беременных с посткоммоционным синдромом. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2017; 11 (4): 43-47. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.4.043-047.

**METABOLISM OF GLIOFIBRILLARY ACIDIC PROTEIN IN PREGNANT WOMEN WITH POST-CONCUSSION SYNDROME**

Simrok V.V., Tsyganenko I.V.

Lugansk State Medical University named after Saint Luke,  
Health Ministry of Lugansk People's Republic, Lugansk**Summary**

*The aim:* to evaluate the astroglial neurospecific protein – gliofibrillary acidic protein (GFAP) in the blood serum of pregnant women with post-concussion syndrome (PCS) resulted from a mild closed brain injury. The serum level of GFAP was earlier proposed to be used as a marker of the state of the blood-brain barrier (BBB) and a predictor of obstetric and perinatal complications. *Materials and methods.* To evaluate the permeability of the BBB and the integrity of astrocytes during pregnancy, we measured GFAP (using the enzyme immunoassay) in the sera of 93 women: 41 with PCS (main group), 31 somatically healthy pregnant women (comparison group), and 21 non-pregnant women of the reproductive age (control group). *Results.* In healthy pregnant women, the level of GFAP did not significantly differ from that in the non-pregnant women and did not exceed a threshold value of 4.0 ng/ml. In most of the pregnant women with PCS (70.73%), the GFAP values exceeded the threshold level starting from the first trimester and tended to increase subsequently, which was indicative of immunological sensitization. *Conclusion.* In the obstetric and neurological practice, pregnant women with PCS are recommend to be tested for their serum GFAP as a marker of immunological sensitization and a predictor of pregnancy and delivery complications as well as neurological deterioration.

**Key words**

Pregnant women, post-concussion syndrome, gliofibrillary acidic protein.

**Received:** 05.09.2017; **in the revised form:** 27.10.2017; **accepted:** 08.12.2017.**Conflict of interests**

The authors declare they have nothing to disclosure regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript. Authors contributed equally to this article.

**For citation**

Simrok V.V., Tsyganenko I.V. Metabolism of gliofibrillary acidic protein in pregnant women with post-concussion syndrome. Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]. 2017; 11 (4): 43-47 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.4.043-047.

**Corresponding author**

Address: ul. 50-letiya Oborony Luganska, 1, Lugansk, 91045.  
E-mail: kosenkoira@list.ru (Tsyganenko I.V.).

**Введение**

Основной причиной развития заболеваний центральной нервной системы является посткоммоционный синдром (ПКС), развивающийся после полученной черепно-мозговой травмы (ЧМТ). Данные ВОЗ свидетельствуют, что частота ЧМТ составляет 1,1-7,4 на 1000 населения, в том числе в западных странах – от 1,03 до 2,00 на 1000 населения, а в России – 4,0 на 1000 населения [1]. Частая причина травмирования – это дорожно-транспортное происшествие, а поскольку во всем мире прослеживается четкая тенденция к увеличению автомобилей, то количество автотравм будет постоянно увеличиваться. Одновременно с

ростом травматизма в целом растет число женщин, управляющих автомобилем, соответственно, чаще встречаются случаи ЧМТ у женщин. Беременность относится к факторам, вызывающим прогрессивное течение ПКС (нарастание выраженности неврологической симптоматики, психических нарушений, появление и развитие сосудистой патологии) за счет нарушения проницаемости скомпрометированного после ЧМТ гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и истощения компенсаторных возможностей систем, участвующих в поддержании гомеостаза организма беременной [2, 3]. Итак, диагностика и своевременная коррекция повышенной проницаемости ГЭБ во время бере-

менности у женщин с ПКС будет способствовать улучшению нейropsychологического статуса беременных, профилактике и коррекции акушерских и перинатальных осложнений.

Хорошо известно, что ГЭБ обеспечивает не только защиту нервной ткани или клеток мозга от токсинов и продуктов метаболизма, но и предотвращает проникновение в кровь различных антигенов, специфических для нервной ткани [4, 5]. Основные данные о структуре и функции нейроспецифических белков (НСБ) головного мозга были получены в течение последних 20 лет путем изучения антигенного спектра мозга животных и человека и различных его отделов с помощью прямых иммунохимических методов [6, 7]. К настоящему времени выделены НСБ с преимущественно нейрональной и глиальной локализацией, антигены клеточной поверхности, белки, входящие в состав миелиновой оболочки, микротрубочек, микро- и нейрофиламентов, а также белки синаптических мембран. В структуру ГЭБ входят эндотелиоциты сосудов мозга, астроциты и перициты глии. Считается, что астроциты наиболее чувствительны к воздействию повреждающих факторов (в частности, к хронической гипоксии и изменениям водно-электролитного баланса), поэтому среди большого количества НСБ в качестве маркера проницаемости ГЭБ мы выбрали астроглиальный нейроспецифический белок – глиофибриллярный кислый протеин [8-10].

**Цель исследования:** изучение уровня астроглиального нейроспецифического белка – глиофибриллярного кислого протеина (GFAP) в качестве маркера состояния ГЭБ во время беременности у женщин с ПКС после легкой закрытой ЧМТ.

## Материалы и методы

Исследование содержания GFAP в сыворотке крови проводили иммуноферментным методом неоднократно во время беременности для оценки влияния физиологических изменений во время беременности на проницаемость ГЭБ и состояние астроцитов головного мозга. Под наблюдением находились 41 бере-

менная с ПКС, составившие основную группу (БПКС), и 31 соматически здоровая беременная, составившие группу сравнения (ЗБ). Первый раз исследовали уровень GFAP при постановке на учет беременных до 12 недель. Мы также исследовали концентрацию GFAP у 21 небеременной репродуктивного возраста (НБЗЖ).

Статистический анализ полученных результатов выполнен с помощью компьютерного пакета программ «Statistica 10.0» (StatSoft Inc., США) с соблюдением принципов и требований к статистической обработке материала в биологических и медицинских исследованиях. Для анализа соответствия частотного распределения данных в каждой из сравниваемых групп закону нормального распределения использовали критерий Пирсона. Для описания количественных данных использовали среднее ( $M$ ) и стандартную ошибку среднего ( $m$ ). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Содержание GFAP у беременных с ПКС, соматически здоровых беременных при первом исследовании (в I триместре) и у соматически здоровых небеременных репродуктивного возраста отражено в **таблице 1**.

Установлено, что уровень исследованного НСБ – GFAP в группе условно здоровых беременных (ЗБ) практически не отличался от его значений у небеременных репродуктивного возраста (НБЗЖ). Содержание GFAP у условно здоровых беременных (ЗБ) в среднем составило  $2,34 \pm 0,08$  нг/мл, у соматически здоровых женщин репродуктивного возраста (НБЗЖ) –  $2,32 \pm 0,07$  нг/мл. Учитывая, что у здоровых небеременных максимальная концентрация GFAP по данным литературы не должна превышать 4,0 нг/мл [4], что совпадает с данными нашего обследования 21 здоровых небеременных репродуктивного возраста (GFAP =  $2,32 \pm 0,07$  нг/мл), можно сделать вывод, что у здоровых беременных проницаемость ГЭБ в начале беременности не отличается от небеременных, что свидетельствует об отсутствии влияния физиологических изменений во время беременности на прони-

Группы обследованных	Содержание GFAP (нг/мл)
БПКС (n = 41)	$4,29 \pm 0,04$
ЗБ (n = 31)	$2,11 \pm 0,17^*$
НБЗЖ (n = 21)	$2,32 \pm 0,07^*$

**Таблица 1.** Содержание глиофибриллярного кислого протеина (GFAP) в сыворотке крови беременных (12 недель) и здоровых небеременных репродуктивного возраста ( $M \pm m$ ).

Примечание: \* $p < 0,05$  – различия статистически значимы по сравнению с группой беременных с посткоммоционным синдромом (БПКС).

**Table 1.** The levels of gliofibrillary acidic protein (GFAP) in the sera of pregnant women (12 weeks) and healthy non-pregnant women of the reproductive age ( $M \pm m$ ).

Note: \* $p < 0.05$  – the differences are statistically significant in comparison with the group of pregnant women with post-concussion syndrome (БПКС).

Группы обследованных	Содержание GFAP (нг/мл)				
	12 недель	16 недель	24 недели	32 недели	37 недель
БПКС (n = 41)	4,29 ± 0,04*	4,51 ± 0,06*	4,38 ± 0,04*#	5,14 ± 0,07*#	5,12 ± 0,06*#
ЗБ (n = 31)	2,11 ± 0,17	2,35 ± 0,09	2,16 ± 0,15	2,29 ± 0,09	2,36 ± 0,11

**Таблица 2.** Содержание глиофибрилярного кислого протеина (GFAP) в сыворотке крови беременных в разные сроки гестации (M ± m).

Примечание: \*p < 0,05 – различия статистически значимы по сравнению с группой здоровых беременных (ЗБ); #p < 0,05 – различия статистически значимы по сравнению с показателями до 24 недель беременности.

**Table 2.** The levels of gliofibrillary acidic protein (GFAP) in the sera of pregnant women at different gestation periods (M ± m).

Note: \*p < 0.05 – the differences are statistically significant in comparison with the group of healthy pregnant women (ЗБ); #p < 0.05 – the differences are statistically significant compared with the values found prior to 24 weeks of pregnancy.

цаемость ГЭБ. Следует отметить, что только у 12 (29,27%) беременных группы БПКС уровень GFAP не превышал 4,0 нг/мл, остальные 29 (70,73%) беременных имели повышенное содержание исследуемого НСБ, что свидетельствует о наличии иммунологической сенсibilизации после легкой закрытой ЧМТ. Учитывая, что во время беременности в организме женщины происходят изменения, направленные на подчинение всего организма беременной одной цели – вынашивание плода, мы для решения поставленной цели изучали уровень GFAP в течение всей беременности. Содержание нейроспецифического белка GFAP в сыворотке крови у обследованных беременных в различные сроки гестации представлено в **таблице 2**.

Установлено, что уровни GFAP в сыворотке крови в группе ЗБ на разных сроках беременности практически не различались и не превышали порогового значения (4,0 нг/мл) у соматически здоровых небеременных, что свидетельствует о том, что у здоровых беременных проницаемость ГЭБ не отличается от небеременных и остается стабильной на протяжении всей беременности. У беременных с ПКС отмечалась статистически достоверная разница содержания нейроспецифического белка GFAP в течение всей беременности по сравнению с показателями ЗБ (p < 0,05); также у беременных с ПКС установлено достоверное повышение концентрации GFAP после 24 недель, что свиде-

тельствует о прогрессировании нарушения проницаемости ГЭБ.

При анализе течения текущей беременности и родов получены следующие данные: у беременных с ПКС фетоплацентарная дисфункция развивалась в 2,8 раз чаще, задержка внутриутробного развития плода – в 3 раза чаще, гипертензивные расстройства при беременности – в 2,4 раза чаще, чем у здоровых беременных. Преждевременные роды в группе БПКС по сравнению с группой ЗБ были в 2,6 раз чаще, роды посредством операции кесарева сечения – в 2 раза чаще, что связано с преждевременным родоразрешением в связи с прогрессированием гипертензивных расстройств и ухудшением неврологического статуса. Повышение уровня GFAP совпадало с ухудшением нейропсихологического статуса беременных и наличием акушерских и перинатальных осложнений.

### Заключение

У беременных с ПКС в 70,73% случаев наблюдается повышение проницаемости ГЭБ с начала беременности, что свидетельствует о наличии иммунологической сенсibilизации после легкой закрытой ЧМТ. Повышение уровня астроглиального нейроспецифического белка GFAP в сыворотке крови как маркера состояния ГЭБ у беременных с ПКС после легкой закрытой ЧМТ может использоваться в качестве предиктора развития акушерских и перинатальных осложнений.

### Литература:

- Смычек В.Б., Пономарева Е.Н.. Черепно-мозговая травма (клиника, лечение, экспертиза, реабилитация): монография. Минск: НИИ медицинской экспертизы и реабилитации. 2010: 430 с.
- Апресян С.В. Беременность и роды при экстрагенитальных заболеваниях [Под ред. В.Е. Радзинского]. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009: 457 с.
- Ведунова М. В., Терентьева К.А., Щелчкова Н.А. и др. Диагностическое значение определения концентрации нейротрофических факторов и нейроспецифической енолазы в крови новорожденных с нарушениями ЦНС. *Современные технологии в медицине*. 2015; 7 (2): 25-32.
- Colantonio A. Women's health outcomes after traumatic brain injury. *J Womens Health*. 2010; 19 (6): 11-6.
- Блинов Д.В. Современные представления о роли нарушения резистентности гематоэнцефалического барьера в патогенезе заболеваний ЦНС. Часть 1: Строение и формирование гематоэнцефалического барьера. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2013; 5 (3): 65-75.
- Блинов Д.В. Современные представления о роли нарушения резистентности гематоэнцефалического барьера в патогенезе заболеваний ЦНС. Часть 2: Функции и механизмы повреждения гематоэнцефалического барьера. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2014; 6 (1): 70-84.
- Michael V. Astrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathol*. 2010; 44: 163-5.
- Блинов Д.В. Пациенты с неврологическими расстройствами: обоснование необходимости фармакоэкономической оценки оптимизации затрат на ведение с использованием нейроспецифических белков в качестве маркеров повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА*.

*Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2014; 7 (1): 40-5.

9. Блинов Д.В. Диагностическое значение ЭЭГ и биохимических маркеров повреждения мозга при гипоксически-

ишемической энцефалопатии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2016; 8 (4): 91-8. DOI: 10.17749/2077-8333.2016.8.4.091-098.

10. Блинов Д.В. Современный взгляд на объективную диагностику нарушения

резистентности ГЭБ в реабилитации детей с перинатальными гипоксически-ишемическими поражениями ЦНС. *Детская и подростковая реабилитация.* 2016; 2 (27): 32-9.

## References:

1. Smychek V.B., Ponomareva E.N. Craniocerebral trauma (clinic, treatment, examination, rehabilitation): monograph [Cherepno-mozgovaya travma (klinika, lechenie, ekspertiza, reabilitatsiya): monografiya]. Minsk: *NIИ medicinskoj ekspertizy i reabilitatsii.* 2010: 430 s (in Russian).
2. Apresyan S.V. Pregnancy and childbirth in extragenital diseases [Beremennost' i rody pri ekstragenital'nyh zabolovaniiyah (Pod red. V.E. Radzinskogo)]. Moskva: *GEOTAR-Media.* 2009: 457 s (in Russian).
3. Vedunova M.V., Terentyeva K.A., Shelchkova N.A. et al. The diagnostic value of the determination of the concentration of neurotrophic factors and neuron-specific enolase in blood of newborns with CNS disorders [Diagnosticheskoe znachenie opredeleniya koncentracii neyrotroficheskikh faktorov i neyronspezificheskoy enolazy v krvi novorozhdennykh s narusheniyami CNS]. *Sovremennye tekhnologii v medicine.* 2015; 7 (2): 25-32 (in Russian).
4. Colantonio A. Women's health outcomes after traumatic brain injury. *J Womens Health.* 2010; 19 (6): 11-6.
5. Blinov D.V. Modern understanding of the role of the resistance disorder of hematoencephalic barrier in the pathogenesis of CNS diseases. Part 1: Structure and formation of hematoencephalic barrier [Covremennye predstavleniya o roli narusheniya rezistentnosti gematoencefalicheskogo bar'era v patogeneze zabolovanij CNS. Chast' 1: Stroenie i formirovanie gematoencefalicheskogo bar'era]. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya.* 2013; 5 (3): 65-75 (in Russian).
6. Blinov D.V. Current understanding of the role of the resistance of hematoencephalic barrier in the pathogenesis of CNS diseases. Part 2: Functions and mechanisms of damage of hematoencephalic barrier [Covremennye predstavleniya o roli narusheniya rezistentnosti gematoencefalicheskogo bar'era v patogeneze zabolovanij CNS. Chast' 2: Funkcii i mekhanizmy povrezhdeniya gematoencefalicheskogo bar'era]. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya.* 2014; 6 (1): 70-84 (in Russian).
7. Michael V. Astrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathol.* 2010; 44: 163-5.
8. Blinov D.V. Patients with neurological disorders: the rationale for pharmacoeconomic evaluation of optimization of the costs of management using neurospecific proteins as markers to increase the hematoencephalic barrier permeability [Pacienty s nevrologicheskimi rasstrojstvami: obosnovanie neobходимosti farmakoeconomicheskoy ocenki optimizatsii zatrat na vedenie s ispol'zovaniem nejrospecificheskih belkov v kachestve markerov povysheniya pronicaemosti gematoencefalicheskogo bar'era]. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya.* 2014; 7 (1): 40-5 (in Russian).
9. Blinov D.V. Diagnostic value of EEG and biochemical markers of brain damage in hypoxic-ischemic encephalopathy [Diagnosticheskoe znachenie EEG i biokhimicheskikh markerov povrezhdeniya mozga pri gipoksicheski-ishemicheskoy encefalopatii]. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya.* 2016; 8 (4): 91-8 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2016.8.4.091-098.
10. Blinov D.V. A modern view of objective diagnosis of the violation of resistance of HEB in the rehabilitation of children with perinatal hypoxic-ischemic lesions of the central nervous system [Covremennyy vzglyad na ob'ektivnyuyu diagnostiku narusheniya rezistentnosti GEB v reabilitatsii detej s perinatal'nyimi gipoksicheski-ishemicheskimi porazheniyami CNS]. *Detskaya i podrostkovaya reabilitatsiya.* 2016; 2 (27): 32-9 (in Russian).

## Сведения об авторах:

Симрок Василий Васильевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ГУ «ЛГМУ им. Святого Луки» МЗ ЛНР. Адрес: ул. 50-летия Обороны Луганска, 1, Луганск, 91045. E-mail: partus7@yandex.ru. ORCID 0000-0002-2721-715X.

Цыганенко Ирина Васильевна – ассистент кафедры акушерства и гинекологии ГУ «ЛГМУ им. Святого Луки» МЗ ЛНР. Адрес: ул. 50-летия Обороны Луганска, 1, Луганск, 91045. E-mail: kosenkoira@list.ru. ORCID 0000-0002-9777-2079.

## About the authors:

Simrok Vasilij Vasilievich – MD, Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology, LSMU n.a. St. Luke HM of LPR. Address: ul. 50-letiya Oborony Luganska, 1, Lugansk, 91045. E-mail: partus7@yandex.ru. ORCID 0000-0002-2721-715X.

Tsyganenko Irina Vasilievna – Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, LSMU n.a. St. Luke HM of LPR. Address: ul. 50-letiya Oborony Luganska, 1, Lugansk, 91045. E-mail: kosenkoira@list.ru. ORCID 0000-0002-9777-2079.

# ОТДАЛЕННЫЕ РИСКИ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ: БЕРЕМЕННОСТЬ В РУБЦЕ НА МАТКЕ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Сидоров А.Е., Гунин А.Г., Чернышов В.В.

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

## **Резюме**

Одной из наиболее редких форм внематочной беременности является имплантация беременности в рубец на матке (БРМ) после кесарева сечения. Частота этой формы внематочной беременности составляет 1 случай на 1800-3000 беременностей. Увеличение числа родов путем кесарева сечения неминуемо ведет к увеличению числа случаев БРМ. Ошибки в диагностике БРМ часто ведут к возникновению угрожающих жизни осложнений – приращение плаценты, предлежание плаценты, массивное кровотечение. Прогрессирование такой беременности заканчивается разрывом матки по рубцу, кровотечением и необходимостью выполнения гистерэктомии. В связи с этим очень важно своевременно выставить диагноз и незамедлительно приступить к лечению этой патологии. В настоящее время существуют как консервативные, так и хирургические методы лечения. Однако единой тактики до сих пор нет. В статье приведен обзор современной литературы по вопросам диагностики, лечения и профилактики БРМ.

## **Ключевые слова**

Кесарево сечение, внематочная беременность, беременность в рубце на матке, осложнения беременности, кровотечения во время беременности.

Статья поступила: 06.03.2017 г.; в доработанном виде: 15.09.2017 г.; принята к печати: 24.11.2017 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**

Сидоров А.Е., Гунин А.Г., Чернышов В.В. Отдаленные риски кесарева сечения: беременность в рубце на матке. Обзор литературы. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2017; 11 (4): 48-56. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.4.048-056.

## LONG-TERM RISKS OF CESAREAN DELIVERY: CESAREAN SCAR PREGNANCY. A SYSTEMATIC REVIEW

Sidorov A.E., Gunin A.G., Chernyshov V.V.

Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary

### Summary

*One type of ectopic pregnancy is where the pregnancy is implanted in the scar left in the uterus following a cesarean section; these cases are thought to be one in 1800-3000 pregnancies. The increase in the incidence of cesarean scar pregnancy (CSP) is a consequence of the increasing rates of cesarean delivery. If misdiagnosed CSP can be a cause of life-threatening pregnancy complications. They include morbidly adherent placenta, placenta previa, and severe hemorrhage. If such a pregnancy is allowed to continue, a uterine scar rupture with hemorrhage will ensue and necessitate hysterectomy. It is therefore crucial to timely diagnose and manage these pregnancies. The therapeutic options can be medical, surgical, or a combination of both. However there has been no consensus on the management still yet. In this article, there is a systematic up-to-date review on CSP diagnosis, treatment and prevention measures.*

### Key words

*Cesarean section, ectopic pregnancy, cesarean scar pregnancy, pregnancy complications, hemorrhage during pregnancy.*

**Received:** 06.03.2017; **in the revised form:** 15.09.2017; **accepted:** 24.11.2017.

### Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

Authors contributed equally to this article.

### For citation

Sidorov A.E., Gunin A.G., Chernyshov V.V. Long-term risks of cesarean delivery: cesarean scar pregnancy. A systematic review. *Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]*. 2017; 11 (4): 48-56 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.4.048-056.

### Corresponding author

Address: Address: pr-kt Moskovskiy, 15, Cheboksary, Russia, 428015.

E-mail: 9023595611@mail.ru (Sidorov A.E.).

## Введение

Внематочная беременность – это имплантация оплодотворенного плодного яйца вне полости матки [1]. Внематочная беременность – основная причина внутреннего кровотечения у женщин детородного возраста [2]. Кровотечения, вызванные прерыванием эктопической беременности, могут приводить к летальным исходам. Так, в Российской Федерации с 2010 по 2014 год эта патология стала причиной смерти 33 женщин. Доля внематочной беременности в структуре показателя материнской смертности снизилась с 5,7% в 2005 году до 0,95% в 2014 [3]. Аналогичные тенденции наблюдаются и в других странах мира [4, 5].

Частота внематочной беременности в настоящее время находится в пределах от 1% до 2% от всех исходов беременности; 97-98% случаев внематочных беременностей приходится на трубную локализацию [6]. Одной из наиболее редких форм имплантаций

бластоцисты за пределами полости матки является беременность в рубце на матке (БРМ) после кесарева сечения [7].

В рамках данного обзора был выполнен анализ отечественных и иностранных научных источников по эпидемиологии, этиопатогенезу, клинике, диагностике, лечению и профилактике беременности в рубце на матке после кесарева сечения.

## Определение

Беременность в рубце на матке после кесарева сечения – это вид внематочной беременности, при которой имплантация бластоцисты происходит в рубец после предшествовавшего кесарева сечения или в так называемую «нишу» – втянутый дефект стенки матки в области рубца после кесарева сечения [8].

БРМ необходимо отличать от случаев плотного прикрепления плаценты, при которых первоначальное

развитие плодного яйца происходит в полости матки. При БРМ плодное яйцо на ранних сроках беременности полностью окружено миометрием и фиброзной тканью рубца на матке после кесарева сечения и не контактирует с полостью матки, просветом цервикального канала и маточной трубы [7, 9].

### Распространенность

Частота этой формы внематочной беременности составляет 1 случай на 1800-3000 беременностей [9, 10]. БРМ составляет 6,1% всех внематочных беременностей, возникающих у женщин с кесаревым сечением в анамнезе [9]. Меньшая частота наблюдается в регионах с низким процентом родоразрешения путем кесарева сечения [10]. Из-за увеличения числа родов путем кесарева сечения в последние годы отмечается стремительное увеличение числа случаев БРМ. Так, в одной из обзорных статей при анализе литературы до 2002 года было найдено описание лишь 19 случаев этой локализации внематочной беременности. Однако за последующие 8 лет было описано уже 268 подобных случаев [11]. Timor-Tritsch et al. провели анализ 176 работ, написанных в разных странах мира, посвященных БРМ, опубликованных с 1972 по 2011 год. В этих работах был описан 751 случай данной локализации внематочной беременности [8].

В работах, опубликованных с 2012 по 2017 год, только китайскими авторами проанализировано около 1000 случаев этой патологии. Нужно отметить, что в КНР не только высокая рождаемость, но и едва ли не самый высокий процент кесаревых сечений в мире – 54,5% [12]. Стремительный рост случаев БРМ связывают не только с высокой частотой выполнения кесаревых сечений, но и с осознанием этой относительно редкой формы внематочной беременности и накоплением опыта ее выявления. Улучшение диагностики стало возможным благодаря широкому распространению УЗ аппаратуры высокого разрешения с трансвагинальными датчиками и магнитно-резонансной томографии – МРТ [13].

К сожалению, в отечественной литературе имеются только 3 работы в журналах по функциональной диагностике с упоминанием о 17 случаях внематочной беременности в рубце после кесарева сечения, диагностированных в России, причем 10 случаев были выявлены за 2 года – с 2012 по 2014 год в ГБУЗ МО «МОНИИАГ» [14-16]. В русскоязычной специальной литературе впервые о существовании этой формы внематочной беременности было упомянуто в 2014 году в клиническом руководстве по акушерству и гинекологии [17]. Однако нельзя думать, что в нашей стране значительно меньше этой патологии, чем в других странах мира. Ранняя диагностика этой патологии в России практически не проводится, и поэтому БРМ прогрессирует до определенного срока и приводит к поздним опасным для жизни пациентки осложнениям. Невыявленная и нелеченая БРМ с течением времени превращается в другую более опасную пато-

логию – разрывы матки во время беременности [18, 19], плотное прикрепление и истинное приращение плаценты [20]. Возможно, что в части случаев БРМ ошибочно принимается за перфорацию матки во время проведения внутриматочных манипуляций по поводу прерывающейся беременности, при выполнении искусственного прерывания беременности [8, 21] или за другие осложнения инструментального прерывания беременности [22, 23].

По нашим собственным наблюдениям, общее число беременностей в Чувашии составляет около 26000 в год, из них порядка 3000 – у женщин с рубцом на матке после перенесенного в прошлом кесарева сечения. Число случаев БРМ в нашем регионе может достигать 14 ежегодно. Однако этот диагноз в течение последних 4 лет не выставлялся ни разу. Тем не менее только в 2015 году в республике было 2 случая сквозного прорастания плацентой стенки матки и мочевого пузыря. Было также несколько случаев перешеечной беременности у пациенток с кесаревым сечением в анамнезе.

### Этиология

Этиология БРМ не ясна, однако считается, что имплантация бластоцисты в мышечный слой стенки матки происходит через микроскопические трубчатые ходы, соединяющие толщу рубца с полостью матки [9]. В рубце со стороны полости матки могут быть и более крупные дефекты – «ниши», в которых первоначально может развиваться плодное яйцо. Такие «ниши» можно заметить при проведении ТВ УЗИ рубца вне беременности [24], а их глубину и размер можно оценить с помощью гидросонографии [9].

Средний возраст пациенток с этой патологией составляет 34,9 года [25]. Факторами риска считаются любые внутриматочные манипуляции, выполненные после операции кесарева сечения, потенциально приводящие к расслоению фиброзных волокон рубцовой ткани – выскабливание полости матки, гистероскопия, метропластика, миомэктомия, ручное обследование полости матки [9]. Кроме этого, некоторые авторы придают значение интервалу времени после операции кесарева сечения до наступления следующей беременности [7]. Дискутируется вопрос о влиянии техники ушивания гистеротомного разреза. В некоторых работах подчеркивается, что однорядное ушивание стенки матки сопровождается худшим сопоставлением и заживлением по сравнению с классическим двухрядным ушиванием [26]. В некоторых работах отмечено, что до 72% БРМ возникает у женщин, перенесших 2 и более кесаревых сечений [9]. Существует интересное наблюдение, что БРМ формируется значительно чаще у тех женщин, у которых предшествовавшее кесарево сечение было выполнено по поводу ягодичного предлежания [9]. По нашему мнению, имеет значение не собственно показание, а состояние нижнего сегмента матки в момент проведения операции. Значительная толщина

стенки матки в месте проведения гистеротомии, которая бывает при неразвернутом нижнем сегменте в случае тазового предлежания или незрелого типа шейки матки, не позволяет выполнить качественное восстановление стенки матки однорядным швом, поскольку при этом методе ушивания возникают условия для формирования «ниши» – конусовидного углубления со стороны полости матки. В такой «нише», проникающей вглубь рубца, в последующем возможна имплантация бластоцисты и развитие плодного яйца. Определенное значение как фактор риска имеет процедура переноса эмбриона в полость матки после ЭКО [27]. По нашему опыту мы можем предположить существование еще одного фактора риска развития БРМ – наследственные особенности формирования соединительной ткани в рубце на матке [23]. Наличие генетической предрасположенности к несостоятельности и формированию дефектов рубца после кесарева сечения продемонстрировали исследования российских ученых [28].

### Патогенез

По мере прогрессирования БРМ и увеличения плодного яйца в размерах, оно может расти в сторону полости матки и приводить к формированию истинного приращения или прорастания плаценты (БРМ I типа по Vial), или же может расти в сторону мочевого пузыря и брюшной полости, приводя к гистеопатическому разрыву матки (БРМ II типа по Vial) [9]. Примерно 30% БРМ начинают прерываться в I и II триместрах. Остальные прогрессируют и становятся беременностями, осложненными предлежанием, плотным прикреплением или истинным приращением плаценты [20, 24, 29].

### Клиническая картина и диагностика

Клиника неосложненной БРМ непатогномонична: 37% случаев протекают бессимптомно; 39% пациенток обращались с жалобами на безболезненные кровянистые выделения из половых путей; 25% отмечали боли в животе (причем 16% жаловались на боли и кровянистые выделения, а 9% – только на боли). Клиника БРМ появляется на сроках от 5 до 16 недель гестации [9].

Диагностика проводится с помощью ТВ УЗИ, чувствительность метода составляет 84,6% [9]. В некоторых случаях определенную пользу имеет цветное доплерометрическое картирование [9], а также современное трехмерное УЗИ [9, 30]. Основными УЗ критериями БРМ являются: 1) пустая полость матки и просвет цервикального канала; 2) обнаружение хориона и/или плодного яйца в ткани рубца на матке; 3) на ранних сроках беременности (не более 8 недель) – треугольная форма плодного яйца, заполняющего «нишу» в рубце, а после 8 недель форма может стать круглой или овальной; 4) тонкий (1-3 мм) или отсутствующий слой миометрия между плодным яйцом и мочевым пузырем; 5) закрытый цервикальный канал;

6) наличие эмбриона с или без сердечной деятельности и/или желточного мешка; 7) наличие интенсивного кровотока в области рубца после кесарева сечения при положительном тесте на беременность [31]. Однако УЗИ не во всех случаях позволяет уточнить локализацию плодного яйца [32]. В этих случаях целесообразно проведение МРТ [13, 27].

Требуется дифференцировать БРМ от другой сходной по клинике патологии: от выкидыша в ходу, от шеечно-перешеечной беременности [13], от инвазивной формы пузырного заноса [22] и хорионэпителиомы [33], от других опухолей матки [34]. В одной из работ описан случай ложной диагностики беременности в маточном роге у пациентки с БРМ [35]. Во второй половине беременности проявления БРМ могут напоминать клинику предлежания плаценты [19]. Даже при наличии достаточных знаний и настороженности в отношении возможности БРМ, ошибки в диагностике этой патологии возникают в 13,6% случаев [31]. По данным других авторов, частота ошибок в диагностике БРМ может достигать 67% [36].

### Лечение

Протоколов ведения и оптимального метода лечения БРМ в настоящее время не существует [37, 38]. Timor-Tritsch et al. при анализе 751 случая БРМ обнаружили описание 31 оригинальной методики лечения этой патологии [8]. Очень часто состояние пациентки диктует выбор метода лечения, учитывая, что нередко у пациенток возникает клиника массивного кровотечения, сопровождающаяся состоянием геморрагического шока. В таких случаях единственно правильным решением является операция гистерэктомии [37, 39]. В 76,1% случаев проведения выскабливания полости матки или удаления кюреткой плодного яйца из необычного плодместилища возникало угрожающее жизни кровотечение. Из-за невозможности удалить все элементы плодного яйца и особенно части хориона, проникающие глубоко в стенку матки и фиброзную ткань рубца, выскабливание не должно быть лечением первой линии из-за риска перфорации и катастрофического кровотечения [7, 8, 32, 40]. Кюретаж или вакуум-аспирация плодного яйца при БРМ могут использоваться лишь как вспомогательная процедура после использования эмбриоцидных средств и прекращения развития беременности [41]. Но и в этих случаях опасность кровотечения и других осложнений очень велика, что требует использования дополнительных гемостатических процедур – эмболизация маточных артерий (ЭМА) [42], компрессия фолеевским катетером [43], временное ушивание шейки матки [36]. Для снижения риска осложнений или для своевременного их выявления при выскабливании и вакуум-аспирации БРМ некоторые авторы предлагают выполнять его под контролем ТВ УЗИ [44] или даже лапароскопии [45].

Эффективное органосохраняющее лечение, обеспечивающее сохранение фертильности, возможно

только при своевременной диагностике на ранних сроках беременности. Среди неоперативных методов лечения чаще упоминаются: системное и местное применение метотрексата и других эмбриоцидных препаратов [46], аспирация плодного яйца путем УЗИ-контролируемой трансвагинальной пункции как при редукции эмбрионов при многоплодной беременности [47], выжидательная тактика [9]. Наименьшее число осложнений и благоприятные исходы при достаточном числе наблюдений были отмечены в тех случаях, когда в качестве лечения использовалась комбинация локального и системного применения метотрексата [8]. Наихудшие результаты продемонстрировали ЭМА, как самостоятельная процедура, и выжидательная тактика, при которой практически всегда на больших сроках беременности или при родоразрешении возникали угрожающие жизни ситуации [8], а удаление матки требовалось в 71% случаев [13].

Критика консервативного, особенно медикаментозного лечения вызвана тем, что хотя оно и не связано с опасностями инвазивных процедур, однако требует больше времени для восстановления и может сопровождаться в будущем неблагоприятными последствиями, в том числе несостоятельностью рубца при последующих беременностях, а также рецидивом БРМ, поскольку неоперативные методы не устраняют этиологические факторы и вторичные изменения в рубце после рассасывания элементов плодного яйца в ходе консервативного лечения [46, 48].

Среди описанных в литературе хирургических методов лечения БРМ встречаются гистерорезектоскопическое [49], лапаротомное [19, 50], лапароскопическое [51], робото-ассистированное [52] и даже трансвагинальное [53] иссечение элементов беременности под визуальным контролем, а также с лапароскопической ассистенцией [54], и, по возможности, иссечение рубца и восстановление целостности стенки матки для профилактики рецидива заболевания и других неблагоприятных последствий, связанных с ослаблением стенки матки [7]. В качестве вспомогательных процедур, позволяющих уменьшить кровотечение во время операции, использовались ЭМА [55], инъекции вазопрессина [56] и временная перевязка маточных сосудов [57].

Самым необычным и новым методом лечения БРМ является воздействие на плодное яйцо мощным фокусированным ультразвуком, направляемым обычным УЗИ. Об этом методе, примененном у 16 пациенток в период с ноября 2011 по декабрь 2012 года, сообщили китайские авторы [58].

В целом, осложнения различных методов лечения возникают в 44,1% случаев. Наибольшее количество осложнений возникает при выполнении выскабливания полости матки и выжидательной тактике. Наименьшее число осложнений сопровождают локальные инъекции метотрексата под УЗИ-контролем и гистерорезектоскопическое удаление БРМ [9, 31].

## Наблюдение и рекомендации

После окончания курса консервативного лечения пациентку рекомендуется наблюдать в течение определенного срока. Еженедельно определяется уровень  $\beta$ -ХГЧ до его исчезновения. Один раз в месяц проводится ТВ УЗИ для контроля за обратным развитием изменений в стенке матки. Наблюдение может продолжаться от 2 до 3 месяцев. Рекомендуется предохраняться от наступления следующей беременности в течение 1-2 лет. При наступлении следующей беременности на сроке до 6 недель выполнить ТВ УЗИ для уточнения локализации плодного яйца [9, 13]. Необходимо предупредить пациентку о последующем родоразрешении путем кесарева сечения и запланировать операцию на срок от 32 до 34 недели беременности [59].

## Прогноз

Без лечения БРМ прогрессирует, что приводит к угрожающим жизни состояниям – к разрыву матки, предлежанию, плотному прикреплению или истинному приращению плаценты, и, как следствие, к массивным кровотечениям во время беременности и в послеродовом периоде [59]. После проведенного консервативного лечения при следующем зачатии возможно повторное возникновение БРМ [10, 46]. Jurkovic et al. сообщают о пациентке с тремя БРМ, наступившими последовательно [36]. Число повторных БРМ, по оценкам разных авторов, находится в пределах от 5% до 25%, хотя точность этих исследований нельзя считать достаточной из-за малого количества наблюдений [10, 29, 36]. Большая часть женщин, перенесших БРМ, сохраняют репродуктивную функцию. При желании беременность наступает в течение первого года после завершения лечения. У 88% этих женщин беременность наступает самостоятельно [29]. Родоразрешение женщин с анамнезом, отягощенным БРМ, проводится путем кесарева сечения, иногда по экстренным показаниям, одним из которых бывает отслойка плаценты. Описаны случаи возникновения плотного прикрепления плаценты [10, 48]. Еще одним осложнением консервативного лечения является формирование в рубце артериовенозной мальформации [8]. Подобные осложнения связывают с тем, что консервативные методы лечения не устраняют, а возможно, даже усугубляют патологические изменения в рубце [48]. У 12% пациенток, получивших консервативное лечение по поводу БРМ, возникает бесплодие, что не превышает среднепопуляционные значения; 35% теряет наступившие после лечения беременности, что также лишь несколько выше показателя для возрастной группы женщин, включенных в исследование [29].

## Профилактика

Снижение частоты кесарева сечения может существенно снизить частоту БРМ [10]. Некоторые авторы

рекомендуют более тщательное ушивание разреза на матке во время операции кесарева сечения [60], выявление женщин, относящихся в группу высокого риска по возникновению БРМ, перенесших несколько операций кесарева сечения, перенесших после кесарева сечения ручное обследование полости матки, выскабливание полости матки, миомэктомию и другие манипуляции на стенках матки. У пациенток с высоким риском возникновения БРМ рекомендуется исследование состояния рубца, выявление дефектов и дивертикулов с помощью ТВ УЗИ и гидросонографии [10]. Существует мнение, что в случае обнаружения при обследовании дефектов рубца, особенно дефектов в виде «ниши», необходимо выполнить хирургическую коррекцию такого дефекта. Описаны различные подходы к выполнению хирургической коррекции дефектов рубца – использовались гистероскопический доступ [61], лапароскопический [62], вагинальный с лапароскопической ассистенцией [63], а также робото-ассистированный лапароскопический доступ [64].

## Заключение

Во всем мире сохраняется высокая частота кесаревых сечений [12, 65]. В нашей стране этот показатель ежегодно увеличивается на 1% и составляет в настоящее время более 20% от общего числа родов [28].

## Литература:

1. Гинекология. Национальное руководство. Краткое издание [Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, И.Б. Манухина]. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2013: 638 с.
2. Медицина неотложных состояний. Избранные клинические лекции. Том 4. 2-е изд., испр. и доп. [Под ред. В.В. Никонова, А.Э. Феськова, Б.С. Федака]. Донецк: Издатель Заславский А.Ю. 2012: 512 с.
3. Здоровоохранение в России. 2015. Статистический сборник. М.: Росстат. 2015: 174 с.
4. Creanga A.A., Berg C.J., Syverson C., Seed K., Bruce C., Callaghan W.M. Pregnancy-related mortality in the United States, 2006-2010. *Obstet Gynecol.* 2015; 125 (1): 5-12.
5. Marion L. L., Meeks G. R. Ectopic pregnancy: history, incidence, epidemiology, and risk factors. *Clin Obstet Gynecol.* 2012; 55 (2): 376-86.
6. Comprehensive gynecology [Eds. G.M. Lentz, R.A. Lobo, D.M. Gershenson, V.L. Katz]. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Health Sciences. 2012: 869 s.
7. Fylstra D.L. Ectopic pregnancy not within the (distal) fallopian tube: etiology, diagnosis, and treatment. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 206 (4): 289-99.
8. Timor-Tritsch I.E., Monteagudo A. Unforeseen consequences of the increasing rate of cesarean deliveries: early placenta accreta and cesarean scar pregnancy. A review. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 207 (1): 14-29.
9. Ash A., Smith A., Maxwell D. Cesarean scar pregnancy. *BJOG Int J Obstet Gynecol.* 2007; 114 (3): 253-63.
10. Maymon R., Svirsky R., Smorgick, N. et al. Fertility performance and obstetric outcomes among women with previous cesarean scar pregnancy. *J Ultrasound Med.* 2011; 30 (9): 1179-84.
11. Sadeghi H., Rutherford T., Rackow B.W. et al. Cesarean scar ectopic pregnancy: case series and review of the literature. *Am J Perinatol.* 2010; 27 (2): 111-20.
12. Wang X., Zhang J., Zhao W.S. et al. Cesarean deliveries in China. *BMC Pregnancy and Childbirth.* 2017; 17 (1): 54.
13. Osborn D.A., Williams T.R., Craig B.M. Cesarean Scar Pregnancy Sonographic and Magnetic Resonance Imaging Findings, Complications, and Treatment. *J Ultrasound Med.* 2012; 31 (9): 1449-56.
14. Саркисов С.Э., Романовская О.А., Демидов А.В., Белоусов Д.М. Применение эхографии для диагностики беременности в рубце на матке после кесарева сечения. *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2009; 2: 36-42.
15. Макухина Т.Б., Поморцев А.В. Особенности ультразвуковой диагностики и лечебной тактики при ведении пациенток с беременностью в рубце после кесарева сечения. *Российский электронный журнал лучевой диагностики.* 2012; 2 (3): 95-9.
16. Чечнева М.А., Панов А.Е., Федоров А.А., Благина Е.И. Возможности ультразвуковой диагностики и ведения беременности при наличии рубца на матке. *SonoAce Ultrasound.* 2015; 27: 3-10.
17. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. 4-е изд., перераб. и доп. [Под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих]. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2014: 1024 с.
18. Roca L.E., Hoffman M.C., Gaitan L.F., Burkett G. Placenta percreta masquerading as an acute abdomen. *Obstet Gynecol.* 2009; 113 (2 Pt 2): 512-4.
19. Hong S.C., Lau M.S.K., Yam P.K.L. Ectopic pregnancy in previous Cesarean section scar. *Singapore Med J.* 2011; 52 (6): 115-7.
20. Timor-Tritsch I.E., Monteagudo A., Cali G. et al. Cesarean scar pregnancy and early placenta accreta share common histology. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014; 43 (4): 383-95.
21. Kim K., Pietrzak A., Gonzalez S., Podgony K. Severe hemorrhage in a first-trimester cesarean scar pregnancy during dilation and curettage. *Int J Obstetric Anesth.* 2010; 19 (3): 348-9.
22. Zhang X. Panhysterectomy Resulting From a Residual Cesarean Scar Pregnancy After Dilatation and Curettage. *A. Life Science Journal.* 2014; 11 (1): 99-103.
23. Сидоров А.Е., Сидоров Е.С., Самойлова А.В. и др. Беременность в рубце на матке после кесарева сечения. *Здоровоохранение Чувашии.* 2014; 3: 49-56.
24. Jauniaux E., Jurkovic D. Placenta accreta: pathogenesis of a 20th century iatrogenic uterine disease. *Placenta.* 2012; 33 (4): 244-51.
25. Riaz R.M., Williams T.R., Craig B.M., Myers D.T. Cesarean scar ectopic pregnancy:

- imaging features, current treatment options, and clinical outcomes. *Abdom Imaging*. 2015; 40 (7): 2589-99.
26. Roberge S., Demers S., Berghella V. et al. Impact of single vs double-layer closure on adverse outcomes and uterine scar defect: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2014; 211 (5): 453-60.
  27. Lee J.E., Choe S.A., Ku S.Y. et al. Successful conservative management of a viable Cesarean scar pregnancy: A case report. *Korean J Obstet Gynecol*. 2012; 55 (4): 274-7.
  28. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М.: Status Praesens. 2011: 688 с.
  29. Ben Nagi J., Helmy S., Ofilli-Yebovi D. et al. Reproductive outcomes of women with a previous history of Cesarean scar ectopic pregnancies. *Hum Reprod*. 2007; 22 (7): 2012-5.
  30. Lee S.R., Park S.Y., Park M.H. Cesarean scar pregnancy associated with an impending uterine rupture diagnosed with 3-dimensional ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol*. 2017; 216: 531.
  31. Timor-Tritsch I.E., Monteagudo A., Santos R. et al. The diagnosis, treatment, and follow-up of cesarean scar pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 207 (1): 44. e1-13. DOI: 10.1016/j.ajog.2012.04.018.
  32. Collins K., Kothari A. Catastrophic consequences of a caesarean scar pregnancy missed on ultrasound. *Australasian J Ultrasound Med*. 2015; 18 (4): 150-6.
  33. Sorbi F., Sisti G., Pieralli A. et al. Cervicoisthmic choriocarcinoma mimicking cesarean section scar ectopic pregnancy. *J Res Med Sci*. 2013; 18 (10): 914-7.
  34. Annappa M., Tripathi L., Mahendran M. Cesarean section scar ectopic pregnancy presenting as a fibroid. *J Obstet Gynecol*. 2009; 29 (8): 774.
  35. Davari-Tanha F., Samimi-Sede S, Khalilpour Z. et al. Cesarean scar pregnancy misdiagnosed as gestation in bicornuate uterus. *MJIRI*. 2008; 22 (2): 101-3.
  36. Jurkovic D., Ben-Nagi J., Ofilli-Yebovi D. et al. Efficacy of Shirodkar cervical suture in securing hemostasis following surgical evacuation of cesarean scar ectopic pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007; 30 (1): 95-100.
  37. Molinaro T.A., Barnhart K.T. Ectopic pregnancies in unusual locations. Seminars in reproductive medicine. Thieme Medical Publishers 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA. 2007; 25 (2): 123-30.
  38. Brar S., Byun S., Sims SM., Davis J.D. Cesarean Scar Ectopic Pregnancy: Three Cases Illustrating Divergent Treatment Options Where No Standard Management Exists. *J Genit Syst Disord*. 2013; 2 (1). DOI: 10.4172/2325-9728.1000104.
  39. Hoffman B.L., Schorge J.O., Bradshaw K.D. et al. Williams Gynecology. New York: McGraw Hill Professional. 2016: 1296 s.
  40. Zhang Y., Gu Y., Wang J.M., Li Y. Analysis of cases with cesarean scar pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013; 39 (1): 195-202.
  41. Datta S., Jha C. Suction Evacuation with Methotrexate as a Successful Treatment Modality for Caesarean Scar Pregnancies: Case series. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2015; 15 (4): e539.
  42. Zhang X.B., Zhong Y.C., Chi J.C. et al. Cesarean scar pregnancy: Treatment with bilateral uterine artery chemoembolization combined with dilation and curettage. *J Int Med Res*. 2012; 40 (5): 1919-30.
  43. Jiang T., Liu G., Huang L., Ma H., Zhang S. Methotrexate therapy followed by suction curettage followed by Foley tamponade for caesarean scar pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011; 156 (2): 209-11.
  44. Jurkovic D., Knez J., Appiah A. et al. Surgical treatment of Cesarean scar ectopic pregnancy: efficacy and safety of ultrasound-guided suction curettage. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016; 47 (4): 511-7.
  45. Koplay M., Dogan N.U., Sivri M. et al. Ectopic Pregnancy in a Cesarean Section Scar: Successful Management Using Vacuum Aspiration under Laparoscopic Supervision – Mini Review of Current Literature. *Case Reports in Surgery*. 2016; 2016. Article ID 7460687. DOI: 10.1155/2016/7460687
  46. Yamaguchi M., Honda R., Uchino K. et al. Transvaginal methotrexate injection for the treatment of cesarean scar pregnancy: Efficacy and subsequent fecundity. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014; 21 (5): 877-83.
  47. Mitwally M.F., Alami R., Albuarki H. et al. Gestational Sac Aspiration of Heterotopic Ectopic Pregnancy in a Cesarean Section Scar. *J Gynecol Surg*. 2013; 29 (6): 317-20.
  48. Takeda A., Imoto S., Nakamura H. Abruptio placentae in subsequent pregnancy after conservative management of hemorrhagic cesarean scar pregnancy by transcatheter arterial chemoembolization. *Clin Med Insights Case Rep*. 2013; 6: 137-40.
  49. Fylstra D.L. Hysteroscopy and suction evacuation of cesarean scar pregnancies: a case report and review. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014; 40 (3): 853-7.
  50. Mollo A., Conforti A., Alviggi C., De Placido G. Successful direct bipolar resection of 6th week cesarean scar pregnancy: case report and literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014; 179: 229-31.
  51. Wang G., Liu X., Bi F. et al. Evaluation of the efficacy of laparoscopic resection for the management of exogenous cesarean scar pregnancy. *Fertil Steril*. 2014; 101 (5): 1501-7.
  52. Siedhoff M.T., Schiff L.D., Moulder J.K. et al. Robotic-assisted laparoscopic removal of cesarean scar ectopic and hysterotomy revision. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 212 (5): 681. e1-4.
  53. Huanxiao Z., Shuqin C., Hongye J. et al. Transvaginal hysterotomy for cesarean scar pregnancy in 40 consecutive cases. *Gynecol Surg*. 2015; 12 (1): 45-51.
  54. Wang H.Y., Zhang J., Li Y.N. et al. Laparoscopic management or laparoscopy combined with transvaginal management of type II cesarean scar pregnancy. *JSLs*. 2013; 17 (2): 263-72.
  55. Wang G., Liu X., Wang D., Yang Q. Clinical analysis on selective uterine artery embolization combined with hysteroscopic surgery for exogenous cesarean scar pregnancy in 67 cases. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2015; 50 (8): 576-81.
  56. Chang Y., Kay N., Chen Y.H. et al. Resectoscopic treatment of ectopic pregnancy in previous cesarean delivery scar defect with vasopressin injection. *Fertil Steril*. 2011; 96 (2): e80-2.
  57. Robinson J.K., Dayal M.B., Gindoff P., Frankfurter D. A novel surgical treatment for cesarean scar pregnancy: laparoscopically assisted operative hysteroscopy. *Fertil Steril*. 2009; 92 (6): 1497. e13-6.
  58. Xiao J., Zhang S., Wang F. et al. Cesarean scar pregnancy: noninvasive and effective treatment with high-intensity focused ultrasound. *Am J Obstet Gynecol*. 2014; 211 (4): 356. e1-7.
  59. Rotas M.A., Haberman S., Levigur M. Cesarean scar ectopic pregnancies: etiology, diagnosis, and management. *Obstet Gynecol*. 2006; 107 (6): 1373-81.
  60. Rizk B., Holliday C.P., Owens S., Abuzeid M. Cervical and Cesarean scar ectopic pregnancies: Diagnosis and management. *Middle East Fertility Society Journal*. 2013; 18 (2): 67-73.
  61. Gubbini G., Centini G., Nascetti D. et al. Surgical hysteroscopic treatment of cesarean-induced isthmocele in restoring fertility: prospective study. *J Minim Invasive Gynecol*. 2011; 18 (2): 234-7.
  62. Mahgoub S., Gabriele V., Fallier E. et al. Cesarean scar ectopic pregnancy. Laparoscopic resection and total scar dehiscence repair. A case report. *J Minim Invasive Gynecol*. 2017. DOI: 10.1016/j.jmig.2017.01.022 [Epub ahead of print].
  63. Luo L., Niu G., Wang Q. et al. Vaginal repair of cesarean section scar diverticula. *J Minim Invasive Gynecol*. 2012; 19 (4): 454-8.
  64. Mahmoud M.S., Nezhath F.R. Robotic-assisted laparoscopic repair of a cesarean section scar defect. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015; 22 (7): 1135-6.
  65. Martin J.A., Hamilton B.E., Osterman M.J. et al. Births: Final Data for 2015. *National Vital Statistics Reports*. 2017; 66 (1): 1-69.

## References:

1. Gynecology. National leadership. Short edition [Ginekologiya. Nacional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie (Pod red. G.M. Savel'evoy, G.T. Suhij, I.B. Manuhina)]. Moskva: GEOTAR-Media. 2013: 638 s (in Russian).
2. Emergency medicine. Selected clinical lectures [Medicina neotolozhnyh sostoyanij. Izbrannye klinicheskie lekicii. Tom 4. 2-e izd., ispr. i dop. (Pod red. V.V. Nikonova, A.E. Fes'kova, B.S. Fedaka)]. Doneck: Izdatel' Zaslavskij A.Yu. 2012: 512 s (in Russian).
3. Healthcare in Russia. 2015. Statistical collection [Zdravoohranenie v Rossii. 2015. Statisticheskij sbornik]. Moskva: Rosstat. 2015: 174 s (in Russian).

4. Creanga A.A., Berg C.J., Syverson C., Seed K., Bruce C., Callaghan W.M. Pregnancy-related mortality in the United States, 2006-2010. *Obstet Gynecol.* 2015; 125 (1): 5-12.
5. Marion L. L., Meeks G. R. Ectopic pregnancy: history, incidence, epidemiology, and risk factors. *Clin Obstet Gynecol.* 2012; 55 (2): 376-86.
6. Comprehensive gynecology [Eds. G.M. Lentz, R.A. Lobo, D.M. Gershenson, V.L. Katz]. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Health Sciences. 2012: 869 s.
7. Fylstra D.L. Ectopic pregnancy not within the (distal) fallopian tube: etiology, diagnosis, and treatment. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 206 (4): 289-99.
8. Timor-Tritsch I.E., Monteagudo A. Unforeseen consequences of the increasing rate of cesarean deliveries: early placenta accreta and cesarean scar pregnancy. A review. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 207 (1): 14-29.
9. Ash A., Smith A., Maxwell D. Cesarean scar pregnancy. *BJOG Int J Obstet Gynecol.* 2007; 114 (3): 253-63.
10. Maymon R., Svirsky R., Smorgick, N. et al. Fertility performance and obstetric outcomes among women with previous cesarean scar pregnancy. *J Ultrasound Med.* 2011; 30 (9): 1179-84.
11. Sadeghi H., Rutherford T., Rackow B.W. et al. Cesarean scar ectopic pregnancy: case series and review of the literature. *Am J Perinatol.* 2010; 27 (2): 111-20.
12. Wang X., Zhang J., Zhao W.S. et al. Cesarean deliveries in China. *BMC Pregnancy and Childbirth.* 2017; 17 (1): 54.
13. Osborn D.A., Williams T.R., Craig B.M. Cesarean Scar Pregnancy Sonographic and Magnetic Resonance Imaging Findings, Complications, and Treatment. *J Ultrasound Med.* 2012; 31 (9): 1449-56.
14. Sarkisov S.E., Romanovskaya O.A., Demidov A.V., Belousov D.M. Application of echography to diagnose pregnancy in the rumen on the uterus after cesarean section [Primenenie ekhografii dlya diagnostiki beremennosti v rubce na matke posle kesareva secheniya]. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika.* 2009; 2: 36-42 (in Russian).
15. Makukhina T.B., Pomortsev A.V. Features of ultrasound diagnosis and treatment tactics in the management of patients with pregnancy in the rumen after cesarean section [Osobennosti ul'trazvukovoy diagnostiki i lechebnoy taktiki pri vedenii pacientok s beremennost'yu v rubce posle kesareva secheniya]. *Rossiyskiy elektronnyy zhurnal luchevoj diagnostiki.* 2012; 2 (3): 95-9 (in Russian).
16. Chechneva M.A., Panov A.E., Fedorov A.A., Blagina E.I. Possibilities of ultrasound diagnosis and management of pregnancy in the presence of a scar on the uterus [Vozmozhnosti ul'trazvukovoy diagnostiki i vedeniya beremennosti pri nalichii rubca na matke]. *SonoAce Ultrasound.* 2015; 27: 3-10 (in Russian).
17. Clinical recommendations. Obstetrics and gynecology [Klinicheskie rekomendatsii. Akusherstvo i ginekologiya. 4-e izd., pererab. i dop. (Pod red. V.N. Serova, G.T. Suhih)]. Moskva: GEOTAR-Media. 2014: 1024 s (in Russian).
18. Roca L.E., Hoffman M.C., Gaitan L.F., Burkett G. Placenta percreta masquerading as an acute abdomen. *Obstet Gynecol.* 2009; 113 (2 Pt 2): 512-4.
19. Hong S.C., Lau M.S.K., Yam P.K.L. Ectopic pregnancy in previous Caesarean section scar. *Singapore Med J.* 2011; 52 (6): 115-7.
20. Timor-Tritsch I.E., Monteagudo A., Cali G. et al. Cesarean scar pregnancy and early placenta accreta share common histology. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014; 43 (4): 383-95.
21. Kim K., Pietrzak A., Gonzalez S., Podgony K. Severe hemorrhage in a first-trimester cesarean scar pregnancy during dilation and curettage. *Int J Obstetric Anesth.* 2010; 19 (3): 348-9.
22. Zhang X. Panhysterectomy Resulting From a Residual Cesarean Scar Pregnancy After Dilatation and Curettage: A. *Life Science Journal.* 2014; 11 (1): 99-103.
23. Sidorov A.E., Sidorov E.S., Samoylova A.V. et al. Pregnancy in the rumen on the uterus after cesarean section [Beremennost' v rubce na matke posle kesareva secheniya]. *Zdravoohranenie Chuvashii.* 2014; 3: 49-56 (in Russian).
24. Jauniaux E., Jurkovic D. Placenta accreta: pathogenesis of a 20th century iatrogenic uterine disease. *Placenta.* 2012; 33 (4): 244-51.
25. Riaz R.M., Williams T.R., Craig B.M., Myers D.T. Cesarean scar ectopic pregnancy: imaging features, current treatment options, and clinical outcomes. *Abdom Imaging.* 2015; 40 (7): 2589-99.
26. Roberge S., Demers S., Berghella V. et al. Impact of single vs double-layer closure on adverse outcomes and uterine scar defect: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2014; 211 (5): 453-60.
27. Lee J.E., Choe S.A., Ku S.Y. et al. Successful conservative management of a viable Cesarean scar pregnancy: A case report. *Korean J Obstet Gynecol.* 2012; 55 (4): 274-7.
28. Radzinsky V.E. Obstetric aggression [Akusherskaya agressiya]. Moskva: Status Praesens. 2011: 688 s (in Russian).
29. Ben Nagi J., Helmy S., Ofilli-Yebovi D. et al. Reproductive outcomes of women with a previous history of Cesarean scar ectopic pregnancies. *Hum Reprod.* 2007; 22 (7): 2012-5.
30. Lee S.R., Park S.Y., Park M.H. Cesarean scar pregnancy associated with an impending uterine rupture diagnosed with 3-dimensional ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol.* 2017; 216: 531.
31. Timor-Tritsch I.E., Monteagudo A., Santos R. et al. The diagnosis, treatment, and follow-up of cesarean scar pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 207 (1): 44. e1-13. DOI: 10.1016/j.ajog.2012.04.018.
32. Collins K., Kothari A. Catastrophic consequences of a caesarean scar pregnancy missed on ultrasound. *Australasian J Ultrasound Med.* 2015; 18 (4): 150-6.
33. Sorbi F., Sisti G., Pieralli A. et al. Cervicoisthmic choriocarcinoma mimicking cesarean section scar ectopic pregnancy. *J Res Med Sci.* 2013; 18 (10): 914-7.
34. Annappa M., Tripathi L., Mahendran M. Cesarean section scar ectopic pregnancy presenting as a fibroid. *J Obstet Gynecol.* 2009; 29 (8): 774.
35. Davari-Tanha F., Samimi-Sede S, Khalilpour Z. et al. Cesarean scar pregnancy misdiagnosed as gestation in bicornuate uterus. *MJIRI.* 2008; 22 (2): 101-3.
36. Jurkovic D., Ben-Nagi J., Ofilli-Yebovi D. et al. Efficacy of Shirodkar cervical suture in securing hemostasis following surgical evacuation of cesarean scar ectopic pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007; 30 (1): 95-100.
37. Molinaro T.A., Barnhart K.T. Ectopic pregnancies in unusual locations. Seminars in reproductive medicine. Thieme Medical Publishers 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA. 2007; 25 (2): 123-30.
38. Brar S., Byun S., Sims SM., Davis J.D. Cesarean Scar Ectopic Pregnancy: Three Cases Illustrating Divergent Treatment Options Where No Standard Management Exists. *J Genit Syst Disord.* 2013; 2 (1). DOI: 10.4172/2325-9728.1000104.
39. Hoffman B.L., Schorge J.O., Bradshaw K.D. et al. Williams Gynecology. New York: McGraw Hill Professional. 2016: 1296 s.
40. Zhang Y., Gu Y., Wang J.M., Li Y. Analysis of cases with cesarean scar pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013; 39 (1): 195-202.
41. Datta S., Jha C. Suction Evacuation with Methotrexate as a Successful Treatment Modality for Cesarean Scar Pregnancies: Case series. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2015; 15 (4): e539.
42. Zhang X.B., Zhong Y.C., Chi J.C. et al. Cesarean scar pregnancy: Treatment with bilateral uterine artery chemoembolization combined with dilation and curettage. *J Int Med Res.* 2012; 40 (5): 1919-30.
43. Jiang T., Liu G., Huang L., Ma H., Zhang S. Methotrexate therapy followed by suction curettage followed by Foley tamponade for cesarean scar pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011; 156 (2): 209-11.
44. Jurkovic D., Knez J., Appiah A. et al. Surgical treatment of Cesarean scar ectopic pregnancy: efficacy and safety of ultrasound-guided suction curettage. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016; 47 (4): 511-7.
45. Koplay M., Dogan N.U., Sivri M. et al. Ectopic Pregnancy in a Cesarean Section Scar: Successful Management Using Vacuum Aspiration under Laparoscopic Supervision – Mini Review of Current Literature. *Case Reports in Surgery.* 2016; 2016. Article ID 7460687. DOI: 10.1155/2016/7460687
46. Yamaguchi M., Honda R., Uchino K. et al. Transvaginal methotrexate injection for the treatment of cesarean scar pregnancy: Efficacy and subsequent fecundity. *J Minim Invasive Gynecol.* 2014; 21 (5): 877-83.
47. Mitwally M.F., Alami R., Albuarki H. et al. Gestational Sac Aspiration of Heterotopic Ectopic Pregnancy in a Cesarean Section Scar. *J Gynecol Surg.* 2013; 29 (6): 317-20.
48. Takeda A., Imoto S., Nakamura H. Abruptio placentae in subsequent pregnancy after conservative management of hemorrhagic cesarean scar pregnancy by transcatheter arterial chemoembolization. *Clin Med Insights Case Rep.* 2013; 6: 137-40.

49. Fylstra D.L. Hysteroscopy and suction evacuation of cesarean scar pregnancies: a case report and review. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014; 40 (3): 853-7.
50. Mollo A., Conforti A., Alviggi C., De Placido G. Successful direct bipolar resection of 6th week cesarean scar pregnancy: case report and literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014; 179: 229-31.
51. Wang G., Liu X., Bi F. et al. Evaluation of the efficacy of laparoscopic resection for the management of exogenous cesarean scar pregnancy. *Fertil Steril.* 2014; 101 (5): 1501-7.
52. Siedhoff M.T., Schiff L.D., Moulder J.K. et al. Robotic-assisted laparoscopic resection of cesarean scar ectopic and hysterotomy revision. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 212 (5): 681. e1-4.
53. Huanxiao Z., Shuqin C., Hongye J. et al. Transvaginal hysterotomy for cesarean scar pregnancy in 40 consecutive cases. *Gynecol Surg.* 2015; 12 (1): 45-51.
54. Wang H.Y., Zhang J., Li Y.N. et al. Laparoscopic management or laparoscopy combined with transvaginal management of type II cesarean scar pregnancy. *JSLS.* 2013; 17 (2): 263-72.
55. Wang G., Liu X., Wang D., Yang Q. Clinical analysis on selective uterine artery embolization combined with hysteroscopic surgery for exogenous cesarean scar pregnancy in 67 cases. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2015; 50 (8): 576-81.
56. Chang Y., Kay N., Chen Y.H. et al. Resectoscopic treatment of ectopic pregnancy in previous cesarean delivery scar defect with vasopressin injection. *Fertil Steril.* 2011; 96 (2): e80-2.
57. Robinson J.K., Dayal M.B., Gindoff P., Frankfurter D. A novel surgical treatment for cesarean scar pregnancy: laparoscopically assisted operative hysteroscopy. *Fertil Steril.* 2009; 92 (6): 1497. e13-6.
58. Xiao J., Zhang S., Wang F. et al. Cesarean scar pregnancy: noninvasive and effective treatment with high-intensity focused ultrasound. *Am J Obstet Gynecol.* 2014; 211 (4): 356. e1-7.
59. Rotas M.A., Haberman S., Levгур M. Cesarean scar ectopic pregnancies: etiology, diagnosis, and management. *Obstet Gynecol.* 2006; 107 (6): 1373-81.
60. Rizk B., Holliday C.P., Owens S., Abuzeid M. Cervical and Cesarean scar ectopic pregnancies: Diagnosis and management. *Middle East Fertility Society Journal.* 2013; 18 (2): 67-73.
61. Gubbini G., Centini G., Nascetti D. et al. Surgical hysteroscopic treatment of cesarean-induced isthmocele in restoring fertility: prospective study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2011; 18 (2): 234-7.
62. Mahgoub S., Gabriele V., Faller E. et al. Cesarean scar ectopic pregnancy. Laparoscopic resection and total scar dehiscence repair. A case report. *J Minim Invasive Gynecol.* 2017. DOI: 10.1016/j.jmig.2017.01.022 [Epub ahead of print].
63. Luo L., Niu G., Wang Q. et al. Vaginal repair of cesarean section scar diverticula. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012; 19 (4): 454-8.
64. Mahmoud M.S., Nezhat F.R. Robotic-assisted laparoscopic repair of a cesarean section scar defect. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015; 22 (7): 1135-6.
65. Martin J.A., Hamilton B.E., Osterman M.J. et al. Births: Final Data for 2015. *National Vital Statistics Reports.* 2017; 66 (1): 1-69.

#### Сведения об авторах:

Сидоров Анатолий Евгеньевич – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии им. Г.М. Воронцовой ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова». Адрес: пр-кт Московский, 15, Чебоксары, Россия, 428015. E-mail: 9023595611@mail.ru.

Гунин Андрей Германович – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.М. Воронцовой ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова». Адрес: пр-кт Московский, 15, Чебоксары, Россия, 428015.

Чернышов Виталий Васильевич – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии им. Г.М. Воронцовой ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова». Адрес: пр-кт Московский, 15, Чебоксары, Россия, 428015.

#### About the authors:

Sidorov Anatoliy Evgenevich – PhD, Assistant Professor, Obstetrics and Gynecology Department n.a. G.M. Vorontsova, ChSU n.a. I.N. Ulyanov. Address: pr-kt Moskovskiy, 15, Cheboksary, Russia, 428015. E-mail: 9023595611@mail.ru.

Gunin Andrei Germanovich – MD, Professor, Obstetrics and Gynecology Department n.a. G.M. Vorontsova, ChSU n.a. I.N. Ulyanov. Address: pr-kt Moskovskiy, 15, Cheboksary, Russia, 428015.

Chernyshov Vitaliy Vasilyevich – PhD, Assistant Professor, Obstetrics and Gynecology Department n.a. G.M. Vorontsova, ChSU n.a. I.N. Ulyanov. Address: pr-kt Moskovskiy, 15, Cheboksary, Russia, 428015.

# МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД К МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Солопова А.Г.<sup>1</sup>, Идрисова Л.Э.<sup>1</sup>, Макацария А.Д.<sup>1</sup>,  
Суренков А.А.<sup>1</sup>, Зубенко В.Б.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва

<sup>2</sup> ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический перинатальный центр № 1», Ставрополь

## Резюме

Медицинская реабилитация онкогинекологических больных представляется важной и социально значимой проблемой современной медицины, которая с каждым годом приобретает все большую популярность, привлекая внимание врачей-исследователей всего мира. Улучшение диагностики и качества лечения способствовало значительному увеличению численности контингента онкологических больных. В связи с этим возникла потребность в формировании комплексных реабилитационных программ, направленных на восстановление нарушенных или компенсацию утраченных функций организма, предупреждение и снижение степени возможной инвалидности и психических расстройств, а также на своевременное выявление осложнений, ранних рецидивов и метастазирования опухоли. Таким образом, внедрение в практику врачей-онкологов медицинской реабилитации, реализуемой на базе учреждений онкологического профиля и реабилитационных центров, позволит улучшить качество жизни и создать комфортные условия для социальной адаптации и интеграции пациентов в общество.

## Ключевые слова

Медицинская реабилитация, мультидисциплинарный подход, реабилитация онкогинекологических больных, «пререабилитация».

Статья поступила: 16.05.2017 г.; в доработанном виде: 20.10.2017 г.; принята к печати: 29.11.2017 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., Суренков А.А., Зубенко В.Б. Мультидисциплинарный подход к медицинской реабилитации онкогинекологических больных. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2017; 11 (4): 57-67. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.4.057-067.

## MULTIDISCIPLINARY APPROACH TO MEDICAL REHABILITATION OF ONCOGYNECOLOGIC PATIENTS

Solopova A.G.<sup>1</sup>, Idrisova L.E.<sup>1</sup>, Makatsariya A.D.<sup>1</sup>, Surenkov A.A.<sup>1</sup>, Zubenko V.B.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Health Ministry of Russian Federation, Moscow

<sup>2</sup> Stavropol Regional Clinical Perinatal Center № 1, Stavropol

### Summary

*Medical rehabilitation of oncogynecologic patients is a socially important aspect of current clinical practice; this field of medicine attracts more and more attention of medical professionals around the world. The improved methods of early diagnostics contributed to a significant increase in the number of cancer patients. Today, there is a need for comprehensive rehabilitation programs aimed at restoring the affected body functions, preventing/reducing the disability and mental disorders, as well as timely detecting complications, relapses or tumor metastases. The introduction of medical rehabilitation into oncological practice, implemented on the basis of oncology and rehabilitation centers, will improve the quality of patients' lives and create the appropriate conditions for social adaptation and integration into the society.*

### Key words

*Medical rehabilitation, multidisciplinary approach, rehabilitation of oncogynecologic patients, «prehabilitation».*

**Received:** 16.05.2017; **in the revised form:** 20.10.2017; **accepted:** 29.11.2017.

### Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the 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., Makatsariya A.D., Surenkov A.A., Zubenko V.B. Multidisciplinary approach to medical rehabilitation of oncogynecologic patients. *Obstetrics, gynecology and reproduction. [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]*. 2017; 11 (4): 57-67 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.4.057-067.

### Corresponding author

Address: ul. Zemlyanoi Val, 62, str. 1, Moscow, Russia, 109004.  
E-mail: antoninasolopova@yandex.ru (Solopova A.G.).

## Введение

На сегодняшний день одним из важных и социально значимых направлений современной медицины выступает реабилитация, которая с каждым годом приобретает все большее развитие, обращая внимание значительного числа врачей-исследователей во всем мире.

В первую очередь такой интерес объясняется стремительным ростом за последние 10 лет заболеваемо-

сти злокачественными новообразованиями и смертности от них не только в нашей стране, но и за рубежом [1-3]. В соответствии с прогнозами экспертов Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC), к 2030 году число случаев вновь диагностированных злокачественных новообразований может вырасти более чем в 2 раза. Согласно последним данным

Всемирной организации здравоохранения, значительное количество онкологических патологий у женского населения всего мира приходится на органы репродуктивной системы (39,2%), при этом онкопатология половых органов (тела матки, шейки матки, яичников) составляет 18,3% всех злокачественных опухолей у женщин [4, 5]. Также следует заметить, что в последние годы отмечается выраженная тенденция к росту не только онкогинекологических заболеваний, но и прирост удельного веса активных в репродуктивном отношении женщин с данной патологией, что представляет собой одну из серьезных проблем современной медицины [6].

В настоящее время медицина достигла достаточно высокого уровня в диагностике и лечении больных с различными формами онкологических заболеваний, что позволило увеличить продолжительность жизни и достичь пятилетней выживаемости приблизительно у 70% онкобольных [7, 8]. Несмотря на это, полученные результаты нельзя считать удовлетворительными, поскольку успех проведенной диагностики и лечения определяется не только по количеству спасенных жизней, но и самое главное, по числу пациентов, способных почувствовать себя полноценными членами общества [9].

Основными методами лечения онкологических больных являются агрессивное оперативное вмешательство, лучевая, лекарственная и гормонозаместительная терапия, которые широко применяются в онкологической практике и часто сопровождаются серьезными нарушениями и функциональными расстройствами различных систем и функций организма, снижением трудоспособности, изменением социального статуса и качества жизни [10, 11]. Так, у большинства онкогинекологических больных репродуктивного возраста после проведенного радикального лечения развивается хирургическая (искусственная) менопауза [12], что проявляется серьезными физиологическими и психосоциальными расстройствами, требующими проведения медицинских реабилитационных мероприятий, направленных на адаптацию пациентов к новым условиям жизни. Таким образом, конечной целью терапевтического процесса в онкогинекологии следует считать не только клиническое выздоровление пациента, но и возвращение его к привычному образу жизни [13, 14].

Многочисленные исследования, проведенные в России, Европе и США показали, что пациенты с онкологическими заболеваниями, которым проводилась комплексная восстановительная коррекция послеоперационных нарушений путем применения методов медицинской реабилитации, способны не только улучшить социальный статус и качество жизни, но и снизить риск развития рецидивов и метастазирования опухоли [14-16]. Это объясняет стремительный рост за рубежом числа онкологических и реабилитационных центров, активно применяющих в лечении онкобольных, в том числе и гинекологического профиля,

медицинские реабилитационные программы, позволяющие ускорить процесс восстановления и максимально приблизить больного к прежним условиям жизни в обществе [3, 17].

В Федеральном законе от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» отдельное внимание уделяется вопросам медицинской реабилитации и санаторно-курортного лечения, где в статье 40 на законодательном уровне закреплено определение понятия «медицинская реабилитация» и обозначено ее место в системе оказания медицинской помощи. Медицинская реабилитация рассматривается как комплекс мероприятий медицинского и психологического характера, которые направлены на восстановление нарушенных и/или компенсацию утраченных функций пораженного органа либо системы организма, поддержание функций организма в процессе развившегося патологического процесса в организме, а также на предупреждение, раннюю диагностику и коррекцию возможных нарушений функций поврежденных органов либо систем организма, предупреждение и снижение степени возможной инвалидности, улучшение качества жизни, сохранение работоспособности пациента и его социальную интеграцию в общество [13, 18].

Оказание медицинской реабилитационной помощи больным онкогинекологического профиля имеет ряд особенностей: этапность, непрерывность, преемственность, последовательность, максимально раннее начало, индивидуальность, социальная направленность, активное участие больного и его семьи в восстановительном процессе, мультидисциплинарный подход (комплексность) [13, 19, 20].

Для составления конкретного плана медицинских реабилитационных мероприятий следует максимально точно представлять цели проводимой реабилитации [13, 19, 21]: восстановительная (сохранение трудоспособности, благоприятный прогноз), поддерживающая (снижение или полная утрата трудоспособности, адаптация к перестройке функционирования органов и систем) и паллиативная (создание благоприятных и комфортных условий существования больного в процессе прогрессирования и генерализации опухолевого процесса).

Проведение комплексной реабилитационной помощи больным онкогинекологического профиля, независимо от нозологической формы и локализации опухоли, должно включать несколько этапов: подготовительный (разработка индивидуального и наиболее эффективного плана диагностики и лечения, минимизация риска осложнений и рецидивирования опухоли), лечебный (проведение органосохраняющих и реконструктивно-восстановительных операций), ранний восстановительный (разработка комплексных реабилитационных программ, направленных на профилактику и лечение общих и местных послеоперационных осложнений, ранних лучевых реакций, побочных эффектов химиотерапии) и поздний восстановитель-

ный этап (самореабилитация, социальная адаптация и восстановление трудоспособности) [13, 19, 21].

Медицинская реабилитация онкогинекологических больных должна проводиться группой специалистов: онкогинекологом, при необходимости – эндокринологом, сексопатологом, психотерапевтом, физиотерапевтом, социологом, трудотерапевтом, функциональным диагностом, приобретая таким образом мультидисциплинарный характер.

Последние годы во многих зарубежных публикациях, посвященных реабилитации больных, часто встречается понятие «пререабилитация» (prehabilitation) [11, 14, 22, 23]. Пререабилитация – это процесс прохождения пациентом реабилитационных процедур в интервале между моментом диагностики онкологического заболевания и началом лечения [14, 22]. Его рассматривают как этап, предшествующий медицинской реабилитации, который позволяет уже с момента постановки диагноза оказать своевременную психологическую помощь пациенту. Это объясняется тем, что уже с момента диагностики заболевания или подозрения на него у онкобольных, особенно гинекологического профиля, часто возникают так называемые реактивные состояния, требующие проведения психореабилитационных мероприятий [24]. Также на этапе пререабилитации представляется возможным раннее информирование профильных реабилитационных центров, кабинетов врачей-онкологов и специалистов по реабилитации о том, что появился новый онкобольной, которому понадобится медицинская реабилитация, что поможет оптимизировать их работу и достичь высоких результатов на всех этапах лечения и реабилитации данного больного [25, 26] (рис. 1).

### Диагностика рецидивов

Продолжительность терапии различных злокачественных новообразований часто составляет достаточно длительное время – от нескольких месяцев до нескольких лет. В результате прохождения комплексного курса лечения все онкогинекологические боль-

ные нуждаются в системном наблюдении и противорецидивных мероприятиях [27].

Своевременное выявление осложнений и метастазирования опухоли позволяет значительно повлиять на прогноз и исход заболевания, скорректировать лечение и дать соответствующие рекомендации. Поэтому немаловажным моментом при проведении медицинских реабилитационных мероприятий является диагностический скрининг, который проводится на всех этапах реабилитационного процесса и включает лабораторные (онкомаркеры) и инструментально-диагностические (ультразвуковое исследование – УЗИ) методы, компьютерную томографию (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ), позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ), необходимые для своевременного выявления осложнений, рецидивов и метастазирования после лечения, а также для прогностической оценки опухолевого процесса [21].

Выявление злокачественного опухолевого процесса на ранней стадии развития в большинстве случаев определяет продолжительный результат проведенного комплексного лечения, однако даже в процессе стойкой ремиссии может произойти рецидивирование заболевания. Наиболее часто такое осложнение возникает в течение первых 3-5 лет после проведения курса специфической терапии, когда и необходимо осуществлять периодический контроль и наблюдение за онкобольными. Основными причинами осложненного течения заболевания могут быть: диагностирование опухолевого процесса на поздней стадии, неправильно выбранная тактика и методика проводимого лечения, раннее метастазирование.

Так, в настоящее время на базе реабилитационных центров многих европейских стран проводят мониторинг состояния больных раком яичника путем регулярных клиничко-лабораторных обследований и определения опухолевого маркера СА-125 в сыворотке крови, поскольку уже за 3-6 месяцев до возникновения клинического рецидива данный онкомаркер обна-



**Рисунок 1.** Последовательность проведения реабилитационных мероприятий при оказании помощи онкологическим больным.

**Figure 1.** The sequence of rehabilitations measures in the management of oncogynecologic patients.

руживается современными лабораторно-диагностическими методами [28, 29].

Также очень важно, планируя терапевтические и реабилитационные мероприятия, владеть информацией о степени распространенности опухолевого процесса и возможной локализации рецидива рака. Большой интерес представляет современный высокочувствительный метод радионуклидной визуализации – ПЭТ и ее комбинированный с КТ вариант – ПЭТ/КТ [30-32]. Данные методы дополняют диагностический процесс информацией о метаболических расстройствах в очагах поражения и их анатомической структуре, что существенно детализирует характеристику опухолевого заболевания [32, 33]. Потенциально их можно применять в диагностике рецидива рака яичника при отсутствии признаков опухолевого процесса, сомнительных данных других методов визуализации (УЗИ, КТ, МРТ) и при повышенной концентрации опухолевого маркера. ПЭТ/КТ в онкогинекологической практике является одним из ведущих методов диагностики, который стал существенным компонентом обследования и мониторинга пациентов с опухолями репродуктивной системы [31, 34].

Таким образом, на базе реабилитационных центров и учреждений санаторно-курортного профиля необходимо формировать лабораторно-диагностические кабинеты, позволяющие осуществлять систематический контроль за состоянием здоровья онкогинекологических больных на протяжении всего восстановительно-оздоровительного периода.

В настоящее время в практике медицинской реабилитации онкогинекологических больных во всем мире активно используются различные современные реабилитационные мероприятия: физиотерапия, санаторно-курортное лечение, психотерапия, диетотерапия, фитотерапия, иммунотерапия [35-39].

## Физиотерапия

Традиционно считалось, что проведение общеукрепляющих физиотерапевтических процедур больным онкогинекологического профиля категорически противопоказано и может способствовать прогрессированию опухолевого процесса, развитию осложнений и рецидивов. Однако в последние годы резко возрос интерес врачей-исследователей всего мира к возможностям применения физиотерапии в рамках медицинских реабилитационных программ по восстановлению онкологических больных [5, 23, 37].

По результатам зарубежных и отечественных исследований был сделан вывод, что физиотерапия не только не оказывает отрицательного влияния на течение злокачественных заболеваний, но и стимулирует восстановление сниженных или частично утраченных вследствие противоопухолевой терапии функций организма [11, 37]. На сегодняшний день физиотерапевтические методы приобрели широкое распространение в комплексной системе медицинских реабилитационных

мероприятий в отношении пациенток с опухолями органов репродуктивной системы [37, 40, 41].

Одним из частых осложнений хирургического лечения рака молочной железы (РМЖ) является постмастэктомический лимфостаз, который проявляется отеком верхней конечности на стороне поражения, нарушением лимфообращения, задержкой лимфатической жидкости в тканях и способствует развитию инфекционно-аллергического рожистого воспаления. По данным различных авторов, такое осложнение развивается после радикальной мастэктомии в 10-46%, а при ее комбинировании с лучевой терапией – в 59-88% случаев [37, 43]. При проведении реабилитационных мероприятий больным РМЖ применяются различные методы физиотерапевтического воздействия: пневматическая компрессия отечной конечности, электростимуляция мышц плечевого пояса на стороне операции и спины на различных аппаратах, искусственные магнитные поля, массаж и лечебная гимнастика. Установлено, что уже после 3 курсов физиотерапевтических процедур наблюдается значительное уменьшение избыточного объема отечной конечности для всех степеней отека в среднем на 75%, а частота рожистого воспаления встречается в 6,4 раза реже [37, 40, 42].

Показанием к восстановительному лечению больных раком тела и шейки матки является посткастрационный синдром. После удаления яичников он развивается в 50-80% случаев и включает в себя вегетативно-сосудистые, нервно-психические и обменно-эндокринные нарушения; у 52,8% больных выявляются различные нарушения центральной нервной системы. С целью нормализации функционального состояния высших отделов головного мозга используется электросон, который показывает высокие результаты в комплексной терапии посткастрационного синдрома, улучшает состояние и оказывает существенную положительную динамику показателей биоэлектрической активности головного мозга онкогинекологических больных репродуктивного возраста после проведенного лечения [21, 37, 42].

Другими осложнениями противоопухолевой терапии онкогинекологических больных являются нарушение самостоятельного мочеиспускания, отеки нижних конечностей, лучевой фиброз тканей передней брюшной стенки, паховой области и промежности. Для восстановления произвольного мочеиспускания применяют электростимуляцию мочевого пузыря, для уменьшения отеков – пневматическую компрессию, а для замедления нарастающего фиброза и улучшения кровообращения – искусственные магнитные поля, электростатический и вакуумный массаж, ультразвуковую терапию, восходящий и циркулярный душ [6, 37, 42, 44].

Для уменьшения и ликвидации постоперационного болевого синдрома применяют импульсную электротерапию и диадинамофорез (одновременное воздействие на организм диадинамическими токами и

вводимыми с их помощью лекарственными веществами). Противовоспалительный и антиэкссудативный эффект достигается путем использования локальной криотерапии, УВЧ-терапии, структурно-резонансной терапии и электростатического массажа. Комплексный подход к реабилитации онкогинекологических больных включает в себя также массаж отежных конечностей, ношение эластических изделий, лечебную физкультуру и занятия в бассейне.

### Санаторно-курортное лечение

Санаторно-курортное лечение, несомненно, оказывает благоприятное воздействие и выступает важным компонентом реабилитации онкогинекологических больных. Необходимость и уместность включения санаторно-курортного лечения в программу медицинской реабилитации не вызывает сомнения. При этом в некоторых странах сложилось негативное отношение к применению данного метода у больных, прошедших курс противоопухолевого лечения [6, 11].

За последние годы во многих европейских странах (Италии, Германии, Франции и др.), США и Австралии на базе онкологических реабилитационных центров создаются санаторно-профилактические и лечебно-оздоровительные центры с круглосуточным пребыванием пациентов. Данные учреждения позволяют не только в полном объеме оказывать квалифицированную восстановительную помощь, но предоставить весь спектр санаторно-курортных общеукрепляющих программ: аэротерапия, климатотерапия, ландшафто-терапия, прогулки по терренкуру, лечебное плавание и гимнастика, индифферентные изотермические ванны, бальнеотерапия, лечебное питание, питьевое лечение минеральными водами. Такие санаторно-курортные факторы способствуют укреплению общего состояния и иммунного статуса больного, повышению трудовой активности, восстановлению морфофункциональных показателей, а самое главное, направлены на улучшение качества жизни пациентов [6, 37].

Прохождение санаторно-курортного лечения также оказывает благоприятное воздействие на психоэмоциональное состояние онкологических больных. Спокойная и непринужденная обстановка, ежедневная психологическая поддержка и гармонично распланированный режим дня позволяют пациентам выйти из тяжелой стрессовой ситуации, перестать фиксировать свои негативные мысли и ощущения [6, 36].

Реабилитация онкологических больных в санаториях региона проживания является наиболее приемлемой и эффективной. Такой режим не требует дополнительного расхода энергии на акклиматизацию, что очень важно для онкогинекологических больных, имеющих расстройства основных адаптационных и регуляторных систем организма. Санаторно-курортное лечение способствует укреплению иммунного статуса, повышению защитных возможностей организма. Основная цель реабилитации онкологических больных в условиях курорта после противоопухоле-

вого лечения – это восстановление нарушенных функций за счет повышения собственных защитных механизмов организма [45].

### Психотерапия

Одним из основных и наиболее важных для онкогинекологических больных компонентов восстановительного комплекса программ является психологическая реабилитация, которая включает работу с психологом, психотерапевтом и обучение методикам ауто-тренинга. Выделяют различные методы психологической онкорейабилитации: когнитивно-поведенческие, десенсибилизация психологических травм с помощью движения глаз, креативная визуализация, нервно-мышечная релаксация, арт-терапия (изотерапия, танцевально-терапевтическая), трудотерапия, гипнотерапия, йога, восточные практики и медитации [24, 46].

Данные методы активно применяются как для групповой, так и для индивидуальной психотерапии. Безусловно, индивидуальные программы обладают большей результативностью, поскольку все внимание психолога сосредоточено на конкретном пациенте, что позволяет более детально понять его проблемы, оценить психологический статус и назначить соответствующее психотерапевтическое лечение. Однако для решения проблем межличностного характера, где основным реабилитационным аспектом выступает межличностный контакт, метод групповой психокоррекции незаменим. При работе с онкологическими больными, в т.ч. и гинекологического профиля, эффективность психотерапевтической помощи значительно увеличивается при комбинировании различных восстановительных методов, в связи с этим в программу психологической реабилитации включают различные методы и их сочетание. Таким образом, психореабилитационная программа приобретает комплексный характер [13, 24].

Выделяют три основных этапа психологической реабилитации онкобольных: дооперационный, послеоперационный и в отдаленный периоды [47]. Работа в дооперационном периоде направлена преимущественно на коррекцию представлений пациента о болезни, структурирование всех имеющихся у него знаний о заболевании, проговаривание с психологом возникающих страхов и отрицательных установок по поводу данной нозологии. Для этой задачи актуальны такие направления, как убеждение и ценностное ориентирование в рамках когнитивно-поведенческой и рационально-эмоциональной психотерапии [19, 48].

Психотерапия в раннем послеоперационном периоде направлена на предотвращение самоизоляции и погруженности в болезнь. Наиболее эффективными в данном случае выступают различные направления групповой психотерапии, позволяющие создать условия общения, приближенные к естественным [19, 47, 49].

В отдаленные периоды восстановительного лечения психокоррекция является более продолжитель-

ной и сложной по сравнению с предыдущими этапами, поскольку ранние психосоматические расстройства переходят в тяжелые тревожно-депрессивные состояния [19, 47]. Таким образом, оказание адекватной, а самое главное, своевременной психотерапевтической помощи позволит улучшить качество и создать благоприятные условия для жизни пациентов в обществе.

### Диетотерапия

В результате выявления злокачественного новообразования у онкогинекологических больных решительно изменяется не только образ и качество жизни, но и характер питания. Это объясняется, в первую очередь, общим и местным воздействием опухоли на метаболические и обменные процессы в организме, а также результатом обширных хирургических вмешательств, продолжительным противоопухолевым лечением и психосоциальными расстройствами. Последнее проявляется нахождением в непривычной обстановке в условиях стационара, нередко – финансовыми трудностями, вызванными утратой трудоспособности и применением дорогостоящих лекарственных средств, регулярным посещением лечебно-профилактических учреждений и медицинских лабораторий, поездками на лечение в отдаленные регионы, что ограничивает пациентов в возможности соблюдать режим и сбалансированность рациона питания, способствует нарушению системы пищеварения и обмена веществ в и без того ослабленном организме.

В соответствии с рекомендациями Американского противоракового общества (American Cancer Society), рацион питания онкологических больных должен быть сбалансирован по макро- и микронутриентному составу. Онкологическим больным, особенно прошедшим курс лучевой и лекарственной терапии, в первую очередь показано потребление богатой белками пищи (нежирное мясо, яйца, молоко, орехи, бобы и др.), поскольку недостаточное поступление в организм белковой пищи замедляет регенерационные и восстановительные процессы в тканях, снижает защитные свойства организма [50].

Энергетические затраты восполняются путем достаточного потребления простых (фрукты и сухофрукты, овощи, мучные изделия) и сложных (овощи, зерновые злаки, бобовые) углеводов, а также жиросодержащих продуктов (животное и растительное масло, рыбий жир и орехи). При возникновении осложнений, тяжелом и продолжительном течении заболевания пациенту дополнительно назначают витаминосодержащие препараты или сбалансированные по витаминному и микроэлементному составу питательные смеси [35, 50].

Несмотря на то, что питание каждого онкологического больного исключительно индивидуально, разработаны основные принципы составления врачом рационального и сбалансированного питания [35, 50]: соблюдение режима (дробное питание), времени и условий (обстановки) приема пищи; ограничение

потребления жирного мяса, очищенных (рафинированных) углеводов и злаков; подбор продуктов, обеспечивающих поддержание оптимальной массы тела.

### Фитотерапия

Фитотерапия получила широкое применение в онкогинекологической практике с целью коррекции посткастрационного синдрома, который особенно остро протекает у женщин репродуктивного возраста, ни физиологически, ни психологически не подготовленных к наступлению искусственной (хирургической) менопаузы. Частым спутником посткастрационного синдрома является остеопороз, который проявляется снижением плотности костной массы и ухудшением архитектоники костной ткани, вследствие чего повышается хрупкость костей и подверженность переломам.

В этом отношении представляются весьма перспективными препараты, созданные на основе корневищ растения цимицифуга кистевидная (*Cimicifuga racemosa*, клопогон кистевидный), поскольку за последние 10 лет появились убедительные данные, представленные в исследовательских работах многих авторов, о том, что использование специальных экстрактов из корневищ этого растения облегчает симптоматику посткастрационного синдрома и улучшает метаболизм в костной ткани. Опыт использования препаратов цимицифуги для устранения симптомов посткастрационного синдрома продемонстрировал положительные результаты [39, 51].

На практике растительные лекарственные средства показали высокую эффективность в третичной профилактике осложнений и рецидивов злокачественных новообразований после применения хирургической, химио- и лучевой терапии [11, 52]. Фитопрепараты способствуют выведению шлаков, токсинов и продуктов распада.

Фитотерапия используется в комплексном лечении онкобольных с целью анальгезии и иммунокоррекции, а также в качестве антидепрессивных и седативных средств. Целесообразно создание фитоцентров, где в содружестве работают прошедшие специальную подготовку врачи, провизоры, ботаники, что, в свою очередь, позволит онкобольному получить реальную помощь от квалифицированной фитотерапии.

### Иммунотерапия

Противоопухолевая иммунотерапия в онкологии используется сравнительно недавно, однако зарекомендовала себя как высокоэффективный метод лечения и реабилитации онкологических больных. Иммунотерапевтические препараты широко представлены различными видами вакцин, лимфокин-активированных клеток, цитокинов, моноклональных антител [38].

Основные цели иммунотерапии: поддержание иммунного статуса, стимуляция противоопухолевого иммунитета, снижение побочных эффектов от химио- и лучевой терапии, активация клеточного иммунитета

и подавление образования блокирующих антител, усиление киллерной функции лимфоцитов и макрофагов для отторжения диссеминированных клеток опухоли, компенсация иммунодепрессивного действия проведенной противоопухолевой терапии.

Одним из известных и часто применяемых в онкогинекологии цитокинов является интерферон-гамма (ингарон). Он относится к группе природных цитокинов, используемых в сочетании с химиотерапией для обеспечения стимуляции клеточного иммунитета, обладает также антипролиферативным и иммуномодулирующим действием. Данный препарат исследовался и применялся при раке шейки матки и раке молочной железы, продемонстрировав эффективность даже в далеко зашедших стадиях [38, 53, 54]. Поэтому иммунологическая терапия рассматривается как перспективное и актуальное направление в лечении и реабилитации онкологических больных.

### Заключение

Таким образом, лечение онкогинекологических больных обязательно должно сопровождаться комплексом медицинских реабилитационных меро-

ятий, направленных на максимальное восстановление физического, психологического и социального благополучия, а также на своевременное выявление осложнений, ранних рецидивов и метастазирования опухоли.

На сегодняшний день необходимо не только активно внедрять в практику врачей-реабилитологов уже существующие методы медицинской онкорезабилитации, но и создавать новые и более эффективные восстановительно-оздоровительные программы, позволяющие осуществлять индивидуальный подход к каждому онкобольному. Также с учетом современных исследований целесообразно включить в первый этап оказания реабилитационной помощи онкогинекологическим пациентам «пререабилитацию», что поможет оптимизировать реабилитационный процесс и достичь высоких результатов.

Важно вести работу по созданию учреждений онкологического профиля и реабилитационных центров, включающих опытных врачей и специалистов по реабилитации (мультидисциплинарный подход), что позволит реализовать предложенные комплексные программы и оказать квалифицированную помощь каждому онкологическому больному.

### Литература:

- World Cancer Report 2014 [Eds. B.W. Stewart, C.P. Wild]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2014: 953 p.
- Holland J., Watson M., Dunn J. The IPOS new International Standard of Quality Cancer Care: integrating the psychosocial domain into routine care. *Psycho-Oncology*. 2011; 20 (7): 677-80.
- Ко А.Н., Dollinger M., Rosenbaum E. Everyone's Guide to Cancer Therapy: How Cancer is Diagnosed, Treated and Managed Day to Day (5<sup>th</sup> Edition). Kansas City. 2008; 2: 17-30.
- Голивец Т.П., Коваленко Б.С. Анализ мировых и российских тенденций онкологической заболеваемости в XXI веке. *Научный результат. Серия: Медицина и фармация*. 2015; 4 (6): 79-86.
- World Cancer Report/World Health Organization, International Agency for Research on Cancer [Eds. B.W. Stewart, P. Kleihues]. Lyon: IARC Press. 2003: 351 p.
- Молчанов С.В., Коломиец Л.А., Гриднева Т.Д. Менопаузальный синдром и его коррекция у онкогинекологических больных. *Сибирский онкологический журнал*. 2009; 2: 86-90.
- Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer Statistics, 2013. *CA Cancer J Clin*. 2013; 63 (1): 11-30.
- Lianos G.D., Mangano A., Cho W.C., Dionigi G., Roukos D.H. Circulating tumor DNA: new horizons for improving cancer treatment. *Future Oncol*. 2015; 11 (4): 545-8.
- Кулаков А.А., Чучков В.М., Матякин Е.Г. и др. Реабилитация онкологических больных с дефектом и полной вторичной адентией после удаления обеих верхних челюстей. *Опухоли головы и шеи*. 2012; 4: 34-40.
- Балабуха О.С. Качество жизни как основа программ реабилитации онкологических больных. *Международный медицинский журнал*. 2010; 4: 11-3.
- Хасанов Р.Ш., Озол С.А., Гилязутдинов И.А., Гатауллин И.Г. и др. Современные принципы реабилитации онкологических больных. *Поволжский онкологический вестник*. 2013; 4: 49-55.
- Cella D., Davis K., Breitbart W. et al. What are the most important symptom targets when treating advanced cancer? A survey of providers in the National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *Cancer Investigation*. 2009; 4: 526-35.
- Ткаченко Г.А. Комплексная реабилитация онкологических больных. *Заместитель главного врача*. 2014; 9: 102-10.
- Silver J.K., Baima J., Mayer R.S. Impairment-driven cancer rehabilitation: an essential component of quality care and survivorship. *CA Cancer J Clin*. 2013; 63 (5): 295-317.
- Astin J.A., Shapiro J., Shapiro D.H. Psychological control and morbidity/mortality in breast cancer patients: A 20 year follow-up study. *Behavioral Med*. 2013; 39: 7-10.
- Saotome T., Klein L., Faux S. Cancer rehabilitation: a barometer for survival? *Support Care Cancer*. 2015; 23 (10): 3033-41.
- Cristian A., Tran A., Patel K. Patient safety in cancer rehabilitation. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2012; 23 (2): 441-56.
- Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». URL: <https://www.rosminzdrav.ru/>. [Дата доступа: 17.12.2017].
- Захарченко Н.А., Шахсуварян С.Б., Мирзоян Э.И. и др. Вопросы реабилитации онкологических больных. VI форум «Движение против рака». М.: ФГБУ «ФБ МСЭ Минтруда России». 2013.
- Черкасова Е.А., Кром И.Л., Новичкова И.Ю. Медико-социологическое обоснование реабилитации онкологических больных. *Социологические науки*. 2013; 2: 10-5.
- Солопова А.Г., Табакман Ю.Ю., Идрисова Л.Э., Сдвижков А.М. Реабилитация онкогинекологических больных. Взгляд на проблему. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015; 4: 46-54.
- Silver J.K., Baima J. Cancer rehabilitation: an opportunity to decrease treatment-related morbidity, increase cancer treatment options, and improve physical and psychological health outcomes. *Am J Phys Med Rehabil*. 2013; 92 (8): 715-27.
- Arving C., Thormodsen I., Brekke G. et al. Early rehabilitation of cancer patients – a randomized controlled intervention stud. *BMC Cancer*. 2012; 7: 13-9.
- Идрисова Л.Э., Солопова А.Г., Табакман Ю.Ю., Макацария А.Д., Суренков А.А. Основные направления психологической реабилитации онкогинекологических больных. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2016; 4: 94-104.
- Булетов Д.А. Реабилитация детей с онкологической патологией. Взгляд онколога. URL: <http://statusmedicus.ru/2016/02/18/reabilitaciya-detej-s-onkologicheskoy-patologii-vzglyad-onkologa/>. [Дата доступа: 17.12.2017].

26. Жуков Н.В. Практическое пособие по сопроводительной терапии в онкологии. *М.* 2008: 44 с.
27. Шаназаров Н.А., Булекбаева Ш.А., Лисовская Н.Ю. и др. Возможности и проблемы современной реабилитации в онкологии. *Фундаментальные исследования.* 2015; 1: 1735-40.
28. Солопова А.Е., Чащин А.А., Солопова А.Г., Макацария А.Д. Неoadьювантная терапия рака яичников. Современные возможности и критерии отбора. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2016; 2: 44-54.
29. Харченко Е.В., Олийниченко Е.Г., Ключев А.Н. Роль ПЭТ-КТ-диагностики в раннем выявлении рецидива рака яичника. *Онкогинекология.* 2016; 3 (23).
30. Basu S., Li G., Alavi A. PET and PET-CT imaging of gynecological malignancies: present role and future promise. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009; 9 (1): 75-96.
31. Maffione A.M., Piva M., Tsamita C.S. et al. Positron-emission tomography in gynecologic malignancies. *Arch Gynecol Obstet.* 2009; 280 (4): 521-8.
32. Солопова А.Е., Чащин А.А., Солопова А.Г., Макацария А.Д. Современные взгляды на патогенез и возможности диагностики эпителиального рака яичников. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2016; 1: 75-83.
33. Hebel C.B., Behrendt F.F. et al. Negative 18F-2-fluorodeoxyglucose PET/CT predicts good cancer specific survival in patients with a suspicion of recurrent ovarian cancer. *Eur J Radiol.* 2014; 83 (3): 463-7.
34. Абашин С.Ю., Анিকেва О.Ю., Головин П.С., Иванников В.В. Клинические Аспекты ПЭТ/КТ-диагностики опухолей репродуктивной системы. *Онкогинекология.* 2015; 3: 66-74.
35. Брюзгин В.В. Лечебное питание при онкологических заболеваниях. *М.* 2011: 480 с.
36. Грушина Т.И., Миронова Е.Е. Санаторно-курортное лечение в комплексе реабилитационных мероприятий у больных раком молочной железы. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.* 2003; 4: 34-8.
37. Грушина Т.И. Реабилитация в онкологии: физиотерапия. *М.* 2006: 240 с.
38. Михайлова И.Н., Титов К.С., Демидов Л.В. Парадигма иммунотерапии в онкогинекологии. *Онкогинекология.* 2015; 1: 16-21.
39. Паяниди Ю.Г., Жордания К.И. Искусственная менопауза и опыт применения экстракта цимицифуги (климадинон). *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2009; 3-4: 58-62.
40. Мика К. Реабилитация после удаления молочной железы. *М.* 2013: 144 с.
41. Uzkeser H. Efficacy of manual lymphatic drainage and intermittent pneumatic compression pump use in the treatment of lymphedema after mastectomy: a randomized controlled trial. *Breast Cancer.* 2013; 8: 145-8.
42. Грушина Т.И., Куликов А.Г. Методы физической терапии в реабилитации больных раком молочной железы III клинической группы с постмастэктомическим отеком (часть I). *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.* 2015; 14 (5): 46-51.
43. Синяков А.Г., Царев О.Н., Васильев Л.А., Сидоров Е.В. Оптимизация диспансерного наблюдения больных РМЖ после радикального лечения. *Тюменский медицинский журнал.* 2012; 4: 12-3.
44. Озол С.А., Бодрова Р.А., Кучумова Т.В. и др. Опыт реабилитации больных раком шейки матки с нарушениями функции мочевого пузыря после проведенного радикального лечения. Международный конгресс «Реабилитация и санаторно-курортное лечение 2012»: тезисы докл. *М.* 2012: 73 с.
45. Семиглазова Т.Ю. Санаторно-курортное лечение для онкологических пациентов. НИИ Онкологии им. Петрова. URL: <http://www.niioncologii.ru/97/highlights/index?id=20234>. [Дата доступа: 17.12.2017].
46. Шаназаров Н.А., Жусупова Б.Т., Кокошко А.И. Психологический статус онкологических больных. *Академический журнал Западной Сибири.* 2011; 2: 52-3.
47. Кукшина А.А., Верещагина Д.А. Особенности психоэмоционального состояния и психотерапевтические подходы в реабилитации онкологических больных. *Физиотерапия, бальнеология, реабилитация.* 2013; 5: 28-34.
48. Русина Н.А. Психологическая адаптация к болезни у пациентов с онкологическими заболеваниями. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Клиническая психология в здравоохранении и образовании»: тезисы докл. *М.* 2011: 108-4.
49. Ткаченко Г.А., Воротников И.К., Буйденюк Ю.В. Роль психотерапии в лечении больных раком молочной железы. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* 2010; 21: 61-4.
50. Гарипова Л.М. Питание онкологического больного. Республиканский клинический онкологический диспансер. URL: <http://oncort.ru/?p=7002>. [Дата доступа: 17.12.2017].
51. Bodinet C., Freudenstein J. Influence of marketed herbal menopause preparations on MCF-7 cell proliferation. *Menopause.* 2004; 11 (3): 281-9.
52. Корепанов С.В. Растения в профилактике и лечении рака. *Барнаул.* 2011: 160 с.
53. Stiff P.J., Czerlanis C., Drakes M.L. Dendritic cell immunotherapy in ovarian cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy.* 2013; 13: 43-53.
54. Suzuki S., Shibata K., Kikkawa F., Nakatsura T. Significant clinical response of progressive recurrent ovarian clear cell carcinoma to glypican-3-derived peptide vaccine therapy: Two case reports. *Hum Vaccin Immunother.* 2014; 10 (2): 338-43.

## References:

1. World Cancer Report 2014 [Eds. B.W. Stewart, C.P. Wild]. *Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.* 2014: 953 p.
2. Holland J., Watson M., Dunn J. The IPOS new International Standard of Quality Cancer Care: integrating the psychosocial domain into routine care. *Psycho-Oncology.* 2011; 20 (7): 677-80.
3. Ko A.H., Dollinger M., Rosenbaum E. Everyone's Guide to Cancer Therapy: How Cancer is Diagnosed, Treated and Managed Day to Day (5<sup>th</sup> Edition). *Kansas City.* 2008; 2: 17-30.
4. Golivets T.P., Kovalenko B.S. An analysis of the world and Russian trends in oncological morbidity in XXI century [Analiz mirovyh i rossijskikh tendencij onkologicheskoy zaboljevaemosti v XXI veke]. *Nauchnyj rezul'tat. Seriya: Medicina i farmaciya.* 2015; 4 (6): 79-86 (in Russian).
5. World Cancer Report/World Health Organization, International Agency for Research on Cancer [Eds. B.W. Stewart, P. Kleihues]. *Lyon: IARC Press.* 2003: 351 p.
6. Molchanov S.B., Kolomiets L.A., Gridneva T.D. Menopausal syndrome and its correction in oncogynecologic patients [Menopauzal'nyj sindrom i ego korrekciya u onkoginekologicheskikh bol'nyh]. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal.* 2009; 2: 86-90 (in Russian).
7. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer Statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* 2013; 63 (1): 11-30.
8. Lianos G.D., Mangano A., Cho W.C., Dionigi G., Roukos D.H. Circulating tumor DNA: new horizons for improving cancer treatment. *Future Oncol.* 2015; 11 (4): 545-8.
9. Kulakov A.A., Chuchkov V.M., Matyakin Ye.G. et al. Rehabilitation of cancer patients with a defect and a complete secondary adentia after removal of both upper jaws [Reabilitaciya onkologicheskikh bol'nyh s defektom i polnoj vtorichnoj adentiej posle udaleniya obeih verhnih cheljustej]. *Opuholi golovy i shei.* 2012; 4: 34-40 (in Russian).
10. Balabuha O.S. Quality of life as the basis of rehabilitation programs for cancer patients [Kachestvo zhizni kak osnova programm reabilitacii onkologicheskikh bol'nyh]. *Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal.* 2010; 4: 11-3 (in Russian).
11. Hasanov R.Sh., Ozol S.A., Gilyazutdinov I.A., Gataullin I.G. Modern principles of rehabilitation of cancer patients [Sovremennye principy reabilitacii onkologicheskikh bol'nyh]. *Povolzhskij onkologicheskij vestnik.* 2013; 4: 49-55 (in Russian).
12. Cella D., Davis K., Breitbart W. et al. What are the most important symptom targets when treating advanced cancer? A survey of providers in the National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *Cancer Investigation.* 2009; 4: 526-35.
13. Tkachenko G.A. Complex rehabilitation of cancer patients [Kompleksnaya reabilitaciya onkologicheskikh bol'nyh]. *Zamestitel' glavnogo vracha.* 2014; 9: 102-10 (in Russian).
14. Silver J.K., Baima J., Mayer R.S. Impairment-driven cancer rehabilitation: an essential component of quality care and survivorship. *CA Cancer J Clin.* 2013; 63 (5): 295-317.

15. Astin J.A., Shapiro J., Shapiro D.H. Psychological control and morbidity/mortality in breast cancer patients: A 20 year follow-up study. *Behavioral Med.* 2013; 39: 7-10.
16. Saotome T., Klein L., Faux S. Cancer rehabilitation: a barometer for survival? *Support Care Cancer.* 2015; 23 (10): 3033-41.
17. Cristian A., Tran A., Patel K. Patient safety in cancer rehabilitation. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2012; 23 (2): 441-56.
18. Federal Law of 21.11.2011 № 323-FZ «On the fundamentals of protecting the health of citizens in the Russian Federation» [Federal'nyj zakon ot 21.11.2011 № 323-FZ «Ob osnovah ohrany zdorov'ya grazhdan v Rossijskoj Federacii»]. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/> (in Russian). [Accessed: 17.12.2017].
19. Zakharchenko N.A., Shahsuvaryan S.B., Mirzoyan E.I. et al. Rehabilitation of cancer patients [Voprosy reabilitacii onkologicheskikh bol'nyh]. VI forum «Dvizhenie protiv raka». *Moskva: FGBU «FB MSE Mintruda Rossii».* 2013 (in Russian).
20. Cherkasova E.A., Krom I.L., Novichkova I.Yu. Medico-sociological substantiation of rehabilitation of oncological patients [Mediko-sociologicheskoe obosnovanie reabilitacii onkologicheskikh bol'nyh]. *Sociologicheskie nauki.* 2013; 2: 10-5 (in Russian).
21. Solopova A.G., Tabakman Yu.Yu., Idrisova L.E., Sdvizhkov A.M. Rehabilitation of oncogynecologic patients. A look at the problem [Reabilitaciya onkoginekologicheskikh bol'nyh. Vzglyad na problemu]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija.* 2015; 4: 46-5 (in Russian).
22. Silver J.K., Baima J. Cancer rehabilitation: an opportunity to decrease treatment-related morbidity, increase cancer treatment options, and improve physical and psychological health outcomes. *Am J Phys Med Rehabil.* 2013; 92 (8): 715-27.
23. Arving C., Thormodsen I., Brekke G. et al. Early rehabilitation of cancer patients – a randomized controlled intervention stud. *BMC Cancer.* 2012; 7: 13-9.
24. Idrisova L.E., Solopova A.G., Tabakman Yu.Yu., Makatsariya A.D., Surenkov A.A. The main directions of psychological rehabilitation of oncogynecologic patients [Osnovnye napravleniya psihologicheskoy reabilitacii onkoginekologicheskikh bol'nyh]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija.* 2016; 4: 94-104 (in Russian).
25. Buletov D.A. Rehabilitation of children with oncological pathology. Oncologist's look [Reabilitaciya detej s onkologicheskoy patologiej. Vzglyad onkologa]. URL: <http://statusmedicus.ru/2016/02/18/reabilitaciya-detej-s-onkologicheskoy-patologiej-vzglyad-onkologa/> (in Russian). [Accessed: 17.12.2017].
26. Zhukov N.V. Practical textbook on accompanying therapy in oncology [Prakticheskoe posobie po soprovoditel'noj terapii v onkologii]. *Moskva.* 2008: 44 s (in Russian).
27. Shanazarov N.A., Bulekbaeva Sh.A., Lisovskaya N.Yu. et al. Opportunities and problems of modern rehabilitation in oncology [Vozmozhnosti i problemy sovremennoj reabilitacii v onkologii]. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2015; 1: 1735-40 (in Russian).
28. Solopova A.E., Chashchin A.A., Solopova A.G., Makatsariya A.D. Neoadjuvant therapy of ovarian cancer. Modern opportunities and selection criteria [Neoad'vuvantnaya terapiya raka yaichnikov. Sovremennye vozmozhnosti i kriterii otbora]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija.* 2016; 2: 44-54 (in Russian).
29. Kharchenko E.V., Oliinichenko E.G., Klyusov A.N. The role of PET-CT diagnostics in the early detection of recurrence of ovarian cancer [Rol' PET-KT-dagnostiki v rannem vyavlenii recidiva raka yaichnika]. *Onkoginekologiya.* 2016; 3 (23) (in Russian).
30. Basu S., Li G., Alavi A. PET and PET-CT imaging of gynecological malignancies: present role and future promise. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009; 9 (1): 75-96.
31. Maffione A.M., Piva M., Tsamita C.S. et al. Positron-emission tomography in gynecologic malignancies. *Arch Gynecol Obstet.* 2009; 280 (4): 521-8.
32. Solopova A.E., Chashchin A.A., Solopova A.G., Makatsariya A.D. Modern views on the pathogenesis and possibilities of diagnosis of epithelial ovarian cancer [Sovremennye vzglyady na patogenez i vozmozhnosti diagnostiki epitelial'nogo raka yaichnikov]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija.* 2016; 1: 75-83 (in Russian).
33. Hebel C.B., Behrendt F.F. et al. Negative 18F-2-fluorodeoxyglucose PET/CT predicts good cancer specific survival in patients with a suspicion of recurrent ovarian cancer. *Eur J Radiol.* 2014; 83 (3): 463-7.
34. Abashin S.Yu., Anikeeva O.Yu., Golovin P.S., Ivannikov V.V. Clinical Aspects of PET/CT scan of reproductive system tumors [Klinicheskie aspekty PET/KT-dagnostiki opuholej reproduktivnoj sistemy]. *Onkoginekologiya.* 2015; 3: 66-74 (in Russian).
35. Brizgin V.V. Therapeutic nourishment for oncological diseases [Lechebnoe pitanie pri onkologicheskikh zabolevaniyah]. *Moskva.* 2011: 480 s (in Russian).
36. Grushina T.I., Mironova E.E. Sanatorium treatment in a complex of rehabilitation measures in patients with breast cancer [Sanatorno-kurortnoe lechenie v komplekse reabilitacionnyh meropriyatij u bol'nyh rakom molochnoj zhelezy]. *Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitaciya.* 2003; 4: 34-8 (in Russian).
37. Grushina T.I. Rehabilitation in oncology: physiotherapy [Reabilitaciya v onkologii: fizioterapiya]. *Moskva.* 2006: 240 s (in Russian).
38. Mikhailova I.N., Titov K.S., Demidov L.V. Paradigm of immunotherapy in oncogynecology [Paradigma immunoterapii v onkoginekologii]. *Onkoginekologiya.* 2015; 1: 16-21 (in Russian).
39. Pajanidi Yu.G., Jordania K.I. Artificial menopause and the experience of using the extract of tsimitsifugi (climadinone) [Iskusstvennaya menopauza i opyt primeneniya ekstrakta cimicifugi (klimadinon)]. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoj sistemy.* 2009; 3-4: 58-62 (in Russian).
40. Mika K. Rehabilitation after removal of the breast [Reabilitaciya posle udaleniya molochnoj zhelezy]. *Moskva.* 2013: 144 s (in Russian).
41. Uzkesev H. Efficacy of manual lymphatic drainage and intermittent pneumatic compression pump use in the treatment of lymphedema after mastectomy: a randomized controlled trial. *Breast Cancer.* 2013; 8: 145-8.
42. Grushina T.I., Kulikov A.G. Methods of physical therapy in the rehabilitation of patients with breast cancer of the III clinical group with postmastectomy edema (part I) [Metody fizicheskoy terapii v reabilitacii bol'nyh rakom molochnoj zhelezy III klinicheskoy grupy s postmastektomicheskim otekom (chast' I)]. *Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitaciya.* 2015; 14 (5): 46-51 (in Russian).
43. Sinyakov A.G., Tsarev O.N., Vasiliev L.A., Sidorov E.V. Optimization of dispensary follow-up of breast cancer patients after radical treatment [Optimizaciya dispansernogo nablyudeniya bol'nyh RMZh posle radikal'nogo lecheniya]. *Tyumenskij medicinskij zhurnal.* 2012; 4: 12-3 (in Russian).
44. Ozol S.A., Bodrova R.A., Kuchumova T.V. et al. The experience of rehabilitation of cervical cancer patients with impaired urinary bladder function after radical treatment [Opyt reabilitacii bol'nyh rakom shejki matki s narusheniyami funkcii mochevoego puzыrya posle provedennogo radikal'nogo lecheniya]. *Mezhdunarodnyj kongress «Reabilitaciya i sanatorno-kurortnoe lechenie 2012»: tezisy dokl. Moskva.* 2012: 73 s (in Russian).
45. Semiglazova T.Yu. Sanatorium treatment for cancer patients. Research Institute of Oncology n.a. Petrov. [Sanatorno-kurortnoe lechenie dlya onkologicheskikh pacientov. NII Onkologii im. Petrova.] URL: <http://www.niioncologii.ru/97/highlights/index?id=20234> (in Russian). [Accessed: 17.12.2017].
46. Shanazarov N.A., Zhusupova B.T., Kokoshko A.I. Psychological status of cancer patients [Psihologicheskij status onkologicheskikh bol'nyh]. *Akademicheskij zhurnal Zapadnoj Sibiri.* 2011; 2: 52-3 (in Russian).
47. Kukshina A.A., Vereshchagina D.A. Features of the psychoemotional state and psychotherapeutic approaches in the rehabilitation of cancer patients [Osobennosti psihoehmocional'nogo sostoyaniya i psihoterapevticheskie podhody v reabilitacii onkologicheskikh bol'nyh]. *Fizioterapiya, bal'neologiya, reabilitaciya.* 2013; 5: 28-34 (in Russian).
48. Rusina N.A. Psychological adaptation to the disease in patients with cancer [Psihologicheskaya adaptaciya k bolezni u pacientov s onkologicheskimi zabolevaniyami]. *Vserossiyskaya nauchno-prakticheskaya konferenciya s mezhdunarodnym uchastiem «Klinicheskaya psihologiya v zdavoohranenii i obrazovanii»: tezisy dokl. Moskva.* 2011: 108-4 (in Russian).
49. Tkachenko G.A., Vorotnikov I.K., Buydenyuk Yu.V. The role of psychotherapy in the treatment of patients with breast cancer [Rol' psihoterapii v lechenii bol'nyh rakom molochnoj zhelezy]. *Vestnik RONG im. N.N. Blohina RAMN.* 2010; 21: 61-4 (in Russian).

50. Garipova L.M. Nutrition of the cancer patient. Republican Clinical Oncology Center [Pitanie onkologicheskogo bol'nogo. Respublikanskij klinicheskij onkologicheskij dispanser]. URL: <http://oncort.ru/?p=7002> (in Russian). [Accessed: 17.12.2017].
51. Bodinet C., Freudenstein J. Influence of marketed herbal menopause preparations on MCF-7 cell proliferation. *Menopause*. 2004; 11 (3): 281-9.
52. Korepanov S.V. Plants in the prevention and treatment of cancer [Rasteniya v profilaktike i lechenii raka]. *Barnaul*. 2011: 160 s (in Russian).
53. Stiff P.J., Czerlanis C., Drakes M.L. Dendritic cell immunotherapy in ovarian cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2013; 13: 43-53.
54. Suzuki S., Shibata K., Kikkawa F., Nakatsura T. Significant clinical response of progressive recurrent ovarian clear cell carcinoma to glypican-3-derived peptide vaccine therapy: Two case reports. *Hum Vaccin Immunother*. 2014; 10 (2): 338-43.

#### Сведения об авторах:

Солопова Антонина Григорьевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. Адрес: ул. Земляной Вал, 62, стр. 1, Москва, Россия, 109004. E-mail: [antoninasolopova@yandex.ru](mailto:antoninasolopova@yandex.ru).

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

Суренков Алексей Алексеевич – студент 5-го курса медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119048. E-mail: [aleksei\\_surenkov@mail.ru](mailto:aleksei_surenkov@mail.ru).

Зубенко Владислав Борисович – зав. акушерским отделением ГБУЗ СК «СККПЦ № 1». Адрес: ул. Семашко, 3/1, Ставрополь, Россия, 355029. E-mail: [zubenko\\_md@mail.ru](mailto:zubenko_md@mail.ru).

#### About the authors:

Solopova Antonina Grigorievna – MD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical and Preventive Medicine, I.M. Sechenov FMSM HM of RF. Address: ul. Zemlyanoi Val, 62, str. 1, Moscow, Russia, 109004. E-mail: [antoninasolopova@yandex.ru](mailto:antoninasolopova@yandex.ru).

Idrisova Larisa Emievna – PhD, Researcher, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical and Preventive Medicine, I.M. Sechenov FMSM HM of RF. Address: ul. Zemlyanoi Val, 62, str. 1, Moscow, Russia, 109004. Тел.: +7(495)7885840. E-mail: [gemostasis@mail.ru](mailto:gemostasis@mail.ru).

Makatsariya Aleksandr Davidovich – MD, corresponding member of RAS, Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical and Preventive Medicine, I.M. Sechenov FMSM HM of RF. Address: ul. Zemlyanoi Val, 62, str. 1, Moscow, Russia, 109004. Тел.: +7(495)7885840. E-mail: [gemostasis@mail.ru](mailto:gemostasis@mail.ru).

Surenkov Aleksey Alekseevich – 5th year student, Faculty of Medical and Preventive Medicine, I.M. Sechenov FMSM HM of RF. Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moscow, Russia, 119048. E-mail: [aleksei\\_surenkov@mail.ru](mailto:aleksei_surenkov@mail.ru).

Zubenko Vladislav Borisovich – Head of Obstetric Department, SRCPC № 1. Address: ul. Semashko, 3/1, Stavropol, Russia, 355029. E-mail: [zubenko\\_md@mail.ru](mailto:zubenko_md@mail.ru).

# РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТРОМБОФИЛИИ В РАЗВИТИИ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ И АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Капанадзе Д.Л.<sup>1</sup>, Диаконидзе Т.А.<sup>2</sup>, Зубенко В.Б.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Центр патологии беременности и гемостаза, Тбилиси, Грузия

<sup>2</sup> Тбилисский государственный университета имени Ивана Джавахишвили, Тбилиси, Грузия

<sup>3</sup> ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический перинатальный центр № 1», Ставрополь, Россия

## Резюме

Генетическая тромбофилия является фактором риска как тромboэмболических, так акушерских осложнений. Пациентки с отягощенным семейным тромботическим и акушерским анамнезом должны быть обследованы на предмет наличия тромбофилии. При выявлении у таких пациенток нарушений в системе гемостаза рекомендована противотромботическая терапия с ранних этапов беременности, которую лучше начинать на этапе подготовки к беременности, продолжать в течение всей беременности и в послеродовом периоде во избежание тромboэмболических и акушерских осложнений.

## Ключевые слова

Тромboэмболия, мутация протромбина, преэклампсия, антенатальная гибель плода.

Статья поступила: 26.10.2017 г.; в доработанном виде: 21.11.2017 г.; принята к печати: 25.12.2017 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

Капанадзе Д.Л., Диаконидзе Т.А., Зубенко В.Б. Роль генетической тромбофилии в развитии тромboэмболических и акушерских осложнений. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2017; 11 (4): 68-71. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.4.068-071.

## ROLE OF GENETIC THROMBOPHILIA IN THE DEVELOPMENT OF THROMBOEMBOLIC AND OBSTETRIC COMPLICATIONS

Kapanadze D.L.<sup>1</sup>, Diakonidze T.A.<sup>2</sup>, Zubenko V.B.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Center of Pathology of Pregnancy and Hemostasis, Tbilisi, Georgia

<sup>2</sup> Ivane Javakhishvili Tbilisi State University, Tbilisi, Georgia

<sup>3</sup> Stavropol Regional Clinical Perinatal Center № 1, Stavropol, Russia

**Summary**

*Genetic thrombophilia is a risk factor for both thromboembolic and obstetric complications. Patients with a family history of thrombotic and obstetric complications should be examined for the presence of thrombophilia. If a hemostasis problem is confirmed, antithrombotic therapy is recommended to be initiated at early stages of pregnancy. Moreover, this therapy is better to be started at the stage of preparation for pregnancy and continued throughout the pregnancy and during the postpartum period to avoid thromboembolic and obstetrical complications.*

**Key words**

*Thromboembolism, prothrombin mutation, preeclampsia, antenatal fetal death.*

**Received:** 26.10.2017; **in the revised form:** 21.11.2017; **accepted:** 25.12.2017.

**Conflict of interests**

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript. Authors contributed equally to this article.

**For citation**

Kapanadze D.L., Diakonidze T.A., Zubenko V.B. Role of genetic thrombophilia in the development of thromboembolic and obstetric complications. *Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya]*. 2017; 11 (4): 68-71 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.4.068-071.

**Corresponding author**

Address: ul. Uznadze, 78, Tbilisi, Georgia, 0179.

E-mail: daka.kapanadze@yandex.ru (Kapanadze D.L.).

**Введение**

В последние годы не оспаривается вопрос о том, что в развитии как различных акушерских, так и тромбоэмболических осложнений огромная роль принадлежит тромбофилическим расстройствам [1]. В общей популяции у 20-25% населения встречаются распространенные формы тромбофилии, такие как мутация Лейдена, дефицит протеинов S и C, антитромбина III, мутация протромбина и антифосфолипидный синдром. Распространенность тромбофилий у пациенток с венозными тромбозами достигает 50% [2].

В конце XX столетия, когда начали обследовать больных с отягощенным семейным тромботическим анамнезом, была открыта мутация протромбина G20210A. Мутация протромбина G20210A встречается у 2-5% здорового населения и, как правило, сопровождается повышением уровня протромбина (активность фактора достигает 130% и выше) [3]. Мутация протромбина приводит к повышению концентрации

протромбина, который усиливает образование тромбина, приводящее к гиперкоагуляции вследствие активации факторов свертывания крови Va, VIIIa, IXa. Риск развития тромбоэмболических осложнений при мутации протромбина в 3,4 раза больше, чем в общей популяции. Риск развития тромбоза у больных с мутацией протромбина выше после 45 лет. Развитие тромбозов у лиц моложе 45 лет в большинстве случаев возникает вследствие воздействия дополнительных факторов, которые приводят к гиперкоагуляции – беременность, прием оральных контрацептивов, злокачественные опухоли и др.

Необходимо отметить, что в настоящее время при оценке риска тромбозов во время беременности, а также при определении показаний к назначению антикоагулянтной терапии во время беременности и в послеродовом периоде огромное значение придается анализу семейного анамнеза венозной тромбоэмболии (ВТЭ). Было показано, что вне зависимости от

наличия тромбофилии у пациенток, близкие родственники которых переносили ВТЭ, риск тромбоза у таких пациенток повышается в 2-4 раза [4].

### Случай из клинической практики

Пациентка М., 35 лет, обратилась в Центр патологии беременности и гемостаза для подготовки к беременности.

Соматический анамнез не отягощен, хронических заболеваний не имеет. В анамнезе – детские инфекции, в возрасте 15 лет – тонзиллэктомия, без осложнений.

Из семейного анамнеза было выяснено, что отец пациентки умер внезапно в возрасте 49 лет от инфаркта миокарда, брат отца умер в возрасте 41 года от тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), сестра отца умерла в возрасте 45 лет от ТЭЛА.

Акушерский и гинекологический анамнез: первая беременность в 2009 году закончилась преэклампсией тяжелой степени (АД – 180/120 мм рт. ст., протеинурия) и антенатальной гибелью плода на 28 неделе беременности; вторая беременность в 2012 году протекала на фоне приема антикоагулянтной терапии, закончилась плановым кесаревым сечением на 38-39 неделе, родилась живая, доношенная девочка.

В Центре патологии беременности и гемостаза пациентка прошла обследование системы гемостаза:

1. диагностирована гетерозиготная мутация протромбина (G20210A+/-), гомозиготная мутация ингибитора активатора плазминогена (PAI-1+/+), гомозиготная мутация тканевого активатора плазминогена (t-PA+/+);
2. при оценке состояния глобальной функции протеина С нарушений не выявлено (НО = 1,1; норма > 0,7); содержание антитромбина III – 103% (норма – 80-120%); уровень Д-димера – 84 нг/мл (норма < 250 нг/мл); коагулограмма и агрегация тромбоцитов – без нарушений.

Нами был поставлен диагноз: Подготовка к беременности. ОАГА: синдром потери плода в анамнезе. Генетическая тромбофилия. Отягощенный семейный тромботический анамнез.

Были даны рекомендации: на этапе подготовки к беременности (за 2 месяца до планируемой беременности) начать проведение антиоксидантной, антиагрегантной и антикоагулянтной терапии.

### Обсуждение

Венозная тромбоэмболия является распространенным и потенциально смертельным расстройством, которое проявляется, главным образом, как тромбоз глубоких вен нижних конечностей или ТЭЛА и происходит вследствие генетических и экологических факторов [5]. На сегодняшний день некоторые авторы считают, что мутация протромбина G20210A сама по себе не представляет собой высокий тромботический фактор риска. Однако, когда он присутствует вместе с другими факторами тромбоза, прогнозируемый риск

тромбозов увеличивается [6]. По мнению других авторов, гетерозиготная мутация протромбина не является причиной повышения риска ВТЭ и акушерских осложнений, независимо от отягощенного семейного тромботического анамнеза, и не нуждается в тромбопрофилактике во время беременности [7].

Данный клинический случай является примером того, что без проведения антикоагулянтной терапии у пациентки имело место одно из самых опасных для жизни беременной женщины осложнение – преэклампсия тяжелой степени и антенатальная гибель плода вследствие тромбоза сосудов пуповины. Риск развития преэклампсии у пациенток с генетической тромбофилией выше, чем у пациенток без генетических дефектов. Однако при оценке системы гемостаза не существует «золотого стандарта» диагностики, ответственного за развитие этого осложнения беременности. Мы также оцениваем тот факт, что фактором риска развития преэклампсии могут выступать дефекты инвазии трофобласта и имплантации. Это обусловлено дефектами фибринолитической системы, приводящими к десинхронизации процессов фибринообразования и фибринолиза, которые в конечном итоге могут привести к нарушениям плацентации, а в последующем – к тяжелой преэклампсии [8]. Не оспаривается тот факт, что сочетание мультигенных факторов является особенно неблагоприятным, потому что усиливает взаимные неблагоприятные эффекты на одну и ту же «мишень» через разные механизмы; однако по отдельности они являются менее тромбогенными, как, например, изолированные полиморфизмы генов ингибитора активатора плазминогена, тканевого активатора плазминогена и др. Таким образом, наличие генетической тромбофилии в сочетании с генетически обусловленным гипофибринолизом ведет к нарушению процессов имплантации, инвазии трофобласта, плацентации, что в конечном итоге приводит к различным акушерским осложнениям [9].

### Заключение

Таким образом, если при опросе семейного анамнеза у пациентки выявлен отягощенный семейный тромботический анамнез, то эти пациентки должны быть обследованы на предмет наличия генетической тромбофилии уже на этапе подготовки к беременности. Подход к данным пациенткам должен быть индивидуальным, и если известно, что у близких родственников первобеременной были эпизоды ВТЭ, следует обследовать беременную, не дожидаясь осложнений.

Если у таких пациенток диагностирована генетическая тромбофилия, им необходимо проводить профилактическую антикоагулянтную и при необходимости – антиагрегантную терапию (под контролем агрегации тромбоцитов) на этапе подготовки к беременности, во время беременности и в послеродовом периоде не менее 6 недель.

**Литература:**

1. Акиншина С.В., Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Андреева М.Д. Клиника, диагностика и профилактика венозных тромбозомболических осложнений во время беременности. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014; 8 (4): 27-36.
2. Nicolaides A.N., Fareed J., Kakkar A.K. et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism – International Consensus statement. *Int Angiol*. 2013; 32 (2): 111-260.
3. Koniari I., Siminelakis S.N., Baikoussis N.G. et al. Antiphospholipid syndrome: its implication in cardiovascular diseases: a review. *J Cardiothorac Surg*. 2010; 5 (1): 101-10. DOI: 10.1186/1749-8090-5-101.

4. Brill-Edwards P., Ginsberg J.S., Gent M. et al. Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. Recurrence of Clot in This Pregnancy Study Group. *N Engl J Med*. 2000; 343 (20): 1439-44.
5. Bezgin T., Kaymaz C., Akbal O. et al. Thrombophilic Gene Mutations in Relation to Different Manifestations of Venous Thromboembolism: A Single Tertiary Center Study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2016. URL: <https://www.researchgate.net/publication/309024693> [Assessed: 16.01.2018]. DOI: 10.1177/1076029616672585.
6. Aznar J., Vaya A., Estelles A. et al. Risk of venous thrombosis in carriers of the prothrombin G20210A variant and

- factor V Leiden and their interaction with oral contraceptives. *Haematologica*. 2000; 85 (12): 1271-6.
7. Gerhardt A., Scharf R.E., Greer I.A., Zotz R.B. Hereditary risk factors for thrombophilia and probability of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. *Blood*. 2016; 128 (19): 2343-9. DOI: 10.1182/blood-2016-03-703728.
8. Gillis D., Wong R.C.W. Rarer clinical associations of antiphospholipid antibodies. *Semin Thromb Hemost*. 2012; 38 (4): 328-32.
9. Атабаева Х.Л. Основные принципы подготовки к беременности и ее ведение у беременных с преэклампсией на фоне выявленной тромбофилии. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2016; 10 (4): 30-8.

**References:**

1. Akinshina S.V., Makatsaria A.D., Bitsadze V.O., Andreeva M.D. Clinic, diagnosis and prevention of venous thromboembolic complications during pregnancy [Klinika, diagnostika i profilaktika venoznyh tromboembolicheskikh oslozhenij vo vremya beremennosti]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2014; 8 (4): 27-36 (in Russian).
2. Nicolaides A.N., Fareed J., Kakkar A.K. et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism – International Consensus statement. *Int Angiol*. 2013; 32 (2): 111-260.
3. Koniari I., Siminelakis S.N., Baikoussis N.G. et al. Antiphospholipid syndrome: its implication in cardiovascular diseases: a review. *J Cardiothorac Surg*. 2010; 5 (1): 101-10. DOI: 10.1186/1749-8090-5-101.

4. Brill-Edwards P., Ginsberg J.S., Gent M. et al. Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. Recurrence of Clot in This Pregnancy Study Group. *N Engl J Med*. 2000; 343 (20): 1439-44.
5. Bezgin T., Kaymaz C., Akbal O. et al. Thrombophilic Gene Mutations in Relation to Different Manifestations of Venous Thromboembolism: A Single Tertiary Center Study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2016. URL: <https://www.researchgate.net/publication/309024693> [Assessed: 16.01.2018]. DOI: 10.1177/1076029616672585.
6. Aznar J., Vaya A., Estelles A. et al. Risk of venous thrombosis in carriers of the prothrombin G20210A variant and factor V Leiden and their interaction with oral contraceptives. *Haematologica*. 2000; 85 (12): 1271-6.

7. Gerhardt A., Scharf R.E., Greer I.A., Zotz R.B. Hereditary risk factors for thrombophilia and probability of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. *Blood*. 2016; 128 (19): 2343-9. DOI: 10.1182/blood-2016-03-703728.
8. Gillis D., Wong R.C.W. Rarer clinical associations of antiphospholipid antibodies. *Semin Thromb Hemost*. 2012; 38 (4): 328-32.
9. Atabayeva Kh.L. Basic principles of preparation for pregnancy and its management in pregnant women with pre-eclampsia against the background of detected thrombophilia [Osnovnye principy podgotovki k beremennosti i ee vedenie u beremennyh s preeklampsiej na fone vyyavlennoj trombofilii]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2016; 10 (4): 30-8 (in Russian).

**Сведения об авторах:**

Капанадзе Дареджан Левановна – к.м.н, зав. Центром патологии беременности и гемостаза. Адрес: ул. Узнатдзе, 78, Тбилиси, Грузия, 0179. E-mail: [daka.kapanadze@yandex.ru](mailto:daka.kapanadze@yandex.ru).

Диаконидзе Тамара Автандиловна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии ТГУ им. И. Джавахишвили. Адрес: ул. И. Чавчавадзе, 1, Тбилиси, Грузия, 0128. E-mail: [tamarimed@yahoo.com](mailto:tamarimed@yahoo.com).

Зубенко Владислав Борисович – зав. акушерским отделением ГБУЗ СК «СККПЦ № 1». Адрес: ул. Семашко, 3/1, Ставрополь, Россия, 355029. E-mail: [zubenko\\_md@mail.ru](mailto:zubenko_md@mail.ru).

**About the authors:**

Kapanadze Daredzhan Levanovna – PhD, Head of Center of Pathology of Pregnancy and Hemostasis. Address: ul. Uznadze, 78, Tbilisi, Georgia, 0179. E-mail: [daka.kapanadze@yandex.ru](mailto:daka.kapanadze@yandex.ru).

Diakonidze Tamara Avtandilovna – Postgraduate student, Department of Obstetrics and Gynecology, I. Javakhishvili TSU. Address: ul. I. Chavchavadze, 1, Tbilisi, Georgia, 0128. E-mail: [tamarimed@yahoo.com](mailto:tamarimed@yahoo.com).

Zubenko Vladislav Borisovich – Head of Obstetric Department, SRCPC № 1. Address: ul. Semashko, 3/1, Stavropol, Russia, 355029. E-mail: [zubenko\\_md@mail.ru](mailto:zubenko_md@mail.ru).

# РОЛЬ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВНЕ БЕРЕМЕННОСТИ НА ПРИМЕРЕ СЛУЧАЯ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Ящук А.Г., Нафтулович Р.А., Зайнуллина Р.М., Попова Е.М., Яковлева О.В.

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа

## Резюме

Клиницистам часто приходится сталкиваться с привычным невынашиванием беременности вследствие истмико-цервикальной недостаточности. Несмотря на широкое применение акушерского пессария и наложения хирургического шва на шейку матки с целью коррекции цервикальной недостаточности во время беременности, наблюдается рост данной патологии, что свидетельствует о необходимости диагностики несостоятельности шейки матки и ее коррекции вне беременности. В доступной литературе отсутствуют сведения о «скрытых» дефектах шейки матки, приводящих к невынашиванию беременности в I-III триместрах. Представляем случай исходов беременности у пациентки с цервикальной недостаточностью из нашей клинической практики до и после хирургической коррекции шейки матки по методу Lash вне беременности. Представленный случай позволяет оценить роль хирургической коррекции истмико-цервикальной недостаточности вне беременности.

## Ключевые слова

Беременность, истмико-цервикальная недостаточность, невынашивание беременности, преждевременные роды, дефекты шейки матки, операция Lash.

Статья поступила: 24.05.2017 г.; в доработанном виде: 27.10.2017 г.; принята к печати: 30.11.2017 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

Ящук А.Г., Нафтулович Р.А., Зайнуллина Р.М., Попова Е.М., Яковлева О.В. Роль хирургической коррекции истмико-цервикальной недостаточности вне беременности на примере случая из клинической практики. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2017; 11 (4): 72-75. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.4.072-075.

**SURGICAL CORRECTION OF ISTHMIC CERVICAL INSUFFICIENCY IN NON-PREGNANT WOMEN: A CLINICAL CASE**

Yashuk A.G., Naftulovich R.A., Zainullina R.M., Popova E.M., Yakovleva O.V.

Bashkir State Medical University, Health Ministry of Russian Federation, Ufa

**Summary**

*Clinicians often see a recurrent miscarriage caused by isthmic cervical incompetence. Today, obstetric pessaries and surgical sutures are widely used to correct cervical incompetence during pregnancy. The occurrence rate of this abnormality continues to rise, which emphasizes the need to diagnose and correct cervical incompetence prior to the upcoming pregnancy. In the available literature there is little information about the «hidden» defects of the cervix that can lead to miscarriage in the I-III trimesters of pregnancy. Here we present a case of two different pregnancy outcomes in a single patient with cervical incompetence before and after surgical correction of the cervix by the LASH procedure. The present case supports the importance of surgical correction of cervical incompetence in non-pregnant women.*

**Key words**

*Pregnancy, isthmic cervical incompetence, miscarriage, preterm birth, cervical defects, LASH procedure.*

**Received:** 24.05.2017; **in the revised form:** 27.10.2017; **accepted:** 30.11.2017.

**Conflict of interests**

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript. Authors contributed equally to this article.

**For citation**

Yashuk A.G., Naftulovich R.A., Zainullina R.M., Popova E.M., Yakovleva O.V. Surgical correction of isthmic cervical insufficiency in non-pregnant women: a clinical case. *Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]*. 2017; 11 (4): 72-75 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.4.072-075.

**Corresponding author**

Address: ul. Lenina, 3, Ufa, Russia, 450000.

E-mail: olgayakov-leva@mail.ru (Yakovleva O.V.).

**Введение**

Проблема невынашивания беременности остается одной из наиболее актуальных проблем в акушерстве и гинекологии, так как влечет за собой снижение рождаемости, оказывает отрицательное влияние на репродуктивное здоровье женщины, а также является социальной и экономически значимой проблемой. Частота невынашивания беременности в различных регионах составляет 10-25% [1]. В 1948 году Palmer R. и Lacombe M. впервые предположили, что истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) является причиной самопроизвольного выкидыша и преждевременных родов. По современным представлениям, в основе неполноценности шейки матки могут лежать три фактора: анатомический, функциональный, врожденный [2]. Основными анамнестическими факторами риска ИЦН являются 2 и более внутриматочных вмешательств (44%), преждевременные роды в анамнезе (22%), хирургическое лечение заболеваний шейки матки (16%), прерывание беременности на поздних сроках беременности (14%) [3]. При анатоми-

ческих изменениях шейки матки необходимо оперативное лечение вне и во время беременности. До хирургического лечения необходимо тщательное бактериологическое исследование и профилактическое антибактериальное лечение, так как при ИЦН в большинстве случаев полость матки инфицирована в связи с отсутствием запирающей функции истмического отдела шейки матки. В 1950 году Lash A.F. предложил операцию для коррекции несостоятельности шейки матки вне беременности в области ее передней стенки: клиновидное иссечение рубца шейки матки или краев дефекта с последующим наложением двухрядных швов на рану.

Опубликовано много научных работ, посвященных этиологии, диагностике, лечению, профилактике ИЦН. За последние 40 лет в мире не прослеживается тенденция к снижению числа преждевременных родов вследствие ИЦН [1]; наблюдается рост данной патологии, несмотря на широкое применение акушерского pessaria и наложения швов на шейку матки во время беременности, что свидетельствует о необходимости

диагностики несостоятельности шейки матки и ее коррекции вне беременности.

Представляем случай исхода беременности у пациентки с ИЦН из нашей клинической практики до и после хирургической коррекции шейки матки по методу Lash вне беременности.

### Клинический случай

Пациентка С., 26 лет, соматически здорова, в детстве перенесла ветряную оспу, ОРЗ, ангины. Гинекологический анамнез: менархе – с 13 лет, цикл установился сразу, через 28-29 дней, по 5 дней, половая жизнь – с 16 лет, гинекологические заболевания отрицает. Акушерский анамнез: первая беременность в 2012 году – самопроизвольный выкидыш на сроке 5-6 недель, вторая беременность в 2013 году – самопроизвольный выкидыш на сроке 8-10 недель, третья беременность в 2014 году – самопроизвольный выкидыш на сроке 18 недель, четвертая беременность в 2015 году – настоящая, желанная, наступила самостоятельно.

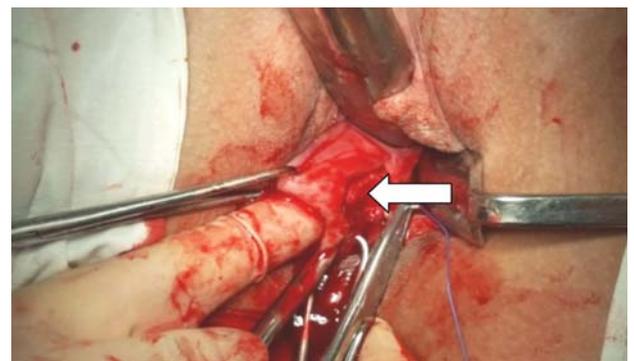
Течение настоящей беременности: I триместр – без особенностей; УЗ скрининг в 12 недель – без особенностей.

Беременная поступила в гинекологическое отделение в экстренном порядке 21.12.2015 с жалобами на тянущие боли внизу живота в течение трех дней. УЗИ от 21.12.2015: длина шейки матки – 45 мм. Внутренний зев закрыт. Данных за истмико-цервикальную недостаточность не выявлено. Осмотрена врачами отделения: в зеркалах шейка матки визуально чистая, не изменена. При бимануальном исследовании: влагалище нерожавшей. Шейка матки цилиндрической формы, наружный зев закрыт. Матка, увеличенная до 16 недель беременности, возбудима при пальпации, безболезненная. Придатки с обеих сторон не определяются, область их безболезненная при пальпации. Выделения слизистые. Выставлен диагноз: беременность 16 недель. Угроза прерывания беременности. Соп: ОАГА (отягощённый акушерско-гинекологический анамнез). Привычное невынашивание беременности.

Пациентка обследована. Анализы и исследования в пределах нормы. Назначено лечение, направленное на пролонгирование беременности. 12.01.2016 выполнено контрольное УЗИ: длина шейки матки – 40 мм. Цервикальный канал не расширен, внутренний зев закрыт. 29.01.2016 появились жалобы на обильные слизистые выделения из половых путей. Осмотрена вагинально: шейка матки цилиндрической формы, укорочена. Наружный зев пропускает кончик пальца. Матка, увеличенная соответственно 20-21 неделе беременности, возбудима, безболезненная при пальпации. Выделения слизистые. В качестве метода диагностики было выполнено ультразвуковое исследование трансвагинальным датчиком. По результатам УЗИ от 29.01.2016: длина шейки матки – 10 мм. Плодный пузырь пролабирует. Выставлен диагноз: беременность 20-21 неделя. Угроза прерывания беременности. Истмико-цервикальная недостаточность. Нож-

ное предлежание. Назначена терапия, направленная на подготовку к наложению хирургического шва на шейку матки с целью коррекции ИЦН. Вечером 29.01.2016 появились жалобы на водянистые выделения из половых путей. УЗИ контроль – отрицательная динамика. Шейка матки открыта. Выраженное маловодие. Диагноз: беременность 20-21 неделя. Начавшийся поздний самопроизвольный выкидыш. Отменена терапия, направленная на пролонгирование беременности, назначена антибактериальная терапия. 30.01.2016 произошел выкидыш мертвым плодом (девочка, вес – 350 г, рост – 20 см). 09.02.2016 после соответствующей противовоспалительной, антибактериальной терапии пациентка выписана из стационара.

В апреле 2016 года пациентка обратилась на кафедру акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО «БГМУ» МЗ РФ, осмотрена сотрудниками кафедры. Данные вагинального статуса: влагалище нерожавшей, шейка матки цилиндрической формы, наружный зев пропускает кончик пальца, при пальпации на трех часах шейки матки определяется истончение в виде «перепонки» размерами 2,0×1,5 см. Матка в anteversio-flexio не увеличенная, плотная, подвижная, безболезненная при пальпации. Придатки с обеих сторон не определяются, область их безболезненная при пальпации. Выделения слизистые. По результатам УЗИ патологии не выявлено. Выставлен диагноз: рубцовая деформация шейки матки. Истмико-цервикальная недостаточность. Соп: ОАГА. 07.04.2016 с данным диагнозом пациентка поступила в гинекологическое отделение на оперативное лечение. 08.04.2016 нами произведена пластика шейки матки по Lash (рис. 1).



**Рисунок 1.** Шейка матки обнажена зеркалами, фиксирована пулевыми щипцами и низведена. Палец хирурга введен в цервикальный канал шейки матки. Стрелкой указан участок шейки на трех часах в виде «перепонки» размерами 2,0×1,5 см. Произведено иссечение данного участка с последующим формированием шейки матки узловатыми швами викрилом.

**Figure 1.** The cervix of the uterus is exposed by mirrors, fixed with bullet forceps and lowered. The surgeon's finger is inserted into the cervical canal of the cervix. The arrow shows the cervix section at three o'clock, shaped as a web measuring 2.0×1.5 cm. This segment was excised followed by the reconstitution of the cervix using knotted vicryl sutures.

Гистологическое заключение послеоперационного периода: в присланных фрагментах слизистой шейки матки – гипертрофия, сосудистая гиперплазия, склероз, гиперкератоз.

В сентябре 2016 года у пациентки С. наступила самостоятельная желанная беременность. На сроке 37-38 недель беременности произошли роды путем операции кесарева сечения живым доношенным мальчиком, вес – 4020 г, рост – 52 см.

### Заключение

Четыре предыдущие беременности пациентки С. закончились самопроизвольным прерыванием беременности в I-II триместрах. Этиология прерывания беременности была установлена лишь при четвертой беременности, несвоевременно. Данных за ИЦН при осмотре в зеркалах и УЗ исследовании при поступлении пациентки в стационар выявлено не было, диагноз выставлен лишь при пролабировании плодного пузыря, что является поздним признаком ИЦН. Дефект шейки матки в виде «перепонки», описанный выше, не

был диагностирован во время беременности. Беременность сохранить не удалось. Исходя из этого, мы пришли к следующим выводам.

1. Визуальный осмотр шейки матки в зеркалах, ультразвуковое исследование не являются методом выбора в диагностике «скрытых» дефектов шейки матки, которые выявляются лишь при тщательном пальпаторном исследовании шейки матки.
2. «Скрытый» дефект шейки матки или так называемая «прикрытая» ИЦН приводит к потере беременности в I-III триместрах.
3. Хирургическая коррекция дефекта шейки матки по методу Lash вне беременности предотвращает прерывание беременности и может быть использована в качестве прегравидарной подготовки у женщин с привычным невынашиванием беременности и выявленной несостоятельностью шейки матки, подтверждением чего служит вышеописанный клинический случай из нашей практики.

### Литература:

1. Кулаков В.И., Серов В.Н., Адамян Л.В. Руководство по охране репродуктивного здоровья. М.: Триада-Х. 2001: 568 с.
2. Барсуков А.Н., Сушкова О.С. Оперативное лечение истмико-цервикальной недостаточности. *Охрана материнства и детства*. 2014; 2: 60-70.
3. Черняева В.И., Неудахина И.О., Заречнева Т.А. Особенности течения беременности и исходы родов при истмико-цервикальной недостаточности. *Фундаментальная клиническая медицина*. 2016; 2: 70-75.

### References:

1. Kulakov V.I., Serov V.N., Adamyan L.V. Guidelines for reproductive health [Руководство по охране репродуктивного здоровья]. *Moskva: Triada-X*. 2001: 568 s (in Russian).
2. Barsukov A.N., Sushkova O.S. Surgical treatment of isthmic cervical incompetence [Оперативное лечение истмико-цервикальной недостаточности]. *Ohrana materinstva i detstva*. 2014; 2: 60-70 (in Russian).
3. Chernyaeva V.I., Neudakhina I.O., Zarechneva T.A. Characteristics of pregnancy and labor outcomes in isthmic cervical incompetence [Особенности течения беременности и исходы родов при истмико-цервикальной недостаточности]. *Fundamental'naya klinicheskaya medicina*. 2016; 2: 70-75 (in Russian).

### Сведения об авторах:

Ящук Альфия Галимовна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО «БГМУ» МЗ РФ. Адрес: ул. Ленина, 3, Уфа, Россия, 450000. E-mail: alfiya-galimovna@mail.ru.

Нафтүлович Раиса Аркадьевна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО «БГМУ» МЗ РФ. Адрес: ул. Ленина, 3, Уфа, Россия, 450000. E-mail: raisanaftulovich@mail.ru.

Зайнуллина Раиса Махмутовна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО «БГМУ» МЗ РФ. Адрес: ул. Ленина, 3, Уфа, Россия, 450000. E-mail: raisa.bsnu@gmail.com.

Попова Елена Михайловна – ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО «БГМУ» МЗ РФ. Адрес: ул. Ленина, 3, Уфа, Россия, 450000. E-mail: eltn73@mail.ru.

Яковлева Ольга Владимировна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО «БГМУ» МЗ РФ. Адрес: ул. Ленина, 3, Уфа, Россия, 450000. E-mail: olgayakov-leva@mail.ru.

### About the authors:

Yashuk Alfiya Galimovna – MD, Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology № 2, BSMU HM of RF. Address: ul. Lenina, 3, Ufa, Russia, 450000. E-mail: alfiya-galimovna@mail.ru.

Naftulovich Raisa Arkadyevna – PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology № 2, BSMU HM of RF. Address: ul. Lenina, 3, Ufa, Russia, 450000. E-mail: raisanaftulovich@mail.ru.

Zainullina Raisa Makhmutovna – PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology № 2, BSMU HM of RF. Address: ul. Lenina, 3, Ufa, Russia, 450000. E-mail: raisa.bsnu@gmail.com.

Popova Elena Mikhaylovna – Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology № 2, BSMU HM of RF. Address: ul. Lenina, 3, Ufa, Russia, 450000. E-mail: eltn73@mail.ru.

Yakovleva Olga Vladimirovna – Postgraduate student, Department of Obstetrics and Gynecology № 2, BSMU HM of RF. Address: ul. Lenina, 3, Ufa, Russia, 450000. E-mail: olgayakov-leva@mail.ru.

# ОПТИМА – 2017: ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ПРОЕКТ «ТРОМБОЗЫ И ТРОМБОЭМБОЛИИ В ПРАКТИКЕ ВРАЧЕЙ РАЗНЫХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ»

13 декабря в Москве с успехом прошел образовательный проект «Тромбозы и тромбоземболии в практике врачей разных специальностей» (ОПТИМА – 2017). Мероприятие состоялось под эгидой Министерства здравоохранения Российской Федерации и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» МЗ РФ.

Председателями являлись: член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук, директор ФГБУ «НМИЦ ПМ» МЗ РФ, главный внештатный специалист терапевт МЗ РФ Оксана Михайловна Драпкина; член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии МПФ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет) Александр Давидович Макацария; профессор, доктор медицинских наук, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ Елизавета Павловна Панченко; профессор, доктор медицинских наук, директор Российского геронтологического научно-клинического центра ФГБОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ, главный внештатный специалист гериатр МЗ РФ Ольга Николаевна Ткачева.

Организационный комитет под председательством Р.И. Линчака и И.С. Явелова сформировал насыщенную образовательную программу. В числе основных докладчиков выступали признанные эксперты в области тромбозов и тромбоземболий, представляющие разные терапевтические направления и школы: д.м.н., проф. О.В. Аверков (Москва), д.м.н., проф. Ф.Т. Агеев (Москва), к.м.н. Д.У. Акашева (Москва), д.м.н., проф. Д.А. Андреев (Москва), д.м.н., проф. В.О. Бицадзе (Москва), д.м.н., проф. А.В. Варданян (Москва), д.м.н., проф. О.И. Виноградов (Москва), член-корр. РАН, д.м.н., проф. О.М. Драпкина (Москва), д.м.н., проф. Д.П. Дундуа (Москва), д.м.н., проф. М.Н. Замятин (Москва), д.м.н., проф. И.А. Золотухин (Москва), к.м.н. Е.Д. Карташева (Москва), к.м.н. О.Г. Компаниец (Краснодар), д.м.н. С.С. Кучеренко (Санкт-Петербург), д.м.н., проф. Р.М. Линчак (Москва), член-корр. РАН,

д.м.н., проф. А.Д. Макацария (Москва), д.м.н., проф. Е.П. Панченко (Москва), д.м.н. А.В. Пырегов (Москва), д.м.н., проф. О.Н. Ткачева (Москва), к.м.н. М.В. Хруслов (Курск), д.м.н. И.С. Явлов (Москва).

По мнению слушателей, одними из наиболее информативных и полезных для практикующих специалистов выступлений были доклады в рамках симпозиума «Профилактика тромбоземболических осложнений в акушерско-гинекологической практике», состоявшегося при поддержке стратегического партнера ОПТИМА – 2017 компании Берлин-Хеми/А. Менарини. Председателем симпозиума являлся А.Д. Макацария. Александр Давидович представил два ярких выступления: фундаментальный доклад «Вопросы патогенеза плацента-ассоциированных осложнений» и разбор клинических случаев. В.О. Бицадзе приняла участие в работе симпозиума с докладом «Профилактика плацента-ассоциированных сосудистых осложнений». Также А.Д. Макацария и В.О. Бицадзе модерировали дискуссию, состоявшуюся после докладов с участием практикующих специалистов из числа слушателей.

Открывая симпозиум, А.Д. Макацария рассказал об этапах становления и развития клинической гемостазиологии в России. Он отметил важность инициативы ФГБУ «НМИЦ ПМ» МЗ РФ по организации мультимедий-



циплинарных образовательных проектов, в том числе в области патологии гемостаза. Среди них он особо отметил предстоящую II Всероссийскую конференцию с Международным участием «Гемостаз, тромбоз и репродукция: интердисциплинарный подход», которая состоится 26-28 марта 2018 года в Санкт-Петербурге, стоящую в одном ряду с ведущими зарубежными научными конференциями. «Без международного сотрудничества мы отстанем очень сильно, потому что мы отстаем в фармакологии, в синтезе препаратов», – отметил А.Д. Макацария.

Подробно остановившись на вопросах патогенеза, А.Д. Макацария рассказал о новом препарате, над которым в настоящее время работают ученые – генно-

инженером ADAMTS-13. Восполнение дефицита ADAMTS-13 будет способствовать разрешению состояний, ассоциированных с его недостатком (рис. 1, 2).

Говоря о диагностике дефицита ADAMTS-13, А.Д. Макацария особо отметил, что она позволяет подтвердить диагноз и мониторировать течение заболевания. Так, значительное снижение активности ADAMTS-13 (менее 5%) и возможное наличие антител подтверждают тромбоцитопеническую пурпуру со специфичностью до 90%. Снижение активности менее 40%, но более 5-10% может определяться при широком спектре других заболеваний и патологических состояний, протекающих с развитием микроангиопатии.



Рисунок 1. Состояния, ассоциированные с дефицитом ADAMTS-13.

Figure 1. Conditions associated with ADAMTS-13 deficiency.

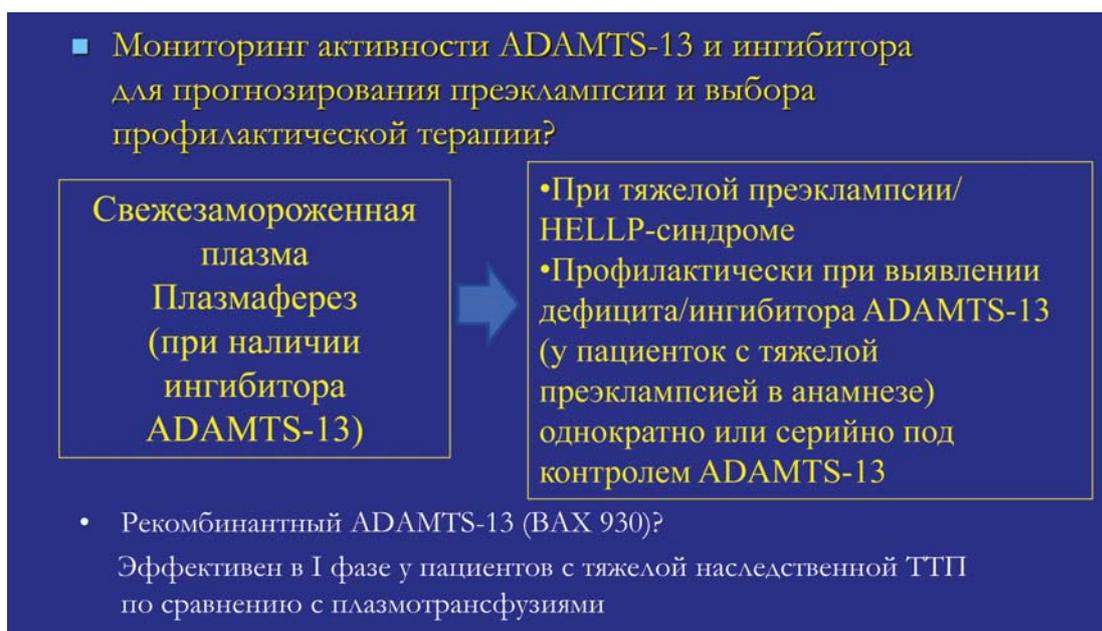


Рисунок 2. Потенциальные возможности терапии преэклампсии/HELLP-синдрома.

Figure 2. Therapeutic options in pre-eclampsia/HELLP-syndrome.

На сегодня синтезировано около 24 вариантов рекомбинантного ADAMTS-13, разработка модифицированного ADAMTS-13 активно продолжается. Однако пока не завершены клинические испытания, остается актуальной антикоагулянтная терапия. Она необходима всем беременным и роженицам с венозным тромбозом (если нет противопоказаний). При этом препаратами выбора остаются низкомолекулярные гепарины (НМГ).

Говоря о группах риска, А.Д. Макацария выделил следующие группы женщин: женщины фертильного возраста, использующие комбинированные оральные контрацептивы; женщины, получающие заместительную менопаузальную терапию; женщины, получающие гормональные препараты в составе программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Докладчик подчеркнул, что риск венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО) у женщин, включенных в программу ВРТ, в 10 раз выше такового у женщин репродуктивного возраста. При этом А.Д. Макацария отметил отсутствие четких рекомендаций по профилактике ВРТ-ассоциированных тромбозов в протоколах ВРТ. Он отметил, что согласно рекомендациям АССР 2016 года, рутинная профилактика ВТЭО в процессе ВРТ не рекомендована. В то же время пациенткам с синдромом гиперстимуляции яичников (СГЯ) показана профилактика ВТЭО низкомолекулярным гепарином не менее 3 месяцев после купирования симптомов СГЯ.

В качестве резюме своего выступления проф. Макацария представил современные возможности

первичной и вторичной тромбопрофилактики в акушерстве и гинекологии (рис. 3).

Проф. Виктория Омаровна Бицадзе остановилась на современных тенденциях перинатологии. Она отметила, что если ранее группы высокого риска выделяли на основании анамнеза и наличия экстрагенитальных заболеваний, исследования биофизического профиля плода, то сегодня все большее значение приобретает молекулярно-генетическая диагностика, которая является одним из важнейших компонентов предиктивной медицины и целенаправленной (таргетной) профилактической терапии. Далее В.О. Бицадзе детально разобрала механизм действия НМГ, отметив и их неантикоагулянтные биологические эффекты (противовоспалительные, протективные эффекты на трофобласт, антикомплементный и другие эффекты). Сравнивая характеристики различных НМГ, проф. Бицадзе подчеркнула преимущества бемипарина – НМГ второго поколения (рис. 4).

Являясь самым «низкомолекулярным» (из всех низкомолекулярных) гепарином с наибольшим анти-Ха эффектом (соотношение активности анти-Ха/анти-IIa составляет 8:1), бемипарин обладает хорошо прогнозируемым антикоагулянтным ответом. Также бемипарин характеризуют более низкий риск геморрагических осложнений за счет более выраженного анти-Ха эффекта и выраженный противовоспалительный эффект (эмбриопротективный в ранние сроки беременности), отметила докладчик.

В.О. Бицадзе предложила следующую тактику профилактики рецидива ВТЭО: у беременных с тром-

**Во время беременности и в послеродовом периоде** – гепарин и низкомолекулярные гепарины, варфарин только в послеродовом периоде или во II триместре у беременных с искусственными клапанами сердца

**У гинекологических пациенток при остром тромбозе:**

- Прямые пероральные антикоагулянты (ривароксабан, дабигатран и т.д.)
- Гепарины (НФГ/НМГ) с последующим переходом на Варфарин

**У онкогинекологических больных:**

- НМГ
- Прямые пероральные антикоагулянты (ривароксабан, дабигатран и т.д.)
- Варфарин (плохой контроль дозы, плохая переносимость, низкая приверженность терапии)

**Рисунок 3.** Современные возможности первичной и вторичной тромбопрофилактики.

**Figure 3.** Current approaches to the primary and secondary preventive therapy of thrombosis.



бофилиями и единственным эпизодом ВТЭО в анамнезе, с более чем одним эпизодом ВТЭО в анамнезе или с эпизодом ВТЭО в анамнезе, связанным с беременностью или применением эстрогенов, которые к началу беременности уже перестали получать антикоагулянты, необходимо использовать обычную профилактическую или промежуточную дозу НМГ или НФГ во время беременности с продолжением профилактики антикоагулянтами после родов. За 24 часа до планового родоразрешения НМГ отменяется; в случае планового кесарева сечения доза НМГ должна составлять 50% от исходной, если НМГ применялся в режиме 2 раза в сутки. В послеродовом

периоде применение НМГ возобновляется через 8-12 часов. Докладчик особо подчеркнула, что НМГ может назначаться не ранее, чем через 4 часа после извлечения катетера для нейроаксиальной аналгезии. И конечно, консервативное лечение у пациенток с тромбофилией и тромбозами предполагает назначение не только антикоагулянтов, но и обязательно – эластической компрессии обеих конечностей, отметила В.О. Бицадзе.

Что касается профилактики, у беременных с эпизодом ВТЭО на поздних сроках беременности профилактику рецидива ВТЭО необходимо проводить НМГ в промежуточной дозе не менее 3 месяцев от начала лечения в общей сложности, а не прекращать ее через 6 недель после родов. При этом любые нейроаксиальные процедуры (аналгезия) возможны не ранее, чем через 12 часов после последней инъекции НМГ. При кесаревом сечении и высоком риске рецидива ВТЭО целесообразно продлить профилактику вплоть до 6 недель после родов.

В.О. Бицадзе отметила, что беременность является противопоказанием для применения варфарина. Наибольшая эффективность для профилактики осложнений беременности выявлена при комбинированной терапии НМГ в сочетании с аспирином. Сочетание аспирина и дипиридамола дает возможность применения более низких доз аспирина и потенцирования противовоспалительных и эндотелиопротективных эффектов (рис. 5). При этом данная комбинация отменяется за 2 недели до родов (профилактика геморрагических осложнений) и на время грудного

Параметры	Эноксапарин (Клексан)	Надропарин (Фраксипарин)	Дальтепарин (Фрагмин)	Бемипарин (Цибор)
Средняя молекулярная масса (Дальтон)	4500	4300	6000	3600
T <sub>1/2</sub> (часы)	4,0 – 4,4	3,7	2,3 – 2,8	5,2 – 5,4
Соотношение активности анти-Xa/анти-IIa	3,3 – 5,3	2,5 – 4,3	1,9 – 3,2	8,0

Рисунок 4. Характеристики различных низкомолекулярных гепаринов.

Figure 4. Low molecular weight heparins used in the clinical practice.



Рисунок 5. Основные эффекты дипиридамола.

Figure 5. The main effects of dipyridamole.

кормления. В подтверждение докладчик привела данные метаанализа 59 исследований с участием в общей сложности 37560 женщин с высоким риском развития преэклампсии, принимавших антитромбоцитарные препараты. Их применение ассоциировано со снижением риска развития преэклампсии на 17%, снижением частоты преждевременных родов до 37 недель беременности на 8%, снижением смерти новорожденных на 14%.

Далее было совместно разобрано несколько представляющих научный и практический интерес клинических случаев из практики А.Д. Макацария, где своевременная диагностика, правильный и своевременный подбор антикоагулянтной терапии у пациенток с тромбофилией, венозными и артериальными тромбозами в анамнезе и геморрагическими осложнениями позволили сохранить беременность и предотвратить развитие осложнений.

В заключение состоялось обсуждение с участием слушателей, которые получили возможность задать интересующие вопросы докладчикам в формате вопросов и ответов. Участники мероприятия сошлись во мнении, что пациентки с повторными осложнениями беременности и неудачными попытками и осложнениями ЭКО в обязательном порядке должны быть обследованы на генетические формы тромбофилии, антифосфолипидные антитела, повышенный уровень гомоцистеина, а для пациенток с тромбофилией



требуется раннее начало патогенетической терапии при последующих беременностях. При этом у пациенток с тромбофилией антикоагулянтная терапия должна начинаться как можно с более ранних сроков беременности (идеально – с преконцепционного периода) с целью снижения гипертромбинемии, если таковая определяется до беременности, и продолжаться в течение всего срока гестации.

# ПРОБЛЕМЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ГЕМОСТАЗИОЛОГИИ В АКУШЕРСТВЕ, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ

В ноябре 2017 года на базе Сеченовского университета был проведен цикл мастер-классов и семинаров с участием российских и зарубежных коллег. В них приняли участие:

- Фрэнк Червенак, заведующий кафедрой, директор службы медицины матери и плода медицинского центра Корнелльского университета в Нью-Йорке, председатель международного общества «Плод как пациент» (США);
- Бенджамин Бреннер, директор Института гематологии и трансплантации костного мозга медицинского центра Rambam Healthcare Campus, руководитель отделения по исследованию лейкемии университета Технион в Хайфе (Израиль);
- профессор Жан Кристофер Гри (университет Монпелье, Франция).

## Председатели семинара:

Член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор А.Д. Макацария, профессор РАН, д.м.н., Бицадзе В.О.

## Основные вопросы:

1. Физиология функционирования системы гемостаза и методы ее оценки при неосложненном течении беременности, родов и послеродового периода.
2. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания.
3. Антифосфолипидный синдром.
4. Катастрофический антифосфолипидный синдром.
5. Нарушение гемостаза и массивные акушерские кровотечения.
6. Профилактика повторных тромбозмболических осложнений у беременных.
7. Плацента-ассоциированные осложнения во время беременности.
8. Применение гестагенов в условиях тромботических осложнений в анамнезе.
9. Нарушения гемостаза и репродукция.
10. Основные принципы и особенности антикоагулянтной терапии в акушерской практике.
11. Контроль антикоагулянтной терапии.
12. Проблемы тромбоза у онкологических больных.



Макацария А.Д., член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н., зав. кафедрой акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ.



Бенджамин Бреннер, директор Института гематологии и трансплантации костного мозга медицинского центра Rambam Healthcare Campus, руководитель отделения по исследованию лейкемии университета Технион в Хайфе



Жан Кристофер Гри, профессор

© Блбулян А.К., 2017

DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.4.082-084

# АШОТ МОИСЕЕВИЧ АГАРОНОВ

Блбулян А.К.

Республиканский институт репродуктивного здоровья,  
перинатологии, акушерства и гинекологии, Ереван, Армения



## Резюме

В статье освещены формирование и становление основных этапов жизнедеятельности одного из выдающихся советских акушеров-гинекологов – Ашота Моисеевича Агаронова.

## Ключевые слова

Ашот Моисеевич Агаронов, советский акушер-гинеколог, история акушерства.

Статья поступила: 03.11.2017 г.; в доработанном виде: 30.11.2017 г.; принята к печати: 26.12.2017 г.

## Конфликт интересов

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

## Для цитирования

Блбулян А.К. Ашот Моисеевич Агаронов. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2017; 11 (4): 82-84. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.4.082-084.

## ASHOT MOISEEVICH AGARONOV

Blbulyan A.K.

Republican Institute of Reproductive Health, Perinatology, Obstetrics and Gynecology,  
Yerevan, Armenia

## Summary

The article highlights the contribution and major accomplishments of Ashot Moiseevich Agaronov – one of the outstanding obstetrician and gynecologist of the Soviet period.

## Key words

Ashot Moiseevich Agaronov, Soviet obstetrician and gynecologist, obstetrical history.

Received: 03.11.2017; in the revised form: 30.11.2017; accepted: 26.12.2017.

## Conflict of interests

The author declares he has nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

## For citation

Blbulyan A.K. Ashot Moiseevich Agaronov. *Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]*. 2017; 11 (4): 82-84 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.4.082-084.

## Corresponding author

Address: ul. Margaryana, 6/2, Erevan, Armenia, 0078.

E-mail: belbulyan@mail.ru (Blbulyan A.K.).

*«Есть люди, которым ничего не объяснишь,  
если они еще этого не поняли».*  
Йоги Берр

Год 1895... За пять лет до начала нового столетия в мире науки происходят знаковые события. Некоторые из них оказались эпохальными.

Альфред Нобель учредил свою премию, ставшую впоследствии самой престижной в мире науки.

Конрад Рентген открыл особые «рентгеновские» лучи, совершившие революцию в мире диагностики.

В том же году в Тифлисе, в семье выходца из древнеармянского города Салмаст (на территории Ирана) Моисея Агаронянца, родился четвертый ребенок, будущий профессор медицины – Ашот Моисеевич Агаронов.

Семья была большая и на редкость дружная, где царил дух познания и самовыражения. Когда духовные ценности и инстинкт выживания вдруг сплетаются, рождается особое состояние души, именуемое талантом. А талантливый человек, как известно, талантлив во всем. Таковым был Ашот Моисеевич Агаронов – человек незаурядный, талантливый ученый, блестящий хирург и клиницист, непревзойденный лектор и организатор.

Интересно, что в годы учебы в Тифлисской гимназии юноша проявлял незаурядные математические способности, и все пророчили ему большое будущее. Он всегда чуточку опережал своих сверстников и всегда был лидером, иногда давал уроки игры на скрипке, музицировал на фортепиано.

Но за год до окончания гимназии юноша решает посвятить себя медицине. Молодой Агаронов поступает на медицинский факультет Киевского университета, где скоро становится любимцем преподавателей и сокурсников.

В 1919 году, когда на руинах Российской империи зарождалась новая политическая система, Агаронов заканчивает университет.

Служба в армии предопределяет приоритет хирургического начала во всей дальнейшей судьбе молодого врача. Затем он возвращается в родной Тбилиси и под руководством профессора Гамбарова Г.Г. продолжает свою клиническую деятельность.

Однажды родившись в Тбилиси, потом всю жизнь, где бы ни жил, остаешься навсегда «тбилисцем». Ибо «тбилисец» – это не национальность, а высочайшая общечеловеческая культура с уникальным неповторимым колоритом! Это фантастический духовный аттрактор, который не дает раствориться в хаосе случайностей! Вся дальнейшая судьба будущего светила гинекологии еще не раз подтвердит эту истину.

Уже в те годы молодой Агаронов выделялся неким особым даром, именуемым «от бога» – его блестящая хирургическая техника поражала коллег. Спустя годы он будет выполнять операцию Вертгейма в темпе аллегро, причем абсолютно бескровно!

А пока, в середине 20-х годов XX века, происходит другое знаковое событие – короткий переезд в Ереван по приглашению основоположника кафедры акушерства и гинекологии профессора Арешяна. Это была эпоха «рентгеновской медицины». Агаронов вместе с будущим корифеем советской рентгенологии В.А. Фанарджяном разрабатывает принципы контрастной рентгенодиагностики.

Любая революция, наряду со множеством безусловно трагических событий, предопределяет особую атмосферу новизны, где талант и харизма реализуются со взрывной энергетикой. В числе таких счастливых, безусловно, был незабвенный Ашот Моисеевич!

Вскоре его приглашают руководить кафедрой акушерства и гинекологии Башкирского медицинского института, где и в 1940 году он защищает свою докторскую диссертацию на тему «Влияние тимуса и коры надпочечников на развитие матки» [1]. В известном обзоре Мельниченко Г.А. и др. констатируется: «...впервые влияние кортикостероидов на развитие матки изучалось на экспериментальных работах Вентера (1835) и Агаронова (1940)» [2]. Да, в отношении выбора научной темы Агаронов был предельно строг, во-первых, к самому себе, ну и конечно, к другим. Терпеть не мог серость и посредственность, считая их нонсенсом в медицине.

До сих пор на сайте Башкирского медицинского университета в списке лучших преподавателей первым значится профессор Агаронов [3, 4].

С приглашением в Одессу начинается новый этап профессиональной жизни, новые блистательные страницы его биографии. Заведовать кафедрой университета, на стенах которого значатся имена от Гиппократов до Клода Бернара, от Пастера до Мечникова и Гамалеи, может считаться честью для любого маститого ученого и врача.

В стенах Одесского университета в течение 10 лет читал лекции почитаемый всеми профессор Агаронов. На его лекции приходили с других факультетов, специально «ходили», как сейчас принято говорить, «на него». Известный ученый Д.Л. Меерсон писал про него: «Энергичный, благороднейший, прямой и честный человек, четкое и ясное слово которого не раз звучало в большой аудитории».

Характеристика из истории кафедры Одесского национального медицинского университета: «...в течение 10 лет кафедрой руководил блестящий клиницист, хирург, талантливый организатор проф. Ашот Моисеевич Агаронов, член комиссии родовспоможения МЗ СССР, рецензент ВАКа, член правления Всесоюзного общества акушеров-гинекологов и т.д. Круг интересов – проблемы онкогинекологии, гинекологической эндокринологии и бесплодия, рентгенодиагностика в акушерстве и гинекологии, реанимация новорожденных, роль витаминов К и Е в акушерстве и т.д.» [5, 6].

Шел 1954 год. После смерти профессора Арешяна ректорат Ереванского медицинского университета,

Министерство здравоохранения Армении в качестве преемника видели только Ашота Моисеевича, и только его! Ему было уже 60 лет. Известный на весь Советский Союз знаменитый Агаронов опять встал перед выбором!

И выбор сделан!

С новой энергетикой засияла звезда этого, безусловно, талантливого человека теперь уже в стенах Ереванского университета. Ему была уготована судьба светила армянской гинекологии [7, 8]. Всеобщее почитание и всплеск творческой атмосферы, создание «Агароновской школы» и «Агароновских принципов»... [9].

Увы... 1962 год. 20 августа... Возвращение из Рио-де-Жанейро со всемирного конгресса акушеров-гинекологов... Самолет ДС-8 бразильской авиакомпании

со 105 пассажирами на борту совершил аварийную посадку в заливе Гуанабара... 45 минут самолет оставался на плаву... Все пассажиры успели эвакуироваться и все без спасательных жилетов... не доплыли 15 человек...

Среди них – два земляка и ровесника, оба рожденные в Тифлисе, и оба появившиеся на свет в том самом знаменитом 1895 году [10-12].

Оба достигшие той гармонии самоутверждения, о которой мечтают многие, но достигают лишь единицы. Ашот Моисеевич Агаронов и Иосиф Федорович Жордания.

Жаль, что достижение гармонии не отмечается ни в одной номинации мира. Разве что у Аристотеля...

Реквием по ним звучал еще много десятилетий...

Да... ошибся Посейдон... и Нобель тоже.

## Литература:

1. Агаронов А.М. Влияние тимуса и коры надпочечников на развитие матки. *Уфа: Башгосмединститут*. 1941: 128 с.
2. Мельниченко Г.А., Семичева Т.В., Фадеев В.В., Чеботникова Т.В. Применение глюкокортикоидов во время беременности. *Вестник репродуктивного здоровья*. 2008; 1-2: 7-17. DOI: 10.14341/brh20081-27-17.
3. История кафедры акушерства и гинекологии № 2. URL: <http://onmu.org.ua/ru/istoriya-kafedry/istoriya-kafedry-2/istoriya-kafedry-akusherstva-i-ginekologii-2/>.

[Дата доступа: 15.01.2018].

4. Сафин М.С. Башкирский государственный медицинский институт им. XV-летия ВЛКСМ. *Уфа: БГМУ*. 1978.
5. Биографический словарь профессоров Одесского медицинского института.
6. Вехи трудовой биографии основателей кафедры. *Одесский национальный медицинский университет*. URL: <http://onmu.org.ua/ru/istoriya-kafedry/istoriya-kafedry-2/vehi-trudovoj-biografii-osnovatelej-kafedry/>. [Дата доступа: 15.01.2018].
7. Агаронов А.М. Очерки акушерской патологии и оперативное акушерство.

Пособие для врачей. М.: Медгиз. 1954: 590 с.

8. Агаронов А.М. Оперативное акушерство: краткое руководство для врачей и студентов. *Ереван: Армянское гос. изд-во*. 1963: 152 с.
9. Агаронов А.М. (К 40-летию врачебной научно-педагогической и общественной деятельности). *АГ*. 1960; № 4.
10. Агаронов А.М. (Некролог). *АГ*. 1962; № 6.
11. Мартиросян В.М. Ашот Агаронов. *Ереван: Айастан*. 1987: 33 с.
12. Айриян А.П. Армянские ученые-медики. *Ереван*. 1998: 276 с.

## References:

1. Agaronov A.M. The influence of thymus and adrenal cortex on uterus development [Vliyaniye timusa i kory nadpochechnikov na razvitiye matki]. *Ufa: Bashgosmedinstitut*. 1941: 128 s (in Russian).
2. Melnichenko G.A., Semicheva T.V., Fadeev V.V., Chebotnikova T.V. Use of glucocorticoids during pregnancy [Primeneniye glyukokortikoidov vo vremya beremennosti]. *Vestnik reproductivnogo zdorov'ya*. 2008; 1-2: 7-17 (in Russian). DOI: 10.14341/brh20081-27-17.
3. History of the Department of Obstetrics and Gynecology № 2 [Istoriya kafedry akusherstva i ginekologii № 2]. URL: <http://onmu.org.ua/ru/istoriya-kafedry/istoriya-kafedry-2/istoriya-kafedry-akusherstva-i-ginekologii-2/> (in Russian). [Accessed: 15.01.2018].

4. Safin M.S. Bashkir State Medical Institute named after XV anniversary of Komsomol [Bashkirskij gosudarstvennyj medicinskij institut imeni XV-letiya VLKSM]. *Ufa: BGMU*. 1978 (in Russian).
5. Biographical dictionary of professors of the Odessa Medical Institute [Biograficheskij slovar' professorov Odesskogo medicinskogo instituta] (in Russian).
6. Milestones of the labor biography of the founders of the department [Vekhi trudovoj biografii osnovatelej kafedry]. *Odesskij nacional'nyj medicinskij universitet*. URL: <http://onmu.org.ua/ru/istoriya-kafedry/istoriya-kafedry-2/vehi-trudovoj-biografii-osnovatelej-kafedry/> (in Russian). [Accessed: 15.01.2018].
7. Agaronov A.M. Essays of obstetrical pathology and operative obstetrics. Guideline for doctors [Ocherki akusherskoj

patologii i operativnoe akusherstvo. Posobie dlya vrachej]. *Moskva: Medgiz*. 1954: 590 s (in Russian).

8. Agaronov A.M. Operative obstetrics: a short guideline for doctors and students [Operativnoe akusherstvo: kratkoe rukovodstvo dlya vrachej i studentov]. *Erevan: Armyanskoe gos. izd-vo*. 1963: 152 s (in Russian).
9. Agaronov A.M. [K 40-letiyu vrachebnoj naučno-pedagogicheskoj i obshchestvennoj deyatelnosti]. *AG*. 1960; № 4 (in Russian).
10. Agaronov A.M. [Nekrolog]. *AG*. 1962; № 6 (in Russian).
11. Martirosyan V.M. [Ashot Agaronov]. *Erevan: Ajastan*. 1987: 33 s (in Russian).
12. Ayriyan A.P. Armenian medical scientists [Armyanskie uchenye-mediki]. *Erevan*. 1998: 276 s.

## Сведения об авторе:

Блбулян Армен Кимович – д.м.н., зам. директора по науке, Республиканский институт репродуктивного здоровья, перинатологии, акушерства и гинекологии. Адрес: ул. Маргаряна, 6/2, Ереван, Армения, 0078. E-mail: belbulyan@mail.ru.

## About the author:

Bilbulyan Armen Kimovich – MD, PhD, Deputy Director for Science, Republican Institute of Reproductive Health, Perinatology, Obstetrics and Gynecology. Address: ul. Margaryana, 6/2, Erevan, Armenia, 0078. E-mail: belbulyan@mail.ru.