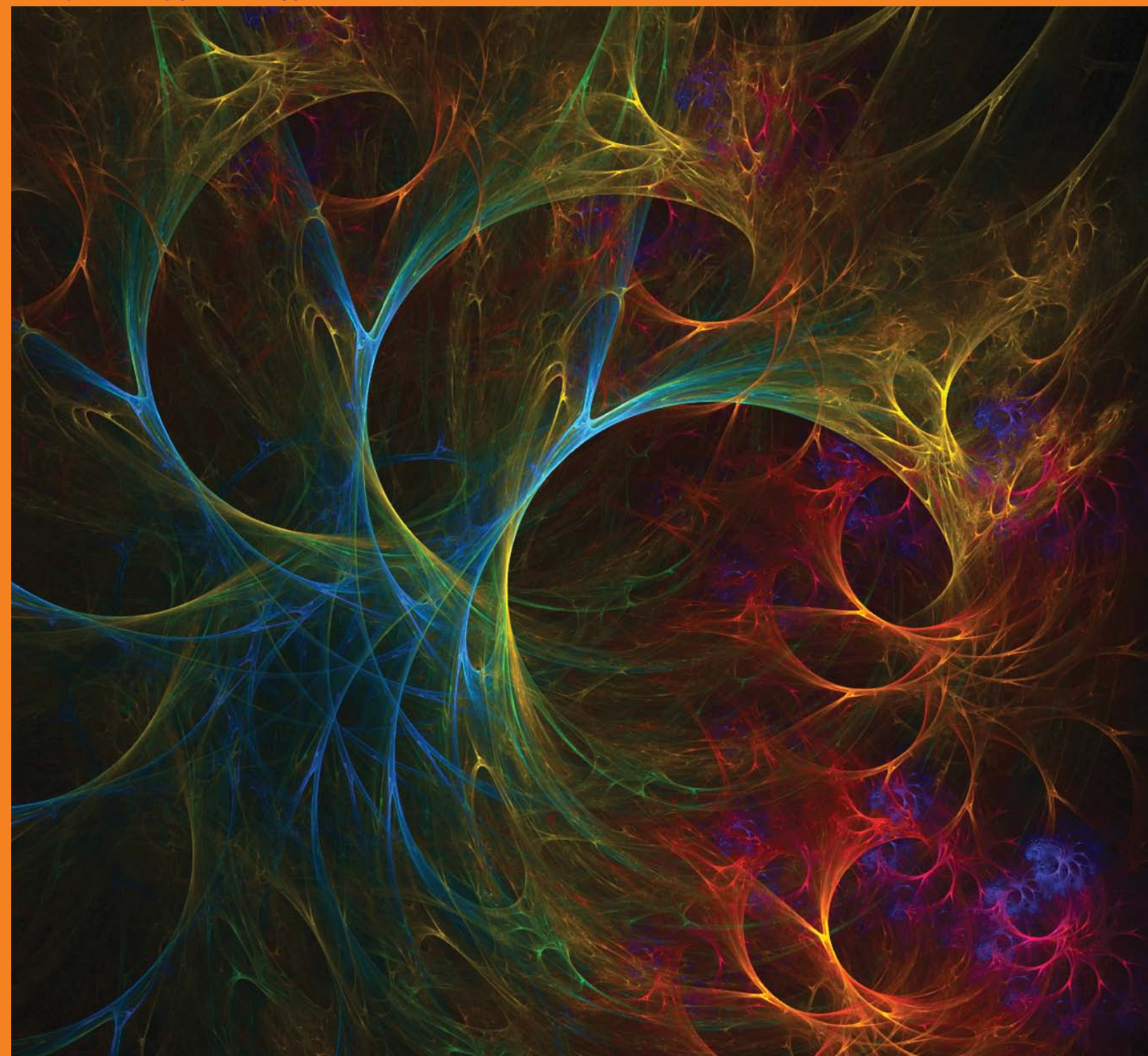


АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2018 • Том 12 • № 1



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2018 Vol. 12 No 1

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

И.В. Дуденхаузен (Германия), профессор

Ю.З. 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. Софоров (Узбекистан), профессор

М. Станоевич (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. Унгуадзе (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. Шаропова (Москва), заслуженный врач РФ,

профессор, д.м.н.

Журнал включен в базу данных Российского индекса научного цитирования (РИНЦ); сведения о журнале публикуются на интернет-сайте Российской универсальной научной электронной библиотеки (РУНЭБ) www.elibrary.ru
Журнал реферируется Всероссийским институтом научной и технической информации Российской академии наук (ВИНИТИ РАН); сведения о журнале ежегодно публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals Directory»
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
Адрес редакции: 125190, Москва, Ленинградский проспект, д. 80, корп. 66
Специализированное рецензируемое издание для специалистов здравоохранения
Тираж 10 000 экз.

Специализированный журнал для врачей «Акушерство, гинекология и репродукция»

Включен в перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий ВАК

2018 • Том 12 • № 1

Содержание:

DOI номера: 10.17749/2313-7347.2018.12.1

Новости 3

Оригинальные статьи

- Вартанян Э.В., Девятова Е.А., Цатурова К.А., Аглымова Д.Р.
Роль системной терапии при бесплодии и неудачах реализации репродуктивной функции 5
- Зубенко В.Б.
К вопросу о влиянии тромбофилии на патологию локализации плаценты 17
- Малышкина А.И., Фетисова И.Н., Жолобов Ю.Н., Назарова А.О., Ратникова С.Ю., Фетисов Н.С., Назаров С.Б.
Полиморфизм генов системы гемостаза у женщин с угрожающими преждевременными родами 23
- Миронов А.В., Торчинов А.М., Умаханова М.М., Галачиев О.В.
Состояние эндотелиальной системы у матери и плода в первом триместре беременности 34
- Третьякова Т.Б., Демченко Н.С.
Ассоциация полиморфных маркеров генов метаболизма фолатов с ранними потерями беременности 42

Научные обзоры

- Джобава Э.М.
Вопросы безопасности применения дротаверина в акушерской практике 54
- Зайнулина М.С., Еремеева Д.Р., Кривонос М.И.
Материнская смертность и «near miss»: работают ли алгоритмы профилактики кровотечений? 62
- Клинышкова Т.В., Яковлева А.А.
Женское бесплодие, ассоциированное с генитальным туберкулезом 74
- Романенкова Ю.С., Кузьмина Т.И., Кызымко М.И.
Влияние комбинированных оральных контрацептивов на женщин с мигренью 86
- Солопова А.Г., Макацария А.Д., Егорова Е.С., Москвичева В.С., Митрюк Д.В.
Гестационная трофобластическая болезнь: вопросы классификации, эпидемиологии и этиопатогенеза 93

Клинический случай

- Хамани Н.М.
Особенности ведения беременности и родов у женщины с гомозиготной мутацией протромбина (Thr165Met) и рецидивирующей тромбозомболией легочной артерии в анамнезе на фоне приема гормональной контрацепции 99

Из истории

- Дуденхаузен Й.В.
«Император» немецких гинекологов и акушеров 105

Репортажи

- II Международная конференция «Гемостаз, тромбоз и репродукция: междисциплинарный подход» – ключевые сессии и решения 108
- Гемостазиологические аспекты материнской смертности: от патогенеза к персонализированной терапии и профилактике 114

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL BOARD:

Chief Editor

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

Deputy Chief Editor

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

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

MEMBERS OF THE EDITORIAL TEAM:

R.A. Abramyan (Armenia), Associated Member
of NAS 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.W. Dudenhausen (Germany), prof.

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

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

D.L. Kapanadze (Georgia), PhD

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

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

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

A. Kuryak (Croatia), prof.

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

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

L.I. Maltseva (Kazan), prof.

A.I. Malyshkina (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

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»

2018 • Vol. 12 • № 1

Contents:

DOI full issue: 10.17749/2313-7347.2018.12.1

News3

Original articles

- Vartanyan E.V., Devyatova E.A., Tsaturova K.A., Aglyamova D.R.
*Role of combined therapy in the treatment of patients with infertility
and reproductive failures* 5
- Zubenko V.B.
Thrombophilia and abnormal location of placenta 17
- Malyshkina A.I., Fetisova I.N., Zholobov Yu.N., Nazarova A.O.,
Ratnikova S.Yu., Fetisov N.S., Nazarov S.B.
*Polymorphism of the haemostasis genes in women with threatened
preterm delivery* 23
- Mironov A.V., Torchinov A.M., Umakhanova M.M., Galachiev O.V.
Endothelial system of mother and fetus during the first trimester of pregnancy 34
- Tretyakova T.B., Demchenko N.S.
*Association between polymorphic genes of folate metabolism
and early pregnancy losses* 42

Review articles

- Dzhobava E.M.
Safety aspects of using drotaverine in obstetric patients 54
- Zainulina M.S., Ereemeeva D.R., Krivonos M.I.
*Maternal mortality and maternal «near miss»: are the current bleeding
prevention algorithms working?* 62
- Klinysheva T.V., Yakovleva A.A.
Female infertility associated with genital tuberculosis 74
- Romanenkova J.S., Kuzminova T.I., Kyzymko M.I.
Effect of combined oral contraceptives on women with migraine 86
- Solopova A.G., Makatsariya A.D., Egorova E.S.,
Moskvichyova V.S., Mityuk D.V.
Gestational trophoblastic disease: classification, epidemiology and pathogenesis 93

Clinical case

- Khamani N.M.
*Management of pregnancy and delivery in a woman with homozygous mutation
of prothrombin (Thr165Met) and recurrent pulmonary embolism on
the background of hormonal contraception* 99

From history

- Dudenhausen J.W.
The «Emperor» of German gynecologists and obstetricians 105

Reportages

- II International Conference «Hemostasis, thrombosis and reproduction:
interdisciplinary approach» – key sessions and decisions* 108
- Hemostasiological aspects of maternal mortality: from pathogenesis
to individual therapy and prevention* 114

Project-manager – E.V. Digevskaya

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

Editors office address:

125190, Leningradsky pr., 80 corp. 66,
Moscow, Russia
www.gynecology.ru

10 000 copies ISSN 2313-7347

Specialized title for experts of public
health services.

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

The certificate on registration
ПН № 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.

В США родился ребенок из эмбриона, замороженного 20 лет назад

Жительница США родила здорового ребенка, который вырос из эмбриона, замороженного 24 года назад. Отмечается, что 26-летняя Тина Гибсон забеременела в марте 2017 года после того, как врачи подсадили ей эмбрион.

Он был заморожен в 1992 году – всего через полтора года после того, как родилась сама Гибсон. Родители назвали родившуюся девочку Эммой. Этот эмбрион назвали самым надолго замороженным материалом. Доктор Джеффри Кинан

отметил, что проведенная успешная операция является примером для всех пар, которые раздумывают над тем, чтобы заморозить свои эмбрионы или уже это сделали.

По материалам CBS News

ВОЗ представила новые рекомендации по ведению родов

В новых рекомендациях Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) указывается, что врачам необходимо давать женщинам больше времени и не торопиться стимулировать родовую деятельность. Как отмечают в международной организации, в последние 20 лет участились случаи необоснованного введения окситоцина или проведения кесарева сечения. Одной из 26 новых рекомендаций стало указание, что принятая за норму скорость раскрытия шейки матки 1 см в час может быть недостижима для некоторых женщин, поэтому не может ис-

пользоваться для определения риска осложнений. Специалисты рекомендуют ориентироваться на основные физиологические показатели женщины и сердцебиение плода при принятии решения о медицинском вмешательстве. Также в ВОЗ уверены, что женщина должна сама выбирать положение во время схваток и родов, самостоятельно принимать решение об обезболивании, а также иметь возможность свободного общения с медицинскими работниками.

По материалам пресс-службы ВОЗ; портала Ремедиум

Выкидыш может повысить вероятность зачатия

Новое исследование, проведенное в Абердинском университете (Шотландия), показало: женщины, у которых случился выкидыш после первого ЭКО, имеют больше шансов зачать ребенка в ходе второй процедуры. Исследование продолжалось на протяжении 10 лет. Специалисты проанализировали данные

112000 женщин, решившихся на ЭКО. Результаты показали, что 62,3% участниц не забеременели с помощью процедуры, 8,3% женщин пережили выкидыш, а 29,5% родили живых детей. Также выяснилось, что 31,7% женщин, у которых после первого ЭКО случился выкидыш, и только 22,8% из тех, кто не смог забере-

менеть в первый раз, забеременели после второй процедуры. Судя по всему, организм женщин, переживших выкидыш, был больше готов к беременности. Ученые надеются, что их выводы помогут парам решиться на следующую процедуру ЭКО после выкидыша.

По материалам MIGnews.com

Неправильный рацион во время беременности грозит проблемами с психикой у ребенка

Многие женщины во время беременности с трудом противостоят искушениям в виде вредных продуктов. И если женщина ест жирную пищу, то у нее могут родиться дети с психическими проблемами. Оказывается, жирная пища негативно сказывается на развивающемся мозге и гормональном фоне. Итогом может стать тревожность и депрессия у ребенка. Причем негативный эффект не обратить вспять, говорят сотрудники Орегонского университета здоровья и науки. Это они поняли, проведя эксперимент с беременными макаками. Животных разделили на две группы. Одну посадили на жирный рацион, а другую – на нормальный рацион. Когда детеныши появились на свет, ученые проследили за их поведением. Оказалось, детеныши, чьи матери сидели на жирной пище, демонстрировали повышенную тревожность. Видимо, у них нарушилось развитие серотониновой системы в мозге. И внедрение детенышам здоровой пищи в рацион не помогало. А сниженный уровень серотонина грозит не только расстройствами настроения, но и проблемами с аппетитом, пищеварением, памятью, сном и либидо.

По материалам Daily Mail

Стресс в молодом возрасте существенно увеличивает риск выкидыша

Ученые из Университетского колледжа Лондона (Великобритания) и Чжэцзянского университета (Китай) провели систематический обзор и мета-анализ данных множества исследований. Специалистов интересовали исследования, в которых сообщалось о выкидышах у женщин, страдавших и не страдавших от психологического стресса. Исследователи обнаружили: выкидыши на 42% чаще случались у женщин с высокими уровнями психологического стресса в прошлом. Эти участницы пережили травматические события, имели проблемы на работе, в отношениях, финансовые и другие трудности. Риск выкидыша повышался задолго до беременности. Специалисты учли факторы, которые могли повлиять на результаты. Ученые объясняют: как известно, стресс сопровождается активной выработкой гормонов стресса. Видимо, эти гормоны влияют на биохимические пути, отвечающие за сохранение беременности.

По материалам Daily Mail

Физические упражнения помогают женщинам проще переносить роды

Испанские ученые обнаружили способ облегчить роды будущим матерям. Они предлагают выполнять простые физические упражнения. Помимо очевидной пользы для здоровья, тренировки сокращают время родов и позволяют не использовать эпидуральную анестезию. Команда специалистов из Технического университета Мадрида провела исследование с участием 508 здоровых женщин. Участниц разделили на две группы. Первая группа, состоявшая из 255 представительниц прекрасного пола, выполняла умеренные аэробные упражнения на протяжении всей беременности. Оставшиеся 253 женщины вошли в контрольную группу. Затем авторы эксперимента проанализировали данные о родах каждой участницы. У женщин, выполнявших физические упражнения, в среднем уходило меньше времени на рождение ребенка, чем у участниц из контрольной группы. Эпидуральная анестезия тренированным представительницам прекрасного пола также требовалась значительно реже. Кроме того, среди детей, родившихся у матерей из контрольной группы, чаще встречалась макросомия – чрезмерно высокий вес новорожденного.

По материалам Meddaily.ru

Специалисты советуют женщинам рожать детей после 30 лет

Представительницы прекрасного пола, которые завели первого ребенка позже, жили дольше тех, кто родил в подростковом возрасте или в возрасте от 20 до 30 лет. Это показало новое исследование, проведенное в Университете Коимбры (Португалия). По данным еще одного исследования, среди женщин, родивших в возрасте 33 лет или позже, определенные генетические маркеры, связанные с долголетием, встречались в три раза чаще, чем среди матерей, родивших в более молодом возрасте. Ученые пока точно не знают, с чем это связано. Возможно, дело в том, что женщины, рожаящие позже, состоятельнее, образованнее и ведут более здоровый образ жизни. Ранее доктор Кристи Уильямс из Университета Огайо (США) порекомендовала женщинам рожать детей ближе к 30 годам. Анализ данных 3348 женщин показал, что представительницы прекрасного пола, родившие в этом возрасте, обычно лучше себя чувствуют в 40 лет. А вот самое слабое здоровье в среднем возрасте у тех, кто родил первенца в 15-24 года.

По материалам Hindustan Times

Беременные, болеющие гриппом, рискуют родить аутиста

Наличие у женщины во время беременности гриппа может в два раза повысить вероятность рождения ребенка с расстройством аутистического спектра. К такому выводу пришли американские и норвежские ученые. Ученые лабораторно проанализировали подтвержденные случаи гриппа у беременных. Они изучили анкеты и образцы крови 338

матерей из Норвегии, позднее родивших детей с расстройством аутистического спектра. В контрольную группу входили 348 женщин, которые во время беременности не болели. «Матерям не следует делать вывод, что наличие инфекции во время беременности означает, что у ребенка будет аутизм. Она может быть просто одним из факторов риска»,

– подчеркнули исследователи. Если же полученный результат верен, то причиной развития у потомства расстройств аутистического спектра может быть реакция иммунной системы матери на заболевание, которая сказывается на головном мозге плода во время фетального периода беременности.

По материалам mSphere

В тяжелом протекании беременности виноваты гены

Ученые Университета Калифорнии нашли два гена, которые связаны с сильной тошнотой и рвотой во время беременности (расстройство, известное как рвота беременных – hyperemesis gravidarum). По-настоящему тяжелое состояние фиксируется примерно у 2% беременных. Итак, оказалось, гены GDF15 и IGFBP7 виноваты в расстройстве. Они задействованы в развитии плаценты и играют ключевую роль в регуляции аппетита. Эксперты сравнивали ДНК беременных, страдавших от hyperemesis gravidarum, с материалом беременных без этого отклонения. Было доказано: вариации в генах GDF15 и IGFBP7 однозначно связаны с hyperemesis gravidarum. Отдельное исследование показало, что уровень белков, кодируемых этими генами, аномально высок у женщин с отклонением. Теперь ученым предстоит выяснить, можно ли повлиять на белки обозначенных генов, при этом не оказав вредного воздействия на женщину и плод. Возможно, снизив уровень белков, удастся победить тошноту и рвоту.

По материалам Meddaily.ru

Поздняя менопауза спасает женщин от инсульта

Каждый дополнительный год репродуктивного периода уменьшал вероятность инсульта и стенокардии у женщин на 3%. Это показало исследование, проведенное в Университете Флориды. Специалисты проанализировали данные 3081 женщины в возрасте 60 лет и старше. Представительницы прекрасного пола сообщили ученым возраст начала менструации и рассказали, когда у них наступила менопауза. Потом участниц разделили на две группы. В первую группу вошли женщины с репродуктивным периодом более 30 лет, а во вторую – участницы, чей репродуктивный период составлял 30 лет или меньше. Также женщин расспросили о сердечно-сосудистых заболеваниях. Ученые обнаружили, что у участниц, которые были способны выносить и родить ребенка в течение 36-40 лет, риск возникновения проблем с сердцем и сосудами оказался ниже всего. Скорее всего, сердце и сосуды женщин защищал гормон эстроген. Согласно данным предыдущих исследований, он помогает кровеносным сосудам сохранить гибкость.

По материалам Journal of Allergy and Clinical Immunology

Роль системной терапии при бесплодии и неудачах реализации репродуктивной функции

Вартанян Э.В.^{1,2}, Девятова Е.А.¹, Цатурова К.А.¹, Аглямова Д.Р.¹

¹ ООО «Клиника вспомогательных репродуктивных технологий "Дети из пробирки"»

Россия, 123182, Москва, ул. Щукинская, 2

² ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов»

Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Резюме

Введение. Воспалительным заболеваниям органов малого таза отводят ведущее место в структуре причин нарушения репродуктивной функции у женщин. Хронический эндометрит (ХЭ) при гистероскопии верифицируют у каждой третьей пациентки с неудачами реализации репродуктивной функции. Поиск эффективной терапевтической стратегии, направленной на улучшение состояния эндометрия для преодоления бесплодия при ХЭ, продолжает оставаться актуальным вопросом репродуктивной медицины. **Цели исследования:** 1) определить клинические маркеры риска бесплодия и неудач реализации репродуктивной функции; 2) охарактеризовать структурно-функциональные изменения эндометрия при бесплодии и неудачах реализации репродуктивной функции; 3) оценить эффективность системного подхода к терапии маточного фактора бесплодия у женщин с неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в анамнезе. **Материалы и методы.** Отобранные в когортное ретроспективное исследование 154 пациентки были разделены на 2 группы: I группа – 87 женщин с трубно-перитонеальным фактором бесплодия, II группа – 67 женщин с аденомиозом. Критерии включения: возраст моложе 45 лет, 2 и более неудачные попытки ЭКО в анамнезе, отсутствие тяжелых сопутствующих экстрагенитальных заболеваний. После полного клинико-лабораторного обследования для восстановления морфофункционального состояния эндометрия всем пациенткам назначали комплекс неспецифических лечебных мероприятий: нестероидные противовоспалительные препараты (по показаниям); улучшение регенерации (физиотерапия); иммуномодуляторы; терапию, направленную на улучшение реологических свойств крови (дезагреганты и антикоагулянты); препарат, обладающий антифиброзирующей активностью (Бовгиалуронидаза азоксимер «Лонгидаза», ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия). **Результаты.** При трубно-перитонеальном факторе бесплодия достоверно чаще ($p < 0,05$) отмечался ХЭ, а при аденомиозе – гиперпластические заболевания эндометрия, внутриматочные синехии, ухудшение перфузии матки. Нарушение экспрессии рецепторов эндометрия к эстрогенам и прогестерону определялось у 56,5% обследованных, причем достоверно чаще ($p < 0,05$) при аденомиозе. Толщина эндометрия по окончании терапии была достоверно больше ($p < 0,05$) у женщин с аденомиозом ($7,6 \pm 1,5$ мм против $11,1 \pm 1,3$ мм). По окончании терапии у 93,1% пациенток произошло восстановление рецепции к половым стероидам; у 96,8% из ранее демонстрировавших ухудшение достигнута нормализация параметров перфузии матки. Клинико-морфологические признаки ХЭ купировались полностью у 50% пациенток. Беременность наступила у 57,1% женщин. **Заключение.** Коррекция морфофункционального состояния эндометрия позволяет повысить частоту наступления беременности у пациенток с маточным фактором бесплодия. Одним из важных моментов мы считаем включение в схему терапии ХЭ препарата конъюгированной гиалуронидазы («Лонгидаза»), обладающего противофиброзирующими и противовоспалительными свойствами. Представленный нами системный подход к терапии ХЭ позволяет в значительной степени решить проблему преодоления неудач реализации репродуктивной функции.

Ключевые слова

Неудачи экстракорпорального оплодотворения, хронический эндометрит, лечение эндометрита, гиалуронидаза конъюгированная.

Статья поступила: 22.01.2018 г.; в доработанном виде: 28.02.2018 г.; принята к печати: 30.03.2018 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

Вартанян Э.В., Девятова Е.А., Цатурова К.А., Аглымова Д.Р. Роль системной терапии при бесплодии и неудачах реализации репродуктивной функции. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018; 12 (1): 5-15. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.1.005-015.

Role of combined therapy in the treatment of patients with infertility and reproductive failures

Vartanyan E.V.^{1,2}, Devyatova E.A.¹, Tsaturova K.A.¹, Aglyamova D.R.¹

¹ Clinic for Assisted Reproductive Technologies «Test-Tube Babies»

2, ul. Shukinskaya, Moscow, 123182, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia 6, ul. Miklukho-Maklaya, Moscow, 117198, Russia

Summary

Introduction. Inflammatory gynecological disease is among the major causes of recurrent implantation failures (RIF). In hysteroscopy, chronic endometritis (CE) is diagnosed in one of three women with reproductive dysfunction. Search for novel therapeutic strategies aimed at improving the endometrium condition to overcome the RIF, remains an important goal of reproductive medicine. **Aims of the study:** 1) identify clinical markers of infertility and RIF; 2) characterize the structural and functional changes in the endometrium of women with infertility and RIF; 3) test the efficacy of the proposed combined therapy in correcting of «uterine factor» of infertility in women with previous in vitro fertilization (IVF) failures. **Materials and methods.** This cohort retrospective study included 154 patients: Group 1 – 87 women with the tubal factor of infertility; Group 2 – 67 women with adenomyosis. The inclusion criteria: age < 45, ≥ 2 previous IVF failures, the absence of severe non-gynecological disease. After detailed clinical and laboratory examination, we initiated a series of measures for endometrial rehabilitation by using: non-steroid anti-inflammatory drugs (if indicated); tissue regeneration (physiotherapy); immune modulators; improvement of blood rheology; fibrinolytic medication (conjugated hyaluronidase «Longidase», Petrovax Pharm, Russia). **Results.** In women with the tubal factor of infertility, CE was diagnosed significantly more often ($p < 0.05$) than in patients with adenomyosis; and in women with adenomyosis, the prevalent (compared to CE) diagnoses were endometrial hyperplasia, intrauterine synechiae and decreased uterine perfusion ($p < 0.05$). In CE, under-expression of estrogen and progesterone receptors of the endometrium was found in 56.5% cases – significantly more often ($p < 0.05$) than in patients with adenomyosis. Upon the completion of the proposed therapy, the endometrium thickness was significantly greater in patients with adenomyosis (7.6 ± 1.5 mm versus 11.1 ± 1.3 mm; $p < 0.05$); in 93.1% of the patients, the sex hormone receptors were restored; in 96.8% of these women, normal uterine perfusion was found. Clinical and morphological signs of CE disappeared in 50% of the treated patients. In this group, the pregnancy rate was 57.1%. **Conclusion.** Morphologic and functional improvements of the endometrium increase the pregnancy rate in women with the «uterine factor» of infertility. We consider the administration of conjugated hyaluronidase «Longidase» a major factor of the proposed combined therapy. The drug is characterized by fibrinolytic and anti-inflammatory activities. This combined therapeutic approach is expected to contribute to the treatment of RIF.

Key words

Recurrent in vitro fertilization failures, chronic endometritis, therapy of endometritis, conjugated hyaluronidase.

Received: 22.01.2018; **in the revised form:** 28.02.2018; **accepted:** 30.03.2018.

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

Vartanyan E.V., Devyatova E.A., Tsaturova K.A., Aglyamova D.R. Role of combined therapy in the treatment of patients with infertility and reproductive failures. *Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]*. 2018; 12 (1): 5-15 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.1.005-015.

Corresponding author

Address: 2, ul. Shukinskaya, Moscow, 123182, Russia.

E-mail: devyatova@baby-ivf.ru (Devyatova E.A.).

Введение

Для успеха имплантации требуется не только генетически полноценный эмбрион, но и функционально полноценный восприимчивый эндометрий, а также синхронизация взаимодействия эмбриона и эндометрия [1, 2]. Нормальное функциональное состояние эндометрия в момент имплантации – не только предиктор ее успеха, но и залог неосложненного гестационного процесса. При наличии патологических регенераторно-пластических изменений в эндометрии реализуется неблагоприятный прогноз фертильности, клиническими проявлениями которого служат бесплодие, неэффективность его лечения методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), невынашивание беременности и тяжелые плацента-опосредованные осложнения гестации (ранняя преэклампсия, антенатальная гибель, задержка роста плода, преждевременные роды).

В течение последних лет лидирующее место в структуре гинекологических заболеваний занимают воспалительные заболевания органов малого таза; при этом последствия от перенесенного или хронического воспалительного процесса бывают достаточно серьезные (спайки, синехии и др.) и зачастую являются частой причиной нарушения репродуктивного здоровья женщин [3]. По данным ряда эпидемиологических исследований, хронический эндометрит (ХЭ) выявляется примерно у 10% женщин репродуктивного возраста, однако у пациенток с нарушениями репродуктивной функции его распространенность варьирует от 15 до 57,8% [4]. Частота ХЭ наиболее высока (до 67,7%) у пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия (ТПФБ) [5]. По данным D.B. McQueen et al., ХЭ верифицируют при гистероскопии у 30,3% женщин с неудачами ЭКО и невынашиванием беременности в анамнезе [6].

Происходящие изменения в течение менструального цикла и гестационного процесса контролируются гипоталамо-гипофизарной системой и являются прямым результатом индуцированного гормонами ремоделирования эндометрия. Действие гормонов на клеточном уровне реализуется через вовлечение пептидных факторов роста, среди которых особая роль отводится цитокинам [7]. Наряду с регуляцией овариальной функции, клетки иммунной системы и продуцируемые ими цитокины выполняют важнейшую роль в подготовке эндометрия к имплантации эмбриона, а впоследствии и к сохранению беременности [8].

В разных источниках описаны различные структурно-функциональные нарушения в эндометрии, которые зачастую приводят к снижению фертильности: несоответствие структуры эндометрия дню менструального цикла [9], расстройства субэндометриального кровотока [10], склеротические и иммунологические изменения [11]. Гиалуриновая кислота, входящая в состав соединительной ткани, является одним из основных компонентов внеклеточного

матрикса эндометрия. Обладая способностью связывать воду, она уменьшает проницаемость соединительной ткани [12]. В анамнезе у пациенток с неудавшимися попытками ЭКО отмечаются системные однотипные нарушения состояния эндометрия при различных нозологических формах бесплодия [13, 14]. Диагностические сложности возникают при верификации ХЭ [15]. «Золотым стандартом» диагностики является патоморфологическое исследование, оптимальный срок получения диагностического материала – средняя пролиферативная фаза [2]. Общепринятыми критериями морфологической диагностики ХЭ являются: воспалительные инфильтраты, состоящие преимущественно из лимфоидных элементов; как правило, расположение инфильтратов чаще очаговое – вокруг желез и кровеносных сосудов, под покровным эпителием, реже – диффузное; очаговые инфильтраты, имеющие вид «лимфоидных фолликулов», которые располагаются не только в базальном, но и во всех отделах функционального слоя; важным специфическим диагностическим критерием является наличие в строме эндометрия плазматических клеток; очаговый фиброз стромы, возникающий при длительном течении хронического воспаления, иногда захватывающий обширные участки; склеротические изменения стенок спиральных артерий эндометрия, появляющиеся при наиболее длительном и упорном течении заболевания и выраженной клинической симптоматике [16]. Для морфологических проявлений хронических воспалительных заболеваний гениталий характерны некие общие признаки, которые возникают в большинстве органов при хроническом воспалении. Однако трактовать их следует с учетом структурных и функциональных особенностей эндометрия. Изменения морфологических свойств эндометрия при ХЭ указывают на иммунные механизмы прогрессирования заболевания.

Хронический воспалительный процесс, протекающий на фоне локального иммунорегуляторного сдвига, сопровождается не только гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, но и нарушением процессов пролиферации и дифференцировки клеток, приводя к гиперплазии соединительнотканых элементов стромы эндометрия. Высокие локальные концентрации провоспалительных цитокинов стимулируют пролиферацию фибробластов, продуцирующих большое количество биологически активных агентов, в том числе гиалуриновую кислоту, входящую в состав внеклеточного матрикса рыхлой соединительной ткани, и фактор роста фибробластов. Гиалуронидазы – это группа ферментов, ответственных за гидролиз гиалуриновой кислоты до глюкозамина глюкуроновой кислоты, в результате которого уменьшается ее вязкость и увеличивается проницаемость экстрацеллюлярного матрикса. В условиях хронического воспаления вначале происходит активация гиалуронидаз, а затем неизбежно наступает их исто-

щение. Локальное накопление гиалуроновой кислоты в экстрацеллюлярном матриксе в итоге ведет к ухудшению проницаемости, склерозированию и фиброзированию [17].

Затяжная, хроническая и часто бессимптомная персистенция инфекционных агентов в эндометрии, как правило, приводит к выраженным изменениям в структуре ткани, препятствуя нормальной имплантации. Воспалительные структурные изменения вызывают нарушение пролиферации и нормальной циклической трансформации ткани эндометрия. Течение ХЭ ассоциировано с развитием вторичных склеротических изменений, заключающихся в повреждении экстрацеллюлярного матрикса, нарушении сосудистой архитектоники и развитии хронической локальной ишемии [17]. Эти патофизиологические особенности прогрессирования ХЭ приобретают особое значение для прогнозирования эффективности ЭКО. Многие исследователи считают, что отсутствие беременности после трех программ ЭКО при условии переноса качественных эмбрионов в полость матки требует более детального анализа, расширения поиска предполагаемых причин неудач имплантации и применения комплексного подхода к восстановлению состояния эндометрия у данного контингента [8, 15, 18].

При наличии микробного/вирусного фактора проводят элиминацию возбудителей с помощью этиотропного лечения. В ряде случаев по результатам микробиологического исследования выделяют представителей условно-патогенной микрофлоры, при этом установить ведущий микробный агент бывает затруднительно, и тогда целесообразность антибактериальной терапии представляется дискуссионной. Также известно, что рутинная лекарственная терапия ХЭ недостаточно результативна, о чем свидетельствует высокая частота его верификации у женщин с нарушением репродуктивной функции, многократно применявших медикаментозное лечение. А.Н. Рыбалка и др. также считают целесообразным после устранения микробного/вирусного фактора переходить к восстановлению морфофункциональных характеристик эндометрия с помощью различных лечебных мероприятий [15]. В комплексной терапии ХЭ широко применяют различные медикаментозные и немедикаментозные методы, в том числе и физиотерапию (низкоэнергетический гелий-неоновый лазер) для активации обменных процессов, стимуляции клеточного метаболизма, улучшения локальной гемореологии и поддержания адекватной перфузии эндометрия.

Исследования М. Mongiat et al. показали, что гиалуроновые кислоты (ГК) экстрацеллюлярного матрикса играют важную роль в ангиогенезе, в основном влияя на эндотелиальные клетки [19]. Биофизические свойства ГК определяются молекулярной массой, которая, в свою очередь, строго регулируется процессами биосинтеза и биodeградации. Так, в зависимости от своей молекулярной массы ГК оказывают регулятор-

ное действие на провоспалительные, иммуносупрессорные реакции ангиогенеза посредством влияния на пролиферацию эндотелиальных клеток через их рецепторный аппарат. Понимание роли ГК в стимуляции ангиогенеза при репарации тканей и различных заболеваниях (диабет, эндометриоз и др.) дает возможность использовать эту точку приложения для терапевтического влияния на патологический процесс.

Использование противовоспалительной терапии у пациенток с ХЭ позволяет нормализовать концентрацию противовоспалительных цитокинов и эффективнее нивелировать клинические проявления воспаления. Деполимеризация экстрацеллюлярного матрикса ферментами типа гиалуронидазы – один из возможных эффективных способов воздействия на состояние соединительной ткани для предупреждения ее гиперплазии при ХЭ [17]. Терапевтическое действие гиалуронидаз основано на способности к гидролизу гиалуроновой кислоты. Именно это их свойство и используют в акушерстве и гинекологии для комплексной терапии заболеваний, патогенез которых реализуется посредством воспалительных реакций (эндометриоз, спаечный процесс, воспалительные заболевания органов репродуктивной системы) [12, 13]. Один из патогенетических механизмов действия гиалуронидаз заключается в снижении продукции провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1, фактор некроза опухолей- α и др.), что приводит к торможению продуктивного воспаления. Этим и обусловлен терапевтический потенциал лекарственных препаратов, имеющих в своем составе гиалуронидазы.

Не вызывает сомнений, что поиск актуальных терапевтических подходов для улучшения состояния эндометрия и преодоления бесплодия у женщин с ХЭ продолжает оставаться важным вопросом репродуктивной медицины.

Цели исследования: 1) определить клинические маркеры риска бесплодия и неудач реализации репродуктивной функции; 2) охарактеризовать структурно-функциональные изменения эндометрия при бесплодии и неудачах реализации репродуктивной функции; 3) оценить эффективность системного подхода к терапии маточного фактора бесплодия у женщин с неудачными попытками ЭКО в анамнезе.

Материалы и методы

Исследование проведено в ООО «Клиника вспомогательных репродуктивных технологий "Дети из пробирки"» (директор клиники – д.м.н. Э.В. Вартанян) на клинической базе кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института ФГАОУ ВО «РУДН» (зав. кафедрой – член-корр. РАН, проф. В.Е. Радзинский) в период с 01.01.2005 по 31.12.2015.

Отобранные в когортное ретроспективное исследование 154 пациентки были разделены на 2 группы:

I группа – 87 женщин с ТПФБ, II группа – 67 женщин с аденомиозом. Критерии включения: возраст моложе 45 лет, 2 и более неудачные попытки ЭКО в анамнезе, отсутствие тяжелых сопутствующих экстрагенитальных заболеваний. Критерии исключения: возраст 45 лет и старше, отсутствие неудач ЭКО в анамнезе, тяжелые сопутствующие заболевания. После рутинного общего клинического обследования и получения информированного согласия проведены специализированные методы исследования. Ультразвуковое исследование (УЗИ) выполняли всем женщинам по стандартной методике [20, 21] с применением датчиков (5 МГц) на аппаратах Aloka SSD-1400, Aloka ProSound SSD-3500 SX (Япония). Эндоскопическое исследование (гистероскопия) проводили всем бесплодным женщинам с использованием оборудования фирмы Storz Halogen 150 201123 20 (Германия). Спектральную доплерометрию сосудов матки выполняли всем женщинам по общепринятой методике с помощью аппарата MyLab 70 XVision (Италия) на 19-22 день менструального цикла до начала лечения и по окончании терапии. Определение гормонов в сыворотке крови осуществляли микроиммунофлуоресцентным методом на 5-7 и 21-22 дни менструального цикла. Световую (обзорную) микроскопию биоптатов эндометрия проводили на 8-10 и 21 день менструального цикла. Иммуногистохимический анализ эндометрия выполняли в ступенчатых парафиновых срезах пероксидазно-антипероксидазным методом с демаркировкой антигенов в СВЧ-печи. Для визуализации реакций применяли универсальный пероксидазный набор LSAB+kit (Dako, США). Негативные контрольные реакции проводили с мышиной и кроличьей сывороткой (нормальный мышиный и кроличий иммуноглобулин). Ядра докрашивали гематоксилином Майера. Использовали мышиные моноклональные антитела к эстрогеновым рецепторам (клон 1D5, «Dako», PPG5/10 «Diagnostic BioSystems», США) и прогестероновым рецепторам (клон 1A6, «Dako», США).

В нашей работе мы применяли алгоритм комплексного лечения ХЭ, исходя из того, что в патогенезе неудачных попыток ЭКО лежат односторонние системные нарушения. В связи с особенностями патогенеза нарушений все пациентки до начала терапии были перераспределены на когорты с учетом преобладания определенных патогенетических факторов, препятствовавших зачатию: 104 пациентки из 154 (67,5%) – женщины с воспалительными процессами репродуктивных органов; 52 из 154 (33,8%) – пациентки с нарушением перфузии матки; 52 из 154 (33,8%) – женщины с гиперпластическими заболеваниями эндометрия; 35 из 154 (22,7%) – пациентки с внутриматочными синехиями; 106 из 154 (68,8%) – пациентки с нарушениями рецепции к эстрогенам и прогестерону. Однако с учетом общих патологических аспектов (микробный фактор) у пациенток с воспалительными заболеваниями репродуктивных

органов и нарушением микроциркуляции первый этап терапии ХЭ был общим и заключался в элиминации возбудителей (антибактериальная и/или противовирусная терапия) с последующей профилактикой/лечением вагинального дисбиоза. Для пациенток с гиперпластическими заболеваниями эндометрия и внутриматочными синехиями обязательным мероприятием было проведение гистероскопии и раздельное диагностическое выскабливание (РДВ) на первичном этапе, а при доказанном участии микробного фактора далее проводили элиминацию возбудителей с последующей профилактикой/лечением вагинального дисбиоза. Женщинам с нарушением рецепции эндометрия к эстрогенам и прогестерону проводили коррекцию гормональных и иммунных нарушений: иммуноглобулинотерапию – курс внутривенного введения 25 мл человеческого иммуноглобулина (Россия) на 17, 19 и 21 дни менструального цикла и на 5 и 7 дни стимулированного цикла; плазмоферез; индукторы эндогенного интерферона и растительные адаптогены. Для восстановления морфофункционального состояния эндометрия всем пациенткам назначали комплекс неспецифических лечебных мероприятий: нестероидные противовоспалительные препараты по показаниям (при наличии болевого синдрома); лечение, направленное на улучшение регенерации (физиотерапия – низкоинтенсивное лазерное излучение и иммуномодулятор Бовгиалуронидаза азоксимер «Лонгидаза», ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия) и реологических свойств крови (деагреганты и антикоагулянты). Для физиолечения применяли низкоинтенсивное лазерное излучение («Кристалл 01-2А» с красным и инфракрасным каналами излучения, через день по 10 минут). Бовгиалуронидазу азоксимер «Лонгидаза» назначали по 3000 ME per rectum один раз в 3 дня (№ 10, курсом 30 дней), а при необходимости повторяли данный курс в следующем менструальном цикле.

Для индукции суперовуляции в лечебных целях использовали стандартные протоколы. У 80,5% женщин применяли протокол с использованием диферелина (0,1 мг) и пурегона (100-300 ME) или меногона (75 ME). Препарат, содержащий фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), назначали с 3-5 дня менструального цикла. Продолжительность введения препарата ФСГ составляла от 9 до 12 дней и зависела от размеров доминантного фолликула (по данным фолликулометрии). Остальным пациенткам (19,5%) стимуляцию суперовуляции проводили по протоколу с десенсиитизацией гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы с 21 дня предыдущего цикла в течение 18 дней и непосредственным переходом к контролируемой индукции суперовуляции препаратом ФСГ. В качестве триггера овуляции назначали рекомбинантный человеческий хорионический гонадотропин – хориогонадотропин альфа 250 мкг (6500 ME) (Овирель, Merk Serono, S.p.A., Италия) подкожно однократно. Для поддержки

лютеиновой фазы цикла использовали препараты прогестерона (200–600 мг/сутки, интравагинально).

ЭКО ооцитов осуществляли методом интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ИКСИ). Перенос эмбрионов (ПЭ) проводили под УЗ контролем, отбирая только эмбрионы хорошего качества. У всех пациенток определяли уровень хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ) в периферической крови через 14 дней после ПЭ. При уровне β -ХГЧ более 50 МЕ/л тест на наличие беременности считали положительным. Через 3 недели при УЗИ устанавливали число и локализацию имплантировавшихся эмбрионов.

Математическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов описательной статистики на персональном компьютере с помощью программы Microsoft Excel 2007 (Microsoft, США). Доверительный интервал указан как $M \pm 2\sigma$, где M – среднее арифметическое, σ – стандартное отклонение. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В структуре причин бесплодия у обследованных женщин при вторичном бесплодии преобладали ТПФБ и маточный фактор, тогда как при первичном – эндокринный и иммунологический факторы. Подробный анализ соматического, гинекологического и акушерского анамнеза позволил выделить маркеры прогнозирования неудач реализации репродуктивной функции (табл. 1).

У женщин с ТПФБ превалировали операции на маточных трубах в анамнезе: тубэктомия выполнена

27 из 87 (31,0%) пациенткам; при лапароскопии наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) обнаружен у 23 из 87 (26,4%) пациенток; роды в анамнезе имели 22 из 87 (25,3%) пациентки; внематочную беременность – 31 из 87 (35,6%). Среди выявленных инфектов преобладали *Candida albicans* и *Chlamydia trachomatis*.

В группе женщин с аденомиозом оперативные вмешательства на органах брюшной полости в анамнезе имели 45 из 67 (67,2%); до первых попыток ЭКО у 16 из 67 (23,9%) человек диагностирован НГЭ; миома матки (субсерозное/интерстициальное расположение узлов) обнаружена у 14 из 67 (20,9%) пациенток. Невынашивание беременности в анамнезе отмечали 10,7% женщин в этой группе.

Структурно-функциональные изменения эндометрия у обследованных женщин представлены в таблице 2.

Структура заболеваний матки в группах имела достоверные различия ($p < 0,05$): при ТПФБ и аденомиозе чаще отмечался ХЭ, а при аденомиозе – гиперпластические заболевания эндометрия, внутриматочные синехии, ухудшение перфузии матки. Нарушение экспрессии рецепторов эндометрия к эстрогенам и прогестерону в целом определялось у 87 из 154 (56,5%) обследованных женщин, причем достоверно чаще при аденомиозе ($p < 0,05$).

Комплексной противовоспалительной терапии сопутствовали позитивные изменения состояния эндометрия у всех женщин, получавших лечение. Так, толщина эндометрия по окончании терапии приблизилась к нормальным параметрам в обеих

Таблица 1. Клинико-анамнестические характеристики обследованных женщин.

Table 1. Current and past clinical data of the examined women.

Параметр / Parameter	I группа / Group I (n = 87)	II группа / Group II (n = 67)
Возраст, лет / Age, years, ($M \pm 2\sigma$)	36,1 \pm 3,4	35,6 \pm 3,2
Возраст менархе старше 14 лет / First periods at the age >14 years old, n (%)	49 (56,3)	12 (17,9)
Возраст полового дебюта моложе 16 лет / First sexual contact at the age <16 years old, n (%)	24 (27,6)	19 (28,4)
Один половой партнер / Single sexual partner, n (%)	68 (78,2)	25 (37,3)
Медицинский аборт в анамнезе / History of medical abortion, n (%)	67 (77,0)	10 (14,9)
Первичное бесплодие / Primary infertility, n (%)	48 (55,2)	29 (43,3)
Вторичное бесплодие / Secondary infertility, n (%)	39 (44,8)	38 (56,7)
Длительность бесплодия 5 лет и более / Infertility duration of 5 years and more, n (%)	43 (49,4)	51 (76,1)
Три и более неудачи ЭКО в анамнезе / History of three and more IVF failures in anamnesis, n (%)	61 (70,1)	47 (70,1)
Операции по восстановлению проходимости маточных труб в анамнезе / Surgical restoration of fallopian tubepatency, n (%)	39 (44,8)	39 (58,2)

Таблица 2. Морфофункциональные характеристики эндометрия у обследованных женщин до начала терапии.**Table 2.** Morphological and functional characteristics of the endometrium in the examined women before treatment.

Параметр / Parameter n (%)	I группа / Group I (n = 87)	II группа / Group II (n = 67)
Толщина эндометрия во II фазу цикла 7 мм и менее / Thickness of the endometrium in the II phase of the cycle is 7 mm or less	50 (57,5)	45 (67,2)
Снижение экспрессии рецепторов к эстрогенам / Decreased expression of estrogen receptors	23 (26,4)	24 (35,8)
Снижение экспрессии рецепторов к прогестерону / Decreased expression of progesterone receptors	40 (46,0)	40 (59,7)
Инфекции, передающиеся половым путем / Sexually transmitted infections	32 (36,8)	15 (22,4)
Внутриматочные синехии / Intrauterine synechiae	19 (25,3)	23 (34,3)
Гиперпластические процессы эндометрия / Endometrial hyperplasia	15 (17,2)	20 (29,9)
Нарушения гемодинамики матки / Disorders of uterus hemodynamics	30 (34,5)	65 (97,0)
Верифицирован хронический эндометрит / Chronic endometritis confirmed	19 (21,8)	12 (17,9)

Таблица 3. Толщина эндометрия у обследованных женщин после проведенного лечения.**Table 3.** Thickness of the endometrium in the examined women after the treatment.

Параметр / Parameter (M ± 2σ)	I группа / Group I (n = 87)	II группа / Group II (n = 67)
Толщина эндометрия, мм / Thickness of the endometrium, mm	7,6 ± 1,5	11,1 ± 1,3*

Примечание: * $p < 0,05$ – различия статистически значимы по сравнению с I группой.

Note: * $p < 0.05$ – the differences are statistically significant in comparison with Group I.

группах (табл. 3), однако была достоверно больше у женщин с аденомиозом ($p < 0,05$).

Результаты пайпель-биопсии показали, что экспрессия рецепторов эндометрия к стероидным гормонам претерпела положительную динамику: экспрессия к прогестерону и эстрогенам у женщин с ХЭ и полипами эндометрия достигла средних значений, а у пациенток с гиперплазией эндометрия и аденомиозом – значений, близких к нормальным. В целом, у 81 из 87 (93,1%) пациенток с нарушением рецепции к эстрогенам и прогестерону наблюдали восстановление рецепции к половым стероидам по окончании терапии. При контрольном доплерометрическом исследовании у 92 из 95 (96,8%) пациенток, из ранее демонстрировавших ухудшение перфузии матки, после проведенного лечения установлено, что комплексная противовоспалительная и физиотерапия с применением иммуномодуляторов привела к нормализации параметров маточного кровотока. Женщины с рецидивировавшими ранее гиперпластическими процессами эндометрия и внутриматочными синехиями прошли комплексное лечение (хирургическое, противовоспалительное, иммуномодулирующее, физиотерапевтическое, гормональное), что привело к устранению рецидивов данных

заболеваний. ПЦР-типирование содержимого цервикального канала после проведенного комплексного лечения подтвердило восстановление нормобиоценоза у 104 из 154 (67,5%) обследованных. В результате проведенных лечебных мероприятий клиничко-морфологические признаки ХЭ купировались полностью у 77 из 154 (50%), а сохранились частично – у 17 из 154 (10,8%) женщин.

Беременность наступила у 88 из 154 (57,1%) пациенток. Программы ЭКО или ЭКО/ИКСИ завершились наступлением беременности у 76 из 154 (49,4%) женщин (табл. 4).

Следует отметить, что самостоятельная беременность наступала у больных с эндометриозом достоверно чаще ($p < 0,05$). После рассечения внутриматочных синехий беременность наступила лишь у 5% пациенток.

Обсуждение

Многочисленные исследования убедительно доказали, что отягощенный акушерско-гинекологический анамнез и наличие гинекологических заболеваний – это факторы, прямо влияющие на состояние репродуктивной функции [22, 23], а при бесплодии – и на

Таблица 4. Частота наступления беременности у обследованных женщин после проведенной терапии.**Table 4.** Frequency of the pregnancy onset in the examined women after the therapy.

Группа / Group	Количество беременностей после ЭКО / Number of pregnancies after IVF n (%)	Количество самостоятельных беременностей / Number of physiological pregnancies n (%)
I группа / Group I (n = 87)	47 (54,0)	0
II группа / Group II (n = 67)	29 (43,3)	12 (17,9)*

Примечание: * $p < 0,05$ – различия статистически значимы по сравнению с I группой.

Note: * $p < 0.05$ – the differences are statistically significant in comparison with Group 1.

благополучный исход ЭКО [24]. Так, эндометриоз уже сам по себе является фактором, снижающим репродуктивный потенциал женщины [25–27].

Наше исследование показало, что все больные имели сходные нарушения иммунной системы и гормональной регуляции метаболических процессов, даже невзирая на ведущий фактор бесплодия, определенный у пациенток выделенных групп. Это своего рода «лицо» длительного и безуспешного лечения бесплодия, включающее в себя помимо специфических характеристик, присущих каждой форме бесплодия, ряд общих неспецифических изменений, которые порой выходят на первый план. Представленные данные убедительно свидетельствуют о том, что несмотря на различные формы бесплодия, определяемые у пациенток по доминирующим факторам бесплодия, четко прослеживается общность системных нарушений репродуктивного здоровья: длительность бесплодия свыше 5 лет; оперативные вмешательства на органах малого таза, порой неоднократные; большое число внутриматочных операций; наличие НГЭ и аденомиоза у значительной части пациенток; высокий инфекционный индекс. Кроме того, длительное безуспешное лечение бесплодия само по себе – негативный фактор, усугубляющий имеющиеся нарушения. Анализ клинико-анамнестических данных показал, что вышеперечисленные факторы риска способствуют срыву адаптационно-гомеостатических резервов организма, хронизации воспаления, усилению анатомо-функциональных дефектов репродуктивной системы, что вкуче снижает репродуктивный потенциал. Таким образом, вне зависимости от формы бесплодия нами выявлены системные нарушения основных звеньев репродуктивной системы, обуславливающие неудачи ЭКО: аденомиоз и НГЭ, внутриматочные синехии, ухудшение перфузии матки, нарушение экспрессии рецепторов эндометрия к эстрогенам и прогестерону и морфофункциональные изменения эндометрия, характерные для ХЭ.

Гистероскопия с РДВ слизистой полости матки в анамнезе встречалась у 9 из 87 (10,3%) пациенток с ТПФБ и у 11 из 67 (16,4%) женщин с эндометриозом. В последнее время диагностическая ценность гистероскопии как стандартного метода оценки состояния эндометрия [28], особенно в отношении эндоскопиче-

ских вариантов ХЭ, подвергается сомнению [29], с чем можно в целом согласиться.

Экспрессию рецепторов эндометрия к эстрогенам и прогестерону можно отнести к «эндометриальным факторам» имплантации [30]. Женское бесплодие часто ассоциировано с дисрегуляцией последовательности событий, влияющих на рецептивность эндометрия [2, 31, 32]. Нарушение продукции и времени поступления молекулярных сигналов может быть инициировано самим неполноценным эндометрием и приводить к отсутствию реакции на действие стероидов. Результатом дисрегуляции становятся молекулярные дефекты эндометриальной рецептивности, что приводит к нарушению процесса имплантации или невынашиванию беременности.

На основании данных клинических, лабораторных и инструментальных исследований нами выявлены типовые структурно-функциональные изменения эндометрия, снижающие частоту наступления и вынашивания беременности у пациенток с различными формами женского бесплодия. Разработанный нами подход к оценке маточного фактора у женщин с неудачами реализации репродуктивной функции позволяет исходно формировать группу высокого риска. Степень готовности эндометрия к имплантации позволяет объективизировать группы пациенток с учетом результатов морфологического и иммуногистохимического исследования биоптатов, соскобов, аспиратов эндометрия, разработать рекомендации и новые стандарты подготовки к ЭКО.

Известно, что баланс цитокинов во многом определяет чувствительность лимфоцитов и нейтрофилов к апоптозу [33]. В то же время появление супрессорной активности на ранних стадиях беременности характерно для децидуальных клеток эндометрия [16]. Доказано, что продукция цитокинов находится под влиянием прогестерона, и таким образом регулируются иммунологические аспекты имплантации.

Некоторые авторы отмечают, что лекарственные средства, содержащие гиалуронидазу, увеличивают биодоступность других применяемых препаратов (антибактериальных, гормональных и др.), положительно влияя на клиническую эффективность проводимой терапии в целом [12].

Для коррекции структурно-функциональных нарушений эндометрия у женщин с различными формами бесплодия высокую эффективность показал комплекс разработанных нами мероприятий с широким использованием физиотерапевтических методов, включающий активную иммунокоррекцию, коррекцию биоценоза влагалища, улучшение микроциркуляции и активизацию метаболических процессов, восстановление двухфазного менструального цикла. Примененный нами метод подготовки к программе ЭКО, включающий комплексную патогенетически обоснованную терапию, достаточно эффективен для достижения беременности при наличии маточного фактора бесплодия, особенно у пациенток с неудачами реализации репродуктивной функции. Разработанный нами алгоритм оценки состояния репродуктивной системы и применение нового комплексного подхода к терапии маточного фактора бесплодия у женщин с неудачными попытками ЭКО в анамнезе позволили добиться реализации фертильности у 54% женщин с ТПФБ и у 61,2% пациенток с аденомиозом.

Заключение

Клиническими факторами риска бесплодия и неудач реализации репродуктивной функции являются: воспалительные заболевания репродуктивной сферы, длительность бесплодия более 5 лет, нарушения менструального цикла, аборт и выкидыши в анамнезе, оперативные вмешательства на органах брюшной полости и малого таза, наличие инфекций, передаваемых половым путем.

У пациенток с различными формами женского бесплодия имеются общие изменения – структурно-функциональные изменения эндометрия и нарушение экспрессии рецепторов эндометрия к эстрогенам и прогестерону. Эти патологические изменения эндометрия представлены несоответствием структуры эндометрия дню менструального цикла, склеротическими и иммунологическими изменениями, а также нарушением перфузии на субэндометриальном и эндометриальном уровнях.

Предлагаемый нами системный подход к преодолению неудачных попыток ЭКО у пациенток с маточным фактором бесплодия способствует оптимизации диагностических и лечебных мероприятий в целом и в значительной степени решению проблемы преодоления повторных неудач вспомогательных репродуктивных технологий. При наличии в анамнезе двух и более неудачных попыток ЭКО рекомендуется провести комплексную оценку состояния репродуктивной системы. Далее целесообразно проводить подготовку эндометрия в соответствии с представленным выше алгоритмом, применяя по показаниям различные методы коррекции:

- элиминация микробных/вирусных агентов;
- профилактика/лечение вагинального дисбиоза;
- гистероскопия и РДВ;
- коррекция гормональных нарушений;
- коррекция иммунных нарушений;
- противовоспалительное лечение;
- улучшение регенерации;
- улучшение перфузии.

Одним из ключевых моментов эффективной комплексной терапии мы считаем применение Бовгиа-луронидазы азоксимера – препарата конъюгированной гиалуронидазы «Лонгидаза». Комплексное действие препарата «Лонгидаза» обеспечивается за счет противофиброзной активности фермента гиалуронидазы и противовоспалительными и микроциркуляторными свойствами биологически активного носителя. Препарат показывает широкие возможности для эффективной коррекции локальных воспалительных и сосудистых нарушений при регенераторно-пластической недостаточности эндометрия, а также повышение эндометриальной рецептивности у пациенток с неудачами реализации репродуктивной функции.

Таким образом, своевременная коррекция морфо-функционального состояния эндометрия и нормализация гормонально-иммунологического статуса позволяют значительно повысить шансы на наступление беременности у пациенток с маточным фактором бесплодия, преодолев предыдущие неудачи ЭКО.

Литература:

1. Dondorp W., de Wert G. Innovative reproductive technologies: risks and responsibilities. *Hum Reprod.* 2011; 26 (7): 1604-8.
2. Williams Cynecology [Eds. B.L. Hoffman, J.O. Schorge, K.D. Bradshaw et al.]. 3rd ed. McGraw-Hill Education. 2016: 1270 p.
3. Polyzos N.P., Valachis A., Patavoukas A. et al. Publication bias in reproductive medicine: from the European Society of Human Reproduction and Embryology annual meeting to publication. *Hum Reprod.* 2011; 26 (6): 1371-6.
4. Park H.J., Kim Y. Sh., Yoon T.K. et al. Chronic endometritis and infertility. *Clin Exp Reprod Med.* 2016; 43 (4): 185-92.
5. Сухих Г.Т., Шуршалина А.В. Хронический эндометрит. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010: 64 с.
6. McQueen D.B., Peretto C.O., Hazard F.K. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2015; 104 (4): 927-31.
7. Pelzer E.S. Microbial colonization of follicular fluid: alterations in cytokine expression and adverse assisted reproduction technologies outcomes. *Hum Reprod.* 2011; 26 (7): 1799-812.
8. Jones R.L., Hannan N.J., Kaituu T.J., Zhang J., Salamonsen L.A. Identification of chemokines important for leukocyte recruitment to the human endometrium at the times of embryo implantation and menstruation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 6155-67.
9. Серебrenникова К.Г., Бессмертная В.С., Самойлов М.В., Шульчина И.В., Хмелевская В.Ф. Современные подходы в оценке состояния эндометрия при подготовке к экстракорпоральному оплодотворению и переносу эмбрионов (ЭКО и ПЭ). II Региональный научный форум «Мать и дитя»: тезисы докладов. Сочи. 2008: 209.
10. Келлэт Е.П., Шуршалина А.В., Корнеева Е.И. Роль эндометрия в неудачах реализации репродуктивной функции (обзор литературы). *Проблемы репродукции.* 2010; 2: 31-5.
11. Линде В.А., Татарова Н.А., Гришанина О.И. Иммунологические аспекты эндометриозов (обзор литературы). *Проблемы репродукции.* 2008; 4: 74-7.
12. Балан В.Е., Журавель А.С. Возможности применения препаратов, содержащих гиалуроновую кислоту, в гинекологии. *Эффективная фармакотерапия.* 2014; 23: 50-5.

13. Вартанян Э.В. Преодоление повторных неудач ВРТ: Автореф. дис. докт. мед наук. М. 2012: 34 с.
14. Гульмухаммедова Д.Ч., Тотчиев Г.Ф., Токтар Л.Р. и др. Патогенез, диагностика и лечение хронического эндометрита. *Вестник РУДН. Серия Медицина*. 2011; 5: 261-7.
15. Рыбалка А.Н., Сулима А.Н., Яковчук Е.К., Дига М.А. Хронический эндометрит: пути решения проблемы (обзор литературы). LIV-LV международная научно-практическая конференция «Современная медицина: актуальные вопросы». Новосибирск: СибАК. 2016: 14-23.
16. Ранние сроки беременности [Под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова]. М.: Status Praesens. 2009: 480 с.
17. Унанян А.Л., Коссович Ю.М. Хронический эндометрит: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение. Роль антифиброзирующей терапии. *Лечащий врач*. 2012; 11: 35-40.
18. Кулаков В.И. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2006: 616 с.
19. Mongiat M., Andreuzzi E., Tarticchio G. Extracellular Matrix, a Hard Player in Angiogenesis. *Int J Mol Sci*. 2016; 17 (1822). DOI: 10.3390/ijms17111822. URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5133823/pdf/ijms-17-01822.pdf. [Accessed: 22.12.2017].
20. Leone F.P.G., Timmerman D., Bourne T. et al. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of the endometrium and intrauterine lesions: a consensus opinion from the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010; 35: 103-12. DOI: 10.1002/uog.7487.
21. Van den Bosch T., Dueholm M., Leone F.P.G. et al. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015. DOI: 10.1002/uog.14806. URL: www.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.14806/full. [Accessed: 22.12.2017].
22. Радзинский В.Е., Димитрова В.И., Майскова И.Ю. Неразвивающаяся беременность. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009: 196 с.
23. Сидельникова В.М. Инфекция как фактор риска невынашивания беременности. *Гинекология*. 2008; 10 (5): 28-30.
24. Johnston-MacAnanny E.B., Hartnett J., Engmann L.L. et al. Chronic endometritis is a frequent finding in women with current implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2010; 93 (2): 437-41.
25. Амирова А.А., Назаренко Т.А., Мишиева Н.Г. Факторы, влияющие на исходы ЭКО (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2010; 1: 34-7.
26. Богуславская Д.В., Lebovic D.I. Эндометриоз и бесплодие (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2011; 2: 69-74.
27. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации. М. 2013: 86 с.
28. Fertility-sparing surgery in malignant and benign conditions. The ESHRE Special Interest Group Reproductive Surgery. Munich, Germany. 2014: 150 p.
29. Петров Ю.А. Гистероскопическая характеристика эндометрия женщин с ранними репродуктивными потерями. *Вестник РУДН. Серия Медицина*. 2011; 5: 243-7.
30. Aboubakr M.E., Aboul-Enein G.I. Endometrial receptivity. *Middle East Fertility Society J*. 2004; 9 (1): 10-24.
31. Сметник А.А. Эстрогеновые рецепторы и их функции (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2011; 3: 11-5.
32. Recurrent Pregnancy Loss. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE Early Pregnancy Guideline Development Group. 2017: 154 p.
33. Лысенко О.В., Занько С.Н. Цитокины и sFas-лиганд при гиперпластических процессах и полипах эндометрия. *Проблемы репродукции*. 2010; 5: 46-8.

References:

1. Dondorp W., de Wert G. Innovative reproductive technologies: risks and responsibilities. *Hum Reprod*. 2011; 26 (7): 1604-8.
2. Williams Cynecology [Eds. B.L. Hoffman, J.O. Schorge, K.D. Bradshaw et al.]. 3rd ed. McGraw-Hill Education. 2016: 1270 p.
3. Polyzos N.P., Valachis A., Patavoukas A. et al. Publication bias in reproductive medicine: from the European Society of Human Reproduction and Embryology annual meeting to publication. *Hum Reprod*. 2011; 26 (6): 1371-6.
4. Park H.J., Kim Y. Sh., Yoon T.K. et al. Chronic endometritis and infertility. *Clin Exp Reprod Med*. 2016; 43 (4): 185-92.
5. Sukhikh G.T., Shurshalina A.V. Chronic endometritis [Hronicheskij endometrit]. Moskva: GEOTAR-Media. 2010: 64 s (in Russian).
6. McQueen D.B., Perfetto C.O., Hazard F.K. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2015; 104 (4): 927-31.
7. Pelzer E.S. Microbial colonization of follicular fluid: alterations in cytokine expression and adverse assisted reproduction technologies outcomes. *Hum Reprod*. 2011; 26 (7): 1799-812.
8. Jones R.L., Hannan N.J., Kaituu T.J., Zhang J., Salamsen L.A. Identification of chemokines important for leukocyte recruitment to the human endometrium at the times of embryo implantation and menstruation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 6155-67.
9. Serebrennikova K.G., Bessmertnaya V.S., Samoilov M.V., Shulchina I.V., Khmelevskaya V.F. Modern approaches to assessing the state of the endometrium in preparation for extracorporeal fertilization and embryo transfer (IVF and PE) [Sovremennye podhody v ocenke sostoyaniya endometriya pri podgotovke k ekstrakorporal'nomu oplodotvoreniju i perenosu embrionov (EKO i PE)]. II Regional'nyj nauchnyj forum «Mat' i ditya»: tezis dokladov. Sochi. 2008: 209 (in Russian).
10. Kellat E.P., Shurshalina A.V., Korneeva E.I. The role of endometrium in the failure of realization of the reproductive function (literature review) [Rol' endometriya v neudachah realizacii reproduktivnoj funkcii (obzor literatury)]. *Problemy reprodukcii*. 2010; 2: 31-5 (in Russian).
11. Linde V.A., Tatarova N.A., Grishanina O.I. Immunological aspects of endometriosis (literature review) [Immunologicheskie aspekty endometrioza (obzor literatury)]. *Problemy reprodukcii*. 2008; 4: 74-7 (in Russian).
12. Balan V.E., Zhuravel A.S. The possibilities of using drugs containing hyaluronic acid in gynecology [Vozmozhnosti primeneniya preparatov, soderzhashchih gialuronovuyu kislotu, v ginekologii]. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2014; 23: 50-5 (in Russian).
13. Vartanyan E.V. Overcoming repeated failures ART [Preodolenie povtornyh neudach VRT]. Avtoref. dis. dokt. med nauk. Moskva. 2012: 34 s (in Russian).
14. Gulmukhammedova D.Ch., Totchiev G.F., Toktar L.R. et al. Pathogenesis, diagnosis and treatment of chronic endometritis [Patogenez, diagnostika i lechenie hronicheskogo endometrita]. *Vestnik RUDN. Seriya Medicina*. 2011; 5: 261-7 (in Russian).
15. Rybalka A.N., Sulima A.N., Yakovchuk E.K., Dizha M.A. Chronic endometritis: ways to solve the problem (review of the literature) [Hronicheskij endometrit: puti resheniya problemy (obzor literatury)]. LIV-LV mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferenciya «Sovremennaya medicina: aktual'nye voprosy». Novosibirsk: SibAK. 2016: 14-23 (in Russian).
16. Early pregnancy [Rannie сроки beremennosti (Pod red. V.E. Radzinskogo, A.A. Orazmuradova)]. Moskva: Status Praesens. 2009: 480 s (in Russian).
17. Unanyan A.L., Kossovich Yu.M. Chronic endometritis: etiopathogenesis, diagnosis, clinic and treatment. The role of antifibrotic therapy [Hronicheskij endometrit: etiopatogenez, diagnostika, klinika i lechenie. Rol' antifibroziruyushchej terapii]. *Lechashchij vrach*. 2012; 11: 35-40 (in Russian).
18. Kulakov V.I. Infertile marriage. Modern approaches to diagnosis and treatment [Besplodnyj brak. Sovremennye podhody k diagnostike i lecheniyu]. Moskva: GEOTAR-Media. 2006: 616 s (in Russian).
19. Mongiat M., Andreuzzi E., Tarticchio G. Extracellular Matrix, a Hard Player in Angiogenesis. *Int J Mol Sci*. 2016; 17 (1822). DOI: 10.3390/ijms17111822. URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5133823/pdf/ijms-17-01822.pdf. [Accessed: 22.12.2017].
20. Leone F.P.G., Timmerman D., Bourne T. et al. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of the endometrium and intrauterine lesions: a consensus opinion from the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010; 35: 103-12. DOI: 10.1002/uog.7487.
21. Van den Bosch T., Dueholm M., Leone F.P.G. et al. Terms, definitions and measurements to

- describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015. DOI: 10.1002/uog.14806. URL: www.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.14806/full. [Accessed: 22.12.2017].
22. Radzinsky V.Ye., Dimitrova V.I., Mayskova I.Yu. Non-developing pregnancy [Nerazvivayushchayaya beremennost']. *Moskva: GEOTAR-Media.* 2009: 196 s (in Russian).
 23. Sidelnikova V.M. Infection as a risk factor for miscarriage [Infekciya kak faktor riska nevnashivaniya beremennosti]. *Ginekologiya.* 2008; 10 (5): 28-30 (in Russian).
 24. Johnston-MacAnanny E.B., Hartnett J., Engmann L.L. et al. Chronic endometritis is a frequent finding in women with current implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2010; 93 (2): 437-41.
 25. Amirova A.A., Nazarenko T.A., Mishieva N.G. Factors affecting the outcomes of IVF (literature review) [Faktory, vliyayushchie na iskhody EKO (obzor literatury)]. *Problemy reprodukcii.* 2010; 1: 34-7 (in Russian).
 26. Boguslavskaya D.V., Lebovic D.I. Endometriosis and infertility (review of literature) [Endometriozi i besplodie (obzor literatury)]. *Problemy reprodukcii.* 2011; 2: 69-74 (in Russian).
 27. Endometriosis: diagnosis, treatment and rehabilitation. Clinical recommendations [Endometriozi: diagnostika, lechenie i reabilitatsiya. Klinicheskie rekomendatsii]. *Moskva.* 2013: 86 s (in Russian).
 28. Fertility-sparing surgery in malignant and benign conditions. The ESHRE Special Interest Group Reproductive Surgery. *Munich, Germany.* 2014: 150 p.
 29. Petrov Yu.A. Hysteroscopic characteristics of endometrium in women with early reproductive losses [Gisteroskovicheskaya harakteristika endometriya zhenshchin s rannimi reproduktivnymi poteryami]. *Vestnik RUDN. Seriya Medicina.* 2011; 5: 243-7 (in Russian).
 30. Aboubakr M.E., Aboul-Enein G.I. Endometrial receptivity. *Middle East Fertility Society J.* 2004; 9 (1): 10-24.
 31. Smetnik A.A. Estrogen receptors and their functions (literature review) [Estrogenovye receptory i ih funktsii (obzor literatury)]. *Problemy reprodukcii.* 2011; 3: 11-5 (in Russian).
 32. Recurrent Pregnancy Loss. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. *ESHRE Early Pregnancy Guideline Development Group.* 2017: 154 p.
 33. Lysenko O.V., Zanko S.N. Cytokines and sFas-ligand in hyperplastic processes and polyps of the endometrium) [Citokiny i sFas-ligand pri giperplasticheskikh processah i polipah endometriya]. *Problemy reprodukcii.* 2010; 5: 46-8 (in Russian).

Сведения об авторах:

Вартанян Эмма Врамовна – д.м.н., директор ООО «Клиника ВРТ "Дети из пробирки"», акушер-гинеколог, репродуктолог; профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института ФГАОУ ВО «РУДН»; президент СРО «Ассоциация клиник ВРТ». Тел.: +7(495)9818580. E-mail: emma-vartanyan@mail.ru.

Девяткова Екатерина Александровна – к.м.н., врач ультразвуковой диагностики, акушер-гинеколог, ООО «Клиника ВРТ "Дети из пробирки"». Тел.: +7(903)6645417. E-mail: devyatova@baby-ivf.ru.

Цатурова Кристина Ашотовна – к.м.н., акушер-гинеколог, репродуктолог, главный врач ООО «Клиника ВРТ "Дети из пробирки"». Тел.: +7(495)9818580. E-mail: tsaturova@baby-ivf.ru.

Аглымова Динара Раисовна – акушер-гинеколог, репродуктолог, ООО «Клиника ВРТ "Дети из пробирки"». Тел.: +7(495)9818580. E-mail: dinara.agl@gmail.com.

About the authors:

Vartanyan Emma Vramovna – MD, Director of Clinic for ARTs «Test-Tube Babies», obstetrician-gynecologist, expert in reproduction medicine; Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Faculty of Continuing Medical Education, Medical Institute of PFUR; President of SRS «Association of ART clinics». Tel.: +7(495)9818580. E-mail: emma-vartanyan@mail.ru.

Devyatova Ekaterina Alexandrovna – PhD, ultrasound radiologist, obstetrician-gynecologist, Clinic for ARTs «Test-Tube Babies». Tel.: +7(903)6645417. E-mail: devyatova@baby-ivf.ru.

Tsaturova Kristina Ashotovna – PhD, obstetrician-gynecologist, expert in reproduction medicine, chief physician, Clinic for ARTs «Test-Tube Babies». Tel.: +7(495)9818580. E-mail: tsaturova@baby-ivf.ru.

Aglyamova Dinara Raisovna – obstetrician-gynecologist, expert in reproduction medicine, Clinic for ARTs «Test-Tube Babies». Tel.: +7(495)9818580. E-mail: dinara.agl@gmail.com.

К вопросу о влиянии тромбофилии на патологию локализации плаценты

Зубенко В.Б.

ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический перинатальный центр № 1»
Россия, 355029, Ставрополь, ул. Семашко, 3/1

Резюме

Цель исследования: установление патогенетической связи между патологическим расположением плаценты и наличием генетических и приобретенных форм тромбофилии. **Материалы и методы.** Обследовано 132 пациентки с отягощенным акушерским анамнезом: 1 группа – 42 пациентки с предлежанием плаценты в анамнезе; 2 группа – 60 беременных с выявленным предлежанием плаценты во время настоящей беременности; 3 группа – 30 беременных с предлежанием плаценты в анамнезе и во время настоящей беременности. Контрольную группу составили 120 женщин без отягощенного акушерского анамнеза и с нормальным расположением плаценты во время настоящей беременности. Всем пациенткам проводили определение уровня антифосфолипидных антител методом иммуноферментного анализа, исследование генетических форм тромбофилии путем проведения полимеразной цепной реакции с использованием трех пар олигонуклеотидных праймеров: мутации C677T в гене 5,10-метилентетрафолатредуктазы, мутации протромбина в гене G20210A, мутации в гене фактора V Leiden, полиморфизма 675 4G/5G в гене ингибитора активатора плазминогена 1 типа, полиморфизма 455G/A в гене фибриногена. **Результаты.** Спектр тромбофилии у пациенток с предлежанием плаценты во время настоящей беременности и аномалией локализации плаценты в анамнезе не отличался в значительной степени; однако в группе пациенток, у которых аномальное расположение плаценты было и в анамнезе и во время настоящей беременности, отмечалось большее распространение как генетических, так и приобретенных форм тромбофилии. В контрольной группе отмечено существенно более редкое распространение как генетических, так и приобретенных форм тромбофилии. **Заключение.** На основании полученных данных можно высказать предположение о наличии связи между тромбофилией и аномалиями локализации плаценты. Обследование на наличие генетических форм тромбофилии и оценка параметров гемостаза должны быть обязательными компонентами обследования женщин с аномалиями расположения плаценты в анамнезе и во время текущей беременности.

Ключевые слова

Аномалии локализации плаценты, тромбофилия, нарушения гемостаза, профилактика осложнений беременности, низкомолекулярный гепарин, ведение беременности.

Статья поступила: 17.10.2017 г.; в доработанном виде: 20.02.2018 г.; принята к печати: 23.03.2018 г.

Конфликт интересов

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

Для цитирования

Зубенко В.Б. К вопросу о влиянии тромбофилии на патологию локализации плаценты. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018; 12 (1): 17-22. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.1.017-022.

Thrombophilia and abnormal location of placenta

Zubenko V.B.

Stavropol Regional Clinical Perinatal Center № 1

3/1, ul. Semashko, Stavropol, 355029, Russia

Summary

*The aim of the study was to search for a connection between the abnormal location of placenta and the presence of genetic and acquired forms of thrombophilia. **Materials and methods.** A total of 132 women with the aggravated obstetrical history were examined: Group 1 – 42 patients with the history of placenta previa; Group 2 – 60 pregnant women diagnosed with placenta previa in the current pregnancy; Group 3 – 30 pregnant women with the history of placenta previa and the same abnormality in the current pregnancy. The control group included 120 women with no abnormalities in their obstetric history and with normal location of placenta during the current pregnancy. All patients were assessed for the antiphospholipid antibodies using an enzyme immunoassay. The presence of genetic forms of thrombophilia was tested (with polymerase chain reaction and three pairs of oligonucleotide primers) for the following mutations: the C677T mutation in the 5,10-methylenetetrafolate reductase gene, the prothrombin mutation in the G20210A gene, mutations in the Leiden factor V gene, polymorphism 675 4G/5G in the gene of the inhibitor of plasminogen activator type 1, polymorphism 455G/A in the fibrinogen gene. **Results.** The thrombophilia spectrum in patients with placenta previa during the current pregnancy and those with abnormal placenta location in the past did not significantly differ from each other. However, in patients with both abnormal placental locations in the past and the present pregnancy, there was a greater occurrence of both genetic and acquired forms of thrombophilia. In the control group, much fewer cases of either genetic or acquired thrombophilia were found. **Conclusion.** The obtained results suggest a connection between thrombophilia and the abnormal location of placenta. Women with the abnormal placenta location either in the past or during the current pregnancy should be routinely tested for the genetic markers of thrombophilia and for hemostasis abnormalities.*

Key words

Abnormal placental location, thrombophilia, hemostasis disorders, prevention of pregnancy complications, low molecular weight heparin, pregnancy management.

Received: 17.10.2017; **in the revised form:** 20.02.2018; **accepted:** 23.03.2018.

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

Zubenko V.B. Thrombophilia and abnormal location of placenta. Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]. 2018; 12 (1): 17-22 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.1.017-022.

Corresponding author

Address: 3/1, ul. Semashko, Stavropol, 355029, Russia.

E-mail: zubenko_md@mail.ru (Zubenko V.B.).

Введение

Адекватная имплантация играет ключевую роль в благоприятном течении беременности: инвазия трофобласта, определяющая изменение спиральных артерий и процесс формирования плаценты, результатом чего является установление должного кровоснабжения в системе «мать-плацента-плод». Сопутствующая

этому процессу физиологическая адаптация системы свертывания крови во время беременности может приобретать патологический характер и обуславливать осложнения беременности; при этом важно установить, какие именно патогенетические механизмы будут определяющими для активации процесса тромбообразования и свертывания крови.

В структуре перинатальной и материнской заболеваемости патология расположения плаценты играет одну из важных ролей, являясь зачастую также и причиной гибели матери и плода, что делает эту патологию одной из самых актуальных проблем современного акушерства. По данным различных авторов, патология расположения плаценты встречается в 0,2-1% всех беременностей [1, 2]. Наиболее частой формой является частичное предлежание плаценты, более редкой формой – полное предлежание (25-40%). Однако другие исследования показывают иную статистику: полное предлежание выявляется чаще – в 60% случаев [3]. Успехи акушерства и перинатологии позволяют сохранять большее количество беременностей, которые еще 10 лет назад прерывались на ранних сроках. Но с другой стороны, это способствует росту различных патологических состояний, в том числе и аномалий расположения плаценты.

Тромбофилия – это патологическое состояние, для которого характерна активация свертывающей системы крови и повышенная склонность к тромбоэмболическим осложнениям; она может быть генетически обусловленной или приобретенной. У женщин генетическая тромбофилия встречается в 10-12% случаев [4]. Тромбофилия приводит к развитию нарушения маточно-плацентарно-плодового кровотока и проявляется тромбозами сосудов плаценты и матки, как следствие – инфарктами плаценты, хронической плацентарной недостаточностью. В конечном итоге такие патологические изменения могут повлиять на локализацию плаценты – ее предлежание или низкое расположение, что является одной из важных причин, оказывающих влияние на повышение материнской и перинатальной смертности.

Нарушение процессов свертывания крови проявляется как тромбоэмболическими осложнениями, так и кровотечениями с коагулопатическим механизмом развития, одной из причин которых может быть аномалия расположения плаценты [5, 6]. При наличии генетической или приобретенной тромбофилии уже с ранних сроков беременности в плаценте можно обнаружить морфологические изменения по типу повреждения эндотелия сосудов и синцитиотрофобласта, разобщение цито- и синцитиотрофобласта, наличие фибриновых сгустков, препятствующих формированию ворсин синцитиотрофобласта, что ведет к неполной гестационной перестройке спиральных артерий вследствие недостаточности первой волны трофобластической инвазии [2]. В большинстве случаев предлежание плаценты – следствие аномальной имплантации эмбриона, нарушения васкуляризации децидуальной оболочки и, как результат сосудистой патологии в области прикрепления плаценты, недостаточности кровоснабжения в области плацентации [3].

Трофобласт обладает способностью регулировать активность свертывающей системы крови, однако и воздействие организма матери, в частности ее системы гемостаза, в конечном итоге определяют

степень дифференцировки трофобласта и его адекватное развитие. Итогом взаимодействия трофобласта и его регуляторных компонентов, которые экспрессируются на поверхности клеток, с одной стороны, и материнских системных факторов свертывания с другой, и является степень активности коагуляции в зоне контакта трофобласта и материнской крови [3].

Обычно полное предлежание ветвистого хориона диагностируется в 10% случаев при первом пренатальном скрининге в сроки гестации 11-13 недель; к доношенному сроку беременности диагноз подтверждается только в 0,5% случаев [7, 8], что позволяет предположить наличие факторов, способствующих миграции хориона и препятствующих формированию предлежания плаценты.

Цель исследования: установление патогенетической связи между патологическим расположением плаценты и наличием генетических и приобретенных форм тромбофилии.

Материалы и методы

Обследовано 132 пациентки с отягощенным акушерским анамнезом: 1 группа – 42 пациентки с предлежанием плаценты в анамнезе; 2 группа – 60 беременных с выявленным предлежанием плаценты во время настоящей беременности; 3 группа – 30 беременных с предлежанием плаценты в анамнезе и во время настоящей беременности. Контрольную группу составили 120 женщин без отягощенного акушерского анамнеза и с нормальным расположением плаценты во время настоящей беременности.

Всем пациенткам проводили определение уровня антифосфолипидных антител (АФА) методом иммуноферментного анализа, исследование генетических форм тромбофилии путем проведения полимеразной цепной реакции с использованием трех пар олигонуклеотидных праймеров: мутации С677Т в гене 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), мутации протромбина в гене G20210A, мутации в гене фактора V Leiden, полиморфизма 675 4G/5G в гене ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1), полиморфизма 455G/A в гене фибриногена.

Полученные результаты обрабатывались методом вариационной статистики и корреляционного анализа на персональном компьютере с использованием программы Statistica 7 (StatSoft Inc., США). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Спектр тромбофилии у пациенток с предлежанием плаценты во время настоящей беременности и аномалией локализации плаценты в анамнезе не отличался в значительной степени; однако в группе пациенток, у которых аномальное расположение плаценты было как в анамнезе, так и во время настоящей беременности, отмечали большее распространение как генетиче-

ских, так и приобретенных форм тромбофилии. В контрольной группе установлено существенно более редкое распространение как генетических, так и приобретенных форм тромбофилии. Генетическая тромбофилия встречалась у пациенток с аномалиями расположения плаценты в 72,1-73,8%, в случае повторного предлежания плаценты – в 81,3%, в контрольной группе – только в 24,2%. Мультигенные формы тромбофилии были обнаружены у пациенток с аномалиями расположения плаценты в 37,7-38,1%, в случае повторного предлежания плаценты – в 43,8%, в контрольной группе – в 13,3%. Сочетанная тромбофилия выявлена в 19-21,3%, 28,1% и 6,7%, соответственно (табл. 1).

Наиболее часто аномалии расположения плаценты сочетались с наличием полиморфизма гена PAI-1, мутации MTHFR и мутации протромбина, а также в сочетании с циркуляцией АФА.

На основании полученных данных можно высказать предположение о наличии связи между тромбофилией и аномалиями локализации плаценты.

Результатами сложного многофакторного процесса взаимодействия эндотелия и системы гемостаза являются имплантация, инвазия трофобласта и процесс плацентации. Эти процессы могут нару-

шаться на любом из этапов при наличии склонности к повышенному тромбообразованию, обусловленного генетической или приобретенной формами тромбофилии [9].

Физиологически протекающая беременность сопровождается значительными изменениями в системе свертывания крови, в том числе и в области маточно-плацентарного кровотока. Целью этой физиологической адаптации являются 2 основные функции: обеспечение адекватного кровоснабжения плаценты в условиях быстрого увеличения маточно-плацентарного кровотока и кровотока плода и подготовки к отделению плаценты во время родов с тем, чтобы осуществлялся эффективный контроль кровотока.

Адаптация системы гемостаза в течение физиологической беременности протекает по типу умеренной локальной активации коагуляции в сосудистом русле матки, что происходит за счет повышения синтеза фибриногена и других прокоагулянтных факторов с одновременным снижением уровня и активности естественных ингибиторов свертывания крови. Локальное угнетение фибринолитической активности в области матки оказывает влияние и на состояние системы гемостаза в периферическом кровотоке. Определяю-

Таблица 1. Спектр генетических форм тромбофилии у пациенток с аномальным расположением плаценты.

Table 1. Spectrum of genetic forms of thrombophilia in patients with abnormal placental location.

Форма тромбофилии / Form of thrombophilia		Группа 1 / Group 1 (n = 42)	Группа 2 / Group 2 (n = 61)	Группа 3 / Group 3 (n = 32)	Контрольная группа / Control group (n = 120)
Мутация MTHFR / MTHFR mutation	Гомозиготная / Homozygous, n (%)	3 (7,1)	4 (6,6)	3 (9,4)	2 (1,7)
	Гетерозиготная / Heterozygous, n (%)	5 (11,9)	8 (13,1)	6 (18,8)	7 (5,8)
Мутация протромбина / Prothrombin mutation	Гомозиготная / Homozygous, n (%)	2 (4,8)	3 (4,9)	1 (3,1)	1 (0,8)
	Гетерозиготная / Heterozygous, n (%)	6 (14,3)	9 (14,8)	7 (21,9)	5 (4,2)
Мутация фактора V Leiden / Mutation factor V Leiden	Гомозиготная / Homozygous, n (%)	1 (2,4)	2 (3,3)	2 (6,3)	0
	Гетерозиготная / Heterozygous, n (%)	6 (14,3)	8 (13,1)	5 (15,6)	6 (5,0)
Полиморфизм гена PAI-1 / Polymorphism of PAI-1 gene	Гомозиготная / Homozygous, n (%)	2 (4,8)	3 (4,9)	2 (6,3)	2 (1,7)
	Гетерозиготная / Heterozygous, n (%)	7 (16,7)	8 (13,1)	6 (18,8)	10 (8,3)
Полиморфизм гена фибриногена / Polymorphism of fibrinogen gene	Гомозиготная / Homozygous, n (%)	1 (2,4)	2 (3,3)	1 (3,1)	1 (0,8)
	Гетерозиготная / Heterozygous, n (%)	6 (14,3)	7 (11,5)	5 (15,6)	8 (6,7)
Циркуляция АФА / Circulation of APLA, n (%)		12 (28,6)	19 (31,1)	12 (37,5)	14 (11,7)
Генетическая тромбофилия (всего) / Genetic thrombophilia (total), n (%)		31 (73,8)	44 (72,1)	26 (81,3)	29 (24,2)
Мультигенная форма тромбофилии / Multigenic form of thrombophilia, n (%)		16 (38,1)	23 (37,7)	14 (43,8)	16 (13,3)
Сочетанная с циркуляцией АФА тромбофилия / Thrombophilia combined with APLA circulation, n (%)		8 (19)	13 (21,3)	9 (28,1)	8 (6,7)

щими факторами, влияющими на процесс регуляции фибринолиза, являются активность активатора плазминогена и уровень синтеза и секреции ингибиторов активации плазминогена, а также баланс взаимодействия вышеуказанных факторов [10].

В основе формирования патологического расположения плаценты лежит тромбофилия, обуславливающая дефекты имплантации плодного яйца, которые возникают при дефиците генетических факторов свертывания: мутаций, ведущих к снижению активности протеинов С и S, дефицита антитромбина III, а также мутация фактора V Leiden, полиморфизм гена протромбина и гена PAI-1 [11].

Кроме того, в физиологическом процессе имплантации эмбриона участвует прогестерон, в результате действия которого происходит повышение уровней PAI-1 и тканевого фактора с одновременным снижением уровней вазоконстриктора эндотелина 1 типа и плазминогена урокиназного и тканевого типов в эндометрии. Однако в случае полиморфизма гена PAI-1, а также мутации протромбина вышеуказанные процессы могут нарушаться, что в конечном итоге и ведет к нарушению процесса плацентации [12, 13].

Также циркуляция значительного количества АФА может в еще большей степени нарушать процесс фибринолиза и фибринообразования, что в целом нарушает инвазию трофобласта и подразумевает нарушение его миграционной способности, определяя тем самым нарушение плацентации (полное, неполное предлежание плаценты) [14].

Заключение

Нарушение функции факторов, лежащих в основе формирования тромбофилии, определяет патогенез и особенности клинического течения акушерской патологии. Дефекты имплантации эмбриона, возникающие на фоне циркуляции АФА и/или генетических форм тромбофилии, в особенности полиморфизма гена протромбина, гена PAI-1 и гипергомоцистеинемии (в результате мутации в гене MTHFR), в конечном итоге являются причиной предлежания плаценты.

Обязательным компонентом обследования беременных с акушерской патологией и женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом должно быть обследование на наличие приобретенной или врожденной тромбофилии и оценка состояния свертывающей системы крови.

В рамках нашего исследования у подавляющего большинства всех обследованных пациенток с предлежанием плаценты (72-81%) выявлены генетические формы тромбофилии, что определяет необходимость проведения прегравидарного скрининга на наличие генетической тромбофилии у пациенток, входящих в группу риска аномалий локализации плаценты.

Учитывая высокую частоту тромбофилии, мы считаем целесообразным включить в программу прегравидарной подготовки назначение препаратов низкомолекулярного гепарина с последующей пролонгацией их применения во время беременности у пациенток, входящих в группу риска по аномалиям расположения плаценты.

Литература:

- Медянникова И.В. Особенности течения беременности и родов при аномалиях плацентации. *Вестник Кузбасского научного центра*. 2007; 4: 86-7.
- Coulam C.B., Jeyendran R.S., Fishel L.A., Roussev R. Multiple thrombophilic gene mutations are risk factors for implantation failure. *Reprod Biomed Online*. 2006; 12 (3): 3227.
- Медянникова И.В. Акушерские и перинатальные аспекты аномальной плацентации: Автореф. дис. канд. мед. наук. Пермь. 2007: 23 с.
- Бицадзе В.О. Патогенез, принципы диагностики и профилактики осложнений беременности, обусловленных тромбофилией: Автореф. дис. докт. мед. наук. М. 2004: 46 с.
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. М.: Трида-Х. 2003: 904 с.
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической клинике: молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбоэмболических осложнений: руководство для врачей. М.: МИА. 2007: 1064 с.
- Qublan H., Amarín Z., Dabbas M. et al. Low-molecular-weight heparin in the treatment of recurrent IVF-ET failure and thrombophilia: a prospective randomized placebo-controlled trial. *Hum Fertil (Camb)*. 2008; 11: 246-53.
- Achache H., Revel A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. *Hum Reprod Update*. 2006; 12 (6): 731-46.
- Azem F., Many A., Ben Ami I. et al. Increased rates of thrombophilia in women with repeated IVF failures. *Hum Reprod*. 2004; 19: 368-70.
- Berker B., Taskin S., Kahraman K., Taskin E.A., Atabekoglu C., Sonmezer M. The role of low-molecular-weight heparin in recurrent implantation failure: a prospective, quasi-randomized, controlled study. *Fertil Steril*. 2011; 95 (8): 2499-502.
- Assou S., Boumela I., Haouzi D. et al. Dynamic changes in gene expression during human early embryo development: from fundamental aspects to clinical applications. *Hum Reprod Update*. 2011; 17 (2): 272-90.
- Баймурадова С.М. Патогенез, принципы диагностики, профилактики и терапии синдрома потери плода, обусловленного приобретенными и генетическими дефектами гемостаза: Автореф. дис. докт. мед. наук. М. 2007: 46 с.
- Redline R.W. Thrombophilia and placental pathology. *Clin Obstet Gynecol*. 2006; 49 (4): 885-94.
- Gogia N., Machin G.A. Maternal thrombophilias are associated with specific placental lesions. *Pediatr Dev Pathol*. 2008; 11 (6): 424-9.
- Medyannikova I.V. Features of the course of pregnancy and childbirth for abnormalities of placentation [Osobennosti techeniya beremennosti i rodov pri anomaliiyah placentacii]. *Vestnik Kuzbasskogo nauchnogo centra*. 2007; 4: 86-7 (in Russian).
- Coulam C.B., Jeyendran R.S., Fishel L.A., Roussev R. Multiple thrombophilic gene mutations are risk factors for implantation failure. *Reprod Biomed Online*. 2006; 12 (3): 3227.
- Медянникова И.В. Obstetrical and perinatal aspects of abnormal placentation [Akusherskie aspekty abnormal'noy placentatsii]. *Vestnik Kuzbasskogo nauchnogo centra*. 2007; 4: 86-7 (in Russian).

References:

- Medyannikova I.V. Features of the course of pregnancy and childbirth for abnormalities of placentation [Osobennosti techeniya beremennosti i rodov pri anomaliiyah placentacii]. *Vestnik Kuzbasskogo nauchnogo centra*. 2007; 4: 86-7 (in Russian).
- Coulam C.B., Jeyendran R.S., Fishel L.A., Roussev R. Multiple thrombophilic gene mutations are risk factors for implantation failure. *Reprod Biomed Online*. 2006; 12 (3): 3227.
- Медянникова И.В. Obstetrical and perinatal aspects of abnormal placentation [Akusherskie aspekty abnormal'noy placentatsii]. *Vestnik Kuzbasskogo nauchnogo centra*. 2007; 4: 86-7 (in Russian).

- i perinatal'nye aspekty anomal'noj placentacii]. Avtoref. dis. kand. med. nauk. Perm'. 2007: 23 s (in Russian).
4. Bitsadze V.O. Pathogenesis, principles of diagnosis and prevention of complications of pregnancy, caused by thrombophilia [Patogenez, principy diagnostiki i profilaktiki oslozhnenij beremennosti, obuslovlennyh trombofiliej]. Avtoref. dis. dokt. med. nauk. Moskva. 2004: 46 s (in Russian).
 5. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O. Thrombophilia and antithrombotic therapy in obstetric practice [Trombofilii i protivotromboticheskaya terapiya v akusherskoj praktike]. Moskva: Triada-X. 2003: 904 s (in Russian).
 6. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Akinshina S.V. Thrombosis and thromboembolism in the obstetric-gynecological clinic: molecular genetic mechanisms and strategy for the prevention of thromboembolic complications: a guideline for physicians [Trombozy i tromboembolii v akushersko-ginekologicheskoy klinike: molekulyarno-geneticheskie mekhanizmy i strategiya profilaktiki tromboembolicheskikh oslozhnenij: rukovodstvo dlya vrachej]. Moskva: MIA. 2007: 1064 s (in Russian).
 7. Qublan H., Amarin Z., Dabbas M. et al. Low-molecular-weight heparin in the treatment of recurrent IVF-ET failure and thrombophilia: a prospective randomized placebo-controlled trial. *Hum Fertil (Camb)*. 2008; 11: 246-53.
 8. Achache H., Revel A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. *Hum Reprod Update*. 2006; 12 (6): 731-46.
 9. Azem F., Many A., Ben Ami I. et al. Increased rates of thrombophilia in women with repeated IVF failures. *Hum Reprod*. 2004; 19: 368-70.
 10. Berker B., Taskin S., Kahraman K., Taskin E.A., Atabekoglu C., Sonmezer M. The role of low-molecular-weight heparin in recurrent implantation failure: a prospective, quasi-randomized, controlled study. *Fertil Steril*. 2011; 95 (8): 2499-502.
 11. Assou S., Boumela I., Haouzi D. et al. Dynamic changes in gene expression during human early embryo development: from fundamental aspects to clinical applications. *Hum Reprod Update*. 2011; 17 (2): 272-90.
 12. Baymuradova S.M. Pathogenesis, principles of diagnosis, prevention and therapy of fetal loss syndrome caused by acquired and genetic defects of hemostasis [Patogenez, principy diagnostiki, profilaktiki i terapii sindroma poteri ploda, obuslovlennogo priobretennymi i geneticheskimi defektami gemostaza]. Avtoref. dis. dokt. med. nauk. Moskva. 2007: 46 s (in Russian).
 13. Redline R.W. Thrombophilia and placental pathology. *Clin Obstet Gynecol*. 2006; 49 (4): 885-94.
 14. Gogia N., Machin G.A. Maternal thrombophilias are associated with specific placental lesions. *Pediatr Dev Pathol*. 2008; 11 (6): 424-9.

Сведения об авторах:

Зубенко Владислав Борисович – зав. акушерским отделением ГБУЗ СК «СККПЦ № 1». E-mail: zubenko_md@mail.ru.

About the author:

Zubenko Vladislav Borisovich – Head of Department of Obstetrics, SRCPC № 1. E-mail: zubenko_md@mail.ru.

Полиморфизм генов системы гемостаза у женщин с угрожающими преждевременными родами

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

¹ ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 153045, Иваново, ул. Победы, 20

² ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 153012, Иваново, Шереметьевский проспект, 8

Резюме

Цель исследования: изучение особенностей полиморфизма генов системы гемостаза у женщин с физиологическим течением беременности и угрожающими преждевременными родами (ПР) в популяции Ивановской области. **Материалы и методы.** В исследование включено 103 беременных с симптомами угрожающих ПР и 73 беременных с физиологически протекающей беременностью. Женщины с угрожающими ПР были разделены на 2 подгруппы: 1 подгруппу составили 53 женщины, родившие своевременно; 2 подгруппу – 50 женщин, у которых произошли самопроизвольные роды до 37 недель гестации. Беременность у всех пациенток была спонтанной и одноплодной. Диагноз «угрожающие преждевременные роды», классифицируемый по МКБ X O47.0, устанавливался при наличии абдоминального болевого синдрома и структурных изменений шейки матки. Выделение тотальной геномной ДНК из 100 мкл цельной венозной крови проводили сорбентным методом с использованием набора «Проба-ГС-Генетика» («ДНК-технология», Россия). Однонуклеотидные полиморфизмы (F2 G20210A, F5 G1691A, F7 G10976A, F13A1 G/T, FGB G -455A, PAI-1 -675 5G/4G, ITGA2 C807T, ITGB3 T1565C) определяли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием прибора iCycler iQS (Bio-Rad) и наборов «Кардиогенетика. Тромбофилия» («ДНК-технология», Россия). **Результаты.** В генотипе пациенток с угрожающими ПР имеет место накопление полиморфных вариантов генов системы гемостаза, вероятно, причастных к нарушению маточно-плацентарного кровообращения вследствие изменения фибринолитической активности крови и формирования предрасположенности к кровотечению. **Заключение.** Следует учитывать, что реализация неблагоприятного генетического фона сопряжена с участием определенных факторов внешней среды, комбинация которых индивидуальна.

Ключевые слова

Беременность, угрожающие преждевременные роды, генотип, полиморфные варианты генов, тромбофилия.

Статья поступила: 14.10.2016 г.; в доработанном виде: 14.12.2017 г.; принята к печати: 12.03.2018 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

Малышкина А.И., Фетисова И.Н., Жолобов Ю.Н., Назарова А.О., Ратникова С.Ю., Фетисов Н.С., Назаров С.Б. Полиморфизм генов системы гемостаза у женщин с угрожающими преждевременными родами. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018; 12 (1): 23-33. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.1.023-033.

Polymorphism of the haemostasis genes in women with threatened preterm delivery

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

¹ Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood named after V.N. Gorodkov,
Health Ministry of Russian Federation
20, ul. Pobedy, Ivanovo, 153045, Russia

² Ivanovo State Medical Academy, Health Ministry of Russian Federation
8, Sheremetevskiy prospekt, Ivanovo, 153012, Russia

Summary

Aim: to study polymorphism of the hemostasis-associated genes in women with physiological pregnancy and those with threatened preterm birth among the population of the Ivanovo region. **Materials and methods.** The study included 103 women with threatened preterm delivery and 73 women with physiological pregnancy. The women with threatened preterm delivery were divided into 2 subgroups: subgroup I totaled 53 women who had given birth in a timely manner; subgroup II consisted of 50 women who had had spontaneous birth before 37 weeks of gestation. In all patients, pregnancy was spontaneous and mono-fetal. The inclusion criteria for the main group were abdominal pain and structural changes in the cervix. Total genomic DNA was isolated from 100 µl of whole blood using a kit of «Trial-TOS-Genetics» («DNA-technology», Russia). Single nucleotide polymorphisms (F2 G20210A, F5 G1691A, F7 G10976A, F13A1 G/T, FGB G -455A, PAI-1 -675 5G/4G, ITGA2 C807T, ITGB3 T1565C) were determined by polymerase chain reaction in real time using an iQS iCycler (Bio-Rad) machine and reagent kits of «Kardiogenetika. Thrombophilia» («DNA-technology», Russia). **Results.** In patients with threatened preterm delivery, the presence of polymorphic variants of the hemostasis-associated genes exceeds that in women with normal pregnancy. The observed accumulation of polymorphic genes may play a role in hemostasis dysfunction, which affects the blood fibrinolytic activity. As a result, the incidence of bleeding increases and the utero-placental circulation deteriorates. **Conclusion.** The obtained results indicate an adverse genetic background in part of women in this geographical region, which, in turn, might be caused by unfavorable environmental factors.

Key words

Pregnancy, threatened preterm delivery, genotype, polymorphic gene variants, thrombophilia.

Received: 14.10.2016; **in the revised form:** 14.12.2017; **accepted:** 12.03.2018.

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

Malyshkina A.I., Fetisova I.N., Zholobov Yu.N., Nazarova A.O., Ratnikova S.Yu., Fetisov N.S., Nazarov S.B. Polymorphism of the haemostasis genes in women with threatened preterm delivery. Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]. 2018; 12 (1): 23-33 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.1.023-033.

Corresponding author

Address: 20, ul. Pobedy, Ivanovo, 153045, Russia.
E-mail: ivgenlab@gmail.com (Fetisova I.N.).

Введение

Проблема преждевременных родов (ПР) является одной из наиболее актуальных в современном акушерстве. Частота ПР, несмотря на все усилия научного и практического акушерства, остается высокой и составляет 5-10% [1].

В последние годы вопросам этиологии, патогенеза, терапии и профилактики невынашивания беременности посвящено большое количество работ, тем не

менее продолжается изучение патогенетических механизмов этой патологии с целью профилактики репродуктивных потерь.

Развитие современных методов исследования позволило существенно расширить представление о наследственном генезе многих патологических состояний. При изучении этиологии и патогенеза угрозы невынашивания беременности необходимо учитывать генетические факторы предрасположенности, кото-

рые при взаимодействии со средовыми обуславливают развитие целого ряда состояний: иммунопатологии, эндокринопатий, тромбофилий и др. [2].

Повышенное тромбообразование играет особую роль среди значимых причин развития осложнений беременности. Эпидемиологические исследования говорят о том, что в 40-75% случаев тромбофилия матери предрасполагает к развитию патогенетических механизмов осложнений беременности [3-8]. Беременность, сама по себе являющаяся тромбофилическим состоянием, при котором в 5-6 раз повышается риск венозных тромбозов, служит уникальным тестом на наличие скрытой тромбофилии, способствуя ее клиническому проявлению [7, 9]. При тромбофилии создаются условия для нарушения процессов имплантации, плацентации, роста плода, развивается системная эндотелиальная дисфункция, активируется провоспалительный ответ и формируется прокоагуляционный потенциал свертывающей системы крови [10]. Тромбофилия составляет неблагоприятный фон и является фактором риска синдрома потери плода (39,1%), отслойки хориона (11,5%), тромбоза во время беременности и в послеродовом периоде, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (13,63%) [11, 12].

Определенную роль в возникновении угрозы прерывания беременности могут играть полиморфизмы генов факторов и компонентов системы гемостаза, приводящие к их аномальному синтезу или нарушению функциональной активности. Однако данные разных авторов существенно противоречивы. Так, одни исследователи установили ассоциацию между риском ПР и наличием у пациентки фактора V свертывания крови [13, 14]; а по данным других авторов, связь между полиморфизмом генов, определяющих тромбофилию, и риском ПР отсутствует [15, 16].

Изучение механизмов возникновения угрозы ПР имеет большую медицинскую и социальную значимость. В настоящее время в условиях демографического кризиса в России остро встает вопрос о предупреждении невынашивания беременности. Это диктует необходимость проведения дальнейших, в том числе и генетических исследований для наиболее эффективной диагностики и прогноза развития данной патологии.

Цель исследования: изучение особенностей полиморфизма генов системы гемостаза у женщин с физиологическим течением беременности и угрожающими ПР в популяции Ивановской области.

Материалы и методы

Проведено обследование 176 беременных в сроки гестации 22-36 недель: 73 женщины с физиологически протекающей беременностью и своевременными родами, наблюдавшиеся с ранних сроков гестации в женских консультациях г. Иваново (контрольная группа), и 103 женщины с клиническими признаками угрожающих ПР, госпитализированных в акушерский

стационар ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова» МЗ РФ (основная группа). Женщины с угрожающими ПР были разделены на 2 подгруппы: 1 подгруппу составили 53 женщины, родившие своевременно; 2 подгруппу – 50 женщин, у которых произошли самопроизвольные роды до 37 недель гестации. Диагноз «угрожающие преждевременные роды», классифицируемый по МКБ X O47.0, устанавливался при наличии абдоминального болевого синдрома и структурных изменений шейки матки. Обследование и лечение женщин, включенных в исследование, проводилось в акушерском стационаре ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова» МЗ РФ согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ «Преждевременные роды» от 17 декабря 2013 г. №15-4/10/2-9480. Критерии включения в исследование: одноплодная самопроизвольно наступившая беременность, добровольное информированное согласие женщины, одобрение локального этического комитета.

Выделение тотальной геномной ДНК из 100 мкл цельной венозной крови проводили сорбентным методом с использованием набора «Проба-ГС-Генетика» («ДНК-технология», Россия). Однонуклеотидные полиморфизмы (F2 G20210A, F5 G1691A, F7 G10976A, F13A1 G/T, FGB G -455A, PAI-1 -675 5G/4G, ITGA2 C807T, ITGB3 T1565C) определяли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием прибора iCycler iQ5 (Bio-Rad) и наборов «Кардио-генетика. Тромбофилия» («ДНК-технология», Россия).

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 критериев Стьюдента, Фишера, χ^2 и считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Обследованные группы были сопоставимы по возрасту. Так, средний возраст женщин контрольной группы составил $27,48 \pm 0,47$ лет, возраст женщин основной группы – $26,36 \pm 0,50$ лет ($p > 0,05$). Все женщины по этнической принадлежности были русскими и являлись жительницами Ивановской области. Бытовые условия семей были удовлетворительными в контрольной группе в 97,26%, в основной группе – в 95,15% ($p > 0,05$).

При изучении социально-экономического статуса среди обследованных были выявлены различия в уровне образования. Женщины основной группы чаще по сравнению с контрольной группой имели среднее образование (36,89% и 6,85%; $p = 0,000$; OR = 7,95 [2,95-21,45]), тогда как пациентки с нормально протекающей беременностью – высшее образование (71,23% и 37,86%; $p = 0,000$; OR = 0,25 [0,13-0,47]). При этом женщины основной группы реже были служащими по сравнению с контрольной группой

(33,98% и 68,49%; $p = 0,000$; $OR = 0,24 [0,12-0,45]$). Только в основной группе женщины были безработными (0% и 8,74%; $p = 0,000$). При оценке материальной обеспеченности выявлено, что у женщин основной группы достоверно чаще доход на одного члена семьи не превышал прожиточного минимума (23,30% и 10,96%; $p < 0,031$; $OR = 2,47 [1,04-5,86]$).

Женщины основной группы по сравнению с беременными контрольной группы достоверно чаще состояли в незарегистрированном браке (21,36% и 6,85%; $p = 0,005$; $OR = 3,69 [1,33-10,28]$) и отмечали более раннее начало половой жизни ($17,31 \pm 0,2$ лет и $18,32 \pm 0,25$ лет; $p = 0,000$).

При изучении экстрагенитальной патологии среди беременных основной группы чаще отмечалось наличие в анамнезе хронического пиелонефрита (8,74% и 1,37%; $p = 0,018$; $OR = 6,89 [1,85-55,65]$) и частых ОРЗ (45,63% и 21,92%; $p = 0,001$; $OR = 2,99 [1,52-5,88]$). В основной группе женщины чаще курили как до беременности (32,04% и 15,07%; $p = 0,009$; $OR = 2,66 [1,24-5,7]$), так и во время гестации (25,24% и 4,11%; $p = 0,000$; $OR = 7,88 [2,28-27,17]$).

При изучении генитальной патологии было выявлено, что у женщин основной группы в анамнезе чаще отмечался воспалительный процесс во влагалище (44,66% и 26,03%; $p = 0,011$; $OR = 2,29 [1,20-4,40]$). Другие формы гинекологических заболеваний встречались в обеих группах с одинаковой частотой.

Различий паритета у пациенток обеих групп не выявлено. Только у женщин основной группы в 5,83% случаев были ПР и погибшая беременность в анамнезе ($p = 0,002$).

Большинство женщин, включенных в данное исследование, было обследовано на наличие инфекций, передающихся половым путем, в течение настоящей беременности. У женщин основной группы чаще были обнаружены Ig G к цитомегаловирусу по сравнению с контрольной группой (30,10% и 5,48%; $p < 0,000$; $OR = 7,43 [2,49-22,14]$) и Ig G к вирусу простого герпеса (26,21% и 1,37%; $p < 0,000$; $OR = 25,58 [3,39-193,1]$). Частота выявления маркеров других инфекционных агентов (хламидий, уреаплазм и микоплазм) между группами обследованных не различалась.

Результаты исследования полиморфизма генов системы гемостаза у женщин с физиологическим течением беременности и угрожающими ПР в популяции Ивановской области представлены в **таблице 1**.

Полученные нами данные подтверждают факт низкой распространенности полиморфных локусов генов II и V плазменных факторов свертывающей системы крови – F2 и F5 в человеческой популяции [17, 18]. Согласно данным литературы, частота мутации G1691A в гене фактора V в европеоидной популяции составляет 5-7%, мутации G20210A в гене FII – 1-2%. Гетерозиготными носителями Лейденской мутации является в среднем 5-8% европейского населения, гомозиготы встречаются редко (примерно 1:1600). Лейденская мутация практически не встреча-

ется в популяциях Африки и Азии [19]. В нашем исследовании мутация в гене протромбина была отмечена в сходном проценте случаев у женщин обследованных групп, которые являлись гетерозиготными носителями аллеля FII 20210A. Лейденовская мутация была выявлена только у женщин контрольной группы в гетерозиготной форме.

Максимальная частота полиморфного варианта F7 10976A была отмечена у пациенток 1 подгруппы, однако статистически достоверной разницы в сравнении с контролем не отмечалось. Гетеро- и гомозиготное носительство аллеля F7 10976A у женщин контрольной и основной групп имело место в сходном проценте случаев.

О повышенном риске развития кровотечений у пациенток с угрожающими ПР по сравнению с женщинами с физиологическим течением беременности свидетельствуют результаты анализа распределения генных и генотипических частот по локусу F13A1 G103T. Частота встречаемости мутантного аллеля F13A1 T в контрольной группе была достоверно выше, чем у пациенток с угрожающими ПР (38,36% и 25,24%, соответственно; $p = 0,015$; $OR = 0,54 [0,34-0,86]$) и у пациенток с реализовавшимися ПР (38,36% и 23,00%, соответственно; $p = 0,015$, $OR = 0,48 [0,27-0,85]$). Обращает на себя внимание факт, что гетерозиготное носительство варианта F13A1 T в обследованных группах было сходным, однако гомозиготное носительство аллеля F13A1 T у женщин контрольной группы практически в 4 раза превышало аналогичный показатель у пациенток с угрожающими ПР. Ген F13A1 кодирует белок – фибринстабилизирующий фактор, ответственный за конечную стадию в каскаде свертывания крови. При генотипе F13A1 T/T изменяется способность белка «сшивать» фибриновые мономеры, вследствие чего фибриновые сгустки становятся более тонкими и нестабильными, что повышает риск кровотечений [6]. При оценке риска тромбоэмболии и инфаркта миокарда особое внимание уделяется генам коагуляционных факторов крови 7 и 13 (F7, F13), изменения в которых в большинстве случаев направлены на обеспечение защитного эффекта; снижение активности данных факторов способствует уменьшению тромбообразования, следовательно, уменьшению тромбофилических осложнений беременности. Однако достоверное накопление соответствующих аллельных вариантов гена F13, особенно в гомозиготной форме, у женщин с угрожающими ПР позволяет расценивать данный факт как генетическую составляющую повышенного риска нарушения плацентарного кровообращения, развития кровотечения и досрочного прерывания беременности.

Частота присутствия в генотипе женщины аллеля A гена фибриногена повышалась от контрольной группы к группе пациенток с угрожающими ПР, но родившими своевременно, и группе пациенток с предшествующей и реализовавшейся угрозой, однако разница была статистически недостоверна. Тем не менее частота

Таблица 1. Генные и генотипические частоты по полиморфизмам, ассоциированных с риском развития тромбофилии, у женщин с нормально протекающей беременностью и с угрожающими преждевременными родами в зависимости от исходов беременности.

Table 1. Gene and genotypic frequencies of polymorphisms associated with the risk of thrombophilia, in women with normal ongoing pregnancy and those with threatened premature birth, in relation to the pregnancy outcome.

Аллель (генотип) / Allele (genotype)	Контроль / Control				Угрожающие преждевременные Threatened preterm birth			p ₁	OR (CI-95%)	Угрожающие преждевременные роды в зависимости от исходов беременности / Threatened preterm births and pregnancy outcomes												
							Своевременные роды /Term birth			p ₁	OR (CI-95%)	Преждевременные роды /Preterm birth			p ₁	OR (CI-95%)	p ₂	OR (CI-95%)				
							n					N	%	n					N	%		
		n	N	%	n	N	%			n	N	%			n	N	%					
F2 G20210A																						
G		144	146	98,63	203	206	98,54	0,946	0,94 (0,16- 5,70)	104	106	98,11	0,752	0,72 (0,10- 5,21)	99	100	99,00	0,790	1,38 (0,12- 15,37)	0,594	1,90 (0,17- 21,33)	
A		2	146	1,37	3	206	1,46	0,946	1,06 (0,18- 6,45)	2	106	1,89	0,752	1,39 (0,19- 9,99)	1	100	1,00	0,790	0,73 (0,07- 8,13)	0,594	0,53 (0,05- 5,89)	
GG		71	73	97,26	100	103	97,09	0,946	0,94 (0,15- 5,77)	51	53	96,23	0,747	0,72 (0,09- 5,27)	49	50	98,00	0,791	1,38 (0,12- 15,65)	0,588	1,92 (0,17- 21,88)	
GA		2	73	2,74	3	103	2,91	0,946	1,07 (0,17- 6,54)	2	53	3,77	0,747	1,39 (0,19- 10,21)	1	50	2,00	0,791	0,72 (0,06- 8,21)	0,588	0,52 (0,05- 5,93)	
AA		0	73	0,00	0	103	0,00	1		0	53	0	1		0	50	0,00	1		1		
F5 G1691A																						
G; %		140	146	95,89	204	206	99,03	0,122	4,37 (0,87- 21,97)	104	106	98,11	0,337	2,23 (0,44- 11,26)	100	100	100,00	0,033		0,159		
A; %		6	146	4,11	2	206	0,97	0,122	0,23 (0,05- 1,15)	2	106	1,89	0,337	0,45 (0,09- 2,27)	0	100	0,00	0,033		0,159		
G/G		68	73	93,15	101	103	98,06	0,104	3,71 (0,70- 19,69)	51	53	96,23	0,444	1,88 (0,35- 10,06)	50	50	100,00	0,005		0,050		
G/A		4	73	5,48	2	103	1,94	0,209	0,34 (0,06- 1,92)	2	53	3,77	0,652	0,68 (0,12- 3,84)	0	50	0,00	0,011		0,050		
A/A		1	73	1,37	0	103	0,00	0,127		0	53	0	0,196		0	50	0,00	0,204		1		

Примечание: p₁ – статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой; p₂ – статистическая значимость различий по сравнению со своевременными родами.

Note: p₁ – statistically significant differences in comparison with the control group; p₂ – statistically significant differences in comparison with timely delivery.

Таблица 1 (продолжение).

Table 1 (continuation).

Алель (генотип) / Allele (genotype)	Контроль / Control		Угрожающие преждевременные роды / Threatened preterm birth		p ₁	OR (CI-95%)	Угрожающие преждевременные роды в зависимости от исходов беременности / Threatened preterm births and pregnancy outcomes													
							Своевременные роды /Term birth		p ₁	OR (CI-95%)	Преждевременные роды /Preterm birth		p ₁	OR (CI-95%)	p ₂	OR (CI-95%)				
F7 G10976A																				
G; %	130	144	90,28	179	204	87,75	0,507	0,77 (0,39-1,54)	88	104	84,62	0,246	0,59 (0,28-1,28)	91	100	91,00	0,869	1,09 (0,45-2,62)	0,228	1,84 (0,77-4,38)
A; %	14	144	9,72	25	204	12,25	0,507	1,30 (0,65-2,60)	16	104	15,38	0,246	1,69 (0,78-3,63)	9	100	9,00	0,869	0,92 (0,38-2,21)	0,228	0,54 (0,23-1,30)
G/G	60	72	83,33	82	102	80,39	0,620	0,82 (0,37-1,81)	39	52	75,00	0,260	0,6 (0,25-1,45)	43	50	86,00	0,688	1,23 (0,45-3,38)	0,160	2,05 (0,74-5,66)
G/A	10	72	13,89	15	102	14,71	0,880	1,07 (0,45-2,54)	10	52	19,23	0,430	1,48 (0,57-3,86)	5	50	10,00	0,515	0,69 (0,22-2,15)	0,185	0,47 (0,15-1,48)
A/A	2	72	2,78	5	102	4,90	0,469	1,80 (0,34-9,57)	3	52	5,77	0,411	2,14 (0,35-13,31)	2	50	4,00	0,713	1,46 (0,20-10,71)	0,678	0,68 (0,11-4,26)
F13A1 G/T																				
G; %	90	146	61,64	154	206	74,76	0,015	1,84 (1,17-2,91)	77	106	72,64	0,073	1,65 (0,96-2,84)	77	100	77,00	0,015	2,08 (1,18-3,69)	0,470	1,26 (0,67-2,37)
T; %	56	146	38,36	52	206	25,24	0,015	0,54 (0,34-0,86)	29	106	27,36	0,073	0,61 (0,35-1,04)	23	100	23,00	0,015	0,48 (0,27-0,85)	0,470	0,79 (0,42-1,49)
G/G	31	73	42,47	57	103	55,34	0,093	1,68 (0,92-3,08)	27	53	50,94	0,348	1,41 (0,69-2,86)	30	50	60,00	0,057	2,03 (0,98-4,23)	0,357	1,44 (0,66-3,16)
G/T	28	73	38,36	40	103	38,83	0,949	1,02 (0,55-1,89)	23	53	43,40	0,571	1,23 (0,60-2,53)	17	50	34,00	0,622	0,83 (0,39-1,76)	0,329	0,67 (0,30-1,49)
T/T	14	73	19,18	6	103	5,83	0,007	0,26 (0,09-0,72)	3	53	5,66	0,020	0,25 (0,07-0,93)	3	50	6,00	0,027	0,27 (0,07-0,99)	0,942	1,06 (0,20-5,54)

Таблица 1 (продолжение).
Table 1 (continuation).

Аллель (генотип) / Allele (genotype)	Контроль / Control		Угрожающие преждевременные роды / Threatened preterm birth			p ₁	OR (CI-95%)	Угрожающие преждевременные роды в зависимости от исходов беременности / Threatened preterm births and pregnancy outcomes											
								Своевременные роды /Term birth		p ₁	OR (CI-95%)	Преждевременные роды /Preterm birth		p ₁	OR (CI-95%)	p ₂	OR (CI-95%)		
FGB -455 G/A																			
G; %	73	102	71,57	85	124	68,55	0,640	0,87 (0,49- 1,54)	50	72	69,44	0,779	0,90 (0,47- 1,75)	35	52	67,31	0,591	0,82 (0,40- 1,68)	0,9 (0,42- 1,95)
A; %	29	102	28,43	39	124	31,45	0,640	1,16 (0,65- 2,05)	22	72	30,56	0,779	1,11 (0,57- 2,14)	17	52	32,69	0,591	1,22 (0,59- 2,52)	1,10 (0,51- 2,38)
G/G	28	51	54,90	29	62	46,77	0,391	0,72 (0,34- 1,52)	18	36	50,00	0,653	0,82 (0,35- 1,93)	11	26	42,31	0,298	0,60 (0,23- 1,56)	0,73 (0,27- 2,03)
G/A	17	51	33,33	27	62	43,55	0,268	1,54 (0,72- 3,33)	14	36	38,89	0,596	1,27 (0,52- 3,09)	13	26	50,00	0,163	2 (0,76- 5,25)	1,57 (0,57- 4,36)
A/A	6	51	11,76	6	62	9,68	0,722	0,80 (0,24- 2,66)	4	36	11,11	0,925	0,94 (0,24- 3,59)	2	26	7,69	0,568	0,63 (0,12- 3,34)	0,67 (0,11- 3,95)
PAL-1 -675 5G/4G																			
5G; %	64	140	45,71	77	202	38,12	0,205	0,73 (0,47- 1,13)	37	104	35,58	0,133	0,66 (0,39- 1,10)	40	98	40,82	0,492	0,82 (0,49- 1,38)	1,25 (0,71- 2,21)
4G; %	76	140	54,29	125	202	61,88	0,205	1,37 (0,88- 2,12)	67	104	64,42	0,133	1,53 (0,91- 2,57)	58	98	59,18	0,492	1,22 (0,72- 2,06)	0,80 (0,45- 1,41)
5G/5G	20	70	28,57	15	101	14,85	0,032	0,44 (0,21- 0,93)	6	52	11,54	0,019	0,33 (0,12- 0,88)	9	49	18,37	0,196	0,56 (0,23- 1,37)	1,73 (0,56- 5,27)
5G/4G	24	70	34,29	47	101	46,53	0,109	1,67 (0,89- 3,13)	25	52	48,08	0,127	1,78 (0,85- 3,70)	22	49	44,90	0,245	1,56 (0,74- 3,30)	0,88 (0,40- 1,93)
4G/4G	26	70	37,14	39	101	38,61	0,846	1,07 (0,57- 2,00)	21	52	40,38	0,717	1,15 (0,55- 2,39)	18	49	36,73	0,964	0,98 (0,46- 2,09)	0,86 (0,38- 1,91)

Таблица 1 (конт.)

Table 1 (end).

Аллель (генотип) / Allele (genotype)	Контроль / Control		Угрожающие преждевременные роды / Threatened preterm birth		p ₁	OR (CI-95%)	Угрожающие преждевременные роды в зависимости от исходов беременности / Threatened preterm births and pregnancy outcomes													
							Своевременные роды /Term birth		p ₁	OR (CI-95%)	Преждевременные роды /Preterm birth		p ₁	OR (CI-95%)	p ₂	OR (CI-95%)				
ITGA2 C807T																				
C; %	33	58	56,90	45	64	70,31	0,205	1,79 (0,85- 3,79)	22	40	55,00	0,878	0,93 (0,41- 2,08)	23	24	95,83	0,000	17,42 (2,20- 137,9)	0,001	18,82 (2,31- 153,2)
T; %	25	58	43,10	19	64	29,69	0,205	0,56 (0,26- 1,18)	18	40	45,00	0,878	1,08 (0,48- 2,43)	1	24	4,17	0,000	0,06 (0,01- 0,45)	0,001	0,05 (0,007- 0,43)
C/C	12	29	41,38	19	32	59,38	0,163	2,07 (0,75- 5,75)	8	20	40,00	0,923	0,94 (0,29- 3,01)	11	12	91,67	0,002	15,58 (1,77- 137,4)	0,003	16,5 (1,77- 154,1)
C/T	9	29	31,03	7	32	21,88	0,420	0,62 (0,20- 1,96)	6	20	30,00	0,939	0,95 (0,28- 3,29)	1	12	8,33	0,090	0,20 (0,02- 1,81)	0,127	0,21 (0,02- 2,03)
T/T	8	29	27,59	6	32	18,75	0,415	0,61 (0,18- 2,02)	6	20	30,00	0,855	1,13 (0,32- 3,95)	0	12	0,00	0,003		0,003	
ITGB3 T1565C																				
T; %	121	144	84,03	176	204	86,27	0,569	1,20 (0,66- 2,17)	86	104	82,69	0,788	0,91 (0,46- 1,79)	90	100	90,00	0,159	1,71 (0,78- 3,77)	0,131	1,88 (0,82- 4,31)
C; %	23	144	15,97	28	204	13,73	0,569	0,84 (0,46- 1,52)	18	104	17,31	0,788	1,10 (0,56- 2,17)	10	100	10,00	0,159	0,58 (0,27- 1,29)	0,131	0,53 (0,23- 1,22)
T/T	51	72	70,83	76	102	74,51	0,592	1,20 (0,61- 2,37)	36	52	69,23	0,848	0,93 (0,43- 2,02)	40	50	80,00	0,248	1,65 (0,70- 3,89)	0,212	1,78 (0,72- 4,41)
C/T	19	72	26,39	24	102	23,53	0,668	0,86 (0,43- 1,72)	14	52	26,92	0,947	1,03 (0,46- 2,30)	10	50	20,00	0,412	0,70 (0,29- 1,66)	0,410	0,68 (0,27- 1,71)
C/C	2	72	2,78	2	102	1,96	0,727	0,7 (0,10- 5,09)	2	52	3,85	0,743	1,4 (0,19- 10,28)	0	50	0,00	0,071		0,049	

гетерозиготного носительства неблагоприятного аллеля у женщин с досрочным прерыванием беременности в 1,5 раза превышала таковую в контрольной группе. Следует отметить, что частота встречаемости аллеля FGB -455A, ассоциированного с повышенной концентрацией в плазме крови белка фибриногена и склонностью к тромбообразованию, в Ивановской популяции превышает таковую в других европейских популяциях (около 20%).

Анализ генных и генотипических частот по гену серпина (ингибитор активатора плазминогена-1 – PAI-1 -675 5G/4G) показал следующее. Частота встречаемости негативного аллеля 4G у женщин с угрожающими ПР была выше, чем у женщин контрольной группы, хотя разница была статистически недостоверна (54,29% и 61,88%, соответственно). Однако частота генотипа PAI-1 -675 5G/5G, не ассоциированного с нарушением фибринолитической системы крови и повышением риска тромбозов, у женщин с физиологическим течением беременности оказалась достоверно выше, чем у пациенток с угрозой ПР (28,57% и 14,85%, соответственно; $p = 0,032$, $OR = 0,44$ [0,21-0,93]). Следовательно, суммарное гомо- и гетерозиготное носительство неблагоприятного аллеля в гене серпина при угрозе досрочного прерывания беременности существенно превышает таковое при физиологическом течении беременности. Роли PAI-1 в последнее время уделяется большое внимание как при соматической патологии человека, так и при нарушении репродуктивной функции [6, 20, 21]. Причем полиморфизм PAI-1 675 4G в структуре предрасположенности к осложненному течению беременности относят не к этноспецифическим, а к общим генам, проявляющим свою негативную роль у женщин разной расовой принадлежности [17]. Как известно, ингибитор активатора плазминогена образуется в клетках эндотелия, гепатоцитах, может высвобождаться из тромбоцитов в неактивной форме. Концентрация его зависит, в частности, от количества гуаниловых нуклеотидов в промоторной области гена серпина. При наличии пяти нуклеотидов (аллель 5G) с промотором гена может связываться как активатор, так и репрессор, а при варианте 4G – только активатор. В результате полиморфный вариант 4G сопровождается усиленной работой гена, повышением уровня PAI-1 и снижением активности фибринолитической системы крови [22].

Анализ распределения частот полиморфных вариантов в гене тромбоцитарного рецептора к коллагену (ITGA2, α_2 -интегрин) показал, что в Ивановской популяции частота встречаемости аллеля ITGA2 807T сопо-

ставима с таковой в европейских популяциях (около 40%). Аллель T ассоциирован с изменением свойств рецепторов тромбоцитов, увеличением скорости их склеивания и повышением риска возникновения тромбофилии, развития инфаркта миокарда, ишемического инсульта и тромбоэмболии, особенно в молодом возрасте. В литературе есть данные о достоверном увеличении частоты встречаемости генотипа ITGA2 807T/T у пациенток с привычным невынашиванием беременности по сравнению со здоровыми женщинами (29,8% и 5,7%, соответственно; $p = 0,019$) [23]. В настоящем исследовании частота гомозиготного генотипа по аллелю «дикого» типа ITGA2 807C/C у женщин с физиологическим течением беременности и пациенток, у которых беременность осложнилась угрозой прерывания, но роды были своевременными, была сходной. Однако доля гомозиготных носителей по условно «здоровому» аллелю ITGA2 807C среди пациенток с досрочным прерыванием беременности была достоверно выше аналогичного показателя как в контрольной группе, так и в группе женщин с угрозой прерывания, родивших своевременно.

Частота встречаемости аллеля 1565C в гене тромбоцитарного рецептора фибриногена (ITGB3) у женщин с угрожающими ПР и женщин контрольной группы была сопоставимой с частотами в других европейских популяциях (13-16%). Анализ генотипических частот выявил следующую закономерность: гетерозиготное носительство аллеля ITGB3 1565C у женщин контрольной и основной групп было сходным. Статистически значимой разницы гомозиготного носительства аллеля C в гене тромбоцитарного рецептора фибриногена у женщин основной и контрольной групп не наблюдалось, однако у пациенток первой подгруппы генотип ITGB3 1565C/C был отмечен в 3,85% случаев при отсутствии такового у женщин второй подгруппы.

Заключение

Таким образом, показано, что имеет место накопление в генотипе пациенток с угрожающими ПР полиморфных вариантов генов системы гемостаза, вероятно, причастных к нарушению маточно-плацентарного кровообращения вследствие изменения фибринолитической активности крови и формирования предрасположенности к кровотечению. Вместе с тем следует учитывать, что реализация неблагоприятного генетического фона сопряжена с участием определенных внешнесредовых факторов, комбинация которых индивидуальна.

Литература:

- Белоцерковцева Л.Д., Буданов П.В., Давыдов А.И. Дискуссионные вопросы применения β -адреномиметиков в современной практике. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2010; 9 (6): 82-6.
- Фетисова И.Н., Посисеева Л.В., Поляков А.В. Наследственные факторы при различных формах нарушения репродуктивной функции супружеской пары. *Иваново: ОАО Издательство «Иваново»*. 2009: 240 с.
- Арутюнян А.В., Зайнулина М.С., Корнюшина Е.А., Пустыгина А.В., Миравшили М.И. Современные подходы к диагностике, медикаментозной терапии и профилактике акушерских осложнений у женщин с тромбофилией. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2010; LIX (4): 90-8.
- Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Д.Х., Макацария Н.А., Яшенина Е.В. Тромбофилия

- как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности. *Практическая медицина*. 2012; 5 (60): 22-29.
- Волкова А.С., Круглова Е.А., Кузьмин А.А., Соколова Т.М., Кузьмина В.В. Тромбофилии в клинической практике акушера-гинеколога. *Медицина и образование в Сибири*. 2014; 3: 79.
 - Тромбоземоррагические осложнения в акушерско-гинекологической практике: руководство для врачей [Под ред. А.Д. Макацария]. М.: МИА. 2011: 1056 с.
 - Хруслов М.В., Боева М.И., Жабин С.Н., Уханова И.Ю., Авагова С.А. Частота встречаемости тромбофилических полиморфизмов у женщин с синдромом потери плода, проживающих на территории Курской области. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2014; 3: 35-8.
 - Carbone J.F., Rampersad R. Prenatal screening for thrombophilias: indications and controversies. *Clin Lab Med*. 2010; 30 (3): 747-60.
 - Хруслов М.В., Жабин С.Н., Боева М.И., Иванов С.В., Пашина И.В., Авагова С.А. Изучение условий нормального течения беременности у женщин с наследственными тромбофилиями. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015; 2: 6-12.
 - Акушерство: национальное руководство [Под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой]. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2013: 1200 с.
 - Третьякова Т.Б., Башмакова Н.В., Демченко Н.С. Генетические предикторы акушерских осложнений: межгенные ассоциации. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2012; 12 (6): 18-20.
 - Kosar A., Kasapoglu B., Kalyoncu S., Turan H., Balcik O.S., Gümüş E.I. Treatment of adverse perinatal outcome in inherited thrombophilias: a clinical study. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011; 22 (1): 14-8.
 - Gargano J.W., Holzman C.B., Senagore P.K., Reuss M.L., Pathak D.R., Friderici K.H., Jernigan K., Fisher R. Polymorphisms in thrombophilia and renin-angiotensin system pathways, preterm delivery, and evidence of placental hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol*. 2009; 201 (3): 317. e1-9.
 - Hiltunen L.M., Laiuori H., Rautanen A., Kaaja R., Kere J., Krusius T., Rasi V., Paunio M. Factor V Leiden as a risk factor for preterm birth – a population-based nested case-control study. *J Thromb Haemost*. 2011; 9 (1): 71-8.
 - Kramer M.S., Kahn S.R., Rozen R., Evans R., Platt R.W., Chen M.F. et al. Vascular pathologic and thrombotic risk factors for spontaneous preterm birth. *Int J Epidemiol*. 2009; 38 (3): 715-23.
 - Uvuz F., Kilic S., Yilmaz N., Tuncay G., Cakar E., Yuksel B., Bilge U. Relationship between preterm labor and thrombotic gene polymorphism: A prospective sequential cohort study. *Gynecol Obstet Invest*. 2009; 68 (4): 234-8.
 - Ворожищева А.Ю. Генетические факторы развития преэклампсии в популяциях различного этнического происхождения: Автореф. дисс. канд. мед. наук. Томск. 2014: 23 с.
 - Медяникова И.В., Гудинов Ж.В. Распространенность генетических полиморфизмов, ассоциируемых с тромбоземоррагическими и сосудистыми осложнениями гестационного периода, в когорте беременных женщин российской популяции. *Акушерство и гинекология*. 2012; 4 (1): 10-5.
 - Мальцева Л.И., Павлова Т.В. Генетические факторы риска развития гестоза у первородящих женщин. *Практическая медицина*. 2011; 5: 111-3.
 - Александрова Н.В., Донников А.Е., Баев О.Р., Сухих Г.Т. Генетические факторы риска акушерских осложнений при самопроизвольной беременности и беременности после вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство и гинекология*. 2012; 2: 16-23.
 - Шифман Е.М., Баринова С.В., Долгих В.Т., Медяникова И.В., Блаумен С.И. Профилактика акушерских осложнений, ассоциированных с полиморфизмом генов тромбофилии. *Гематология и трансфузиология*. 2015; 1: 24-8.
 - Ma Z., Paek D., Oh C.K. Plasminogen activator inhibitor-1 and asthma: role in the pathogenesis and molecular regulation. *Clin Exp Allergy*. 2009; 39 (8): 1136-44.
 - Буштырева И.О., Кузнецова Н.Б., Ковалева А.В., Баринова В.В., Сундеева А.Г. Распространенность тромбофилических полиморфизмов у женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015; 9 (2): 13-8.
 - Belotserkovtseva L.D., Budanov P.V., Davydov A.I. Discussion questions of β -adrenomimetics use in modern practice [Diskussionnye voprosy primeneniya β -adrenomimetikov v sovremennoj praktike]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2010; 9 (6): 82-6 (in Russian).
 - Fetisova I.N., Posiseeva L.V., Polyakov A.V. Hereditary factors in various forms of reproductive harm to the married couple [Nasledstvennye faktory pri razlichnyh formah narusheniya reproduktivnoj funktsii supruzheskoj pary]. *Ivanovo: OAO Izdatel'stvo «Ivanovo»*. 2009: 240 s (in Russian).
 - Arutyunyan A.V., Zainulina M.S., Korniyushina E.A., Pustygina A.V., Mirashvili M.I. Modern approaches to diagnosis, drug therapy and prevention of obstetric complications in women with thrombophilia [Sovremennye podhody k diagnostike, medikamentoznoy terapii i profilaktike akusherskih oslozhnenij u zhenshchin s trombofiliej]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. 2010; LIX (4): 90-8 (in Russian).
 - Bitsadze V.O., Makatsariya A.D., Khizroeva D. Kh., Makatsaria N.A., Yashenina E.V. Thrombophilia as the most important link in the pathogenesis of pregnancy complications [Trombofilija kak vazhneyshee zveno patogeneza oslozhnenij beremennosti]. *Prakticheskaya medicina*. 2012; 5 (60): 22-29 (in Russian).
 - Volkova A.S., Kuzmina V.V., Kuzmin A.A., Sokolova T.M., Kuzmina V.V. Thrombophilia in the clinical practice of obstetrician-gynecologist [Trombofilii v klinicheskoy praktike akushera-ginekologa]. *Medicina i obrazovanie v Sibiri*. 2014; 3: 79 (in Russian).
 - Thrombohemorrhagic complications in obstetric-gynecological practice: a guideline for doctors [Trombomezorragicheskie oslozhneniya v akushersko-ginekologicheskoy praktike: rukovodstvo dlya vrachej] (Pod red. A.D. Makatsariya). *Moskva: MIA*. 2011: 1056 s (in Russian).
 - Khruslov M.V., Boyeva M.I., Zhabin S.N., Ukhanova I.Yu., Avagova S.A. Frequency of occurrence of thrombotic polymorphisms in women with fetal syndrome, living in the territory of Kursk region [Chastota vstrechaemosti trombofilicheskikh polimorfizmov u zhenshchin s sindromom poteri ploda, prozhivayushchih na territorii Kurskoj oblasti]. *Trombоз, gemostaz i reologiya*. 2014; 3: 35-8 (in Russian).
 - Carbone J.F., Rampersad R. Prenatal screening for thrombophilias: indications and controversies. *Clin Lab Med*. 2010; 30 (3): 747-60.
 - Khruslov M.V., Zhabin S.N., Boyeva M.I., Ivanov S.V., Pashina I.V., Avagova S.A. Study of the conditions of normal course of pregnancy in women with hereditary thrombophilia [Izuchenie uslovij normal'nogo techeniya beremennosti u zhenshchin s nasledstvennymi trombofilijami]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2015; 2: 6-12 (in Russian).
 - Obstetrics: national guideline [Akusherstvo: nacional'noe rukovodstvo] (Pod red. E.K. Ajlamazyana, V.I. Kulakova, V.E. Radzinskogo, G.M. Savel'evoy). *Moskva: GEOTAR-Media*. 2013: 1200 s (in Russian).
 - Tret'yakova T.B., Bashmakova N.V., Demchenko N.S. Genetic predictors of obstetric complications: intergenetic associations [Geneticheskie prediktory akusherskih oslozhnenij: mezhenneye assotsiatsii]. *Rossiiskij vestnik akushera-ginekologa*. 2012; 12 (6): 18-20 (in Russian).
 - Kosar A., Kasapoglu B., Kalyoncu S., Turan H., Balcik O.S., Gümüş E.I. Treatment of adverse perinatal outcome in inherited thrombophilias: a clinical study. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011; 22 (1): 14-8.
 - Gargano J.W., Holzman C.B., Senagore P.K., Reuss M.L., Pathak D.R., Friderici K.H., Jernigan K., Fisher R. Polymorphisms in thrombophilia and renin-angiotensin system pathways, preterm delivery, and evidence of placental hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol*. 2009; 201 (3): 317. e1-9.
 - Hiltunen L.M., Laiuori H., Rautanen A., Kaaja R., Kere J., Krusius T., Rasi V., Paunio M. Factor V Leiden as a risk factor for preterm

- birth – a population-based nested case-control study. *J Thromb Haemost.* 2011; 9 (1): 71-8.
15. Kramer M.S., Kahn S.R., Rozen R., Evans R., Platt R.W., Chen M.F. et al. Vascular pathologic and thrombophilic risk factors for spontaneous preterm birth. *Int J Epidemiol.* 2009; 38 (3): 715-23.
 16. Uvuz F., Kilic S., Yilmaz N., Tuncay G., Cakar E., Yuksel B., Bilge U. Relationship between preterm labor and thrombophilic gene polymorphism: A prospective sequential cohort study. *Gynecol Obstet Invest.* 2009; 68 (4): 234-8.
 17. Vorozhishcheva A.Yu. Genetic factors of development of preeclampsia in populations of different ethnic origin. [Geneticheskie faktory razvitiya preeklampsii v populyatsiyah razlichnogo etnicheskogo proiskhozhdeniya]. Avtoref. diss. kand. med. nauk. *Tomsk.* 2014: 23 s (in Russian).
 18. Medyanikova I.V., Gudinov Zh.V. The prevalence of genetic polymorphisms associated with thrombohemorrhagic and vascular complications of the gestational period, in the cohort of pregnant women of the Russian population [Rasprostranennost' geneticheskikh polimorfizmov, associiruemyyh s trombogemorragicheskimi i sosudistymi oslozhneniyami gestacionnogo perioda, v kogorte beremennykh zhenshchin rossijskoj populyacii]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2012; 4 (1): 10-5 (in Russian).
 19. Maltseva L.I., Pavlova T.V. Genetic risk factors for gestosis in primiparous women [Geneticheskie faktory riska razvitiya gestoza u pervorodnyashchikh zhenshchin]. *Prakticheskaya medicina.* 2011; 5: 111-3 (in Russian).
 20. Alexandrova N.V., Donnikov A.E., Baev O.R., Sukhikh G.T. Genetic risk factors for obstetric complications in spontaneous pregnancy and pregnancy after ancillary reproductive technologies. [Geneticheskie faktory riska akusherskikh oslozhnenij pri samoproizvol'noj beremennosti i beremennosti posle vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologij]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2012; 2: 16-23 (in Russian).
 21. Shifman E.M., Barinov S.V., Dolgikh V.T., Medyanikova I.V., Blauman S.I. Prevention of obstetric complications associated with polymorphism of thrombophilia genes [Profilaktika akusherskikh oslozhnenij, associirovannykh s polimorfizmom genov trombofilii]. *Gematologiya i transfuziologiya.* 2015; 1: 24-8 (in Russian).
 22. Ma Z., Paek D., Oh C.K. Plasminogen activator inhibitor-1 and asthma: role in the pathogenesis and molecular regulation. *Clin Exp Allergy.* 2009; 39 (8): 1136-44.
 23. Bushtyeva I.O., Kuznetsova N.B., Kovaleva A.V., Barinova V.V., Sundeeva A.G. The prevalence of thrombophilic polymorphisms in women with a history of habitual miscarriage [Rasprostranennost' trombofilicheskikh polimorfizmov u zhenshchin s privychnym nevynashivaniem beremennosti v anamneze]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija.* 2015; 9 (2): 13-8 (in Russian).

Сведения об авторах:

Малышкина Анна Ивановна – д.м.н., доцент, директор ФГБУ «ИвНИИ М и Д им. В.Н. Городкова» МЗ РФ. Зав. кафедрой акушерства и гинекологии, медицинской генетики ФГБОУ ВО «ИвГМА» МЗ РФ. E-mail: ivniimid@ivnet.ru.

Фетисова Ирина Николаевна – д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической биохимии и генетики ФГБУ «ИвНИИ М и Д им. В.Н. Городкова» МЗ РФ. Профессор кафедры акушерства и гинекологии, медицинской генетики ФГБОУ ВО «ИвГМА» МЗ РФ. E-mail: ivgenlab@gmail.com.

Жолобов Юрий Николаевич – аспирант ФГБУ «ИвНИИ М и Д им. В.Н. Городкова» МЗ РФ. E-mail: ivniimid@ivnet.ru.

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

Ратникова Светлана Юрьевна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической биохимии и генетики ФГБУ «ИвНИИ М и Д им. В.Н. Городкова» МЗ РФ. E-mail: ivgenlab@gmail.com.

Фетисов Николай Сергеевич – младший научный сотрудник лаборатории клинической биохимии и генетики ФГБУ «ИвНИИ М и Д им. В.Н. Городкова» МЗ РФ. E-mail: ivgenlab@gmail.com.

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

About the authors:

Malysheva Anna Ivanovna – MD, Associate Professor, Director of IvRI M and C n.a. after V.N. Gorodkov HM of RF. Head of Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Genetics, IvSMA HM of RF. E-mail: ivniimid@ivnet.ru.

Fetisova Irina Nicolaevna – MD, Leading Researcher, IvRI M and C n.a. after V.N. Gorodkov HM of RF. Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Genetics, IvSMA HM of RF. E-mail: ivgenlab@gmail.com.

Zholobov Yuriy Nikolaevich – Postgraduate student, IvRI M and C n.a. after V.N. Gorodkov HM of RF. E-mail: ivniimid@ivnet.ru.

Nazarova Alla Olegovna – PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Genetics, IvSMA HM of RF. E-mail: aonazarova02@gmail.com.

Ratnikova Svetlana Yuryevna – PhD, Senior Researcher, IvRI M and C n.a. after V.N. Gorodkov HM of RF. E-mail: ivgenlab@gmail.com.

Fetisov Nikolay Sergeevich – Junior Researcher, IvRI M and C n.a. after V.N. Gorodkov HM of RF. E-mail: ivgenlab@gmail.com.

Nazarov Sergey Borisovich – MD, Professor, Deputy Director (Science), IvRI M and C n.a. after V.N. Gorodkov HM of RF. E-mail: ivniimid@ivnet.ru.

Состояние эндотелиальной системы у матери и плода в первом триместре беременности

Миронов А.В.^{1,2}, Торчинов А.М.¹, Умаханова М.М.¹, Галачиев О.В.¹

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 13 Департамента здравоохранения города Москвы»
Россия, 115280, Москва, Велозаводская ул., 1/1

Резюме

Цель исследования: изучение нарушений эндотелиальной системы у беременной и плода при неразвивающейся беременности. **Материалы и методы.** В исследование было включено 180 беременных в I триместре. Основную группу составили 90 женщин, у которых была диагностирована неразвивающаяся беременность при сроке 7-10 недель и произведено инструментальное удаление плодного яйца. Контрольную группу составили 90 соматически здоровых беременных, у которых был произведен инструментальный аборт по желанию. Для оценки состояния эндотелия определяли количество десквамированных эндотелиальных клеток в периферической крови, а также проводили их цитометрию: измеряли средний диаметр клетки, средний периметр клетки, среднюю площадь клетки, фактор формы, поляризацию клетки. После инструментального удаления плодного яйца у всех беременных выполняли морфологическое исследование хориона плода. Путем светового микрофотографирования проводилась верификация сосудов с их дифференцировкой. С помощью компьютерной цитоморфометрии определяли среднюю толщину стенки первичного сосуда, средний диаметр просвета сосуда, среднюю площадь просвета сосуда, индекс Керногана. **Результаты.** Сравнительный анализ цитометрических параметров десквамированных эндотелиоцитов у беременных и состояния сосудов хориона плода показал идентичность морфологических изменений эндотелиальной системы при патологии беременности на ранних сроках. **Заключение.** Развитие эндотелиальной дисфункции у беременной сопровождается изменениями эндотелия хориона плода. Поражение эндотелия, зафиксированное у беременной в I триместре, сопровождается изменением стенки сосудов ворсинчатого хориона, что может приводить к нарушению развития беременности и ее прерыванию.

Ключевые слова

Неразвивающаяся беременность, цитометрия эндотелиоцитов, эндотелиальная дисфункция.

Статья поступила: 1.10.2017 г.; в доработанном виде: 12.02.2018 г.; принята к печати: 20.03.2018 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

Миронов А.В., Торчинов А.М., Умаханова М.М., Галачиев О.В. Состояние эндотелиальной системы у матери и плода в первом триместре беременности. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018; 12 (1): 34-41. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.1.034-041.

Endothelial system of mother and fetus during the first trimester of pregnancyMironov A.V.^{1,2}, Torchinov A.M.¹, Umakhanova M.M.¹, Galachiev O.V.¹¹ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Health Ministry of Russian Federation
20, st. 1, ul. Delegatskaya, Moscow, 127473, Russia² City Clinical Hospital № 13, Moscow City Health Department
1/1, Velozavodskaya ul., Moscow, 115280, Russia**Summary**

Aim: to study the endothelial system in women with undeveloped pregnancy and their fetuses. **Materials and methods.** The study included 180 first trimester pregnant women. The main group was composed of 90 women, whom a 7-10 week miscarriage was diagnosed followed by an instrumental abortion. The control group included 90 somatic healthy pregnant women, who chose to interrupt their pregnancy by an instrumental abortion. To characterize the endothelium system, we determined the number of desquamated endothelial cells together with cytometric evaluation of cell diameter, perimeter, area, shape, and polarization. Following the instrumental abortion, morphology of the fetal chorion was studied in women of both groups. Light microscopy was used to assess the fetal blood vessels and their differentiation. By means of computed cytomorphometry we determined the primary vessel wall thickness, lumen diameter and its area, as well as the Kernogan index. **Results.** The cytometric analysis of desquamated endotheliocytes in pregnant women and that of fetal chorion blood vessels showed identical morphological changes in the endothelial systems of all examined women with pathological pregnancy. **Conclusion.** The endothelial dysfunction found in the first trimester pregnant women is accompanied with changes in the endothelium of the fetal chorion, which can lead to pregnancy failure.

Key words

Non-developing pregnancy, cytometry of endotheliocytes, endothelial dysfunction.

Received: 01.10.2017; **in the revised form:** 12.02.2018; **accepted:** 20.03.2018.**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

Mironov A.V., Torchinov A.M., Umakhanova M.M., Galachiev O.V. Endothelial system of mother and fetus during the first trimester of pregnancy. Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]. 2018; 12 (1): 34-41 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.1.034-041.

Corresponding author

Address: 20, st. 1, ul. Delegatskaya, Moscow, 127473, Russia.
E-mail: Mironov75av@gmail.com (Mironov A.V.).

Введение

Дисфункция эндотелия лежит в основе многих заболеваний, сопряженных с поражением сосудистой системы, играя первоочередную роль в развитии тромбоза, ремоделирования сосудов и неангиогенеза. Патогенез гипертонической болезни, сахарного диабета, атеросклероза включает повреждение эндотелиальных клеток как универсальное звено нарушений сосудистого гомеостаза.

Полноценная имплантация и установление адекватного кровотока в фетоплацентарном комплексе определяют успешное развитие беременности [1]. Тонкие механизмы ангиогенеза в первые недели гестации играют ключевую роль в программировании течения беременности и перинатального исхода, определяют частоту гестационных осложнений, а также неонатальной и детской заболеваемости [2, 3]. Изучение роли эндотелиальной дисфункции в развитии патологии

беременности, ее влияния на процессы ангиогенеза в хорионе и плаценте позволяет уточнить механизмы формирования сосудистой патологии, разработать новые эффективные методы ранней диагностики гравидарной патологии, а также определить пути ее коррекции.

С 18-20 дня развития плодного яйца начинается плацентация, которая сопровождается развитием сосудистой сети ворсин с превращением вторичных ворсин в третичные, содержащие первичные эмбриональные сосуды. В мезенхимальной строме ворсинок хориона появляются зачатки кровяных островков и первых фетальных капилляров. Ангиобласты, расположенные в ворсинах, формируют группы, окруженные незрелыми эндотелиальными клетками. К концу первого месяца в просвете первичных капилляров появляются эритроциты, что означает начало кровообращения в фетоплацентарном комплексе. В 10 недель стенка капилляра утолщается, появляются клетки перитцитов. В дальнейшем, на протяжении 30 недель именно третичные ворсины осуществляют фетоплацентарные взаимоотношения. Этап превращения вторичных ворсин в третичные является критическим, так как определяет становление фетоплацентарного комплекса, а также его функционирование в течение всего периода гестации [4-7].

При нарушении физиологического течения беременности гистологическая картина фетоплацентарного комплекса имеет свои особенности. При самопроизвольных абортах в I триместре в ворсинчатом хорионе преобладают аваскулярные, покрытые однослойным синцитиотрофобластом ворсины; только в трети ворсин содержится по 1-2 капилляра [8]. При спонтанных выкидышах преобладают нарушения процессов кровообращения, выявляются значительные очаги кровоизлияний, а также отмечается дезорганизация процессов апоптоза пораженных клеток [9].

Таким образом, в течение двух недель в ворсинах хориона возникает система примитивных сосудов, формирующих гемодинамическую систему, которая включает материнский и фетальный кровоток и обеспечивает достаточность гемодинамического дерева [5, 10, 11]. Объективная оценка морфометрических параметров элементов фетоплацентарной системы на клеточном уровне может являться информативным критерием ранних отклонений в формировании сосудистого русла в системе «мать-плацента-плод». Именно выявление доклинических маркеров репродуктивных потерь является важнейшим направлением в решении современных акушерских проблем [12].

Одним из методов диагностики эндотелиальной дисфункции является подсчет количества десквамированных эндотелиоцитов в периферической крови [13]. Эндотелий служит одновременно мишенью и медиатором сосудистой патологии, изменение его функционального состояния отмечается уже на ранних стадиях заболевания. Циркулирующие десквамиро-

ванные эндотелиоциты отделяются от стенки эндотелия при его повреждении и потому являются прямым клеточным маркером эндотелиальной дисфункции [14, 15]. Содержание циркулирующих десквамированных эндотелиальных клеток в периферической крови у здоровых людей очень мало, так как в норме процесс обновления эндотелиоцитов происходит медленно, а погибшие эндотелиальные клетки быстро удаляются системой макрофагов [16]. При патологических же состояниях, сопровождающихся сосудистыми нарушениями (иммуноопосредованные васкулиты, злокачественные новообразования, сахарный диабет, гипертоническая болезнь и т.п.), количество этих клеток в периферической крови резко возрастает [14, 17]. Результаты большого количества исследований показали, что количество циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов в периферической крови повышается при заболеваниях, связанных с поражением сосудов. Основываясь на этом факте, можно утверждать, что состояние десквамированных эндотелиоцитов в периферической крови является отражением системного поражения эндотелиальной системы [17].

Цель исследования: изучение нарушений эндотелиальной системы у беременной и плода при неразвивающейся беременности.

Материалы и методы

Исследование проведено в условиях гинекологических отделений ГБУЗ «ГКБ № 13 ДЗМ». В исследование включено 180 женщин, у которых беременность была прервана в I триместре. Обследованные беременные были разделены на 2 группы. В основную группу вошли 90 беременных, у которых была диагностирована неразвивающаяся беременность на сроке 7-10 недель, и было проведено инструментальное удаление плодного яйца. Контрольную группу составили 90 здоровых женщин с нормально протекающей беременностью, у которых был произведен инструментальный аборт по желанию на сроке 7-10 недель. Критерий отбора срока беременности определялся состоянием эндотелия капилляров третичных ворсин, которые формируются к 7 неделе беременности и до 10 недель не содержат в составе своей стенки перитцитов, что определяет унификацию исследования сосудов хориона.

Всем беременным проводили общеклиническое обследование. Для определения состояния эндотелиальной системы подсчитывали количество десквамированных эндотелиоцитов в периферической крови по методике, предложенной в 1978 году J. Hladovec et al. [13]. Методика основана на визуальной оценке пораженных клеток путем фазово-контрастной микроскопии. Венозная кровь в объеме 4-5 мл стабилизируется 3,8% раствором цитрата натрия и центрифугируется (10 минут при 1000 оборотов). Тромбоцитарная масса сепарируется путем добавления раствора АДФ и центрифугирования (10-15 минут при 1000 оборотов).

Полученная надосадочная жидкость сливается, к осадку добавляется 0,1 мл 0,9% физиологического раствора. Определение количества клеток эндотелия осуществляется в камере Горяева с последующим пересчетом на 100 мл плазмы с учетом изменения концентрации в процессе проведения вышеописанной методики (рис. 1).

У всех беременных проведена компьютерная цитометрия десквамированных эндотелиоцитов периферической крови. Цитологические препараты исследовали под микроскопом Leica DM 1000 (Leica Biosystems, Германия) с компьютерной видеоприсставкой для обработки и анализа изображений Leica Application Suite LAZ EZ Version 2.1.0. (2012). Исследовали такие цитометрические параметры десквамированных эндотелиоцитов, как средний диаметр клетки, средний периметр клетки, средняя площадь клетки, фактор формы, поляризация клетки.

С целью оценки сосудистой системы у плода проводили морфометрическое исследование хориальной ткани. У всех обследованных беременных после произведенного инструментального удаления плодного яйца выполнено морфологическое исследование хориона. Для комплексного изучения структурной организации морфологический материал фиксировали в 10% нейтральном формалине, фиксаторе Караганова, забуференном 10% нейтральным формалином. После описания гистологических препаратов отбирали блоки с ворсинчатым хорионом для проведения морфометрического исследования. С парафиновых блоков брали срезы толщиной до 5 мкм, фиксировали их на предметные стекла, депарафинировали, подвергали окраске гематоксилином и эозином, обезвоживали и заключали в канадский бальзам. Гистологические препараты исследовали под микроскопом Leica DM 1000 (Leica Biosystems, Германия) с компьютерной видеоприсставкой с помощью вычислительной системы обработки и анализа изображений Leica Application Suite LAZ EZ Version 2.1.0. (2012). Путем светового микроскопирования проводили верификацию сосудов с их дифференцировкой. Исследовали сосуды, содержащие на срезе 3-5 эндотелиоцитов. Сосуды, содержащие перициты в своем составе, из исследования исключали. В ходе работы определяли следующие морфометрические параметры: средняя толщина стенки сосуда, средний диаметр просвета сосуда, средняя площадь просвета сосуда, индекс Керногана – отношение толщины стенки сосуда к диаметру просвета сосуда, индекс апоптоза эндотелиоцитов – соотношение клеток, находящихся в той или иной стадии апоптоза, к общему количеству исследуемых клеток (рис. 2).

Статистическую обработку материала осуществляли с помощью программ Excel (Microsoft Office Excel, 2003) и Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Были определены средняя арифметическая величина (M), ошибка средней арифметической (m), отклонение

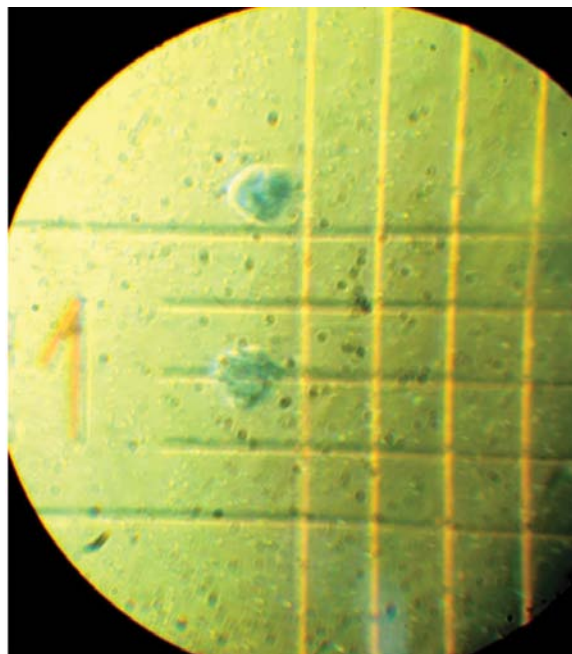


Рисунок 1. Десквамированные эндотелиоциты в камере Горяева. Окраска – метиленовый синий. Увеличение $\text{CM} \times 600$.

Figure 1. Desquamated endotheliocytes in a cytometry grid. Staining – methylene blue. Light microscopy $\times 600$.

варианты (v). Проводили вычисление критерия Стьюдента (t) и достоверность различий двух средних величин (p). В исследовании учитывали только достоверные корреляционные связи ($p < 0,05$). Вероятностные связи между полученными параметрами эндотелиоцитов у матери и плода определяли построением двумерной нормально распределенной генеральной совокупности. Корреляцию оценивали с помощью индекса Пирсона (R).

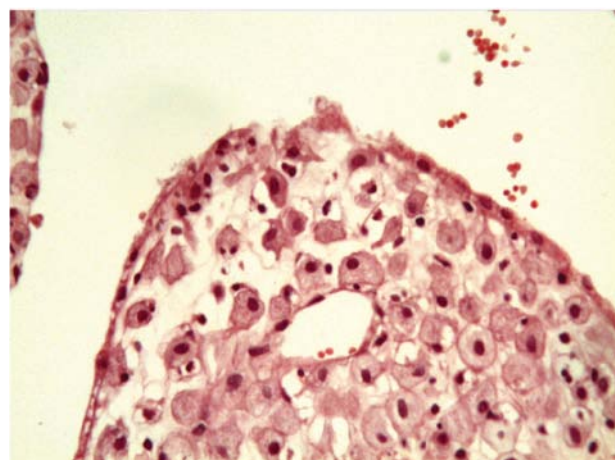


Рисунок 2. Сосуд ворсинчатого хориона (9 недель). Окраска – гематоксилин-эозин. Увеличение $\text{CM} \times 600$.

Figure 2. Vessel of the villous chorion (9 weeks). Staining – hematoxylin-eosin. Light microscopy $\times 600$.

Результаты и обсуждение

В ходе проведенного исследования получены достоверные различия цитоморфометрических показателей эндотелиальной системы беременной и хориона плода между исследованными группами. Установлено статистически достоверное повышение среднего количества десквамированных эндотелиоцитов почти в 2 раза ($p < 0,001$; $t = 4,29$) у беременных с неразвивающейся беременностью по сравнению с контрольной группой: $11,8 \times 10^4$ клеток/100 мл и $6,06 \times 10^4$ клеток/100 мл, соответственно (рис. 3).

Помимо общепринятой методики подсчета десквамированных эндотелиоцитов периферической крови, разработанной J. Hladovec et al. [13], нами использован метод качественной оценки десквамированных эндотелиоцитов, позволяющий получить больший объем информации о состоянии эндотелия человека.

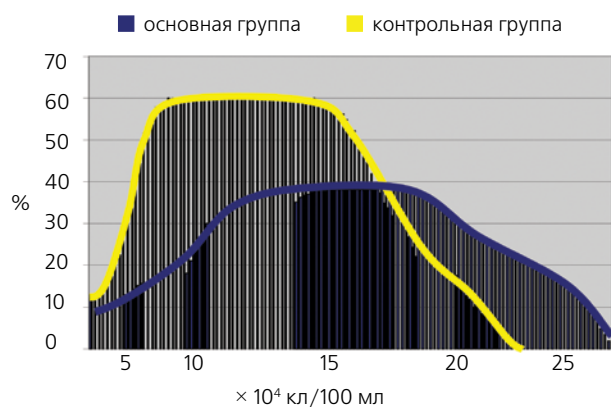


Рисунок 3. Гистограмма распределения количества десквамированных эндотелиоцитов у обследованных беременных.

Figure 3. Distribution of desquamated endothelial cells by their numbers in the examined women.

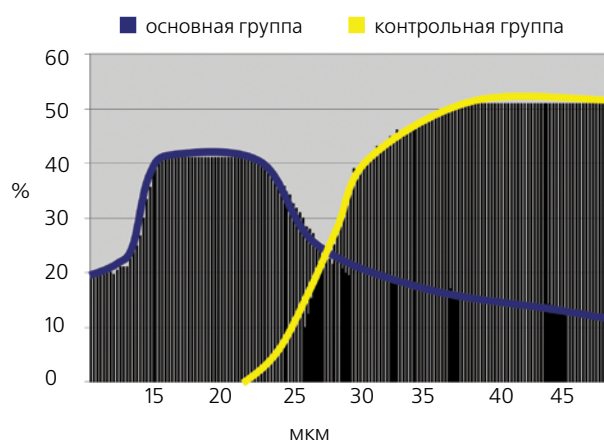


Рисунок 4. Гистограмма распределения среднего диаметра десквамированных эндотелиоцитов у обследованных беременных.

Figure 4. Distribution of desquamated endothelial cells by their mean diameter values in the examined women.

Современные технологии направлены на повышение точности измерений, объективизацию получаемых результатов, что определяет комплексный подход к решению поставленных дифференциально-диагностических задач на основе количественного и качественного анализа особенностей исследуемых объектов.

В нашем исследовании определяли средний диаметр, периметр, площадь, фактор формы, а также поляризацию десквамированных эндотелиоцитов периферической крови. При цитометрическом исследовании получены достоверные различия между группами обследованных беременных.

Диаметр – расстояние между максимально удаленными точками (пикселями) изображения на плоскости. Средний диаметр десквамированных эндотелиоцитов в контрольной группе беременных составил 43,93 мкм, что было в 1,5 раза выше ($p < 0,001$; $t = 6,44$) данного показателя в основной группе – 29,47 мкм (рис. 4).

Периметр – сумма пикселей, выполняющих линию границы клетки. В процессе апоптоза форма клетки изменяется, проходя стадии сжатия, дробления и формирования апоптотных телец. Характеристика изменения периметра клетки может являться дополнительным цитометрическим показателем активности апоптоза эндотелиоцита. Средний периметр десквамированных эндотелиоцитов в контрольной группе составил 139,64 мкм, в основной группе – 93,83 мкм ($p < 0,005$; $t = 3,03$).

Площадь объекта – это количество пикселей изображения, которое принимается за клетку. Учитывается количество пикселей, не выходящих за границу объекта. На величину параметра влияют реальные размеры клетки, адгезивные свойства, способность образовывать выросты. Средняя площадь десквамированного эндотелиоцита составила в контрольной группе 1546,7 мкм² и 842 мкм² – в основной группе ($p < 0,001$; $t = 4,64$).

Фактор формы – характеристика изрезанности периметра оптического объекта, безразмерная величина, представляющая комбинацию характеристик размеров и формы частицы или структурной составляющей, представляющей отношение длины к ширине или квадрата периметра к плоскости. Фактор формы круга составляет 12,56. Данный показатель цитометрического исследования показывает приближение формы объекта к форме круга. Фактор формы десквамированных эндотелиоцитов периферической крови составил 12,73 в контрольной группе и 11,27 – в основной.

Поляризация – степень эллиптичности объекта. Этот параметр изменяется от 0 до 2. Изменение формы десквамированного эндотелиоцита сопряжено с потерей округлой формы клетки. Показатель поляризации может быть использован как дополнительный параметр цитометрической характеристики десквамированной эндотелиальной клетки. Поляризация десквамированных эндотелиоцитов составила 0,083 в конт-

рольной группе и 0,14 – в основной группе ($p < 0,001$; $t = 7,04$). Таким образом, большинство цитометрических показателей десквамированных эндотелиоцитов периферической крови имели достоверные различия между группами обследованных беременных (табл. 1).

С целью оценки состояния эндотелия у плода проводилась морфометрия сосудов хориона. Рассчитаны морфометрические параметры первичных сосудов хориона на сроке 7-10 недель беременности, которые содержат в составе своей стенки только клетки эндотелия. Следует отметить, что в препаратах этой группы преобладали некротические изменения, тромбозы и кровоизлияния, отек и лейкоцитарная инфильтрация стромы, дистрофия ворсин хориона. Встречались бессосудистые ворсины. При сравнении морфометрических параметров сосудов ворсинчатого хориона выявлены различия в толщине стенки первичного сосуда. Так, толщина стенки капилляра, представленной только клетками эндотелия, составила $2,12 \pm 0,38$ мкм в основной группе и $2,54 \pm 0,44$ мкм – в контрольной группе ($p > 0,05$; $t = 0,59$). При этом диаметр просвета и площадь просвета исследованных сосудов достоверно не различались в обследованных

группах. Так, средний диаметр первичных сосудов составил $40,36 \pm 2,44$ мкм в основной группе и $41,99 \pm 6,3$ мкм – в контрольной группе; средний периметр капилляров составил $1262,66 \pm 175,4$ мкм² в основной группе и $1393,5 \pm 423,2$ мкм² – в контрольной группе. Это свидетельствует об унификации метода подбора сосудов ворсинчатого хориона в нашем исследовании. Индекс Керногана (отношение толщины стенки сосуда к диаметру просвета сосуда) достоверно отличался в группах обследованных: в основной группе он составил $0,053 \pm 0,008$ и $0,0623 \pm 0,02$ – в контрольной группе ($p > 0,05$; $t = 0,08$). Индекс апоптоза эндотелиоцитов в основной группе превысил показатель контрольной группы ($p < 0,001$; $t = 3,63$) в 2 раза (табл. 2).

Были изучены вероятностные связи между полученными параметрами эндотелиоцитов у матери и плода. Построена модель двумерной нормально распределенной генеральной совокупности. Диаграмма рассеивания параметров диаметра десквамированных эндотелиоцитов периферической крови матери и толщины стенки первичного капилляра хориона плода представлена на рисунке 5. Корреляционный анализ показал прямую зависимость изменений в

Таблица 1. Параметры десквамированных эндотелиоцитов периферической крови у обследованных беременных.

Table 1. Cytometry of desquamated endotheliocytes from the peripheral blood of the examined women.

Группы обследованных беременных / Groups of pregnant women	Количество клеток ($10^4/100$ мл) / Cell number ($10^4/100$ ml)	Средний диаметр (мкм) / Mean diameter (μ m)	Периметр (мкм) / Perimeter (μ m)	Площадь (мкм ²) / Area (μ m ²)	Фактор формы / Shape factor	Поляризация / Polarization
Основная группа / Main group (n = 90)	11,8#	29,48#	93,83*	842#	11,27#	0,14#
Контрольная группа / Control group (n = 90)	6,06	43,93	139,64	1546,7	12,73	0,083

Примечание: * $p < 0,005$; # $p < 0,001$ – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой.

Note: * $p < 0.005$; # $p < 0.001$ – the differences are statistically significant compared to the control group.

Таблица 2. Морфометрическая оценка сосудов ворсинчатого хориона на сроке беременности 7-10 недель.

Table 2. Morphometric evaluation of villous chorion vessels at a gestation period of 7-10 weeks.

Группы обследованных беременных / Groups of pregnant women	Толщина стенки сосуда (мкм) / Blood vessel wall thickness (μ m)	Диаметр просвета сосуда (мкм) / Vessel lumen diameter (μ m)	Площадь просвета сосуда (мкм ²) / Vessel lumen area (μ m ²)	Индекс Керногана / Kernogan index	Индекс апоптоза / Apoptosis index (%)
Основная группа / Main group (n = 90)	2,12*	40,36	1262,66	0,053*	7,42#
Контрольная группа / Control group (n = 90)	2,54	41,99	1393,5	0,0623	3,54

Примечание: * $p < 0,005$; # $p < 0,001$ – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой.

Note: * $p < 0.005$; # $p < 0.001$ – the differences are statistically significant compared to the control group.

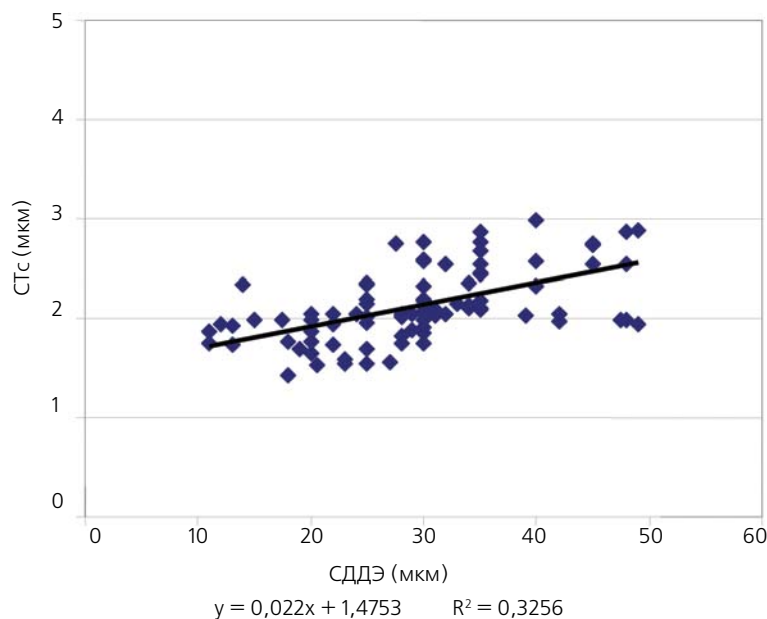


Рисунок 5. Диаграмма линейной корреляции параметров среднего диаметра десквамированных эндотелиоцитов (СДДЭ) у матери и средней толщины фетального капилляра (СТс).

Figure 5. Linear correlation between the mean diameter of desquamated endothelial cells (CDD) in the mother and the average capillary thickness in the fetus (CTc).

Литература:

1. Сидорова И.С., Кирющенко А.П., Вартанова А.О. Иммуногенетические методы как критерии прогнозирования исходов беременности и родов у пациенток с острым гестационным пиелонефритом. *Акушерство и гинекология*. 2010; 4: 23-7.
2. Сидорова И.С., Никитина Н.А. Особенности патогенеза эндотелиоза при преэклампсии. *Акушерство и гинекология*. 2015; 1: 72-8.
3. Jim B., Sharma S., Kebede T., Acharya A. Hypertension in pregnancy: a comprehensive update. *Cardiol Rev*. 2010; 18 (4): 178-89.
4. Причины и дифференцированное лечение раннего невынашивания беременности: руководство для врачей [Под ред. А.П. Милованова, О.Ф. Серовой]. М.: Студия МДВ. 2011: 216 с.
5. Невзорова И.А., Пашов А.И., Стуров В.Г. Невынашивание беременности и эндотелиальная дисфункция. II Международный конгресс «Новые технологии в акушерстве, гинекологии, перинатологии и репродуктивной медицине»: тезисы докладов. *Новосибирск*. 2013: 9-10.
6. Амбулаторно-поликлиническая помощь в акушерстве и гинекологии

- [Под ред. И.С. Сидоровой, Т.В. Овсянниковой, И.О. Макарова]. М.: МЕДпресс-информ. 2009: 720 с.
7. Brewer C.J., Balen A.H. The adverse effects of obesity on conception and implantation. *Reproduction*. 2010; 140 (3): 347-64.
 8. Рачкова О.В., Кузнецов Р.А., Перетятко Л.П., Круглова Л.В. Патоморфологическая дифференциальная диагностика этиологии самопроизвольных выкидышей. Проблемы репродукции (специальный выпуск). VI Международный конгресс по репродуктивной медицине: тезисы докладов. Москва. 2012: 37.
 9. Трохимович О.В. Иммуногистохимические особенности хориона и эндометрия у женщин с ранними потерями беременности. *Morphologia*. 2015; 9 (1): 58-64.
 10. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности: руководство для практикующих врачей. М.: МИА. 2010: 986 с.
 11. Bashiri A., Jordana M.F., Moshe M. Oligohydramnios associated with a long umbilical cord. *IJCRI*. 2011; 2 (1): 15-7.
 12. Садекова О.Н., Князева И.П., Яровая Е.Б. и др. Роль системных нарушений в формировании гестационных осложнений

эндотелиальной системе матери и плода в нашем исследовании.

Заключение

Таким образом, получены новые данные об изменении строения и оптических характеристик эндотелиоцитов у беременных и плода. Впервые определены цитоморфометрические критерии изменений эндотелиальных клеток человека в I триместре беременности. Сравнительный анализ цитометрических параметров десквамированных эндотелиоцитов у беременных и состояния сосудов хориона плода показал идентичность морфологических изменений эндотелиальной системы при патологии беременности на ранних сроках. Развитие эндотелиальной дисфункции у беременной сопровождается изменениями эндотелия хориона плода, что подтверждает статистическая достоверность нашего исследования. Поражение эндотелия, зафиксированное у беременной в I триместре, сопровождается изменением сосудистой стенки ворсинчатого хориона, что может приводить к нарушению развития беременности и ее прерыванию.

и их генетическая составляющая.

Акушерство и гинекология. 2012; 4/2: 21-8.

13. Hladovec J., Prerovsky I., Stanek V., Fabian J. Circulating endothelial cells in acute myocardial infarction and angina pectoris. *Klin Wochenschr*. 1978; 56 (20): 1033-6.
14. Li C., Xu Y., Chen R., Deng C. An effective treatment for penile strangulation. *Mol Med Rep*. 2013; 8 (1): 201-4.
15. Феоктистова В.С., Вавилова Т.В., Сироткина О.В. и др. Новый подход к оценке дисфункции эндотелия: определение количества циркулирующих эндотелиальных клеток методом проточной цитометрии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015; 60 (4): 23-7.
16. Fadini G.P., Pagano C., Baesso I. et al. Reduced endothelial progenitor cells and brachial artery flow-mediated dilation as evidence of endothelial dysfunction in ocular hypertension and primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 2010; 88 (1): 135-41.
17. Lampka M., Grabczewska Z., Jendryczka-Mackiewicz E. Circulating endothelial cells in coronary artery disease. *Kardiologia Polska*. 2010; 68 (10): 1100-5.

References:

1. Sidorova I.S., Kiryushchenkov A.P., Vartanova A.O. Immunogenetic methods as criteria for predicting pregnancy and childbirth outcomes in patients with acute gestational pyelonephritis [Immunogeneticheskie metody

- kak kriterii prognozirovaniya iskhodov beremennosti i rodov u pacientok s ostrym gestacionnym pielonefritom]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2010; 4: 23-7 (in Russian).
2. Sidorova I.S., Nikitina N.A. Features of the pathogenesis of endotheliosis in preeclampsia [Osobennosti patogeneza endotelioza pri

preeklampsii]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015; 1: 72-8 (in Russian).

3. Jim B., Sharma S., Kebede T., Acharya A. Hypertension in pregnancy: a comprehensive update. *Cardiol Rev*. 2010; 18 (4): 178-89.
4. Causes and differentiated treatment of early miscarriage: a guide for doctors [Prichiny i

- differentirovannoe lechenie rannego nevnashivaniya beremennosti: rukovodstvo dlya vrachej (Pod red. A.P. Milovanova, O.F. Serovoj)]. *Moskva: Studiia MDV*. 2011: 216 s (in Russian).
5. Nevzorova I.A., Pashov A.I., Sturov V.G. Miscarriage and endothelial dysfunction [Nevnashivanie beremennosti i endotelial'naya disfunkciya]. II Mezhdunarodnyj kongress «Novye tekhnologii v akusherstve, ginekologii, perinatologii i reproduktivnoj medicine»: tezis dokladov. *Novosibirsk*. 2013: 9-10 (in Russian).
 6. Ambulatory-polyclinic care in obstetrics and gynecology [Ambulatorno-poliklinicheskaya pomoshch' v akusherstve i ginekologii (Pod red. I.S. Sidorovoj, T.V. Ovsyannikovoj, I.O. Makarova)]. *Moskva: MEDpress-inform*. 2009: 720 s (in Russian).
 7. Brewer C.J., Balen A.H. The adverse effects of obesity on conception and implantation. *Reproduction*. 2010; 140 (3): 347-64.
 8. Rachkova O.V., Kuznetsov P.A., Peretyatko L.P., Kruglova L.V. Pathomorphological differential diagnosis of the etiology of spontaneous miscarriages [Patomorfologicheskaya differencial'naya diagnostika etiologii samoproizvol'nyh vykidyshej. Problemy reprodukcii (special'nyj vypusk)]. VI Mezhdunarodnyj kongress po reproduktivnoj medicine: tezis dokladov. *Moskva*. 2012: 37 (in Russian).
 9. Trokhimovich O.V. Immunohistochemical features of the chorion and endometrium in women with early pregnancy loss [Immunogistohimicheskie osobennosti horiona i endometriya u zhenshchin s rannimi poteryami beremennosti]. *Morphologia*. 2015; 9 (1): 58-64 (in Russian).
 10. Sidelnikova V.M., Sukhikh G.T. Unintention of pregnancy: a guide for practicing doctors [Nevnashivanie beremennosti: rukovodstvo dlya praktikuyushchih vrachej]. *Moskva: MIA*. 2010: 986 s (in Russian).
 11. Bashiri A., Jordana M.F., Moshe M. Oligohydramnios associated with a long umbilical cord. *IJCRI*. 2011; 2 (1): 15-7.
 12. Sadekova O.N., Knyazeva I.P., Yarovaya E.B. et al. The role of systemic disorders in the formation of gestational complications and their genetic component [Rol' sistemnyh narushenij v formirovanii gestacionnyh oslozhenij i ih geneticheskaya sostavlyayushchaya]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2012; 4/2: 21-8 (in Russian).
 13. Hladovec J., Prerovsky I., Stanek V., Fabian J. Circulating endothelial cells in acute myocardial infarction and angina pectoris. *Klin Wochenschr*. 1978; 56 (20): 1033-6.
 14. Li C., Xu Y., Chen R., Deng C. An effective treatment for penile strangulation. *Mol Med Rep*. 2013; 8 (1): 201-4.
 15. Feoktistova V.S., Vavilova T.V., Sirotkina O.V. et al. A new approach to the evaluation of endothelial dysfunction: the determination of the number of circulating endothelial cells by flow cytometry [Novyj podhod k ocenke disfunkcii endoteliya: opredelenie kolichstva cirkuliruyushchih endotelial'nyh kletok metodom protochnoj citometrii]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2015; 60 (4): 23-7 (in Russian).
 16. Fadini G.P., Pagano C., Baesso I. et al. Reduced endothelial progenitor cells and brachial artery flow-mediated dilation as evidence of endothelial dysfunction in ocular hypertension and primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 2010; 88 (1): 135-41.
 17. Lampka M., Grabczewska Z., Jendryczka-Mackiewicz E. Circulating endothelial cells in coronary artery disease. *Kardiologia Polska*. 2010; 68 (10): 1100-5.

Сведения об авторах:

Миронов Алексей Валентинович – к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии стоматологического факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ. Врач акушер-гинеколог ГБУЗ «ГКБ № 13 ДЗМ». Тел.: +7(916)6374374. E-mail: Mironov75av@gmail.com.

Торчинов Амирхан Михайлович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии стоматологического факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ.

Умаханова Мадина Мусаевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии стоматологического факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ.

Галачиев Олег Викторович – старший лаборант кафедры акушерства и гинекологии стоматологического факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ.

About the authors:

Mironov Alexey Valentinovich – PhD, Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Dentistry MSUMD n.a. A.I. Evdokimov HM of RF. Obstetrician-gynecologist, CCH № 13 Moscow City Health Department. Tel.: +7(916)6374374. E-mail: Mironov75av@gmail.com.

Torchinov Amirkhan Mikhaylovich – MD, Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Dentistry MSUMD n.a. A.I. Evdokimov HM of RF.

Umakhanova Madina Musaevna – MD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Dentistry MSUMD n.a. A.I. Evdokimov HM of RF.

Galachiev Oleg Viktorovich – Senior Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Dentistry MSUMD n.a. A.I. Evdokimov HM of RF.

Ассоциация полиморфных маркеров генов метаболизма фолатов с ранними потерями беременности

Третьякова Т.Б., Демченко Н.С.

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 1

Резюме

Цель исследования: проанализировать распределение аллелей и генотипов полиморфных генов обмена фолатов у женщин с неразвивающейся беременностью (НБ) в анамнезе и у эмбрионов/плодов для установления ассоциации с риском потери беременности на ранних сроках. **Материалы и методы.** Обследовано 117 женщин с НБ I триместра (основная группа) и 117 женщин без случаев невынашивания беременности, с физиологическим течением настоящей беременности I триместра и нормальным кариотипом эмбриона/плода (группа сравнения). У всех женщин и эмбрионов/плодов методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на приборе ДТ-96 (НПО «ДНК-Технология», Россия) были проанализированы следующие полиморфизмы: MTHFR 677 C>T, MTHFR 1298 A>C, MTRR 66 A>G, MTR 2756 A>G. **Результаты.** У женщин с НБ и хромосомной аномалией плода достоверно чаще встречался аллель MTR 2756G в сравнении с женщинами с НБ и нормальным кариотипом плода. **Заключение.** Выявлена ассоциация аллеля 2756G полиморфизма MTR 2756 A>G у женщин с хромосомным дисбалансом плода при НБ.

Ключевые слова

Неразвивающаяся беременность, ранняя потеря беременности, полиморфные гены обмена фолатов, кариотип эмбриона/плода.

Статья поступила: 09.10.2017 г.; в доработанном виде: 16.02.2018 г.; принята к печати: 22.03.2018 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

Третьякова Т.Б., Демченко Н.С. Ассоциация полиморфных маркеров генов метаболизма фолатов с ранними потерями беременности. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018; 12 (1): 42-52. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.1.042-052.

Association between polymorphic genes of folate metabolism and early pregnancy losses

Tretyakova T.B., Demchenko N.S.

Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care,

Health Ministry of Russian Federation

1, ul. Repina, Yekaterinburg, 620028, Russia

Summary

Aim: to analyze the polymorphic genes of folate metabolism in women with history of non-developing pregnancy and in their embryos/fetuses in order to relate the genetic polymorphism with the risk of early pregnancy loss. **Materials and methods.** The main group consisted of 117 women with non-developing 1st trimester pregnancy; the comparison group included 117 women with no history of miscarriage, with physiological 1st trimester pregnancy and a normal fetal karyotype. By polymerase chain reaction in real time using DT-96 machine («DNA-technology», Russia) all women and embryos were analyzed for the following polymorphic variants: MTHFR 677 C>T, MTHFR 1298 A>C, MTRR 66 A>G, MTR 2756 A>G. **Results.** The women with non-developing pregnancy and chromosomal abnormalities of the fetus had a significantly higher occurrence of the MTR 2756G allele in comparison with women with non-developing pregnancy and a normal karyotype of the fetus. **Conclusion.** The 2756G allele of the polymorphic MTR 2756 A>G gene in women with non-developing pregnancy is associated with a chromosomal imbalance of their fetuses.

Key words

Non-developing pregnancy, polymorphic genes of folate metabolism, fetal karyotype.

Received: 09.10.2017; **in the revised form:** 16.02.2018; **accepted:** 22.03.2018.**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

Tretyakova T.B., Demchenko N.S. Association between polymorphic genes of folate metabolism and early pregnancy losses. Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]. 2018; 12 (1): 42-52 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.1.042-052.

Corresponding author

Address: 1, ul. Repina, Yekaterinburg, 620028, Russia.

E-mail: medichkan@mail.ru (Demchenko N.S.).

Введение

Несмотря на достижения современной медицины, проблема неразвивающейся беременности (НБ) остается весьма актуальной. Около половины случаев (45%) со спонтанным прерыванием гестации клинически представляют собой НБ [1]. Ведущей причиной выкидышей ранних сроков являются различные генетические факторы. По обобщенным данным, в сроке до 7 недель гестации 65-70% погибших эмбрионов имеют хромосомные aberrации, в 12-17 недель – 15-20% [2].

В современной литературе описано множество полиморфных вариантов генов, определяющих предрасположенность к невынашиванию беременности, к ним относятся: гены иммунной системы – HLA I класса (HLA-G), HLA II класса (DQA, DQB, DR), интер-

лейкина 1 β (IL-1 β); гены эстрогенов (PGR) и рецепторов прогестерона (ER); гены плазменных факторов свертывания крови (FGB, F2, F5, F12) и рецепторов тромбоцитов (ITGA2, ITGB3); гены ферментов второй фазы детоксикации (GSTT1, GSTP1, GSTM1, NAT1); гены факторов роста хориона и сосудов плаценты (TNF, TGFB, IGF, VEGF-A) [3]. Важную роль в этиологии невынашивания беременности ранних сроков также играет полиморфизм генов ферментов обмена фолиевой кислоты – метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), метионин синтазы редуктазы (MTRR) и метионин синтазы (MTR).

Быстро пролиферирующие клетки эмбриона и хориона высокочувствительны к недостатку фолатов; нарушение работы их генома во время деления и дифференцировки приводит к формированию поро-

ков развития у плода и осложнениям беременности и родов [4, 5]. Полиморфизм генов фолатного обмена ассоциирован с развитием легкой или средней тяжести гипергомоцистеинемии, которая является фактором риска возникновения у плода дефектов нервной трубки, различных аномалий головного мозга, омфалоцеле, редукционных пороков конечностей, пороков развития сердечно-сосудистой и мочеполовой систем, дефектов полости рта, лица, ушей, задержки умственного развития у детей [6, 7]. Нарушение метаболизма фолатов негативно влияет на рост и формирование ворсин хориона и плаценты. На ранних сроках гестации это ведет к нарушению имплантации и плацентации плодного яйца и осложненному течению беременности: увеличению рисков невынашивания беременности, преждевременных родов, преэклампсии, плацентарной недостаточности, задержки роста плода, отслойки плаценты [8]. В итоге тяжелые врожденные пороки развития и/или хромосомные аномалии у плода, нарушения плацентации ведут к регрессу беременности или самопроизвольному выкидышу на ранних сроках гестации.

В мировой практике проведено множество исследований по поиску ассоциации с невынашиванием беременности полиморфных вариантов генов фолатного цикла. Наиболее исследован полиморфизм MTHFR 677C>T. В целом, результаты исследований весьма неоднозначны. Некоторые работы выявили риск привычного спонтанного аборта при наличии в генотипе женщин аллеля MTHFR 677T [9-12]. В работах других авторов таких ассоциаций выявить не удалось [13-22]. Вероятно, полученные различия могут быть объяснены особенностями популяций, дизайном работ, размером выборок и др.

Роль полиморфных вариантов генов MTR и MTRR в этиологии невынашивания беременности изучена более узким кругом авторов. При исследовании полиморфизма MTR 2756 A>G некоторые отечественные и зарубежные авторы обнаружили ассоциацию аллеля MTR 2756G с невынашиванием беременности [9, 13, 23, 24]. Рядом исследователей в работах, выполненных на европейских популяциях, установлены ассоциации аллеля 66G полиморфизма MTRR 66A>G с невынашиванием беременности [6, 24, 25].

Существует мнение, что большее значение в невынашивании беременности имеет не столько материнский генотип по полиморфным генам обмена фолатов, сколько генотип плода [13]. Работы, выполненные на материале абортированных эмбрионов, выявили у них повышенную частоту генотипов 677TT и 677CT полиморфизма MTHFR 677 C>T и генотипов 1298AC и 1298CC полиморфизма MTHFR 1298 A>C [17, 26-30].

Этиология НБ многофакторна и включает генетический, эндокринный, инфекционный, анатомический, гематологический и аутоиммунный факторы. Можно предположить, что на лабильность компенсаторно-приспособительных реакций при развитии системы «мать-плацента-плод» на фоне ряда других

факторов влияет и определенное сочетание генотипов генов предрасположенности к акушерским осложнениям, в том числе и генов метаболизма гомоцистеина как со стороны матери, так и со стороны плода.

Таким образом, исследования по изучению влияния полиморфных вариантов генов обмена фолатов у женщин с невынашиванием беременности довольно противоречивы. Исследования на плодном материале были проведены узким кругом авторов, при этом группу сравнения составляли женщины без случаев невынашивания беременности в анамнезе или новорожденные здоровые дети.

Цель исследования: проанализировать распределение аллелей и генотипов полиморфных генов обмена фолатов у женщин с НБ в анамнезе и у эмбрионов/плодов для установления ассоциации с риском потери беременности ранних сроков.

Материалы и методы

В исследовании проанализированы данные обследования 117 женщин с НБ I триместра (основная группа) в возрасте $32,5 \pm 0,5$ (21-44) лет. В данной группе у женщин в анамнезе зарегистрировано 2 и более спонтанные потери беременности до 12 недель гестации (самопроизвольные выкидыши, неразвивающиеся беременности). Также в исследование включены данные обследования 117 женщин в возрасте $28,6 \pm 0,6$ (18-28) лет без случаев невынашивания беременности в анамнезе, имеющие одного и более здоровых детей, с физиологическим течением настоящей беременности I триместра и нормальным кариотипом эмбриона/плода, принявших решение о медицинском прерывании беременности (контрольная группа). Гестационный срок беременности в основной группе составил 8-11,5 недель (10 недель \pm 4 дня), в контрольной группе – 5-12 недель (9 недель \pm 4 дня) ($p > 0,05$). Гестационный возраст гибели эмбрионов/плодов основной группы составил 4-11,5 недель (8 недель \pm 3 дня). В группе сравнения возраст эмбрионов/плодов соответствовал сроку гестации.

У всех женщин и их супругов были исключены хромосомные аномалии кариотипа.

Принявшие в исследовании женщины были проинформированы о цели и задачах исследования и заполнили информационное согласие.

Всем обследованным женщинам и абортированным эмбрионам/плодам выполнено исследование следующих полиморфизмов генов ферментов фолатного цикла: MTHFR 677C>T (rs 1801133), MTHFR 1298 A>C (rs 1801131); MTRR 66 A>G (rs 1801394); MTR 2756 A>G (rs 1805087). У женщин ДНК выделяли из буккального эпителия набором реагентов «Проба-Рapid» (НПО «ДНК-Технология», Россия). ДНК эмбрионов/плодов получали из ворсин хориона набором реагентов «Проба-ГС-Генетика» (НПО «ДНК-Технология», Россия). Детекцию однонуклеотидных замен проводили методом ПЦР в режиме реального

времени на приборе ДТ-96 (НПО «ДНК-Технология», Россия). На образцах тканей хориона дополнительно проводили стандартное цитогенетическое исследование для определения кариотипа эмбриона/плода.

Для анализа статистической значимости данных использовали компьютерную программу Statistica 7 (StatSoft Inc., США). Разницу в распределении частот аллелей и генотипов определяли по критерию χ^2 Пирсона, в случае числа наблюдений менее 10 – по критерию χ^2 Йетса. Силу ассоциации аллелей и генотипов с предрасположенностью к заболеванию оценивали по показателю отношения шансов (odds ratio – OR). Проводили проверку на распределение генотипов в соответствии с законом Харди-Вайнберга. Различия величин принимали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В нашей работе мы изучили полиморфизм генов фолатного цикла на группах, сходных по возрасту развития, а именно, у половозрелых женщин и

внутриутробно развивающихся плодов. На наш взгляд, такая методология более эффективна с точки зрения изучения биологии развития человека.

Проведен комплексный анализ частоты распространения аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов фолатного цикла у женщин и эмбрионов/плодов группы случаев НБ и группы сравнения; распределение частоты генотипов соответствовало критериям закона Харди-Вайнберга ($p > 0,05$).

Результаты анализа частоты распределения аллелей и генотипов по исследованным полиморфным вариантам генов у женщин представлены в **таблице 1**. Статистически достоверных отличий по частоте встречаемости вариантных аллелей и генотипов у женщин основной и контрольной групп получить не удалось.

Результаты анализа частоты распределения аллелей и генотипов по исследованным полиморфным вариантам генов обмена фолатов у эмбрионов/плодов представлены в **таблице 2**. Статистически значимых различий не наблюдалось, но у эмбрионов/

Таблица 1. Частота аллелей и генотипов полиморфизмов генов фолатного цикла у обследованных женщин.

Table 1. Occurrence of alleles and types of polymorphisms in the folate cycle genes in the examined women.

Ген (полиморфизм) / Gene (polymorphism)	Генотип (аллель) / Genotype (allele)	Основная группа / Main group n (%)	Контрольная группа / Control group n (%)	p
MTHFR 677 C>T	CC	60 (55,05)	59 (53,15)	0,4
	CT	45 (41,28)	43 (38,74)	
	TT	4 (3,67)	9 (8,11)	
	C	165 (75,7)	161 (72,5)	0,4
	T	53 (24,3)	61 (27,5)	
MTHFR 1298 A>C	AA	48 (44,04)	50 (45,05)	0,9
	AC	44 (40,37)	46 (41,44)	
	CC	17 (15,6)	15 (13,51)	
	A	140 (64,2)	146 (65,8)	0,7
	C	78 (35,8)	76 (34,2)	
MTRR 66 A>G	AA	19 (17,8)	18 (16,2)	0,8
	AG	56 (52,3)	63 (56,8)	
	GG	32 (29,9)	30 (27)	
	A	94 (43,9)	99 (44,6)	0,8
	G	120 (56,1)	123 (54,4)	
MTR 2756 A>G	AA	75 (69,4)	68 (61,3)	0,4
	AG	29 (26,9)	37 (33,3)	
	GG	4 (3,7)	6 (5,4)	
	A	179 (82,9)	173 (77,9)	0,2
	G	37 (17,1)	49 (22,1)	

Таблица 2. Частота аллелей и генотипов полиморфизмов генов фолатного цикла у эмбрионов/плодов.**Table 2.** Occurrence of alleles and types of polymorphisms in the folate cycle genes in the embryos/fetuses.

Ген (полиморфизм) / Gene (polymorphism)	Генотип (аллель) / Genotype (allele)	Плоды в основной группе / Fetuses in the main group n (%)	Плоды в контрольной группе / Fetuses in the control group n (%)	p
MTHFR 677 C>T	CC	61 (54,95)	60 (54,55)	0,2
	CT	46 (41,44)	40 (36,36)	
	TT	4 (3,6)	10 (9,09)	
	C	167 (75,7)	160 (72,7)	0,5
	T	54 (24,3)	60 (27,3)	
	TT	4 (3,6)	10 (9,1)	0,09
	CT+CC	107 (96,4)	100 (90,9)	
MTHFR 1298 A>C	AA	52 (47,27)	48 (44,04)	0,8
	AC	47 (42,73)	47 (43,12)	
	CC	11 (10)	14 (12,84)	
	A	151 (68,6)	143 (65,6)	0,5
	C	69 (31,4)	75 (34,4)	
MTRR 66 A>G	AA	10 (9,2)	14 (13)	0,4
	AG	59 (54,1)	63 (58,3)	
	GG	40 (36,7)	31 (28,7)	
	A	79 (36,2)	91 (42,1)	0,2
	G	139 (63,8)	125 (57,9)	
MTR 2756 A>G	AA	64 (52,7)	61 (57)	0,7
	AG	35 (34,3)	43 (40,2)	
	GG	3 (2,9)	3 (2,8)	
	A	163 (79,9)	165 (77,1)	0,5
	G	41 (20,1)	49 (22,9)	

плодов при НБ наблюдалась тенденция к накоплению генотипов, содержащих аллель 677C (677CC и 677CT) полиморфизма MTHFR 677 C>T ($p = 0,09$ по доминантной модели наследования).

У 54 женщин с НБ (46% основной группы) определен нормальный кариотип эмбриона/плода, у остальных 63 женщин основной группы (54% случаев) выявлены различные геномные и хромосомные аномалии кариотипа эмбриона/плода (**табл. 3**). Доля аномальных кариотипов (54%) и частота встречаемости наиболее распространенных трисомий (хромосом 16 – 10%; 22, 21, 13, половых – по 8% случаев), моносомии X (13%), триплоидии (16%), структурных перестроек хромосом (3%) согласуются с результатами, полученными на выборках из других популяций [31-35].

У эмбрионов/плодов с аномальным кариотипом 19% (12 случаев) были представлены в мозаичной форме. По данным других авторов, при проведении аналогичного исследования с использованием стан-

дартного цитогенетического метода анализа описывается различная частота мозаицизма в совокупности по всем видам хромосомных и геномных аномалий, которая составляет 0-20% [36, 37]. В работах с применением молекулярно-цитогенетического метода FISH (fluorescence in situ hybridization) получены данные о более высоком уровне мозаицизма: 66% в работе А.А. Кашеваровой и др. [38] и 50,3% в исследовании С.Г. Ворсановой и др. [31]. Поэтому выявленный в проведенном исследовании мозаицизм в 19% случаев хромосомной аномалии у плода можно рассматривать как характерный признак этиологии НБ.

Далее было проведено сравнение частоты встречаемости полиморфных аллелей и генотипов генов фолатного цикла у эмбрионов/плодов при НБ с нормальным кариотипом и у женщин с НБ (основная группа). Результаты представлены в **таблице 4**. Достоверных различий между группами не обнаружено, но наблюдалась тенденция к накоплению аллеля MTRR

Таблица 3. Аномалии кариотипа у эмбрионов/плодов у женщин с неразвивающейся беременностью.**Table 3.** Karyotype abnormalities of the embryos/fetuses in women with undeveloped pregnancy.

Мутации геномные / хромосомные / Genome / Chromosome mutations (n = 63)	Доля от аномальных (%) / Per cent of abnormal	Формула кариотипа / Karyotype
Трисомии (Всего) / Trisomies (Total) (n = 42)	66	
Трисомии (кариотип) / Trisomies (karyotype)	10	47,XY(XX),+16 mos 47,XY(XX),+16/46,XY(XX)*
	8,3	47,XX(XY),+22
	8	47,XX(XY),+21 47, XX,+21/46,XX*
	8,4	47,XXX 47,XXY mos 47,XXX[10]/45,X[4]/46,XX[4]*
	8	47,XX(XY),+13
	6,3	47,XX,+18
	6	47,XX(XY),+14 47,XX+14/46,XX*
	5	47,XX,+15
	3	47,XY,+1 mos 47,XY,+1/46,XY*
	3	47,XX,+19
Двойные трисомии / Double Trisomies (n = 1)	2	48,XXY,+22
Моносомия / Monosomy (n = 8)	13	45,X mos 45,X/46,XY* mos 45,X/46,XX*
Структурная перестройка / Structural reconstruction (n = 2)	3	46,XX,del(16)(q12) 46,XY,t(3;5)(q25;q35)
Триплоидия / Triploidy (n = 10)	16	69,XXX 69,XXY 69,XYY chi 69,XXY[7]/46, XY[8]

66G полиморфизма MTRR 66 A>G у эмбрионов/плодов в сравнении с женщинами с НБ ($p = 0,087$).

Далее было проведено сравнение частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов фолатного цикла у эмбрионов/плодов с нормальным кариотипом при НБ и у женщин контрольной группы (табл. 5). Достоверных различий выявлено не было, но имелась тенденция к более высокой частоте встречаемости генотипа MTRR 66GG у эмбрионов/плодов с нормальным кариотипом при НБ в сравнении с репродуктивно успешными женщинами контрольной группы ($p = 0,056$).

На следующем этапе работы (для анализа влияния полиморфных вариантов генов фолатного цикла на риск формирования хромосомной аномалии у плода) женщины основной группы были разделены на

2 подгруппы – с нормальным и аномальным кариотипом плода при данной НБ. Изучена частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов фолатного цикла у женщин с аномальным кариотипом плода при НБ и у женщин с НБ и нормальным кариотипом плода (табл. 6). Результаты выявили достоверное различие по частоте встречаемости аллеля 2756G полиморфизма MTR 2756 A>G, который достоверно чаще ($OR = 2,02$; $CI\ 95\%:1,0-4,04$; $p = 0,047$) встречался в подгруппе женщин с НБ и хромосомной аномалией у плода.

Заключение

У женщин с НБ и наличием хромосомной аномалии у плода достоверно чаще встречался аллель MTR 2756G в сравнении с женщинами с НБ, но с нормальным карио-

Таблица 4. Частота аллелей и генотипов полиморфизмов генов фолатного цикла у эмбрионов/плодов с нормальным кариотипом при неразвивающейся беременности и у женщин с неразвивающейся беременностью.

Table 4. Occurrence of alleles and types of polymorphisms in the folate cycle genes in the embryos/fetuses with a normal karyotype in non-developed pregnancy and in women with non-developed pregnancy.

Ген (полиморфизм) / Gene (polymorphism)	Генотип (аллель) / Genotype (allele)	Плоды в основной группе с нормальным кариотипом / Fetuses with normal karyotype in the main group n (%)	Женщины основной группы / Women in the main group n (%)	p
MTHFR 677 C>T	CC	22 (45,8)	62 (54,4)	0,6
	CT	24 (50)	47 (41,2)	
	TT	2 (4,2)	5 (4,2)	
	C	68 (70,8)	151 (75)	0,4
	T	28 (29,2)	57 (25)	
MTHFR 1298 A>C	AA	20 (42,5)	50 (43,8)	0,8
	AC	21 (44,7)	46 (40,4)	
	CC	6 (12,8)	18 (15,8)	
	A	61 (65)	149 (64)	0,9
	C	33 (35)	82 (36)	
MTRR 66 A>G	AA	7 (12,3)	26 (19,1)	0,2
	AG	26 (45,6)	69 (50,7)	
	GG	24 (42,1)	41 (30,1)	
	A	40 (35,1)	121 (44,5)	0,087
	G	74 (64,9)	151 (55,5)	
MTR 2756 A>G	AA	36 (64,3)	92 (67,2)	0,8
	AG	19 (33,9)	41 (29,9)	
	GG	1 (1,8)	4 (2,9)	
	A	91 (81,3)	225 (82,1)	0,8
	G	21 (18,8)	49 (17,9)	

Таблица 5. Частота аллелей и генотипов полиморфизмов генов фолатного цикла у эмбрионов/плодов с нормальным кариотипом при неразвивающейся беременности и у женщин контрольной группы.

Table 5. Occurrence of alleles and types of polymorphisms in the folate cycle genes in the embryos/fetuses with a normal karyotype in non-developed pregnancy and in women with physiological pregnancy.

Ген (полиморфизм) / Gene (polymorphism)	Генотип (аллель) / Genotype (allele)	Плоды в основной группе с нормальным кариотипом / Fetuses with normal karyotype in the main group n (%)	Женщины контрольной группы / Women in the control group n (%)	p
MTHFR 677 C>T	CC	22 (45,8)	63 (53,8)	0,3
	CT	24 (50)	45 (38,5)	
	TT	2 (4,2)	9 (7,7)	
	C	68 (70,8)	171 (73)	0,7
	T	28 (29,2)	63 (27)	
MTHFR 1298 A>C	AA	20 (42,6)	53 (45,3)	0,8
	AC	21 (44,7)	46 (39,3)	

Таблица 5 (продолжение). Частота аллелей и генотипов полиморфизмов генов фолатного цикла у эмбрионов/плодов с нормальным кариотипом при неразвивающейся беременности и у женщин контрольной группы.

Table 5 (continuation). Occurrence of alleles and types of polymorphisms in the folate cycle genes in the embryos/fetuses with a normal karyotype in non-developed pregnancy and in women with physiological pregnancy.

Ген (полиморфизм) / Gene (polymorphism)	Генотип (аллель) / Genotype (allele)	Плоды в основной группе с нормальным кариотипом / Fetuses with normal karyotype in the main group n (%)	Женщины контрольной группы / Women in the control group n (%)	p
MTHFR 1298 A>C	CC	6 (12,8)	18 (15,4)	1,0
	A	61 (65)	152 (65)	
	C	33 (35)	82 (35)	
MTRR 66A>G	AA	7 (12,3)	18 (15,1)	0,2
	AG	26 (45,6)	68 (57,1)	
	GG	24 (42,1)	33 (27,7)	
	A	30 (35,1)	104 (43,7)	0,1
	G	74 (64,9)	134 (56,3)	
	GG	24 (42,1)	33 (27,7)	0,056
	AG+AA	33 (57,9)	86 (72,3)	
MTR 2756 A>G	AA	36 (64,3)	72 (60,5)	0,6
	AG	19 (33,9)	41 (34,5)	
	GG	1 (1,8)	6 (5,0)	
	A	91 (81,3)	185 (77,7)	0,5
	G	21 (18,8)	53 (22,3)	

Таблица 6. Частота аллелей и генотипов полиморфизмов генов фолатного цикла у женщин с неразвивающейся беременностью с нормальным и аномальным кариотипом плода.

Table 6. Occurrence of alleles and types of polymorphisms in the folate cycle genes in women with non-developed pregnancy and normal vs abnormal karyotypes.

Ген (полиморфизм) / Gene (polymorphism)	Генотип (аллель) / Genotype (allele)	Женщины основной группы с аномальным кариотипом плода / Women with abnormal fetus karyotype in the main group n (%)	Женщины основной группы с нормальным кариотипом плода / Women with normal fetus karyotype in the main group n (%)	p
MTHFR 677 C>T	CC	31 (50,8)	30 (51,7)	0,97
	CT	24 (39,3)	23 (39,7)	
	TT	4 (9,8)	5 (8,6)	
	C	86 (70,5)	83 (71,6)	0,9
	T	32 (29,5)	33 (28,4)	
MTHFR 1298 A>C	AA	28 (47,5)	26 (44,8)	0,96
	AC	23 (39)	24 (41,4)	
	CC	8 (13,5)	8 (13,8)	
	A	79 (66,9)	76 (65,5)	0,8
	C	39 (33,1)	40 (34,5)	
MTRR 66A>G	AA	13 (22,8)	11 (20,4)	0,8
	AG	28 (49,1)	25 (46,3)	

Таблица 6 (продолжение). Частота аллелей и генотипов полиморфизмов генов фолатного цикла у женщин с неразвивающейся беременностью с нормальным и аномальным кариотипом плода.

Table 6 (continuation). Occurrence of alleles and types of polymorphisms in the folate cycle genes in women with non-developed pregnancy and normal vs abnormal karyotypes.

Ген (полиморфизм) / Gene (polymorphism)	Генотип (аллель) / Genotype (allele)	Женщины основной группы с аномальным кариотипом плода / Women with abnormal fetus karyotype in the main group n (%)	Женщины основной группы с нормальным кариотипом плода / Women with normal fetus karyotype in the main group n (%)	p
MTRR 66A>G	GG	16 (28,1)	18 (33,3)	0,6
	A	54 (47,4)	47 (43,5)	
	G	60 (52,6)	61 (56,5)	
MTR 2756A>G	AA	28 (60,9)	47 (74,6)	0,13
	AG	14 (30,4)	15 (23,8)	
	GG	4 (8,7)	1 (1,6)	
	A	70 (76,1)	109 (86,5)	0,047*
	G	22 (23,9)	17 (13,5)	

Примечание: * – различия статистически значимы.

Note: * – the differences are statistically significant.

типом плода. Таким образом, была выявлена ассоциация носительства аллеля MTR 2756G в генотипе женщин с хромосомным дисбалансом у плода при НБ.

При НБ у плодов с нормальным кариотипом наблюдалась тенденция к накоплению аллеля MTRR 66G в сравнении с женщинами репродуктивного возраста основной ($p = 0,087$) и контрольной групп

($p = 0,056$). Возможно, мы наблюдали тенденцию накопления аллеля MTRR 66G гена метионин синтазы редуктазы у плодов и нарушение защитной функции фолатов во время беременности в отношении воздействия тератогенных и мутагенных факторов на плод и нормальное развитие и функции плаценты.

Литература:

- Радзинский В.Е., Демитрова В.И., Майскова И.Ю. Неразвивающаяся беременность. М.: ГЕОТАР-Медиа. 2009: 200 с.
- Баранов В.С., Кузнецова Т.В. Цитогенетика эмбрионального развития: научно-практические аспекты. СПб.: Изд-во Н-Л. 2007: 640 с.
- Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины [Под ред. В.С. Баранова]. СПб.: Изд-во Н-Л. 2009: 528 с.
- Бицадзе В.О., Самбунова Н.В., Макацария Н.А., Мищенко А.Л. Фолатдефицитные состояния в акушерской практике и проблема их коррекции. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 10 (1): 38-48.
- В vitamins and folate: chemistry, analysis, function and effects [Ed. V.R. Preedy]. London: RSC. 2013: 888 p.
- Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике: Руководство для врачей [Под ред. А.Д. Макацария]. М.: МИА. 2011: 1056 с.
- Kim S.Y., Park S.Y., Choi J.W. et al. Association between MTHFR 1298A>C polymorphism and spontaneous abortion with fetal chromosomal aneuploidy. Am J Reprod Immunol. 2011; 66 (4): 252-8.
- Пустотина О.А. Достижения и риски применения фолатов вне и во время беременности. Медицинский Совет. 2015; 9: 92-9.
- Беспалова О.Н. Генетические факторы риска невынашивания беременности: Автореф. дис. докт. мед. наук. СПб. 2009: 46 с.
- Kumar K.S., Govindaiah V., Naushad S.E. et al. Plasma homocysteine levels correlated to interactions between folate status and methylene tetrahydrofolate reductase gene mutation in women with unexplained recurrent pregnancy loss. J Obstet Gynaecol. 2003; 23: 55-8.
- Lissak A., Sharon A., Fruchter O. et al. Polymorphism for mutation of cytosine to thymine at location 677 in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with recurrent early fetal loss. Am J Obstet Gynecol. 1999; 181: 126-30.
- Nelen W.L., Steegers E.A., Eskes T.K. et al. Genetic risk factor for unexplained recurrent early pregnancy loss. Lancet. 1997; 350: 861.
- Бескорованная Т.С., Гудзенко С.В., Тверская С.М., Поляков А.В. Ассоциация полиморфных аллелей генов фолатного обмена с привычным невынашиванием беременности. Проблемы репродукции. 2006; 1: 53-60.
- Малышева О.В., Беспалова О.Н., Иващенко Т.Э., Баранов В.С. Невынашивание беременности и полиморфизм генов системы свертывания крови. Журнал акушерства и женских болезней. 2007; 1: 21-7.
- Alfirevic Z., Mousa H.A., Martlew V. et al. Postnatal screening for thrombophilia in women with severe pregnancy complications. Obstet Gynecol. 2001; 97: 753-9.
- Foka Z.J., Lambropoulos A.F., Saravelos H. et al. Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations, but not methylenetetrahydrofolate reductase C677T, are associated with recurrent miscarriages. Hum Reprod. 2000; 15: 458-62.
- Holmes Z.R., Regan L., Chilcott I., Cohen H. The C677T MTHFR gene mutation is not predictive of risk for

- recurrent fetal loss. *Br J Haematol.* 1999; 105: 98-101.
18. Kupfermanc M.J., Eldor A., Steinman N. et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med.* 1999; 340: 9-13.
 19. Many A., Elad R., Yaron Y. Third-trimester unexplained intrauterine fetal death is associated with inherited thrombophilia. *Obstet Gynecol.* 2002; 99: 684-7.
 20. Martinelli I., Taioli E., Cetin I. et al. Mutations in coagulation factors in women with unexplained late fetal loss. *N Engl J Med.* 2000; 343: 1015-8.
 21. Murphy R.P., Donoghue C., Nallen R.J. Prospective evaluation of the risk conferred by factor V Leiden and thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms in pregnancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 20: 266-70.
 22. Pihusch R., Buchholz T., Lohse P. et al. Thrombophilic gene mutations and recurrent spontaneous abortion: prothrombin mutation increases the risk in the first trimester. *Am J Reprod Immunol.* 2001; 46: 124-31.
 23. Машкина Е.В., Коваленко В.А., Деверянчук Е.Г., Шкурят Т.П. Ассоциация полиморфных вариантов генов фолатного цикла и интегринов с невынашиванием беременности. *Медицинская генетика.* 2013; 1: 40-5.
 24. Basco P., Gueant-Rodriguez R.M., Anello G. et al. Methionine synthase (MTR) 2756A>G polymorphism, double heterozygosity methionine synthase 2756 AG/methionine synthase reductase (MTRR) 66 AG, and elevated homocysteinemia are three risk factors for having a child with Down syndrome. *Am J Med Genet.* 2003; 121 (3): 219-24.
 25. Bessalova O.N., Baranov V.S., Ivashchenko T.E. et al. A66G polymorphism of methionine synthase reductase (MTRR) gene is associated with spontaneous abortions. Abstracts European human genetics conference. *Nice, France.* 2007; 1: 214.
 26. Bae J., Shin S.J., Cha S.H. et al. Prevalent genotypes of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR C677T and A1298C) in spontaneously aborted embryos. *Fertil Steril.* 2007; 87 (2): 351-5.
 27. Bukowski R., Malone F.D., Porter F.T. et al. Preconceptional folate supplementation and the risk of spontaneous preterm birth: a cohort study. *Plos Med.* 2009; 6 (5): e1000061.
 28. Callejon G., Mayor-Olea A., Jimenez A.J. et al. Genotypes of the C677T and A1298C polymorphisms of the MTHFR gene as a cause of human spontaneous embryo loss. *Hum Reprod.* 2007; 12: 3249-54.
 29. Isotalo P.A., Wells G.A., Donnelly J.G. Neonatal and fetal methylenetetrahydrofolate reductase genetic polymorphism: an examination of C677T and A1298C mutations. *Am J Hum Genet.* 2000; 67: 986-90.
 30. Zetterberg, H., Zafiroopoulos A., Spandidos D.A. et al. Gene-gene interaction between fetal MTHFR 677C>T and transcobalamin 776C>G polymorphisms in human spontaneous abortion. *Hum Reprod.* 2003; 18: 1948-50.
 31. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Колотий А.Д. и др. Хромосомный мозаицизм в материале спонтанных абортотв: интерфазный молекулярно-цитогенетический анализ 650 случаев. *Генетика.* 2010; 46 (10): 1356-9.
 32. Суханова Н.Н. Цитогенетические нарушения при ранней эмбриональной летальности. IX научная конференция «Генетика человека и патология. Актуальные проблемы современной цитогенетики»: сборник научных трудов. *Томск.* 2011: 71-7.
 33. Чиряева О.Г., Петрова Л.И., Садик Н.А. и др. Цитогенетический анализ хориона при неразвивающейся беременности. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2007; LVI (1): 35-45.
 34. Lebedev I.N., Ostroverkhova N.V., Nikitina T.V. et al. Features of chromosomal abnormalities in spontaneous abortion cell culture failures detected by interphase FISH analysis. *Eur J Hum Genet.* 2004; 12 (7): 513-20.
 35. Nagaishi M., Yamamoto T., Iinuma K. et al. Chromosome abnormalities identified in 347 spontaneous abortions collected in Japan. *J Obstet Gynaecol Res.* 2004; 30 (3): 237-41.
 36. Никитина Т.В., Суханова Н.Н., Кашеварова А.А. и др. Создание банка тканей и характеристика хромосомных нарушений при ранней эмбриональной гибели у человека. IX научная конференция «Генетика человека и патология. Актуальные проблемы современной цитогенетики»: сборник научных трудов. *Томск.* 2011: 71-7.
 37. Schaaf C.P., Zschocke J., Potocki L. Human genetics: from molecules to medicine. *Lippincott Williams & Wilkins.* 2012: 397 s.
 38. Кашеварова А.А., Суханова Н.Н., Толмачева Е.Н. и др. Хромосомный мозаицизм в экстраэмбриональных тканях зародышей человека. IX научная конференция «Генетика человека и патология. Актуальные проблемы современной цитогенетики»: сборник научных трудов. *Томск.* 2011: 54-9.

References:

1. Radzinsky V.Ye., Demitrova V.I., Mayskova I. Yu. Non-developing pregnancy [Nerazvivayushchayasya beremennost']. *M.: GEOTAR-Media.* 2009: 200 s (in Russian).
2. Baranov V.S., Kuznetsova T.V. Cytogenetics of embryonic development: scientific and practical aspects [Citogenetika embrional'nogo razvitiya: nauchno-prakticheskie aspekty]. *SPb.: Izd-vo N-L.* 2007: 640 s (in Russian).
3. Genetic passport – the basis of individual and predictive medicine [Geneticheskij pasport – osnova individual'noj i prediktivnoj mediciny (Pod red. V.S. Baranova)]. *SPb.: Izd-vo N-L.* 2009: 528 s (in Russian).
4. Bitsadze V.O., Samburova N.V., Makatsariya N.A., Mishchenko A.L. Folate deficiency states in obstetric practice and the problem of their correction [Folatdeficitnye sostoyaniya v akusherской практике i problema ih korekcii]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija.* 2016; 10 (1): 38-48 (in Russian).
5. B vitamins and folate: chemistry, analysis, function and effects [Ed. V.R. Preedy]. *London: RSC.* 2013: 888 p.
6. Thrombohemorrhagic complications in obstetric-gynecological practice: a guideline for doctors [Trombogemorragicheskie oslozhneniya v akushersko-ginekologicheskoy praktike: Rukovodstvo dlya vrachej (Pod red. A.D. Makacariya)]. *Moskva: MIA.* 2011: 1056 s (in Russian).
7. Kim S.Y., Park S.Y., Choi J.W. et al. Association between MTHFR 1298A>C polymorphism and spontaneous abortion with fetal chromosomal aneuploidy. *Am J Reprod Immunol.* 2011; 66 (4): 252-8.
8. Pustotina O.A. Achievements and risks of folate use in the nonpregnant state and during pregnancy [Dostizheniya i riski primeneniya folatov vne i vo vremya beremennosti]. *Meditsinskij Sovet.* 2015; 9: 92-9 (in Russian).
9. Bessalova O.N. Genetic risk factors for miscarriage [Geneticheskie faktory riska nevnashivaniya beremennosti]. *Avtoref. dis. dokt. med. nauk. SPb.* 2009: 46 s (in Russian).
10. Kumar K.S., Govindaiah V., Naushad S.E. et al. Plasma homocysteine levels correlated to interactions between folate status and methylene tetrahydrofolate reductase gene mutation in women with unexplained recurrent pregnancy loss. *J Obstet Gynaecol.* 2003; 23: 55-8.
11. Lissak A., Sharon A., Fruchter O. et al. Polymorphism for mutation of cytosine to thymine at location 677 in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with recurrent early fetal loss. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 181: 126-30.
12. Nelen W.L., Steegers E.A., Eskes T.K. et al. Genetic risk factor for unexplained recurrent early pregnancy loss. *Lancet.* 1997; 350: 861.
13. Beskorovainaya T.S., Gudzenko S.V., Tverskaya S.M., Polyakov A.V. Association of polymorphic alleles of folate metabolism genes with habitual miscarriage [Assotsiatsiya polimorfnykh allelej genov folatnogo obmena s privychnym nevnashivaniem beremennosti]. *Problemy reprodukcii.* 2006; 1: 53-60 (in Russian).
14. Malysheva O.V., Bessalova O.N., Ivashchenko T.E., Baranov V.S. Noninvasive pregnancy and polymorphism of blood coagulation system genes [Nevnashivanie beremennosti i polimorfizm genov sistemy svertyvaniya krovi]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej.* 2007; 1: 21-7 (in Russian).
15. Alfievic Z., Mousa H.A., Martlew V. et al. Postnatal screening for thrombophilia in women with severe pregnancy complications. *Obstet Gynecol.* 2001; 97: 753-9.
16. Foka Z.J., Lambropoulos A.F., Saravelos H. et al. Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations, but not methylenetetrahydrofolate reductase C677T, are associated with recurrent miscarriages. *Hum Reprod.* 2000; 15: 458-62.
17. Holmes Z.R., Regan L., Chilcott I., Cohen H. The C677T MTHFR gene mutation is not

- predictive of risk for recurrent fetal loss. *Br J Haematol.* 1999; 105: 98-101.
18. Kupferminc M.J., Eldor A., Steinman N. et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med.* 1999; 340: 9-13.
 19. Many A., Elad R., Yaron Y. Third-trimester unexplained intrauterine fetal death is associated with inherited thrombophilia. *Obstet Gynecol.* 2002; 99: 684-7.
 20. Martinelli I., Taioli E., Cetin I. et al. Mutations in coagulation factors in women with unexplained late fetal loss. *N Engl J Med.* 2000; 343: 1015-8.
 21. Murphy R.P., Donoghue C., Nallen R.J. Prospective evaluation of the risk conferred by factor V Leiden and thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms in pregnancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 20: 266-70.
 22. Pihusch R., Buchholz T., Lohse P. et al. Thrombophilic gene mutations and recurrent spontaneous abortion: prothrombin mutation increases the risk in the first trimester. *Am J Reprod Immunol.* 2001; 46: 124-31.
 23. Mashkina E.V., Kovalenko V.A., Deverianchuk E.G., Shkurat T.P. Association of polymorphic variants of folate cycle genes and integrins with miscarriage [Associatsiya polimorfnykh variantov genov folatnogo tsikla i integrinov s nevnashivaniem beremennosti]. *Meditsinskaya genetika.* 2013; 1: 40-5 (in Russian).
 24. Basco P., Gueant-Rodriguez R.M., Anello G. et al. Methionine synthase (MTR) 2756A>G polymorphism, double heterozygosity methionine synthase 2756 AG/methionine synthase reductase (MTRR) 66 AG, and elevated homocysteinemia are three risk factors for having a child with Down syndrome. *Am J Med Genet.* 2003; 121 (3): 219-24.
 25. Bessalova O.N., Baranov V.S., Ivashchenko T.E. et al. A66G polymorphism of methionine synthase reductase (MTRR) gene is associated with spontaneous abortions. Abstracts European human genetics conference. *Nice, France.* 2007; 1: 214.
 26. Bae J., Shin S.J., Cha S.H. et al. Prevalent genotypes of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR C677T and A1298C) in spontaneously aborted embryos. *Fertil Steril.* 2007; 87 (2): 351-5.
 27. Bukowski R., Malone F.D., Porter F.T. et al. Preconceptional folate supplementation and the risk of spontaneous preterm birth: a cohort study. *Plos Med.* 2009; 6 (5): e1000061.
 28. Callejon G., Mayor-Olea A., Jimenez A.J. et al. Genotypes of the C677T and A1298C polymorphisms of the MTHFR gene as a cause of human spontaneous embryo loss. *Hum Reprod.* 2007; 12: 3249-54.
 29. Isotalo P.A., Wells G.A., Donnelly J.G. Neonatal and fetal methylenetetrahydrofolate reductase genetic polymorphism: an examination of C677T and A1298C mutations. *Am J Hum Genet.* 2000; 67: 986-90.
 30. Zetterberg, H., Zafiroopoulos A., Spandidos D.A. et al. Gene-gene interaction between fetal MTHFR 677C>T and transcobalamin 776C>G polymorphisms in human spontaneous abortion. *Hum Reprod.* 2003; 18: 1948-50.
 31. Vorsanova S.G., Yurov I.Yu., Kolotiy A.D. et al. Chromosomal mosaicism in the material of spontaneous abortions: interphase molecular-cytogenetic analysis of 650 cases [Hromosomnyy mozaicizm v materiale spontannykh abortov: interfaznyy molekulyarno-tsitogeneticheskij analiz 650 sluchae]. *Genetika.* 2010; 46 (10): 1356-9 (in Russian).
 32. Sukhanova N.N. Cytogenetic disorders in early embryonic lethality [Citogeneticheskie narusheniya pri rannej embrional'noj letal'nosti]. IX nauchnaya konferentsiya «Genetika cheloveka i patologiya. Aktual'nye problemy sovremennoj citogenetiki»: sbornik nauchnykh trudov. *Tomsk.* 2011: 82 (in Russian).
 33. Chiryaeva O.G., Petrova L.I., Sadik N.A. et al. Cytogenetic analysis of the chorion in undeveloped pregnancy [Citogeneticheskij analiz horiona pri nerazvivayushcheyse beremennosti]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney.* 2007; LVI (1): 35-45 (in Russian).
 34. Lebedev I.N., Ostroverkhova N.V., Nikitina T.V. et al. Features of chromosomal abnormalities in spontaneous abortion cell culture failures detected by interphase FISH analysis. *Eur J Hum Genet.* 2004; 12 (7): 513-20.
 35. Nagaishi M., Yamamoto T., Iinuma K. et al. Chromosome abnormalities identified in 347 spontaneous abortions collected in Japan. *J Obstet Gynaecol Res.* 2004; 30 (3): 237-41.
 36. Nikitina T.V., Sukhanova N.N., Kashevarova A.A. et al. The creation of a tissue bank and the characterization of chromosomal abnormalities in early embryonic death in humans [Sozdanie banka tkanej i harakteristika hromosomnykh narushenij pri rannej embrional'noj gibeli u cheloveka]. IX nauchnaya konferentsiya «Genetika cheloveka i patologiya. Aktual'nye problemy sovremennoj citogenetiki»: sbornik nauchnykh trudov. *Tomsk.* 2011: 71-7 (in Russian).
 37. Schaaf C.P., Zschocke J., Potocki L. Human genetics: from molecules to medicine. *Lippincott Williams & Wilkins.* 2012: 397 s.
 38. Kashevarova A.A., Sukhanova N.N., Tolmacheva E.N. et al. Chromosome mosaicism in extraembryonic tissues of human embryos [Hromosomnyy mozaicizm v ekstraembrional'nykh tkanyah zarodyshej cheloveka]. IX nauchnaya konferentsiya «Genetika cheloveka i patologiya. Aktual'nye problemy sovremennoj citogenetiki»: sbornik nauchnykh trudov. *Tomsk.* 2011: 54-9 (in Russian).

Сведения об авторах:

Третьякова Татьяна Борисовна – к.м.н., доцент, старший научный сотрудник, руководитель лаборатории генетики ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ. Тел.: +7(912)2467716.

Демченко Надежда Сергеевна – к.м.н., врач лаборатории генетики ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ. Тел.: +7(904)5405056. E-mail: medichkan@mail.ru.

About the authors:

Tretyakova Tatyana Borisovna – PhD, Associate Professor, Senior Researcher, Head of Laboratory of Genetics, USRIMCC HM of RF. Tel.: +7(912)2467716.

Demchenko Nadezhda Sergeevna – PhD, Geneticist, Laboratory of Genetics, USRIMCC HM of RF. Tel.: +7(904)5405056. E-mail: medichkan@mail.ru.

Вопросы безопасности применения дротаверина в акушерской практике

Джобава Э.М.

Медицинский центр «МДМ клиника»,
Россия, 125284, Москва, Ленинградский проспект, 33, к. 1

Резюме

Вопросы безопасности фармакотерапии во время беременности в последние годы приобретают все большее значение и актуальность. Это связано с ростом у детей частоты болезней с неясной этиологией или предположительно генетически детерминированных состояний (аутизм, психические заболевания, онкология, ожирение, диабет и др.). В связи с этим все больше внимания уделяется вопросам эпигенетического или фетального программирования, влияния различных факторов на данные процессы и вопросам обоснованности и безопасности применения лекарственных препаратов в течение периода гестации и при лактации, а также за 3-9 месяцев до зачатия (периконцепционный период).

Ключевые слова

Дротаверин, безопасность, беременность, абдоминальная боль, шейка матки.

Статья поступила: 19.02.2018 г.; в доработанном виде: 12.03.2018 г.; принята к печати: 30.03.2018 г.

Конфликт интересов

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

Для цитирования

Джобава Э.М. Вопросы безопасности применения дротаверина в акушерской практике. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018; 12 (1): 54-60. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.1.054-060.

Safety aspects of using drotaverine in obstetric patients

Dzhobava E.M.

Medical Center «MDM clinic»

33, k. 1, Leningradskiy prospekt, Moscow, 125284, Russia

Summary

Safety of pharmacotherapy during pregnancy is of paramount importance for the woman and the fetus. There is an increasing number of pediatric diseases with unclear or presumably genetic etiology (autism, mental illness, oncology, obesity, diabetes, etc.). In this respect, more attention is being paid to the epigenetic or fetal programming, and the safety of pharmacotherapy during the gestation period and lactation, as well as 3-9 months before conception (periconception period).

Key words

Drotaverine, safety, pregnancy, abdominal pain, cervix.

Received: 19.02.2018; **in the revised form:** 12.03.2018; **accepted:** 30.03.2018.

Conflict of interests

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

For citation

Dzhobava E.M. Safety aspects of using drotaverine in obstetric patients. Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]. 2018; 12 (1): 54-60 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.1.054-060.

Corresponding author

Address: 33, k. 1, Leningradskiy prospekt, Moscow, 125284, Russia.

E-mail: super.lis9@yandex.ru (Dzhobava E.M.).

Введение

Вопросы безопасности фармакотерапии во время беременности в последние годы приобретают все большее значение и актуальность. Это связано с ростом у детей частоты болезней с неясной этиологией или предположительно генетически детерминированных состояний (аутизм, психические заболевания, онкология, ожирение, диабет и др.). В связи с этим все больше внимания уделяется вопросам эпигенетического или фетального программирования, влияния различных факторов на данные процессы и вопросам обоснованности и безопасности применения лекарственных препаратов в течение периода гестации и при лактации, а также за 3-9 месяцев до зачатия (периконцепционный период).

Беременность и фармакотерапия

Беременность – особое физиологическое состояние женщины, при котором к назначению лекарственных препаратов необходимо подходить с максимальной осторожностью. Большинство препаратов имеют серьезные ограничения или противопоказания для применения во время беременности. Это в основном связано с тем, что с этической точки зрения клинические испытания на беременных запрещены (равно как и на детях). И возможно проводить только наблюдательные постмаркетинговые исследования, корректируя информацию об эффективности и безопасности применения препарата у беременных на основании

суммарного опыта отдельных публикаций результатов таких исследований. Поэтому, если в инструкции по применению препарата беременность отмечена в показаниях или имеются отдельные указания об уже известной и доказанной безопасности применения препарата во время беременности, это является результатом огромного количества годами накопленного опыта. Важно помнить, что во время беременности отмечается ряд физиологических изменений в организме женщины, ассоциированных с метаболизмом, которые влияют на фармакокинетику и фармакодинамику препаратов, что необходимо учитывать при назначении фармакотерапии. К сожалению, полностью избежать применения лекарственных препаратов во время беременности не представляется возможным, поэтому очень важно рационально подходить к вопросу выбора терапии при той или иной патологии [1].

Общепринятым правилом клинической фармакологии в акушерской практике является применение лекарственного средства (ЛС) в минимальной действующей дозе на протяжении минимального промежутка времени с целью минимизации возможных побочных эффектов на плод [2]. Фармакотерапия во время беременности основывается на двух важных принципах: клиническая и лабораторная эффективность и максимальная безопасность. При этом необходимо всегда учитывать срок гестации, анамнез пациентки и другие параметры.

Абдоминальная боль при беременности

В идеале беременные должны состоять на учете по беременности с начала I триместра согласно имеющимся приказам и стандартам ведения и обследования. Однако беременные могут обращаться к акушеру-гинекологу и с различными жалобами. Одной из самых частых жалоб во время беременности является боль в животе. Абдоминальная боль при беременности может носить характер висцеральной, париетальной, соматической или неврологической. И в первую очередь данный синдром нуждается в дифференциальной диагностике, поскольку это принципиально важно для выработки дальнейшей стратегии и тактики ведения пациентки. Необходимо сразу отметить, что более половины случаев абдоминальной боли при беременности носят висцеральный характер. Висцеральная боль возникает вследствие растяжения или спазма органов желудочно-кишечного тракта, характеризуется нечеткой локализацией преимущественно в мезогастральной области, поскольку афферентные нервные волокна имеют мультисегментную и билатеральную иннервацию от спинного мозга [3]. Спазм гладкомышечных клеток является универсальным патофизиологическим механизмом, лежащим в основе функциональной абдоминальной боли. Поэтому применение спазмолитических препаратов позволяет снизить внутрипросветное давление и тонус стенок полого органа без непосредственного вмешательства в механизмы болевой чувствительности [4].

Фармакология спазмолитиков

По механизму действия выделяют миотропные и нейротропные спазмолитики. Широкое использование при беременности получили спазмолитики миотропного действия, а именно, ингибиторы фосфодиэстеразы ввиду их разрешенного применения при гестации [5]. Фосфодиэстераза (ФДЭ) представляет собой группу ферментов, гидролизующих фосфодиэфирную связь. Активность циклической ФДЭ, которая действует на циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) и циклический гуанидинмонофосфат (цГМФ), была впервые описана в 1962 году. В течение 1970-1980 годов активно изучалась биохимическая и функциональная роль данного фермента. Ионнообменная хроматография позволила обнаружить различные фракции ФДЭ и дифференцировать их по субстратной специфичности и чувствительности к системе «кальций-кальмодулин». На сегодняшний день известно 11 типов ФДЭ, которые в разных концентрациях содержатся в разных тканях. Например, ФДЭ I и II типа преимущественно содержатся в мозговой ткани, ФДЭ IV типа – в гладкой мускулатуре полых органов, ФДЭ III и V типа – в мышечных клетках сердца и сосудов [6]. Ингибиторы фосфодиэстераз успешно применяют в терапии в зависимости от преследуемых целей. Наиболее известные представители этой группы препаратов – папаверин и дротаверин, которые благо-

даря инактивации фермента повышают уровень цАМФ и уменьшают накопление кальция в гладкомышечных клетках. Эти процессы приводят к снижению двигательной активности и расслаблению гладкой мускулатуры [7, 8].

Папаверин был выделен из опия более 100 лет назад. По своему механизму действия папаверин обладает неизбирательной активностью по отношению к различным типам ФДЭ. Неселективность папаверина объясняет возможность развития побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы (вследствие блокады ФДЭ III типа возможно развитие ряда электрофизиологических эффектов, включая положительный инотропный и отрицательный батмотропный эффекты, приводящих к развитию нарушений ритма, таких как частичная или полная атриовентрикулярная блокада и желудочковая экстрасистолия), центральной нервной системы (при больших дозах препарата отмечается седативный эффект с возникновением сонливости), а также повышение активности трансаминаз печени [4, 9].

В дальнейшем молекула папаверина была подвергнута химической модификации, что привело к созданию дротаверина – селективного ингибитора ФДЭ IV типа. Избирательность в отношении определенного типа фермента обуславливает высокую спазмолитическую активность дротаверина в отношении спастических состояний желудочно-кишечного тракта, желчевыводящих путей и мочеполовой системы при наличии благоприятного профиля безопасности и отсутствии серьезных побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. Кроме того, препарат обладает большей биодоступностью, чем его предшественник [10-12].

Высокая эффективность и безопасность дротаверина была подтверждена в крупных международных многоцентровых постмаркетинговых исследованиях с участием значительного количества пациентов с абдоминальной болью [12]. Следует отметить, что большинство постмаркетинговых исследований выполнены на оригинальном дротаверине. Также накоплены результаты сравнительных исследований оригинального дротаверина с воспроизведенными копиями, которые позволяют сделать вывод об их неэквивалентности [13]. Это не дает возможности в полной мере переносить данные об эффективности и безопасности оригинального дротаверина на его дженерики.

При выборе спазмолитического препарата актуальным является не только действующее вещество, но и лекарственная форма препарата. Существует несколько самых распространенных вариантов: таблетки, ректальные суппозитории и раствор для инъекций. Лекарственные препараты в форме раствора для инъекций применяются чаще всего в неотложной терапии спастических состояний, не подходят для самостоятельного применения и требуют специально обученного медицинского персонала для проведения манипуляции [14, 15].

Применение препаратов в форме ректальных суппозиториях является альтернативным способом введения ЛС в организм человека и используется лишь в определенных ситуациях, когда самостоятельный прием препарата невозможен или затруднен при наличии судорожного синдрома, тошноты или рвоты, а также при необходимости создания высокой локальной концентрации препарата непосредственно в прямой кишке. Применение данной лекарственной формы характеризуется высокой внутри- и межвидовой вариабельностью абсорбции, что может привести к замедлению или же ускорению высвобождения препарата, сопоставимым с болюсным введением, что характеризуется непредсказуемостью эффекта и высокой вероятностью развития побочных эффектов. Вопрос приверженности к терапии в выполнении врачебных рекомендаций также создает определенные сложности при использовании ректальных суппозиториях [16].

Вопросы безопасности при беременности. Плод как пациент

Проблеме безопасности применения миотропного спазмолитика дротаверина у беременных посвящен ряд наблюдательных ретроспективных исследований по типу «случай-контроль», проведенных на основании базы данных Венгерского регистра врожденных аномалий [17-19].

В исследовании A. Czeizel и J. Racz, охватывающем временной промежуток с 1980 по 1987 годы, было

оценено потребление ЛС более чем у 33000 беременных [17]. Все пациентки были разделены на 3 группы следующим образом (**рис. 1**): группа index patients включала женщин, у которых родились дети с врожденными аномалиями (10698 пациенток, из которых 992 принимали дротаверин); группа negative controls – женщины, у которых родились дети без аномалий и которые были соотнесены с каждым ребенком из группы index patients по полу, неделе рождения и региону проживания (21546 пациенток, из которых 1960 принимали дротаверин); группа positive controls – женщины из группы index patients, у которых родились дети с синдромом Дауна, не связанным с приемом ЛС (828 пациенток, из которых 85 принимали дротаверин).

Результаты проведенного исследования показали, что процент применения дротаверина в трех группах оказался сопоставимым, и рассчитанное отношение шансов между группами index patients и negative controls составило 1,02 (95% ДИ 0,94-1,11; статистически незначимо), между группами index patients и positive controls – 0,89 (95% ДИ 0,71-1,13; статистически незначимо), что позволило заключить, что прием дротаверина не приводит к развитию врожденных аномалий у детей, рожденных женщинами, принимавшими препарат во время беременности [17].

В дальнейшем с 1980 по 1991 годы A. Czeizel и M. Rockenbauer исследовали влияние ЛС на развитие плода у почти 50000 беременных [18]. Методология распределения пациенток на 3 группы была идентич-

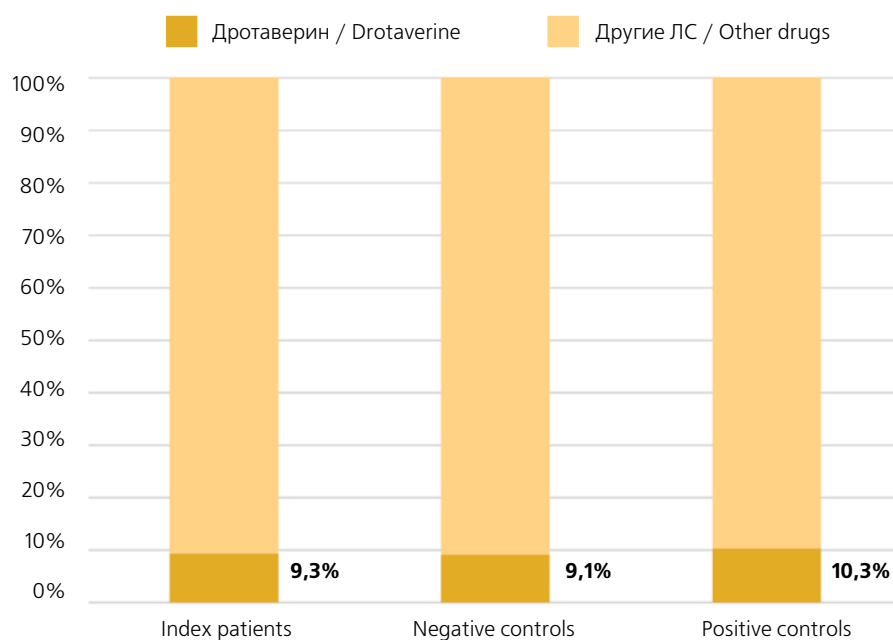


Рисунок 1. Распределение пациенток по группам [17].

Примечание: Index patients – изучаемая группа пациенток; Negative controls – отрицательный контроль; Positive controls – положительный контроль.

Figure 1. Groups of patients under examination [17].

ной с исследованием A. Czeizel и J. Racz [17]. Анализ базы данных показал, что доля женщин, принимавших дротаверин в группе index patients, составила 9,4%, в группе negative controls – 9,5%, в группе positive controls – 7,9% (рис. 2), что позволило авторам заключить об отсутствии увеличения потребления дротаверина беременными, у которых родились дети с врожденными аномалиями.

В ретроспективном наблюдательном исследовании E. Medvezky et al. изучали риск развития дефектов нервной трубки, таких как анэнцефалия и врожденная спинномозговая грыжа, у 61828 женщин, употреблявших лекарственные препараты на протяжении беременности [19].

Пациентки были разделены на 2 группы: группу популяционного контроля составили женщины, у которых родились здоровые дети (n = 38151), и группу пациенток с новорожденными, родившимися с дефектами развития (n = 22475). Оценивали влияние 542 лекарственных препаратов, принимавшихся на втором месяце беременности (критический период развития дефектов нервной трубки). Лекарства со схожей химической структурой были объединены.

В результате из 121 химического соединения только окситетрациклин, карбамазепин и вальпроевая кислота имели связь с развитием дефектов нервной трубки. Для дротаверина данная связь выявлена не была [19]. В целом, по результатам ретроспективных исследований, не было выявлено тератогенного и эмбриотоксического влияния дротаверина [11].

Вопросы безопасности при беременности. Влияние на миометрий и шейку матки

Другим важным аспектом в терапии беременных является безопасность в отношении главного органа в столь важный промежуток времени – матки. Правильное функционирование матки (как шейки, так и ее тела) определяет течение и исходы беременности, и, соответственно, состояние здоровья ребенка в последующие периоды его жизни.

Физиологические изменения, происходящие в шейке матки во время беременности, определяются изменениями преимущественно в соединительной ткани. Так, хорошо известно, что основу шейки матки составляет соединительная ткань в сочетании с иммунокомпетентными клетками (Т- и В-лимфоцитами, клетками Лангерганса, лейкоцитами), фибробластами и миоцитами. Известно, что во время I и II триместров беременности внеклеточную основу фиброзной соединительной ткани шейки матки составляют коллагеновые волокна и эластин, разделенные основной субстанцией (межклеточное вещество). В верхней трети шейки матки сосредоточено больше гладкомышечных волокон, во влагалищной части отмечается преобладание соединительной ткани [20]. Общее количество коллагена составляет до 77% от сухого остатка шейки матки, а в сочетании с эластином доля соединительной ткани достигает 85% [21]. С увеличением срока гестации отмечается постепенное перераспределение тканей и замещение мышечной ткани на

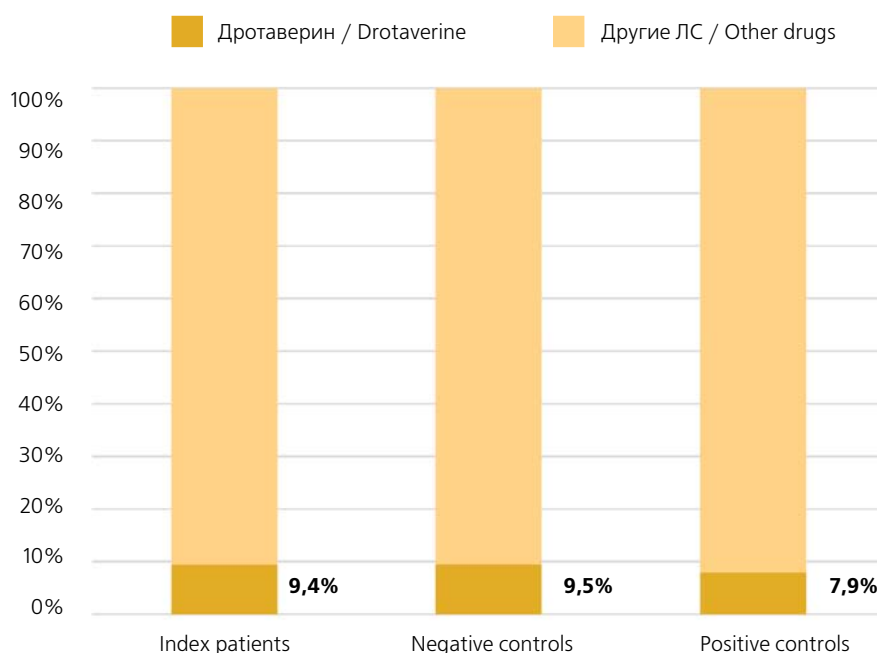


Рисунок 2. Распределение пациенток по группам [18].

Примечание: Index patients – изучаемая группа пациентов; Negative controls – отрицательный контроль; Positive controls – положительный контроль.

Figure 2. Groups of patients under examination [18].

соединительную; формируются «молодые» коллагеновые волокна, для которых характерна большая гидрофильность и гибкость, что обеспечивает шейке матки амортизационные свойства и резистентность (стабильность, устойчивость), что дает возможность матке выполнять роль плодместилища [20]. В процессе ремоделирования шейки матки и ее физиологического размягчения при приближении родовой деятельности отмечается изменение организации коллагеновых волокон, в результате чего они становятся более растворимыми и рыхлыми; в межклеточном пространстве накапливаются гиалуроновая кислота и протеогликаны, что определяет «зрелость» шейки матки. Таким образом, изменения шейки матки на протяжении беременности в большинстве своем определяются функциональной перестройкой соединительнотканного компонента; изменения в гладкомышечных клетках носят незначительный характер ввиду их минимального количества, что характеризуется низким содержанием фермента ФДЭ [22, 23]. С анатомо-физиологической точки зрения изменения, происходящие в матке на протяжении всего срока гестации, позволяют предположить, что риск неблагоприятного воздействия селективного ингибитора ФДЭ IV типа дротаверина на шейку матки до начала родовой деятельности, особенно в первой половине беременности, отсутствует ввиду преобладания соединительнотканых изменений над гладкомышечными, а также ввиду селективности действия препарата в целом. Динамика активности и концентрации фермента ФДЭ характерна для миометрия тела матки с учетом особенностей ее строения и функций. В миометрии тела матки в процессе беременности происходит постепенное увеличение содержания

ферментов ФДЭ. При оценке общей активности ферментов (без учета изоформ) было показано, что пик приходится на вторую половину беременности [24]. Исследования, посвященные определению концентрации определенных типов фермента ФДЭ, показали, что содержание ФДЭ IV типа постепенно нарастает в теле матки только к III триместру беременности, в связи с чем можно говорить и о нарастающем эффекте дротаверина как спазмолитика с увеличением срока беременности [24, 25].

Заключение

Фармакотерапия при беременности остается краеугольным камнем в акушерско-гинекологической практике. При выборе спазмолитического препарата для купирования абдоминальной боли висцерального характера во время беременности, вызванной спазмом гладкомышечных клеток, важно подходить к выбору препарата с позиций максимальной безопасности как для беременной, так и для плода. Селективный ингибитор фермента ФДЭ IV типа дротаверин характеризуется благоприятным профилем безопасности, отсутствием тератогенного, эмбриотоксического действия, а также неблагоприятного воздействия на течение беременности, в том числе на шейку матки до начала родовой деятельности. Однако, при необходимости применения дротаверина во время беременности следует соблюдать осторожность и использовать его только после оценки соотношения потенциальной пользы для матери и возможного риска для плода. На основании регламентирующих документов (инструкция, протоколы, приказ) возможно применение дротаверина во время беременности по показаниям, описанным в инструкции.

Литература:

- Sachdeva P., Patel B.G., Patel B.K. Drug use in pregnancy; a point to ponder! *Indian J Pharm Sci.* 2009; 71 (1): 1-7.
- Клиническая фармакология: национальное руководство [Под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепахина, В.И. Петрова]. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009: 976 с.
- Cappell M.S., Friedel D. Abdominal pain during pregnancy. *Gastroenterol Clin N Am.* 2003; 32: 1-58.
- Елизаветина Г.А., Мишушкин О.Н. Рациональный подход к выбору спазмолитиков для купирования абдоминальной боли. *Consilium medicum.* 2011; 8: 57-60.
- Государственный реестр лекарственных средств. URL: www.grls.rosminzdrav.ru. [Дата доступа: 05.03.2018].
- Lugnier C. Cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) superfamily: A new target for the development of specific therapeutic agents. *Pharmacol Ther.* 2006; 109 (3): 366-98.
- Клиническая фармакология: учебник [Под ред. В.Г. Кукеса]. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2013: 1056 с.
- Черкасова Н.Ю., Фомина А.В., Филиппова О.В. Анализ рынка лекарственных средств для лечения дисменореи. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2013; 6 (3): 36-40.
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Папаверин, суппозитории ректальные. Регистрационный номер ЛП-003815. URL: www.lsgeotar.ru/papaverin-16209.html. [Дата доступа: 05.03.2018].
- Леонова М.В. Место дротаверина среди современных спазмолитиков. *РМЖ.* 2011; 19 (17): 1100-6.
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Но-шпа®, таблетки. Регистрационный номер П N011854/02-050713. URL: medi.ru/instrukciya/no-shpa-tabletki_1524/. [Дата доступа: 05.03.2018].
- Унанян А.Л., Алимов В.А., Аракелов С.Э., Афанасьев М.С., Бабуринов Д.В., Блинов Д.В., Гуриев Т.Д., Зимовина У.В., Кадырова А.Э., Коссович Ю.М., Полонская Л.С. Фармакоэпидемиология использования оригинального дротаверина при дисменорее: результаты международного многоцентрового исследования. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2014; 7 (3): 44-50.
- Дижевская Е.В. Обмен научными данными и экспертными мнениями по фармакотерапии и в течение беременности: традиционные и современные подходы. III Международный экспертный совет по проблемам дефицита магния в акушерстве и гинекологии. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2015; 9 (4): 93-101.
- Maklári L., Tury P. NO-SPA® in the oxylogical practice for the treatment of abdominal spastic conditions and acute cardiovascular cases. *Ther Hung (English edition).* 1989; Special issue: 3-20.
- Гаврилов А.С. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010: 624 с.
- Rectal, vaginal, and uterine delivery. In: Gibaldi's Drug Delivery Systems in Pharmaceutical Care [Eds. A. Desai, M. Lee]. *American Society of Health-System Pharmacists.* 2007: 95-103. ISBN-13: 9781585281367.

17. Czeizel A., Rác J. Evaluation of drug intake during pregnancy in the Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Anomalies. *Teratology*. 1990; 42 (5): 505-12.
18. Czeizel A.E., Rockenbauer M. The evaluation of Drotaverine intake during pregnancy on fetal development. *Prenat Neonat Med*. 1996; 1: 137-46.
19. Medveczky E., Puhó E., Czeizel E.A. The use of drugs in mothers of offspring with neural-tube defects. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2004; 13 (7): 443-55.
20. Глаголева Е.А., Михайлова О.И., Балушкина А.А. Способы подготовки шейки матки к родам. *РМЖ*. 2010; 18 (9): 613-6.
21. Myers K.M., Feltovich H., Mazza E. et al. The mechanical role of the cervix in pregnancy. *J Biomech*. 2015; 48 (9): 1511-23.
22. Timmons B., Akins M., Mahendroo M. Cervical Remodeling during Pregnancy and Parturition. *Trends Endocrinol Metab*. 2010; 21 (6): 353-61.
23. Mahendroo M. Cervical remodeling in term and preterm birth: insights from an animal model. *Reproduction*. 2012; 143 (4): 429-38.
24. Leroy M.J., Lugnier C., Merezak A. et al. Isolation and characterization of the rolipram-sensitive cyclic amp-specific phosphodiesterase (type IV PDE) in human term myometrium. *Cell Signal*. 1994; 6 (4): 405-12.
25. Tripti N., Jyoti J. To compare and evaluate the efficacy and safety of drotaverine and valethamate bromide. *J Obstet Gynecol*. 2009; 59 (4): 324-31.
1. Sachdeva P., Patel B.G., Patel B.K. Drug use in pregnancy; a point to ponder! *Indian J Pharm Sci*. 2009; 71 (1): 1-7.
2. Clinical pharmacology: national guideline [Klinicheskaya farmakologiya: nacional'noe rukovodstvo (Pod red. Yu.B. Belousova, V.G. Kukesa, V.K. Lepahina, V.I. Petrova)]. *Moskva: GEOTAR-Media*. 2009: 976 s (in Russian).
3. Cappell M.S., Friedel D. Abdominal pain during pregnancy. *Gastroenterol Clin N Am*. 2003; 32: 1-58.
4. Elizavetina G.A., Minushkin O.N. Rational approach to the choice of antispasmodics for relief of abdominal pain [Racional'nyj podhod k vyboru spazmolitikov dlya kupirovaniya abdominal'noj boli]. *Consilium medicum*. 2011; 8: 57-60 (in Russian).
5. State Register of Medicinal Products. URL: www.grls.rosminzdrav.ru (in Russian). [Accessed: 05.03.2018].
6. Lugnier C. Cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) superfamily: A new target for the development of specific therapeutic agents. *Pharmacol Ther*. 2006; 109 (3): 366-98.
7. Clinical pharmacology: textbook [Klinicheskaya farmakologiya: uchebnik (Pod red. V.G. Kukesa)]. *Moskva: GEOTAR-Media*. 2013: 1056 s (in Russian).
8. Cherkasova N.Yu., Fomina A.V., Filippova O.V. Analysis of medicines market for dysmenorrhea treatment [Analiz rynka lekarstvennyh sredstv dlya lecheniya dismenorei]. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya*. 2013; 6 (3): 36-40 (in Russian).
9. Instructions for medical use of Papaverine, suppositories rectal [Instrukciya po medicinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Papaverin, suppozitorii rektal'nye]. Registracionnyj nomer LP-003815. URL: www.lsgeotar.ru/papaverin-16209.html (in Russian). [Accessed: 05.03.2018].
10. Leonova M.V. Place of drotaverin among modern spasmolytics [Mesto drotaverina sredi sovremennyh spazmolitikov]. *RMZh*. 2011; 19 (17): 1100-6 (in Russian).
11. Instructions for medical use of drug No-Spa®, tablets [Instrukciya po medicinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata No-Spa®, tabletki]. Registracionnyj nomer P N011854/02-050713. URL: medi.ru/instrukciya/no-shpa-tabletki_1524/ (in Russian). [Accessed: 05.03.2018].
12. Unanyan A.L., Alimov V.A., Arakelov S.E., Afanasyev M.S., Baburin D.V., Blinov D.V., Guriev T.D., Zimovina U.V., Kadyrova A.E., Kossovich Yu.M., Polonskaya L.S. Pharmacoepidemiology of original drotaverine use in dysmenorrhea: the results of international multicentre study [Farmakoepidemiologiya ispol'zovaniya original'nogo drotaverina pri dismenoree: rezul'taty mezhdunarodnogo mnogocentrovogo issledovaniya]. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya*. 2014; 7 (3): 44-50 (in Russian).
13. Dizhevskaya E.V. Exchange of scientific data and expert opinions on pharmacotherapy and during pregnancy: traditional and modern approaches. III International Expert Council on Magnesium Deficiency in Obstetrics and Gynecology [Obmen nauchnymi dannymi i ekspertnymi mneniyami po farmakoterapii i v techenie beremennosti: tradicionnye i sovremennye podhody. III Mezhdunarodnyj ekspertnyj sovet po problemam deficita magniya v akusherstve i ginekologii]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2015; 9 (4): 93-101 (in Russian).
14. Maklári L., Tury P. NO-SPA® in the oxylogical practice for the treatment of abdominal spastic conditions and acute cardiovascular cases. *Ther Hung (English edition)*. 1989; Special issue: 3-20.
15. Gavrillov A.S. Pharmaceutical technology. Manufacturing of medicines: textbook [Farmaceuticheskaya tekhnologiya. Izgotovlenie lekarstvennyh preparatov: uchebnik]. *Moskva: GEOTAR-Media*. 2010: 624 s (in Russian).
16. Rectal, vaginal, and uteral delivery. In: Gibaldi's Drug Delivery Systems in Pharmaceutical Care [Eds. A. Desai, M. Lee]. *American Society of Health-System Pharmacists*. 2007: 95-103. ISBN-13: 9781585281367.
17. Czeizel A., Rác J. Evaluation of drug intake during pregnancy in the Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Anomalies. *Teratology*. 1990; 42 (5): 505-12.
18. Czeizel A.E., Rockenbauer M. The evaluation of Drotaverine intake during pregnancy on fetal development. *Prenat Neonat Med*. 1996; 1: 137-46.
19. Medveczky E., Puhó E., Czeizel E.A. The use of drugs in mothers of offspring with neural-tube defects. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2004; 13 (7): 443-55.
20. Glagoleva E.A., Mikhailova O.I., Balushkina A.A. Methods of preparing the cervix for childbirth [Sposoby podgotovki shejki matki k rodam]. *RMZh*. 2010; 18 (9): 613-6 (in Russian).
21. Myers K.M., Feltovich H., Mazza E. et al. The mechanical role of the cervix in pregnancy. *J Biomech*. 2015; 48 (9): 1511-23.
22. Timmons B., Akins M., Mahendroo M. Cervical Remodeling during Pregnancy and Parturition. *Trends Endocrinol Metab*. 2010; 21 (6): 353-61.
23. Mahendroo M. Cervical remodeling in term and preterm birth: insights from an animal model. *Reproduction*. 2012; 143 (4): 429-38.
24. Leroy M.J., Lugnier C., Merezak A. et al. Isolation and characterization of the rolipram-sensitive cyclic amp-specific phosphodiesterase (type IV PDE) in human term myometrium. *Cell Signal*. 1994; 6 (4): 405-12.
25. Tripti N., Jyoti J. To compare and evaluate the efficacy and safety of drotaverine and valethamate bromide. *J Obstet Gynecol*. 2009; 59 (4): 324-31.

Сведения об авторах:

Джобава Элисо Мурмановна – д.м.н., профессор, медицинский центр «МДМ клиника». Тел.: 8(925)7110155. E-mail: super.lis9@yandex.ru.

About the author:

Dzhobava Eliso Murmanovna – MD, Professor, Medical Center «MDM clinic». Tel.: 8(925)7110155. E-mail: super.lis9@yandex.ru.

Материнская смертность и «near miss»: работают ли алгоритмы профилактики кровотечений?

Зайнулина М.С.^{1,2}, Еремеева Д.Р.², Кривонос М.И.³

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8

² СПб ГБУЗ «Родильный дом № 6 имени профессора В.Ф. Снегирева» Россия, 192014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, 5

³ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта» Россия, 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3

Резюме

Кровотечения при беременности и во время родов являются одной из ведущих причин материнской смертности, а также инвалидизации женщин, развития у них астеновегетативных, нейроэндокринных синдромов и других заболеваний. В настоящее время акушеры-гинекологи располагают достаточным арсеналом средств для профилактики и лечения кровотечений при беременности, во время и после родов. Соблюдение федеральных клинических протоколов (рекомендаций), разработка учреждениями родовспоможения локальных протоколов и алгоритмов лечения массивной акушерской кровопотери и ее профилактики в группах риска позволят реализовать органосохраняющую тактику и предотвратить развитие критического состояния, что, несомненно, будет способствовать снижению материнской смертности и заболеваемости.

Ключевые слова

Материнская смертность, кровотечение, массивная акушерская кровопотеря, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, кровесберегающие технологии.

Статья поступила: 16.10.2017 г.; в доработанном виде: 18.01.2018 г.; принята к печати: 20.03.2018 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

Зайнулина М.С., Еремеева Д.Р., Кривонос М.И. Материнская смертность и «near miss»: работают ли алгоритмы профилактики кровотечений? *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018; 12 (1): 62-72. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.1.062-072.

Maternal mortality and maternal «near miss»: are the current bleeding prevention algorithms working?Zainulina M.S.^{1,2}, Ereemeeva D.R.², Krivonos M.I.³¹ I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Health Ministry of Russian Federation
6/8, ul. L'va Tolstogo, Saint Petersburg, 197022, Russia² V.F. Snegirev Maternity Hospital № 6
5, ul. Mayakovskogo, Saint Petersburg, 192014, Russia³ Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott
3, Mendeleevskaya liniya, Saint Petersburg, 199034, Russia**Summary**

Bleeding during pregnancy, labor and delivery is considered the major cause of maternal death or subsequent disability, and various disorders. Currently, obstetricians and gynecologists have a number of effective tools for the prevention and treatment of obstetrical bleedings. Compliance with the Federal clinical protocols (recommendations) and the development of local algorithms for the treatment and prevention of obstetric hemorrhages are consistent with the organ-preserving treatment strategy and will help reduce maternal mortality and morbidity.

Key words

Maternal mortality, hemorrhage, massive obstetric hemorrhage, premature detachment of the normally located placenta, blood-saving technologies.

Received: 16.10.2017; **in the revised form:** 18.01.2018; **accepted:** 20.03.2018.

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

Zainulina M.S., Ereemeeva D.R., Krivonos M.I. Maternal mortality and maternal «near miss»: are the current bleeding prevention algorithms working? Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]. 2018; 12 (1): 62-72. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.1.062-072.

Corresponding author

Address: 5, ul. Mayakovskogo, Saint Petersburg, 192014, Russia.
E-mail: dina-bikmullina@yandex.ru (Ereemeeva D.R.).

Введение

Сформулированные Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) Цели развития Тысячелетия придали новый импульс борьбе с материнской смертностью [1]. Одной из Целей являлось снижение уровня материнской смертности с 1990 года на $\frac{1}{4}$ к 2015 году. Отрадно, что в Российской Федерации было достигнуто целевое снижение материнской смертности: с 1990 года по 2015 год ее удалось снизить на $\frac{3}{4}$, то есть на 75%.

В 2015 и в 2016 годах зафиксирован минимальный уровень смертности – 10 случаев на 100000 живо-

рожденных, а за последние 5 лет он снизился в полтора раза – с 16,2 до 10 случаев на 100000 живорожденных (рис. 1). Однако в Санкт-Петербурге этот показатель остается довольно высоким по сравнению с другими регионами России (рис. 2).

Снижение показателей материнской смертности диктует необходимость расширения фокуса внимания и на эпидемиологию случаев тяжелых расстройств. Часть критических состояний во время беременности и родов, заканчивавшихся ранее смертью и, соответственно, учитывавшихся как материнская смертность, вследствие прогресса в ведении таких пациенток

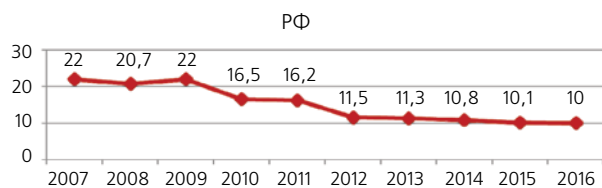


Рисунок 1. Динамика материнской смертности в Российской Федерации (на 100 000 живорожденных, по данным Росстата).

Figure 1. The maternal mortality rate in the Russian Federation (per 100,000 live births, according to Rosstat).



Рисунок 2. Динамика материнской смертности в Санкт-Петербурге (на 100 000 живорожденных).

Figure 2. The maternal mortality rate in Saint Petersburg (per 100,000 live births).

может быть преодолена. Этим снижается материнская смертность, но при этом необходимо правильно оценивать и динамику распространенности тяжелых исходов. Поэтому ВОЗ наряду с медицинской смертностью выделила и стала учитывать и т.н. показатель «near miss» (англ. – «едва выжившие»). «Near miss» – это случай критического (близкого к смерти) состояния женщины во время беременности, родов или в течение 42 дней после родов, но не завершившийся ее смертью. Эпидемиологические показатели «near miss» и «материнская смертность» составляют т.н. тяжелые материнские исходы [2, 3].

Структура материнской смертности

В структуре материнской смертности за последние 5 лет произошли кардинальные изменения. На первое место вышли и устойчиво удерживают лидерство экстрагенитальные заболевания (37,7%); кровотечения, хотя и опустились на второе место, по-прежнему очень значимы (21,3%); на третьем месте – септические осложнения и преэклампсия (10,1%), причем отмечается увеличение частоты сепсиса практически в 2 раза по сравнению с 2013 годом (с 5,1% до 10,1%) и снижение частоты отеков, протеинурии и гипертензионных расстройств (с 15,7% в 2014 году до 10,1%).

Абсолютное число кровотечений, которые привели к смерти матери, снизилось с 2000 года по 2015 год в 6 раз – с 84 до 14 случаев. Это произошло, в первую очередь, за счет снижения числа послеродовых и послеродовых кровотечений, поэтому удельный вес этих кровотечений в структуре материнской смертности за указанный период снизился с 57,4% до 35,7%. В то же

время удельный вес кровотечений, обусловленных предлежанием плаценты и преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты (ПОНРП), возрос с 41,6% до 64,3%. Наблюдается определенный рост частоты коагулопатических кровотечений – с 0,69 до 1,27 на 1000 родов. Эта динамика требует особого анализа.

Одним из основных факторов, повышающих процент акушерских кровотечений, является увеличение числа абдоминального родоразрешения [4-6]. В среднем за последнее десятилетие по России этот показатель достиг 25% и показывает рост с 22,9% до 27,9%. Столь высокая частота кесарева сечения обусловлена новыми демографическими и социальными особенностями современного общества, противопоставляющего культу материнства и семьи личностный и карьерный рост женщины, в результате чего растет число женщин, решающих проблему деторождения после 35 лет, когда в силу физиологических причин, а также приобретенных проблем со здоровьем беременность протекает патологически, приводя к обоснованному росту абдоминального родоразрешения. Кроме того, растет востребованность вспомогательных репродуктивных технологий, и в этой сложной, с точки зрения формирования «доминанты родов», группе беременных широко распространен отказ от естественного родоразрешения с целью получить «гарантированного» ребенка.

С увеличением числа операций кесарева сечения возрастает и частота повторного абдоминального родоразрешения [7, 8], наиболее частыми осложнениями которого являются кровотечения, вероятность которых в 4 раза выше, чем при самопроизвольных родах, а также гистерэктомии, тесно взаимосвязанные с патологией расположения и прикрепления плаценты. По данным S.K. Chattopadhyay et al., при наличии одного рубца на матке предлежание плаценты встречается в 2,54% случаев, что в 5 раз выше, чем без рубца (0,44%); при наличии одного рубца и предлежания плаценты частота ее вставания составляет 10%; при наличии двух и более рубцов на матке в сочетании с предлежанием плаценты частота вставания составляет 59,2% [9].

Именно поэтому снижение частоты операции кесарева сечения является приоритетным направлением профилактики массивной акушерской кровопотери. По данным ВОЗ, ежегодно в мире умирает 86000 женщин от массивных акушерских кровотечений (МАК), каждый час от МАК в мире умирает 10 женщин, при этом 58% случаев смерти от МАК в развивающихся странах признаны экспертами предотвратимыми.

Для акушерских кровотечений характерны внезапность и высокая скорость кровопотери, что при сниженных адаптивных возможностях организма роженицы на фоне экстрагенитальных заболеваний и патологии беременности способствует быстрому развитию коагулопатии, явлениям шока и полиорган-

ной недостаточности. При кровопотере более 30% объема циркулирующей крови всегда развивается синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания [10]. Поэтому акушерско-анестезиологическая тактика в отношении женщины с акушерским кровотечением должна быть агрессивной; при этом терапия должна быть ранней и комплексной, а действия анестезиологов-реаниматологов и акушеров-гинекологов – согласованными [11-13].

Анализ материнской смертности свидетельствует, что отрицательное влияние на исход борьбы с кровотечением нередко оказывают ятрогенные факторы, такие как недооценка объема кровопотери и тяжести состояния пациентки, запоздалая и неадекватная инфузионно-трансфузионная терапия, неправильный или запоздалый выбор метода окончательной остановки кровотечения, акушерская агрессия (травматизм, неоправданная стимуляция родовой деятельности) [14, 15]. С целью снижения частоты МАК в РФ разработаны клинические рекомендации (Протокол), соблюдение которых позволяет снизить величину кровопотери [16]. Этот протокол учитывает преобладающий механизм возникновения акушерского кровотечения и в комплекс мероприятий включает не только борьбу с атонией матки и ушивание разрывов мягких родовых путей, но и подразумевает обязательную коррекцию нарушений системы гемостаза. Необходимо отметить, что протокол во многом соответствует европейским алгоритмам анестезиологов-реаниматологов для менеджмента акушерских кровотечений, принятым в 2014 году [17].

Достаточно остро стоит вопрос оценки состояния системы гемостаза при развившемся кровотечении. Выполнение стандартной коагулограммы занимает около 60 минут и не дает четкого представления о наличии и тяжести коагулопатии. При развитии МАК необходимо быстро оценить состояние системы гемостаза; для адекватной оценки степени коагулопатии лабораторная диагностика должна быть доступной и отражать все звенья системы гемостаза.

Тромбоэластография была предложена Н. Hartert в 1948 году в качестве нового метода оценки системы гемостаза. Прибор тромбоэластограф определял физические параметры сгустка как итогового продукта системы гемостаза. Благодаря изучению прочности и скорости образования сгустка, его стабильности и роста, появилась возможность оценить состояние свертывающей системы крови и сделать выводы о рисках тромбообразования или развития кровотечения. Современный усовершенствованный аналог – анализатор крови ROTEM (Tem Innovations GmbH, Германия), на котором изучают стабилизированную с помощью цитрата натрия кровь, добавляя специальные активаторы свертывания. Этот прибор позволяет «прикроватно», а также интраоперационно получать сведения о состоянии системы гемостаза, затрачивая при этом минимальное количество времени – 5-15 минут. Используются одноразовые микрокуветы,

анализируется образование, стабилизация и лизис образовавшегося фибринового сгустка [18, 19].

Нами были проанализированы все случаи МАК за 5 лет в родовспомогательном учреждении второго уровня СПб ГБУЗ «РД № 6 им. проф. В.Ф. Снегирева», специализирующегося на родоразрешении беременных с патологией системы крови и с преэклампсией. Количество родов в 2016 году составило 6033, процент операций кесарева сечения – 30,3%, перинатальная смертность – 2,9 промилле.

В структуре причин МАК за последние 5 лет на первом месте остается гипотония матки (50%), хотя и удалось добиться снижения данного показателя; на втором месте – предлежание и вращение плаценты (по 20%); в 10% случаев МАК развились в результате разрыва матки.

Внедрение федерального клинического протокола привело к снижению частоты МАК в 2,1 раза (с 3,4 на 1000 родов в 2011 году до 1,6 на 1000 родов в 2016 году), причем 80% случаев кровотечений были связаны с оперативным родоразрешением. Релапаротомии проводились в 4 раза реже (40% в 2014 году и 10% в 2016 году). Количество гистерэктомий при МАК также снизилось в 2,1 раза и составило 40% (по сравнению с 84,6% в 2015 году).

Принципы оказания помощи

Выполнение клинических протоколов позволило снизить не только частоту МАК, частоту релапаротомий и гистерэктомий, но и значительно уменьшить объем кровопотери. Так, в 2013 году при МАК ее объем в 1/3 случаев был более 3 литров, в 2016 году этот показатель удалось снизить до 10%, причем величина кровопотери в 2-3 литра также снизилась до 20% (динамика в разные годы составила 33% – 50% – 69%). Таким образом, объем кровопотери до 2 литров был зафиксирован в 70% случаев всех МАК в 2016 году.

При правильном прогнозировании рисков развития МАК возможна и своевременно организованная помощь, позволяющая предотвратить неблагоприятные исходы. Методы прогнозирования изучены недостаточно, в литературе представлено небольшое количество сведений по данной проблеме. В основном, и зарубежными и отечественными авторами используется алгоритм выделения группы риска по развитию конкретного осложнения. При наличии у беременной факторов риска (хотя бы одного из совокупности) ее относят в группу повышенного риска по акушерскому кровотечению. Большинство акушеров согласны с данным алгоритмом, в который должны включаться следующие пациентки: беременные с ПОНРП (всегда подразумевается наличие как гипотонии, так и коагулопатии), преэклампсией (коагулопатическое кровотечение), врожденными и приобретенными нарушениями свертывающей системы крови (также коагулопатия), с предлежанием и вращением плаценты (гипотония матки на фоне травмы), перера-

стяжением матки (гипотония), расширением объема операции (травма и гипотония).

Профилактика массивных акушерских кровотечений

Все, что можно прогнозировать, возможно и профилактировать. Профилактика МАК должна начинаться на этапе дородового наблюдения. Необходима профилактика несостоятельности рубца на матке, своевременная диагностика предлежания и вставания плаценты (посредством УЗИ, МРТ), составление индивидуального плана родоразрешения в родовспомогательном учреждении, имеющем возможность проведения временной эмболизации питающих матку сосудов [20].

Профилактика ПОНРП и презклампсии должна проводиться антенатально и включать нормализацию показателей маточно-плацентарного кровотока и коррекцию нарушений в свертывающей системе крови с ранних сроков беременности и до родоразрешения.

В группах риска необходимо планировать использование кровесберегающих технологий (аутоплазмотрансфузия, реинфузия аутокрови). В случае выявления риска коагулопатии необходимо составить план избирательной фармакологической профилактики коагулопатии.

Особую группу составляют пациентки с вращением плаценты. Они должны родоразрешаться исключительно в родовспомогательных учреждениях третьего уровня, где имеются рентгенологические установки в условиях операционной, отделение эндоваскулярной хирургии, бригада ангиохирургов, круглосуточно оказывающих экстренную помощь, аппарат для реинфузии аутокрови и современное отделение анестезиологии и реанимации. Существуют различные варианты временной эмболизации маточных или внутренних подвздошных артерий, которая позволяет при вращении плаценты провести органосохраняющую операцию: иссечь часть нижнего сегмента и наложить швы на дефект, сохранив матку. В родовспомогательных учреждениях второго уровня при экстренном родоразрешении беременной с вращением плаценты необходимо проводить корпоральное кесарево сечение, бережное извлечение плода без отделения плаценты с последующей экстирпацией матки.

Алгоритм профилактики ПОНРП тесно связан с профилактикой презклампсии и проводится в группах риска, в которые следует отнести беременных с ПОНРП в анамнезе, с гестозом тяжелой степени при предыдущих беременностях, синдромом потери плода, повышением уровня гомоцистеина в крови, антифосфолипидным синдромом, наследственными и приобретенными нарушениями в системе гемостаза, наличием соматической патологии, осложненным течением данной беременности (выявление признаков угрозы прерывания – УЗИ-данные отслойки плодного яйца, кровянистые выделения на раннем сроке, появление гемодинамических нарушений) [21].

В этих группах риска следует провести определение маркеров активации внутрисосудистого свертывания крови, количества тромбоцитов, а также показатели их активности, определить уровень гомоцистеина, содержание антифосфолипидных антител, генетические маркеры тромбофилии, показатели сосудистой резистентности в маточно-плацентарном кровотоке. Своевременно начатая коррекция коагулологических показателей, прием метафолина и витаминов B_6 , B_{12} , гипотензивных препаратов, нормализация измененных показателей маточно-плацентарного кровотока с III триместра беременности вплоть до родоразрешения позволяют профилактировать ПОНРП.

По нашим данным, добавление низкомолекулярных гепаринов, низких доз ацетилсалициловой кислоты и мононитратов в терапию пациенток с повышением резистентности в маточных артериях позволяет снизить содержание в крови маркера нарушения антикоагуляционного потенциала синцитиотрофобласта аннексина 5, маркера дисфункции эндотелия фактора Виллебранда, цитокинов $TNF\alpha$ и $IL-1\beta$, а также снижает относительный риск развития ПОНРП с 7,1% до 0-1,6% [21].

Применение трансфузии аутоплазмы является одним из ведущих методов профилактики массивных акушерских кровопотерь, связанных с коагулопатией. Применение свежезамороженной плазмы при кровотечениях, обусловленных патологией свертывающей системы крови, считается наиболее патогенетическим, а иногда и основным составляющим инфузионно-трансфузионной терапии, так как в ней присутствуют все необходимые факторы, обуславливающие нормальную работу коагулянтной и антикоагулянтной систем [22, 23]. Использование аутоплазмотрансфузии не только не несет риска передачи гемотрансмиссивных инфекций, но и предполагает невозможность посттрансфузионных осложнений; также этот метод экономически более выгоден, чем применение препаратов донорской плазмы [24, 25].

Переливание заготовленной аутоплазмы предоставляет возможность восполнить кровопотерю, скомпенсировать недостаток факторов свертывания, белков плазмы, гормонов, благодаря чему снижается частота развития инфекционно-воспалительных осложнений после операции, лучше устанавливается лактация, снижается частота кровотечений, исключается вероятность посттрансфузионных осложнений [26].

Безопасность процедуры заготовки аутоплазмы для беременной и плода является существенной задачей. Известно, что плазмаферез нормализует коагулологические показатели, приводит к детоксикации, нормоволемии, проведение его безопасно [27]. Применение аутоплазмы позволяет проводить быструю ее трансфузию, отпадает необходимость определять индивидуальную совместимость компонентов крови. Ряд авторов рекомендует применять интраоперационную реинфузию аутокрови и аутоплазмы при кесаревом сечении, сочетающимся с

миомэктомией больших или множественных узлов, где кровопотеря при операции составляет 1500-2000 мл [28-30]. Сочетанное применение трансфузии аутоплазмы и реинфузии аутологичных эритроцитов приводит к восполнению количества эритроцитов в сосудистом русле, существенно снижает использование донорских компонентов крови, а иногда дает возможность полностью отказаться от их применения [31-33].

Интраоперационное переливание аутоэритроцитов считается самым эффективным методом сохранения эритроцитарной массы [27]. Изобретение аппарата «Cell Saver» позволяет проводить процедуру отмывания эритроцитов, что значительно уменьшает уровень свободного гемоглобина. Благодаря новым технологиям, трансфузия аутоэритроцитов минимизирует нефротоксический риск перелитых аутоэритроцитов [24, 25].

Результаты многих работ показали эффективность и безопасность реинфузии отмытых эритроцитов. В исследовании В.И. Кулакова и др. описано, что срок жизни отмытого эритроцита, изученного при помощи радиоактивного хрома, идентичен сроку жизни для обычного эритроцита; не происходит их секвестрации в селезенке [34]. Излившаяся кровь при контактировании с воздухом полностью оксигенируется, величина рН приближается к значению рН циркулирующей крови. Перелитая аутокровь не депонируется, а максимально включается в русло циркуляции и таким образом эффективнее нормализует объем циркулирующей крови. Для достижения адекватного гемодинамического эффекта ее требуется достоверно меньше, чем донорской крови, даже при условии малых сроков ее хранения. Изучение получаемой суспензии эритроцитов при помощи электронного микроскопа доказало безопасность применения реинфузии в акушерстве. Данная жидкость представлена практически 100% чистой суспензией эритроцитов. В ней отсутствуют иные форменные элементы крови, а также макромолекулярные компоненты плазмы между клетками. Популяция отмытых эритроцитов однородна по форме клеток, состоянию их мембраны и ультраструктуре матрикса цитоплазмы [35]. Количество клеток, имевших между собой плотные контакты, агрегатов эритроцитов было минимальным. При микроскопии отмечалась нормальная форма эритроцитов, по всей поверхности клеток не было выявлено повреждений цитоплазматической мембраны. Измененные клетки неправильной формы, а также эритроциты с выростами содержались в минимальном количестве. Это дает возможность утверждать, что эта методика получения отмытых эритроцитов обладает высокими технологическими качествами, что позволяет добиться удаления измененных эритроцитов, которые в норме присутствуют в кровотоке.

При исследовании активности АМФ-азы и АТФ-азы при помощи ультрацитохимического метода получены результаты ультраструктуры отмытых эритроцитов.

Показано, что нуклеозидфосфатная активность сохранена, что обеспечивает функциональность клеток; особенно важно состояние цитоплазматической мембраны, которая гарантирует неизменную функциональность клеток — транспорт и метаболизм. Сохранение неизменной структуры и функциональности эритроцитов в получаемой суспензии обеспечивает их полноценную работу после реинфузии.

Проведены исследования, доказывающие безопасность реинфузии аутоэритроцитов, собранных при попадании амниотической жидкости, не выявлено рисков возникновения эмболии околоплодными водами [36, 37]. По данным зарубежных авторов, есть вероятность наличия бактерий в реинфузируемой крови [36]. Таким образом, применение аппарата «Cell Saver» противопоказано при заведомом инфицировании места аспирации.

При развитии коагулопатического кровотечения большая роль отводится активации фибринолитической системы. Фибринолиз обеспечивается за счет нормальной работы ферментов, кофакторов и ингибиторов, в конечном итоге приводящих к лизису фибринового сгустка. При беременности в норме происходит угнетение фибринолитической системы, что обеспечивает невозможность кровотечений из плацентарной площадки на этапах репарации.

Вместе с тем достаточно часто при различной акушерской патологии отмечается активация фибринолитической системы. Это, безусловно, приводит к развитию коагулопатического кровотечения и необходимости специфического лечения.

В качестве средства, обеспечивающего нормализацию системы фибринолиза, используется транексамовая кислота (Tranexamic acid) — синтетическая аминокислота, конкурентно ингибирующая пламиноген; эффективность ее в 10-20 раз выше аминокaproновой кислоты [38, 39]. Действие транексамовой кислоты осуществляется за счет ингибирования лизин-связывающих участков пламиногена, благодаря чему данный профермент не превращается в плазмин и не может связаться с фибрином. Также транексамовая кислота подавляет выработку кининов и других активных пептидов, что обеспечивает противоаллергическое и противовоспалительное действие данного препарата [38]. При применении данного антифибринолитического средства не отмечено повышения риска тромботических осложнений.

Для достижения максимального действия транексамовой кислоты необходимо подобрать соответствующую дозу препарата. Данный антифибринолитик вводится непосредственно перед разрезом на передней брюшной стенке в дозе 10 мг/кг массы тела внутривенно капельно быстро на физиологическом растворе (20 мл) [40].

Проведены двойные слепые исследования эффективности сокращения величины кровопотери при применении транексамовой кислоты в кардиохирургии, а также при проведении операции эндопротези-

рования. Доказано, что данный препарат позволяет сократить кровопотерю на 50% и уменьшает необходимость в трансфузии компонентов и препаратов крови, не увеличивая при этом число тромбоэмболических осложнений [41-43].

В мета-анализе 2007 года, включившем 3285 женщин, сделаны выводы об эффективности транексамовой кислоты (в дополнение к утеротонической терапии) в уменьшении объема кровопотери, профилактике послеродовых кровотечений, снижении необходимости переливания крови после операции кесарева сечения и естественных родов у женщин с риском кровотечений [44].

В систематическом обзоре и мета-анализе 2015 года, включившем 2365 беременных, показано, что профилактическое использование антифибринолитика транексамовой кислоты перед операцией кесарева сечения достоверно снижает интраоперационную кровопотерю, риск послеродовых и массивных кровотечений, уменьшает количество переливаемой аллогенной крови, а также приводит к меньшему снижению гемоглобина [45].

Проведенные нами исследования (использовали препарат Транексам) тождественны результатам зарубежных авторов и показывают, что использование транексамовой кислоты достоверно уменьшает величину кровопотери, а также снижает необходимость в переливании донорских препаратов крови при оперативном родоразрешении [46]. Отмечено, что снижение уровня гемоглобина при применении транексамовой кислоты было достоверно менее выраженным, чем в группе сравнения. При использовании данного антифибринолитического препарата Транексам ни у одной пациентки в нашем исследовании не зафиксировано случаев тромбоза. Применение транексамовой кислоты возможно при выполнении операции кесарева сечения у пациенток с активацией внутрисосудистого свертывания крови с целью устранения патологической плазминемии.

При развившемся МАК всегда наблюдаются нарушения гемостаза, развивается коагулопатия, требующая трансфузии препаратов крови и специфических препаратов. На данный момент существует препарат локального действия, применение которого позволяет запустить процесс свертывания в месте повреждения сосуда, что приводит к образованию тромбина [47]. Своевременное применение адекватных доз рекомбинантного активированного фактора VII (rFVIIa) позволяет существенно снизить тяжесть кровотечений, что позволяет провести органосохраняющую операцию и тем самым сохранить репродуктивную функцию родильницы. Использование rFVIIa является существенным дополнением к гемостатической терапии МАК [48-50].

Анализ первого мультицентрового рандомизированного открытого контролируемого исследования применения rFVIIa при тяжелом кровотечении в послеродовом периоде, проведенного в 2013 году, показал,

что переход ко второй линии терапии (применение компрессионных швов на матку, эмболизация и лигирование маточных артерий, выполнение гистерэктомии) проводили в исследуемой группе в 52% случаев. В группе сравнения данные хирургические манипуляции выполняли в 93% случаев, разница была статистически значима. Было описано 2 случая развития венозного тромбоза в группе применения rFVIIa. Авторы сделали вывод о потенциально высокой эффективности использования rFVIIa при тяжелом послеродовом кровотечении, позволяющей в $\frac{1}{3}$ случаев исключить применение методов второй линии терапии [51, 52].

По данным исследования А.П. Момота и др., где описано применение rFVIIa при массивных кровотечениях у 75 пациенток во время беременности, в родах и раннем послеродовом периоде, можно сделать вывод, что rFVIIa является высокоэффективным препаратом для лечения МАК. Наибольший гемостатический эффект зафиксирован у пациенток с маточным кровотечением, что дало возможность предотвратить гистерэктомию в 80,8% случаев. В группе женщин с развившимся диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови использование rFVIIa было относительно менее эффективным. Не описано ни одного случая развития тромботических осложнений [53].

В клинический протокол включен также препарат Протромплекс 600, который является препаратом плазменных факторов свертывания крови (II, VII, IX, X). Использование препарата протромбинового комплекса человека обеспечивает повышение содержания витамин К-зависимых факторов свертывания в плазме и временно устраняет коагуляционные нарушения у пациентов с приобретенным или врожденным дефицитом всех или одного фактора свертывания крови.

В исследовании 2013 года на примере 388 пациентов с массивными кровотечениями на фоне приема витамина К доказано, что препарат протромбинового комплекса имел аналогичный профиль безопасности для плазмы (нежелательных явлений, серьезных побочных реакций, тромбоэмболий и летальных исходов); среди положительных эффектов отмечена меньшая частота перегрузки пациентов объемом жидкости [54].

В исследовании 2014 года на примере 3454 пациентов, подвергшихся кардиохирургическим операциям, доказана большая эффективность препаратов протромбинового комплекса по сравнению со свежемороженой плазмой в отношении снижения интраоперационной кровопотери и частоты переливания аллогенной крови, однако отмечен больший риск развития острой почечной недостаточности [55].

При отсутствии эффекта от консервативной терапии переходят к хирургическим методам остановки кровотечения. Основной целью является предотвращение удаления детородного органа при сохранении при этом жизни пациентки. Проводится лапаротомия, вводятся утеротонические препараты непосредст-

венно в миометрий. Далее накладываются зажимы и лигатуры на ветви маточных и яичниковых артерий. В случае отсутствия эффекта переходят к наложению компрессионных гемостатических швов на матку, далее – к перевязке внутренних подвздошных артерий. В учреждениях третьего уровня возможно выполнение эмболизации внутренних подвздошных артерий; эффективность данной методики составляет 95-97%, однако для этого требуются современное техническое оснащение и высококвалифицированные специалисты.

Субтотальная либо тотальная гистерэктомия проводится при отсутствии эффекта от всех проведенных манипуляций, при продолжающемся кровотечении и величине кровопотери свыше 1500 мл. При сформированной шейке матки, а также нормальных коагуло-

логических показателях возможно выполнение субтотальной гистерэктомии. При развитии коагулопатического кровотечения шейка матки может служить источником кровотечения, вследствие чего показана тотальная гистерэктомия [10].

Заключение

Соблюдение федеральных клинических протоколов (рекомендаций), разработка учреждениями родовспоможения локальных протоколов и алгоритмов лечения массивной акушерской кровопотери и ее профилактики в группах риска позволит осуществить органосохраняющую тактику и предотвратить формирование тяжелой полиорганной недостаточности, что, несомненно, будет способствовать снижению материнской смертности и заболеваемости.

Литература:

1. Fifty-fifth Session of the United Nations General Assembly. New York: United Nations; 2000. Sep. 18. United Nations Millennium Declaration. General Assembly document, No. A/RES/55/2. URL: www.un.org/millennium/declaration/ares552e.pdf. [Accessed: 18.01.2018].
2. Souza J.P., Gulmezoglu A.M., Vogel J. et al. Moving beyond essential interventions for reduction of maternal mortality (the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health): a cross-sectional study. *Lancet*. 2013; 381(9879): 1747-55. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60686-8.
3. Say L., Pattinson R.C., Gulmezoglu A.M. WHO systematic review of maternal morbidity and mortality: the prevalence of severe acute maternal morbidity (near miss). *Reprod Health*. 2015; 1: 3. DOI: 10.1186/1742-4755-1-3. PMID: 15357863.
4. Айламазян Э.К. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике: руководство. СПб.: Изд-во Н-Л. 2002: 432 с.
5. Айламазян Э.К., Репина М.А., Кузьминых Т.У. Акушерские кровотечения: профилактика и лечение. *Акушерство и гинекология*. 2009; 3: 15-20.
6. Айламазян Э.К. Акушерство: учебник для медицинских вузов. СПб.: СпецЛит. 1999: 544 с.
7. Репина М.А., Кузьминых Т.У., Зайнулина М.С. и др. Акушерские кровотечения: пособие для врачей [Под ред. Э. К. Айламазяна]. СПб.: Изд-во Н-Л. 2009: 60 с.
8. Акулич Т.И., Акулич Н.С., Вербицкий В.С. и др. Акушерство. Практикум: учебное пособие в 2-х частях. Ч. I [Под ред. Ю.К. Малевича]. Минск: БГМУ. 2002: 121 с.
9. Chattopadhyay S.K., Kharif H., Sherbeeni M.M. Placenta praevia and accreta after previous caesarean section. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1993; 52 (3): 151-6.
10. Сухих Г.Т., Серов В.Н., Савельева Г.М. и др. Профилактика и терапия массивной кровопотери в акушерстве (Медицинская технология). М. 2010: 20 с.
11. Воробьев А.И., Городецкий В.М., Шулуто Е.М., Васильев С.А. Острая массивная кровопотеря. М.: ГЭОТАР-МЕД. 2001: 176 с.
12. Серов В.И., Стрижаков А.И., Маркин С.А. Руководство по практическому акушерству. М.: МИА. 1997: 424 с.
13. Савельева Г.М. Кулаков В.И. Акушерство: учебник для медицинских вузов. М.: Медицина. 2000: 816 с.
14. Зильбер А.П. Кровотечение и гемотрансфузия. Принципы и методы бескровной хирургии. Петрозаводск: Изд-во ПетрГУ. 1999: 120 с.
15. Мазурок В.А., Лебединский К.М., Карелов А.Е. Острая массивная кровопотеря. СПб.: Изд-во СПбМАПО. 2009: 192 с.
16. Профилактика, лечение и алгоритм ведения при акушерских кровотечениях. Клинические рекомендации (Протокол). М. 2014: 23 с.
17. Girard T., Mörtl M., Schlembach D. New approaches to obstetric hemorrhage: the postpartum hemorrhage consensus algorithm. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2014; 27 (3): 267-74.
18. Авдушкина Л.А., Вавилова Т.В., Зыбина Н.Н. Метод тромбозластографии/тромбозластометрии в оценке системы гемостаза: прошлое и настоящее. Референтные интервалы. *Клинико-лабораторный консилиум*. 2009; 5: 26-33.
19. Гриневич Т.Н. Ротационная тромбозластометрия ROTEM как новый перспективный метод оценки системы гемостаза у пациентов травматологического профиля. *Новости хирургии*. 2010; 18 (2): 115-22.
20. Герасимович Г.И. Акушерство: учебное пособие для студентов. Минск: Беларусь. 2004: 815 с.
21. Зайнулина М.С. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты: патогенетические аспекты, прогнозируемый риск, профилактика: Автореф. дис. докт. мед. наук. СПб. 2006: 41 с.
22. Баркаган З.С., Момот А.П. Современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии ДВС-синдрома. *Вестник гематологии*. 2005; 1 (2): 5-14.
23. Макацария А.Д., Мищенко А.Л., Бицадзе В.О., Маров С.В. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в акушерской практике. М.: Триада-Х. 2002: 496 с.
24. Сидорова И. С., Кулаков В.И., Макаров И.О. Кровотечения во время беременности и в родах: учебное пособие. М.: МИА. 2006: 128 с.
25. Федорова З.Д., Левченко Л.Б., Чуслов А.Г. Гемодилуционная коагулопатия и особенности инфузионно-трансфузионной терапии в акушерской практике. *Гематология и трансфузиология*. 1993; 8: 15-20.
26. Барышев Б.А., Айламазян Э.К. Инфузионно-трансфузионная терапия акушерских кровотечений: справочник для врачей. СПб.: Изд-во Н-Л. 2008: 55 с.
27. Радзинский В.Е., Костин И.Н. Безопасное акушерство. *Акушерство и гинекология*. 2007; 5: 12-6.
28. Papp Z., Toth-Pal E., Papp C. et al. Hypogastric artery ligation for intractable pelvic hemorrhage. *Intern J Gynecol Obstet*. 2006; 92: 27-31.
29. Chong Y.S., Su L.L., Arulkumaran S. Current strategies for the prevention of postpartum haemorrhage in the third stage of labour Yap-Seng Chong. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2004; 16 (2): 143-50.
30. Macphail S., Talks K. Massive post-partum haemorrhage and management of disseminated intravascular coagulation. *Curr Obstet Gynaecol*. 2004; 14 (2): 123-31.
31. Royston D., van Haaften N., De Vooght P. Aprotinin: friend or foe? A review of recent medical literature. *Eur J Anesth*. 2007; 24: 6-14.
32. Segal S., Shemesh I.Y., Blumenthal R. et al. Treatment of obstetric hemorrhage with

- recombinant activated factor VII (rRVIIa). *Acta Haematol.* 2002; 108: 162-3.
33. WHO guidelines for the management of postpartum haemorrhage and retained placenta. *Geneva, Switzerland: WHO Press.* 2009. URL: whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241598514_eng.pdf. [Accessed: 18.01.2018].
 34. Кулаков В.И., Серов В.И., Абубакирова А.М. и др. Клиническая трансфузиология в акушерстве, гинекологии и неонатологии. М.: Трида-Х. 2001: 336 с.
 35. Rebarber A., Lonser R., Jackson S. et al. The safety of intraoperative autologous blood collection and autotransfusion during cesarean section. *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 179 (3): 715-20.
 36. Waters J.H., Tuohy M.J., Hobson D.F. et al. Bacterial reduction by cell salvage washing and leukocyte depletion filtration. *Anesthesiology.* 2003; 99 (3): 652-5.
 37. Fong J., Gurewitsch E.D., Kang H.J. et al. An Analysis of Transfusion Practice and the Role of Intraoperative Red Blood Cell Salvage During Cesarean Delivery. *Anesth Analg.* 2007; 104 (3): 666-72.
 38. Hanif M., Norei S.M., Dunning J. Does the use of topical tranexamic acid in cardiac surgery reduce the incidence of post-operative mediastinal bleeding? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2004; 3 (4): 603-5.
 39. Maddali M.M., Rajakumar M.C. Tranexamic acid and primary coronary artery bypass surgery: a prospective study. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2007; 15 (4): 313-9.
 40. El-Aroud K.A., Abushoffa A.M., Abdellatif H.E. Spectrophotometric and spectrofluorimetric methods for the determination of tranexamic acid in pharmaceutical formulation. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 2007; 55 (3): 364-7.
 41. Benoni G., Fredin H., Knebel R. et al. Blood conservation with tranexamic acid in total hip arthroplasty: a randomized, double-blind study in 40 primary operations. *Acta Orthop Scand.* 2001; 72 (5): 442-8.
 42. Tanaka N., Sakahashi H., Sato E. et al. Timing of the administration of tranexamic acid for maximum reduction in blood loss in arthroplasty of the knee. *J Bone Joint Surg Br.* 2001; 83: 702-5.
 43. Brown S., Thwaites B.K., Morgan P.D. Tranexamic acid is effective in decreasing postoperative bleeding and transfusions in primary coronary artery bypass operations: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Anesth Analg.* 1997; 85: 963-70.
 44. Charbit B., Mandelbrot L., Samain E. et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost.* 2007; 5 (2): 266-73.
 45. Jin B., Du Y., Zhang F. et al. Carbetocin for the prevention of postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015; 12: 1-8.
 46. Бикмуллина Д.Р. Молекулярно-генетические и биохимические показатели риска коагулопатического кровотечения у беременных с гестозом и его профилактики. Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб. 2010: 23 с.
 47. Бокерия Л.А., Самсонова Н.Н., Плющ М.Г. и др. Применение рекомбинантного активированного VII фактора свертывания крови в клинической практике. *Анналы хирургии.* 2004; 1: 5-10.
 48. Федорова Т.А., Стрельникова Е.В., Рогачевский О.В. Анализ многоцентрового применения рекомбинантного коагуляционного фактора VII (НовоСэвен в лечении массивных акушерских кровотечений). *Акушерство и гинекология.* 2008; 4: 48-52.
 49. Baudo F., Caimi T.M., Mostarda G. et al. Critical bleeding in pregnancy: a novel therapeutic approach to bleeding. *Minerva Anestesiol.* 2006; 72 (6): 389-93.
 50. Boehlen F., Morales M.A., Fontane P. et al. Prolonged treatment of massive postpartum hemorrhage with recombinant factor VIIa: a case report and review of the literature. *Br J Obstet Gynecol.* 2004; 111: 284-7.
 51. Bouwmeester F.W., Jonkhoff A.R., Vorheijen R., van Geijn H. Successful treatment of life threatening postpartum hemorrhage with recombinant activated factor VII. *Obstet Gynecol.* 2003; 101: 1174-6.
 52. Ogawa M., Akihiro S., Takahashi S. et al. Low-dose recombinant activated factor VII temporally stopped bleeding from small artery in severe postpartum hemorrhage: a case report. *Blood Coagul Fibrinol.* 2013; 24 (3): 344-6.
 53. Момот А.П., Молчанова И.В., Цхай В.Б. Массивные акушерские кровотечения: от гистерэктомии к фармакотерапии. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2012; 2: 32-7.
 54. Sarode R., Milling T.J., Refaai M.A. et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation.* 2013; 128 (11): 1234-43.
 55. Song H.K., Tibayan F.A., Kahl E.A. et al. Safety and efficacy of prothrombin complex concentrates for the treatment of coagulopathy after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014; 147 (3): 1036-40.
 56. Geller S.E., Adams M.G., Kelly P.J. et al. Postpartum hemorrhage in resource-poor settings. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006; 92 (3): 202-11.
 57. Лебедева Н.В., Морозова Ю.В. Органосохраняющие технологии в лечении массивных акушерских кровотечений. *Медицинский альманах.* 2016; 5 (45): 42-4.
 58. B-Lynch C., Coker A., Lawal A. et al. The B-Lynch surgical technique for the control of massive postpartum haemorrhage: an alternative to hysterectomy? Five cases reported. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997; 104 (3): 372-5.
 59. Баркаган З.С., Морозова Л.И., Мамаев А.Н. и др. Органосберегающая технология в терапии массивных маточных кровотечений. *Акушерство и гинекология.* 2007; 1: 11-3.
 60. Репина М.А., Левченко Л.Б. Лечебная тактика при акушерских кровотечениях. *Вестник ПААГ.* 1995; 3: 65-7.

References:

1. Fifty-fifth Session of the United Nations General Assembly. New York: United Nations; 2000. Sep. 18. United Nations Millennium Declaration. General Assembly document, No. A/RES/55/2. URL: www.un.org/millennium/declaration/ares552e.pdf. [Accessed: 18.01.2018].
2. Souza J.P., Gulmezoglu A.M., Vogel J. et al. Moving beyond essen-tial interventions for reduction of maternal mortality (the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health): a cross-sectional study. *Lancet.* 2013; 381(9879): 1747-55. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60686-8.
3. Say L., Pattinson R.C., Gülmezoglu A.M. WHO systematic review of maternal morbidity and mortality: the prevalence of severe acute maternal morbidity (near miss). *Reprod Health.* 2015; 1: 3. DOI: 10.1186/1742-4755-1-3. PMID: 15357863.
4. Ailamazyan E.K. Emergency care in extreme conditions in obstetric practice: guidance [Neotlozhnaya pomoshch' pri ekstremal'nyh sostoyaniyah v akusherskoj praktike: rukovodstvo]. *SPb.: Izd-vo N-L.* 2002: 432 s (in Russian).
5. Ailamazyan E.K., Repin M.A., Kuzminykh T.U. Obstetric bleeding: prevention and treatment [Akusherskie krvotocheniya: profilaktika i lechenie]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2009; 3: 15-20 (in Russian).
6. Ailamazyan E.K. Obstetrics: a textbook for medical universities [Akusherstvo: uchebnik dlya medicinskih vuzov]. *SPb.: SpecLit.* 1999: 544 s (in Russian).
7. Repin M.A., Kuzminy T.U., Zainulina M.S. et al. Obstetric bleeding: a manual for doctors [Akusherskie krvotocheniya: posobie dlya vrachej (Pod red. E.K. Ajlamazyana)]. *SPb.: Izd-vo N-L.* 2009: 60 s (in Russian).
8. Akulich T.I., Akulich N.S., Verbitsky V.S. et al. Obstetrics. Workshop: a tutorial in 2 parts. Part I [Akusherstvo. Praktikum: uchebnoe posobie v 2-h chastyakh. Ch. I (Pod red. Yu.K. Malevicha)]. *Minsk: BGMU.* 2002: 121 s (in Russian).
9. Chattopadhyay S.K., Kharif H., Sherbeeni M.M. Placenta praevia and accreta after previous caesarean section. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1993; 52 (3): 151-6.
10. Sukhikh G.T., Serov V.N., Savelieva G.M. et al. Prevention and therapy of massive blood loss in obstetrics [Profilaktika i terapiya massivnoj krvopoteri v akusherstve (Medicinskaya tekhnologiya)]. *Moskva.* 2010: 20 s (in Russian).
11. Vorobyov A.I., Gorodetsky V.M., Shulutko E.M., Vasiliev S.A. Acute massive hemorrhage [Ostraya massivnaya krvopoterya]. *Moskva: GEOTAR-MED.* 2001: 176 s (in Russian).
12. Serov V.I., Strizhakov A.I., Markin S.A. Guide to practical obstetrics [Rukovodstvo po prakticheskomu akusherstvu]. *Moskva: MIA.* 1997: 424 s (in Russian).

13. Savelyeva G.M., Kulakov V.I. Obstetrics: a textbook for medical universities [Akusherstvo: uchebnik dlya medicinskih vuzov]. Moskva: Medicina. 2000: 816 s (in Russian).
14. Zilber A.P. Blood loss and blood transfusion. Principles and methods of bloodless surgery [Krovopoterya i gemotransfuziya. Principy i metody beskrovnoy hirurgii]. Petrozavodsk: Izd-vo PetrGU. 1999: 120 s (in Russian).
15. Mazurok V.A., Lebedinsky K.M., Karelov A.E. Acute massive hemorrhage [Ostraya massivnaya krovopoterya]. SPb.: Izd-vo SPbMAPO. 2009: 192 s (in Russian).
16. Prophylaxis, treatment and algorithm of management for obstetric hemorrhages. Clinical recommendations (Protocol) [Profilaktika, lechenie i algoritm vedeniya pri akusherskih krovotekheniyah. Klinicheskie rekomendacii (Protokol)]. Moskva. 2014: 23 s (in Russian).
17. Girard T., Mörtl M., Schlembach D. New approaches to obstetric hemorrhage: the postpartum hemorrhage consensus algorithm. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2014; 27 (3): 267-74.
18. Avdushkina L.A., Vavilova T.V., Zybina N.N. The method of thromboelastography/thromboelastometry in assessing the hemostasis system: past and present. Reference intervals [Metod tromboelastografii/tromboelastometrii v ocenke sistemy gemostaza: proshloe i nastoyashchee. Referentnye intervaly]. *Kliniko-laboratornyj konsilium.* 2009; 5: 26-33 (in Russian).
19. Grinevich T.N. Rotational thromboelastometry ROTEM as a new promising method for assessing the hemostasis system in patients with traumatological profile [Rotatsionnaya tromboelastometriya ROTEM kak novyj perspektivnyj metod ocenki sistemy gemostaza u pacientov travmatologicheskogo profilya]. *Novosti hirurgii.* 2010; 18 (2): 115-22 (in Russian).
20. Gerasimovich G.I. Obstetrics: a manual for students [Akusherstvo: uchebnoe posobie dlya studentov]. Minsk: Belarus'. 2004: 815 s (in Russian).
21. Zainulina M.S. Premature detachment of the normally located placenta: pathogenetic aspects, predictable risk, prevention [Prezhdevremennaya otslojka normal'no raspolozhennoj placenty: patogeneticheskie aspekty, prognoziруемый risk, profilaktika]. Avtoref. dis. dokt. med. nauk. SPb. 2006: 41 s (in Russian).
22. Barkagan Z.S., Momot A.P. Modern aspects of the pathogenesis, diagnosis and therapy of DIC syndrome [Sovremennye aspekty patogeneza, diagnostiki i terapii DVS-sindroma]. *Vestnik gematologii.* 2005; 1 (2): 5-14 (in Russian).
23. Makatsariya A.D., Mishenko A.L., Bitsadze V.O., Marov S.V. Syndrome of disseminated intravascular coagulation in obstetric practice [Sindrom disseminirovannogo vnutrisosudistogo svertyvaniya krovi v akusherskoj praktike]. Moskva: Triada-X. 2002: 496 s (in Russian).
24. Sidorova I.S., Kulakov V.I., Makarov I.O. Bleeding during pregnancy and childbirth: a study guide [Krovotekheniya vo vremya beremennosti i v rodah: uchebnoe posobie]. Moskva: MIA. 2006: 128 s (in Russian).
25. Fedorova Z.D., Levchenko L.B., Chuslov A.G. Hemodilution coagulopathy and features of infusion-transfusion therapy in obstetric practice [Gemodilyucionnaya koagulopatiya i osobennosti infuzionno-transfuzionnoj terapii v akusherskoj praktike]. *Gematologiya i transfuziologiya.* 1993; 8: 15-20 (in Russian).
26. Baryshev B.A., Eilamazyan E.K. Infusion-transfusion therapy of obstetric hemorrhages: a reference book for doctors [Infuzionno-transfuzionnaya terapiya akusherskih krovotekhenij: spravochnik dlya vrachej]. SPb.: Izd-vo N-L. 2008: 55 s (in Russian).
27. Radzinsky V.E., Kostin I.N. Safe obstetrics [Bezopasnoe akusherstvo]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2007; 5: 12-6 (in Russian).
28. Papp Z., Toth-Pal E., Papp C. et al. Hypogastric artery ligation for intractable pelvic hemorrhage. *Intern J Gynecol Obstet.* 2006; 92: 27-31.
29. Chong Y.S., Su L.L., Arulkumaran S. Current strategies for the prevention of postpartum haemorrhage in the third stage of labour Yap-Seng Chong. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2004; 16 (2): 143-50.
30. Macphail S., Talks K. Massive post-partum haemorrhage and management of disseminated intravascular coagulation. *Curr Obstet Gynaecol.* 2004; 14 (2): 123-31.
31. Royston D., van Haaften N., De Vooght P. Aprotinin; friend or foe? A review of recent medical literature. *Eur J Anesth.* 2007; 24: 6-14.
32. Segal S., Shemesh I.Y., Blumenthal R. et al. Treatment of obstetric hemorrhage with recombinant activated factor VII (rFVIIa). *Acta Haematol.* 2002; 108: 162-3.
33. WHO guidelines for the management of postpartum haemorrhage and retained placenta. Geneva, Switzerland: WHO Press. 2009. URL: whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241598514_eng.pdf. [Accessed: 18.01.2018].
34. Kulakov V.I., Serov V.I., Abubakirova A.M. et al. Clinical transfusiology in obstetrics, gynecology and neonatology [Klinicheskaya transfuziologiya v akusherstve, ginekologii i neonatologii]. Moskva: Triada-X. 2001: 336 s (in Russian).
35. Rebarber A., Lonser R., Jackson S. et al. The safety of intraoperative autologous blood collection and autotransfusion during cesarean section. *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 179 (3): 715-20.
36. Waters J.H., Tuohy M.J., Hobson D.F. et al. Bacterial reduction by cell salvage washing and leukocyte depletion filtration. *Anesthesiology.* 2003; 99 (3): 652-5.
37. Fong J., Gurewitsch E.D., Kang H.J. et al. An Analysis of Transfusion Practice and the Role of Intraoperative Red Blood Cell Salvage During Cesarean Delivery. *Anesth Analg.* 2007; 104 (3): 666-72.
38. Hanif M., Norei S.M., Dunning J. Does the use of topical tranexamic acid in cardiac surgery reduce the incidence of post-operative mediastinal bleeding? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2004; 3 (4): 603-5.
39. Maddali M.M., Rajakumar M.C. Tranexamic Acid and primary coronary artery bypass surgery: a prospective study. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2007; 15 (4): 313-9.
40. El-Aroud K.A., Abushoffa A.M., Abdellatif H.E. Spectrophotometric and spectrofluorimetric methods for the determination of tranexamic acid in pharmaceutical formulation. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 2007; 55 (3): 364-7.
41. Benoni G., Fredin H., Knebel R. et al. Blood conservation with tranexamic acid in total hip arthroplasty: a randomized, double-blind study in 40 primary operations. *Acta Orthop Scand.* 2001; 72 (5): 442-8.
42. Tanaka N., Sakahashi H., Sato E. et al. Timing of the administration of tranexamic acid for maximum reduction in blood loss in arthroplasty of the knee. *J Bone Joint Surg Br.* 2001; 83: 702-5.
43. Brown S., Thwaites B.K., Morgan P.D. Tranexamic acid is effective in decreasing postoperative bleeding and transfusions in primary coronary artery bypass operations: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Anesth Analg.* 1997; 85: 963-70.
44. Charbit B., Mandelbrot L., Samain E. et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost.* 2007; 5 (2): 266-73.
45. Jin B., Du Y., Zhang F. et al. Carbetocin for the prevention of postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015; 12: 1-8.
46. Bikmullina D.R. Molecular-genetic and biochemical indicators of the risk of coagulopathic bleeding in pregnant women with gestosis and its prophylaxis [Molekulyarno-geneticheskie i biohimicheskie pokazateli riska koagulopaticeskogo krovotekheniya u beremennyh s gestozom i ego profilaktika]. Avtoref. dis. kand. med. nauk. SPb. 2010: 23 s (in Russian).
47. Bokeria L.A., Samsonova N.N., Plyush M.G. et al. The use of recombinant activated VII clotting factor in clinical practice [Primenenie rekombinantnogo aktivirovannogo VII faktora svertyvaniya krovi v klinicheskoy praktike]. *Annaly hirurgii.* 2004; 1: 5-10 (in Russian).
48. Fedorova T.A., Strelnikova E.V., Rogachevsky O.V. Analysis of the multicenter application of recombinant coagulation factor VII (NovoSeven in the treatment of massive obstetric hemorrhages) [Analiz mnogocentrovogo primeneniya rekombinantnogo koagulyacionnogo faktora VII (NovoSeven v lechenii massivnyh akusherskih krovotekhenij)]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2008; 4: 48-52 (in Russian).
49. Baudo F., Caimi T.M., Mostarda G. et al. Critical bleeding in pregnancy: a novel therapeutic approach to bleeding. *Minerva Anesthesiol.* 2006; 72 (6): 389-93.
50. Boehlen F., Morales M.A., Fontane P. et al. Prolonged treatment of massive postpartum hemorrhage with recombinant factor VIIa: a case report and review of the literature. *Br J Obstet Gynecol.* 2004; 111: 284-7.
51. Bouwmeester F.W., Jonkhoff A.R., Vorheijen R., van Geijn H. Successful treatment of life threatening postpartum hemorrhage with recombinant activated factor VII. *Obstet Gynecol.* 2003; 101: 1174-6.

52. Ogawa M., Akihiro S., Takahashi S. et al. Low-dose recombinant activated factor VII temporally stopped bleeding from small artery in severe postpartum hemorrhage: a case report. *Blood Coagul Fibrinol.* 2013; 24 (3): 344-6.
53. Momot A.P., Molchanova I.V., Tskhay V.B. Massive obstetric hemorrhages: from hysterectomy to pharmacotherapy [Massivnye akusherskie krvotekheniya: ot gisterektomii k farmakoterapii]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2012; 2: 32-7 (in Russian).
54. Sarode R., Milling T.J., Refaai M.A. et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation.* 2013; 128 (11): 1234-43.
55. Song H.K., Tibayan F.A., Kahl E.A. et al. Safety and efficacy of prothrombin complex concentrates for the treatment of coagulopathy after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014; 147 (3): 1036-40.
56. Geller S.E., Adams M.G., Kelly P.J. et al. Postpartum hemorrhage in resource-poor settings. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006; 92 (3): 202-11.
57. Lebedeva N.V., Morozova Yu.V. Organ-saving technologies in the treatment of massive obstetric hemorrhages [Organosohranyayushchie tekhnologii v lechenii massivnyh akusherskih krvotekhenij]. *Meditsinskij al'manah.* 2016; 5 (45): 42-4 (in Russian).
58. B-Lynch C., Coker A., Lawal A. et al. The B-Lynch surgical technique for the control of massive postpartum haemorrhage: an alternative to hysterectomy? Five cases reported. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997; 104 (3): 372-5.
59. Barkagan Z.S., Morozova L.I., Mamaev A.N. et al. Organosaving technology in the therapy of massive uterine bleeding [Organosberegayushchaya tekhnologiya v terapii massivnyh matochnyh krvotekhenij]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2007; 1: 11-3 (in Russian).
60. Repina M.A., Levchenko L.B. Therapeutic tactics for obstetric hemorrhages [Lechebnaya taktika pri akusherskih krvotekheniyah]. *Vestnik RAAG.* 1995; 3: 65-7 (in Russian).

Сведения об авторах:

Зайнулина Марина Сабировна – д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ. Главный врач СПб ГБУЗ «РД № 6 им. проф. В.Ф. Снегирева». E-mail: zainulina@yandex.ru.

Еремеева Дина Рустемовна – к.м.н., врач акушер-гинеколог, зав. II акушерским отделением патологии беременности СПб ГБУЗ «РД № 6 им. проф. В.Ф. Снегирева». E-mail: dina-bikmullina@yandex.ru.

Кривонос Марина Ивановна – аспирант ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». E-mail: mmirashvili@yandex.ru.

About the authors:

Zainulina Marina Sabirovna – MD, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproduction, I.P. Pavlov FSPbSMU HM of RF. Physician-in-Chief, V.F. Snegirev Maternity Hospital № 6. E-mail: zainulina@yandex.ru.

Eremeeva Dina Rustemovna – PhD, Obstetrician-gynecologist, Head of the 2nd Obstetric Department of Obstetrics and Pregnancy Complications, V.F. Snegirev Maternity Hospital № 6. E-mail: dina-bikmullina@yandex.ru.

Krivosnos Marina Ivanovna – Postgraduate student, RI of OGR n.a. D.O. Ott. E-mail: mmirashvili@yandex.ru.

Женское бесплодие, ассоциированное с генитальным туберкулезом

Клинышкова Т.В.¹, Яковлева А.А.²

¹ **ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12**

² **«Клиника современной медицины»
Россия, 121170, Москва, Площадь победы, 2/1**

Резюме

Анализ данных литературы свидетельствует о чрезвычайной актуальности проблемы бесплодия в современных демографических условиях и напряженной эпидемиологической ситуации по туберкулезу. В настоящее время генитальный туберкулез (ГТ) является причиной женского бесплодия в 10-27,8% случаев и признан серьезной медико-социальной проблемой по причине развития у женщин репродуктивного возраста (24-35 лет). Вопросы диагностики ГТ представляют сложную проблему: отсутствуют общепринятые схемы ведения пациенток с бесплодием для своевременного выявления заболевания; клинические проявления неспецифичны; отмечена недостаточная чувствительность молекулярно-генетического, морфологического, микробиологических методов в диагностике; результаты применения гистеросальпингографии противоречивы (40-60% расхождений, высокий риск осложнений); имеются ограничения показаний к пробе Коха и тест-терапии; дискутируется применение лапароскопии; неоднородность эндоскопической картины позволяет заподозрить ГТ в 13-59,7% случаев, а верифицировать при этом диагноз – в 9-26,3%. Иммунологические методы, в частности серологические, получили приоритет для диагностики внелегочного туберкулеза. Исследование показателей местного гуморального иммунитета у женщин с бесплодием наряду с оценкой эндоскопических особенностей, как показано в приоритетных исследованиях, позволит ускорить диагностику ГТ и избежать необратимых изменений репродуктивной системы.

Ключевые слова

Бесплодие, туберкулез гениталий, диагностика, методы.

Статья поступила: 08.05.2017 г.; в доработанном виде: 23.02.2018 г.; принята к печати: 29.03.2018 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

Клинышкова Т.В., Яковлева А.А. Женское бесплодие, ассоциированное с генитальным туберкулезом. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018; 12 (1): 74-85. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.1.074-085.

Female infertility associated with genital tuberculosisKlinyshkova T.V.¹, Yakovleva A.A.²¹ Omsk State Medical University, Health Ministry of Russian Federation
12, ul. Lenina, Omsk, 644099, Russia² Clinic of Modern Medicine
2/1, pl. Pobedy, Moscow, 121170, Russia**Summary**

Analysis of the published reports indicates the alarming increase in prevalence of infertility that occurs in the current demographic situation and the unfavorable epidemiological trends in tuberculosis. At present, female genital tuberculosis (GT) is considered the cause of 10-27.8% of female infertility cases and seen as a serious medical and social problem in women of reproductive age (24-35 years). Making a diagnosis of GT may become a complex task since: there are no commonly accepted schemes for the diagnostic procedure and patient management; the clinical manifestations of GT are nonspecific; the molecular-genetic, morphological, and microbiological diagnostic methods may not be sufficiently sensitive; the results of using hysterosalpingography are inconsistent (40-60% of discrepancies, high risk of complications); the indications to the Koch test and test-therapy are limited; the use of laparoscopy is still debatable; and the heterogeneity of the endoscopic picture in 13-59.7% of suspected GT cases results in a low rate of confirmed GT – 9-26.3%. Immunological methods, in particular, the serological ones, take a lead in the diagnosis of extra-pulmonary tuberculosis. We propose that testing the local humoral immunity in women with infertility, along with the endoscopy, can improve the diagnosis of GT and avoid irreversible changes in the reproductive system.

Key words

Infertility, genital tuberculosis, diagnostics, methods.

Received: 08.05.2017; **in the revised form:** 23.02.2018; **accepted:** 29.03.2018.**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

Klinyshkova T.V., Yakovleva A.A. Female infertility associated with genital tuberculosis. *Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]*. 2018; 12 (1): 74-85 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.1.074-085.

Corresponding author

Address: 2/1, pl. Pobedy, Moscow, 121170, Russia.
E-mail: Yakovleva_N_83@mail.ru (Yakovleva A.A.).

Введение

Проблема охраны репродуктивного здоровья населения в современных условиях приобретает глобальную значимость: в Европе до 10% супружеских пар страдают бесплодием, в Канаде и США этот показатель еще выше и достигает 17%, в России частота бесплодия составляет 18-24,9%, и эти цифры не имеют тенденции к снижению (15% – критический уровень по данным ВОЗ) [1, 2]. Согласно данным литературы, женский фактор в структуре бесплодия превалирует – его частота достигает 45-65% [3]. Наиболее частой формой женского бесплодия признается трубно-пери-

тонеальная форма бесплодия (ТПФБ); причиной ТПФБ является восходящая инфекция половых путей, удельный вес которой составляет 30-85% [4-7]. Маточная форма бесплодия, по данным литературы, достигает 50% среди всех форм бесплодия, что приводит к необратимой утрате естественной фертильности [8]. Глобальной проблемой здравоохранения в мире по-прежнему является и туберкулез, при этом значительное увеличение заболеваемости наблюдается среди женщин 25-44 лет. Отмечается, что в мире ежегодно регистрируется 0,8 миллиона новых случаев туберкулеза внегочных локализа-

ций, при этом заболевание зачастую выявляется на стадии необратимых изменений или тяжелых осложнений [9-11]. По данным ВОЗ, более чем в 18 странах Европы заболеваемость растет непредсказуемо и драматически быстро в связи с миграцией и прогрессивным увеличением числа ВИЧ-инфицированных [11]. На сегодняшний день в России мочеполового туберкулез в структуре внелегочных форм туберкулеза занимает вторую (после костно-суставной локализации) позицию с частотой 27,2% [9, 12]. В структуре мочеполового туберкулеза 25% случаев составляет генитальный туберкулез (ГТ); в структуре внелегочных форм его доля колеблется от 1% в США до 19% в Индии (в России – 12,5-16%), и он все чаще встречается в Европейском регионе [10, 13, 14]. При этом невысокие показатели туберкулеза гениталий в структуре заболеваемости туберкулезом не отражают истинной картины распространенности ГТ в связи с особенностями статистического учета туберкулеза в РФ, а также с редким выявлением заболевания [9, 15].

В настоящее время ГТ приобретает особую значимость в репродуктивной медицине, так как в 10-27,8% случаев он является причиной женской infertility; при этом заболевание развивается в основном у женщин репродуктивного возраста и считается значимой не только медицинской, но и социальной проблемой [10, 16, 17]. На возрастную группу женщин 24-35 лет приходится пик заболеваемости ГТ; в постменопаузе заболевание встречается редко, что определяет чрезвычайную актуальность проблемы сохранения фертильности женщин репродуктивного возраста [13, 18, 19]. Социальная значимость проблемы бесплодия подчеркивается многими авторами, отмечающими в последние годы у пациенток с ГТ наличие высшего образования, трудоустроенности, высокого уровня адаптивных и коммуникативных возможностей [9, 20]. Наиболее часто встречается урогенитальный туберкулез (УГТ), вызванный *Mycobacterium tuberculosis* (80-95% случаев). Поскольку туберкулез – антропонозное заболевание, не потеряла своей актуальности и *Mycobacterium bovis*, на долю которой в некоторых странах приходится до 20% [21, 22]. Локализация микобактерии туберкулеза (МБТ) в 90-100% представлена в маточных трубах. Одновременно у 10-60% пациенток выявляется туберкулезное поражение эндометрия. Яичники поражаются в 6-30% случаев; туберкулез вульвы, влагалища и шейки матки встречается реже – в 1-15% [8, 16, 23].

Бесплодие является характерным симптомом ГТ и встречается у 10-85% пациенток; при этом туберкулезное поражение половых органов приводит к ТПФБ в 74,7-97% клинических наблюдений [17, 24, 25]. В 30-50% случаев отмечается сочетанное туберкулезное поражение матки, что приводит к формированию синехий специфической этиологии – до 60% случаев [8, 26]. Все это подчеркивает несомненную актуальность вопросов своевременного выявления и диагно-

стики бесплодия, ассоциированного с туберкулезом гениталий у женщин репродуктивного возраста.

Современные методы диагностики генитального туберкулеза у женщин с бесплодием

Диагностика туберкулеза гениталий представляет многозначную и нерешенную проблему. Множественность проявлений ГТ, отсутствие патогномоничных симптомов [27, 28], возможность сочетанного вовлечения в специфический инфекционно-воспалительный процесс любого органа, в том числе при интактных легких, эпидемическая напряженность ситуации, длительное волнообразное течение, скудное бактериовыделение [10-12, 18, 29], низкая информированность врачей о специфическом поражении гениталий, отсутствие схемы совместного ведения врачами фтизиатрами и гинекологами обуславливают трудность своевременной диагностики специфического процесса гениталий [15, 21]. Согласно данным российских и зарубежных авторов, ГТ диагностируется в трети случаев (35%) после 10 лет течения и зачастую выявляется интраоперационно [18, 19, 27].

Метод выявления возбудителя с помощью микроскопии и посева на жидкие и твердые среды, наряду с морфологической картиной, а также основными данными клинического течения рекомендован ВОЗ для диагностики ГТ [11]. Согласно Федеральным клиническим рекомендациям Российского общества фтизиатров по диагностике и лечению урогенитального туберкулеза, диагноз УГТ может быть установлен на основании обнаружения МБТ любым способом в любом патологическом материале, относящемся к мочеполовой системе, на основании типичной патоморфологической картины операционного или биопсийного материала, рентгенологической картины, а также на основании результатов провокационных проб, терапии *ex juvantibus*, клинических особенностей течения инфекций урогенитального тракта (рефрактерность к стандартной антибактериальной терапии, рецидивирующее течение) при наличии факторов высокой вероятности [22].

Клинические проявления ГТ неспецифичны, нередко (более 50% случаев) основной и единственной причиной медицинского обследования является бесплодие; при этом авторы отмечают преобладание первичного (60-90%) бесплодия над вторичным (10-30%) [6, 10, 18, 23, 25]. Для ГТ также характерны: длительное течение процесса; неспецифические интоксикационные симптомы, встречающиеся при большинстве хронических заболеваний (слабость, субфебрилитет, раздражительность, потеря веса, потливость, хроническая усталость); местный болевой синдром; нарушение менструального цикла (олигоменорея) [14, 16, 20, 24, 30]; множественные попытки терапии, в том числе хирургической коррекции, без должного эффекта; неудачи ЭКО [17, 22, 31]. У пациенток с бесплодием и ГТ частота трубной беременно-

сти выше, чем у пациенток с трубным фактором бесплодия, неассоциированным с туберкулезной инфекцией, и составляет 3,5-16% случаев [21, 30].

Отмечена низкая информативность гинекологического и общеклинического исследований. При их проведении выявляют острый, подострый или хронический сальпингоофорит, спаечный процесс органов малого таза, девиацию матки [1, 21].

Микробиологические методы обнаружения МБТ из-за скудного бактериовыделения зачастую не позволяют верифицировать туберкулез гениталий, несмотря на то, что до сих пор считаются «золотым стандартом» диагностики ГТ [11, 23, 29]. К микробиологическим методам относят бактериоскопический и бактериологический (культуральный). Забор материала для исследования выполняют из цервикального канала, с шейки матки, получают соскоб или аспират эндометрия при гистероскопии и биопсии, также проводят исследование менструальной крови, выделений из влагалища, перитонеальной жидкости, операционного материала до начала приема антибактериальных препаратов; при этом для улучшения возможности выявления микобактерии необходимо повторное исследование патологического материала различными методами [32].

Бактериоскопический (прямая, люминесцентная микроскопия) метод – исследование материала (мазки-отпечатки, эндосальпинкс при удалении труб, отделяемое цервикального канала, язв, свищей) при окраске по Цилю-Нильсену. Недостатками метода являются чрезвычайно низкая разрешающая способность – 100000-10000 МБТ в 1 мл. По данным зарубежных авторов, микроскопический метод имеет чувствительность 2,94-17,64% и 100% специфичность [23, 33].

Бактериологический – культуральный метод, это посев исследуемого материала на питательные среды. Метод позволяет судить о чувствительности культуры микобактерий к противотуберкулезным препаратам, определить вид микобактерий туберкулеза. Для бактериологического метода чувствительность составляет 10,3-29,4%, а специфичность – 100% [23, 24, 33, 34]. При туберкулезе гениталий методом посева на плотные питательные среды Левенштейна-Йенсена и Финна-II возбудитель выявляется в 3,2-30% случаев; частота высеваемости увеличивается при тяжелой форме заболевания, при использовании двух и более питательных сред, строгом выполнении техники, при многократных посевах, проведении пробы с туберкулином с последующим выполнением посева, что разрешено только в условиях противотуберкулезного учреждения [20, 33]. Отрицательный результат посева не позволяет исключить туберкулез, ведь бактериологическими методами МБТ обнаруживается крайне редко [32].

Недостатками культурального метода являются низкая чувствительность, трудоемкость, необходимость квалифицированного персонала, оборудования

бактериологической лаборатории, медленный рост, скудное бактериовыделение, сниженное выживание МБТ в щелочной среде менструальной крови. Значительным недостатком метода также является длительность – получение результата через 3 месяца, что увеличивает продолжительность диагностики ГТ и негативно сказывается на эффективности терапевтических мероприятий по восстановлению репродуктивной функции [29, 35].

Современным бактериологическим методом диагностики ГТ у женщин является также *посев на жидкие питательные среды* (Middlebrook 7H9) с использованием автоматизированных систем для культивирования (например, BACTEC MGIT 960) с последующим определением лекарственной устойчивости возбудителя [22]. По данным приоритетных исследований, установлена 40% чувствительность и 90% специфичность метода в своевременной диагностике туберкулеза женских гениталий; при этом отмечается положительная сторона метода – возможность использования в комплексном исследовании совместно с культуральным методом и методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), быстрое получение результата (от двух дней до трех недель), что актуально для раннего начала своевременной противотуберкулезной терапии у пациенток с бесплодием [14, 22].

Применение **молекулярно-генетического метода** – ПЦР позволило существенно улучшить диагностику внелегочного туберкулеза, уменьшить сроки постановки диагноза, определить чувствительность и резистентность к противотуберкулезным химиопрепаратам [11]. Информативность метода при исследовании диагностического материала, аналогичного используемому для микробиологических методов, для выявления ДНК микобактерии туберкулеза, согласно данным литературы, варьирует: чувствительность составляет 57,1-96,4%, специфичность – 54-98% [14, 30, 36]. Исследуется информативность метода ПЦР для определения специфических антигенов МБТ в перитонеальной жидкости, полученной при лапароскопии; по данным авторов, чувствительность метода невысока (5,44-7,6%), что позволяет использовать результат как дополнительный наряду с данными лапароскопии в комплексной диагностике бесплодия, ассоциированного с ГТ [31, 37]. В настоящее время имеются исследования, демонстрирующие возможность повышения чувствительности метода ПЦР в образцах эндометрия и операционных биоптатах путем определения МБТ 64 гена, 32 и 19 kDa антигена, TRC4 рецептора в доступном участке ДНК МБТ [24, 31, 32, 36]. Однако ряд исследователей отмечает при ПЦР исследовании материала получение значительного числа ложноотрицательных и ложноположительных результатов; это свидетельствует о том, что метод не может быть использован для ранней диагностики ГТ у женщин с туберкулезным поражением маточных труб, так как специфическая воспалительная реакция эндометрия может быть не выражена; также метод не позволяет

дифференцировать активный туберкулезный процесс в гениталиях и состояние инфицирования [26, 31].

Генетические методы в настоящее время получили приоритет, активно изучаются результаты их применения в комплексной диагностике с целью ранней диагностики и прогнозирования заболевания. Так, V. Bhanothu et al. оценили полиморфизм TLR2 и IFN- γ – белков цитокинового ряда, имеющих ключевое влияние на иммунный клеточный ответ организма в отношении различных инфекций, в том числе туберкулезной инфекции у пациенток с бесплодием, ассоциированным с ГТ. Исследование показало, что полиморфизм TLR2 не был связан с наличием ГТ, в то время как мутация в IFN- γ гене [+874 T (thymine) to A] приводила, предположительно, к развитию туберкулезного поражения гениталий и последующего бесплодия у 74,3% пациенток. Однако из-за небольшого числа наблюдений окончательные выводы относительно прогноза авторы не представили [38].

Одним из современных методов диагностики туберкулеза гениталий, в том числе у пациенток с бесплодием, может являться *автоматизированный тест амплификации нуклеиновой кислоты* (GeneXpert MTB/RIF) – автоматизированный метод, в основе которого лежит амплификация нуклеиновой кислоты; метод позволяет в одно и тоже время определить как наличие МБТ, так и чувствительность к рифампицину [32]. Метод показал высокую чувствительность и специфичность как у больных туберкулезом органов дыхания, так и при диагностике экстраторакальных форм туберкулезного процесса; однако его применение в диагностике женского ГТ еще изучается, и данных пока недостаточно [39].

Таким образом, пациенткам с бесплодием при подозрении на ГТ необходимо провести дообследование на МБТ следующими доступными методами: микроскопия окрашенного по Цилю-Нильсену мазка или люминесцентная микроскопия; молекулярно-генетические исследования, основанные на применении ПЦР; посев на плотные среды Финн-II и Левенштейна-Йенсена; посев диагностического материала на жидкие питательные среды (Middlebrook 7H9) с использованием автоматизированных систем для культивирования (например, BACTEC MGIT 960) с последующим определением лекарственной устойчивости возбудителя [26, 30, 39]. Неоптимальная предшествующая терапия по поводу урогенитальных инфекций, повторные курсы применения антибактериальных препаратов резко снижают возможность выявления МБТ [22].

Морфологический метод исследования является во фтизиогинекологии одним из ведущих. Гистологически в операционном материале или в биоптатах определяются гранулемы, периваскулярные инфильтраты, казеозный некроз, клетки Лангханса, эпителиоидные клетки; однако эти изменения нестойки, и если пациентка получала антибактериальную терапию фторхинолонами, амикацином по поводу диаг-

ностированной инфекции мочеполовой системы, под маской которой протекал ГТ, специфические гистологические изменения трансформируются в фиброз. Следует проводить исследование биопсийного материала при окрашивании ткани по Цилю-Нильсену, гематоксилин-эозином по Ван-Гизону [8, 24]. У пациенток с ГТ в 6,9-30% случаев выявляли специфическую туберкулезную морфологическую картину при обнаружении МБТ классическими методами диагностики [20, 23, 33, 36]. Чувствительность метода гистологической верификации туберкулеза гениталий составляет 10,7-30%; однако тотальное выскабливание полости матки не показано у пациенток с бесплодием, что ограничивает применение метода в диагностике заболевания [23, 40]. Однако, ввиду недопустимости тубэктомии у пациенток с бесплодием и выполнения диагностического выскабливания слизистой оболочки матки в условиях первичного звена акушерско-гинекологической службы в первой половине менструального цикла (тогда как информативность данного исследования в отношении туберкулеза высока на 24-28 день цикла, за 2-3 дня до менструации), выявление ГТ при гистологическом исследовании остается низким в связи с тем, что обусловлено локализацией процесса в основном в маточных трубах [1, 22]. Туберкулез гениталий может быть установлен после оперативного лечения на органах малого таза в отсутствие подозрения в отношении заболевания при обнаружении специфической морфологической картины [19, 27, 28, 41].

Лучевые методы исследования применяются в комплексной диагностике ГТ, в том числе у пациенток с бесплодием, и имеют особую значимость при отрицательном бактериологическом исследовании.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) малого таза женщинам с бесплодием выполняют в первую фазу менструального цикла, на 5-7 день. Диагностическую ценность для выявления генитальной локализации туберкулеза могут иметь следующие УЗИ-признаки: объемные неоднородной эхогенности образования малого таза, включения повышенной эхоплотности в матке, яичниках, в проекции маточных труб и лимфатических узлов наряду с признаками спаечного процесса, гидросальпинксов, наличия жидкости в дугласовом пространстве, несоответствие эндометрия фазе цикла, что делает обоснованным применение УЗИ в комплексной диагностике ГТ. По наблюдениям российских авторов, диагностическая эффективность метода составила 65-76% [21, 42]. Однако согласно данным ряда зарубежных авторов, информативность ультразвукового метода недостаточна (16-37,5%) в связи с определением признаков, характерных и для хронических воспалительных процессов нетуберкулезной этиологии, что обуславливает применение метода в комплексной диагностике наряду с микробиологическими, молекулярно-генетическими и морфологическими методами верификации диагноза [16, 20, 30, 43, 44].

Несомненно, важны в установлении диагноза *рентгенологические методы исследования*: цифровая флюорография органов грудной клетки, обзорная рентгенография или мультиспиральная компьютерная томография легких и брюшной полости (возможно определение свежих очагов, локусов казеозного распада или кальцинатов в легких, маточных трубах, яичниках, матке, лимфатических узлах), рентгеноконтрастное исследование матки и маточных труб – гистеросальпингография (ГСГ) [16, 23, 32]. Мнения исследователей относительно значимости ГСГ в диагностике поражения маточных труб у пациенток с бесплодием противоречивы [1, 10, 19, 45, 46]. Ряд авторов рекомендует ГСГ для пациенток с бесплодием на амбулаторном этапе в качестве метода оценки проходимости труб и определения показаний для эндоскопических вмешательств [4, 16, 32, 47]. При этом другие исследователи (с учетом неудовлетворительного диагностического потенциала) не считают методику обоснованной, полагая, что на первом этапе стандартного обследования по бесплодию показаны лапароскопия при достаточных данных анамнеза, УЗИ органов малого таза, гистеросальпингоскопия [3, 6, 43]. Однако существуют исследования, не выявившие значимых различий в прогностической значимости ГСГ и лапароскопии [46, 48]. При низкой вероятности поражения маточных труб пациенткам с бесплодием выполняют ГСГ, а при наличии сопутствующих гинекологических заболеваний у женщин с отягощенным анамнезом (генитальный эндометриоз, воспалительные заболевания органов малого таза, перенесенные инфекции, особенно хламидийная, эктопическая беременность) высокой группы риска показано проведение лапароскопии [19, 36, 47, 49, 50]. На сегодняшний день в России ГСГ считается по-прежнему важным методом оценки состояния маточных труб для пациенток с ТПФБ [1, 4].

ГСГ в диагностике женского ГТ занимает особое место [16, 23, 45]. По результатам ГСГ на рентгеновских снимках пациенток с бесплодием выявляют специфические туберкулезные признаки, описываемые в литературе как «классические специфические симптомы»: поражение маточных труб – тонкие ригидные маточные трубы; деформация маточной трубы – симптомы «луковицы», «четок», «жемчужного ожерелья», «булавы», «курительной трубки»; поражения матки – изменение формы полости или ее облитерация, выраженная девиация, форма матки в виде «Т» за счет изменения соотношения тела матки и цервикального канала, волнистые контуры; кальцинаты органов малого таза или скопление флеболитов, наличие законтурных теней, интравазация сосудов малого таза [16, 44, 45]. Согласно данным литературы, начальные стадии туберкулезного процесса не отражаются рентгенологически, маточные трубы могут сохранять проходимость [20, 24, 31].

Для ГСГ выявлены некоторые противопоказания и недостатки, что ограничивает использование метода:

общие инфекционные процессы, острые и подострые воспалительные процессы органов малого таза, субъективность оценки наличия и степени выраженности спаечного процесса, лучевая нагрузка как при любом рентгенологическом методе исследования, возможные осложнения (аллергические реакции и инфекционные осложнения), расхождение результатов методов ГСГ и лапароскопии до 40–60% [4, 19, 39, 47, 50, 51].

Диагностическая точность метода ГСГ в диагностике ГТ составляет 52,7–80,6% [20, 41, 52]. Таким образом, метод можно применять наряду с остальными традиционными подходами, хотя обосновано и активное внедрение инструментальных эндоскопических методов [29, 30, 44, 47, 50].

Инструментальные методы исследования

Метод лапароскопии признан «золотым стандартом» в оценке состояния маточных труб у пациенток с бесплодием, рекомендован он в первую фазу цикла [3, 4, 6, 46, 49].

Большинством авторов отмечена необходимость применения лапароскопии в диагностике ГТ, так как кроме оценки макроскопических специфических симптомов метод позволяет выполнить забор биологического материала для микробиологического, ПЦР, гистологического исследования, провести эндоскопическое лечение выявленной патологии [19, 20, 37, 50]. Однако, согласно мнению некоторых исследователей, лапароскопия является инвазивным, дорогостоящим, но неспецифическим методом диагностики ГТ, хотя при этом возможно определить специфические признаки заболевания и получить образцы для исследования [11, 23, 24, 31]; при этом как и ГСП, лапароскопия и гистероскопия связаны с операционным риском, могут вызвать активацию туберкулезной инфекции у пациенток с бесплодием и не показаны при активном туберкулезе любой локализации [19, 36, 53].

Определенная макроскопическая картина, характерная для ГТ у пациенток с бесплодием, в данных литературы не отражена, являясь разнообразной в зависимости от фазы течения туберкулезного процесса: маточные трубы могут быть отечными, гиперемизированными, со спаечными изменениями фимбриального отдела; макроскопически отмечают милиарные «просовидные» высыпания, беловато-желтые включения в серозной оболочке труб; казеозные очаги в сочетании с воспалительными изменениями придатков; выпот в острой стадии воспаления. Однако на начальных стадиях заболевания изменения макроскопической картины органов малого таза могут не выявляться. В стадии хронических туберкулезных изменений выявляются запаянные ампулярные отделы маточных труб, казеозные массы в запаянных трубах; спаечный процесс различной степени выраженности и различной локализации; окклюзия труб может проявляться на разном уровне, в том числе истмическом [20, 25, 32].

Согласно данным литературы, у бесплодных женщин с ГТ выявляют: спаечный процесс маточных труб – в 37,2-88,8% случаев, туберкулезные бугорки и гиперемии брюшины – в 33-59,6%, перетяжки маточных труб («четки») – в 12-68,8%, одно- или двухстороннюю непроходимость маточных труб – в 38-56%, гидросальпинксы – в 4-58,9%, тубоовариальные образования и асцит – в 3,3-8% случаев [20, 24, 25]. Согласно данным разных авторов, описанные макроскопические признаки патогномичны для ГТ, встречаются в 9,1-68,8% случаев и должны оцениваться при проведении лапароскопии [16, 25, 31, 36, 37, 54]. Синдром Фитца-Хью-Куртиса, исходно описанный при хламидийной и гонорейной инфекциях, встречается как проявление спаечного процесса брюшной полости при туберкулезной инфекции в 37,5-56% случаев; он также должен быть оценен в качестве подозрительного в отношении ГТ у пациенток, проходящих обследование по бесплодию [25, 32].

Лишь у 13-59,7% пациенток с туберкулезом гениталий, согласно данным литературы, при лапароскопическом вмешательстве макроскопические данные позволили заподозрить туберкулезный процесс; при этом только в 9-26,3% случаев диагноз у женщин был в дальнейшем верифицирован [20, 23, 25, 36, 37]. Информативность лапароскопии у женщин с бесплодием для установления диагноза ГТ повышается до 70,2-84,6% путем одновременного исследования операционного материала, перитонеальной жидкости, эндометрия методом ПЦР, в том числе с определением МБТ 64 гена [24, 31, 43].

Итак, лапароскопия в диагностике бесплодия, обусловленного ГТ, действительно актуальна и обоснована, а также дает возможность получения материала для молекулярно-генетического и микробиологического исследований, а при необходимости – проведение хирургической коррекции [16, 20, 25, 26, 46].

Гистероскопия, как и лапароскопия, применяется в диагностике ГТ, позволяя диагностировать специфическое поражение эндометрия, синехии полости матки, выявить синдром Ашермана, выполнить оперативное вмешательство в лечебном объеме, получить биопсийный материал для определения МБТ [8, 50]. По данным литературы, маточная форма бесплодия среди пациенток с ГТ достигает 20-62% [8, 26], что делает гистероскопию обоснованным и перспективным методом исследования у данной группы пациенток.

Провокационные пробы и терапию *ex juvantibus* используют для подтверждения диагноза мочеполювого туберкулеза наряду с традиционными методами [21, 22, 40].

В условиях массовой вакцинации, при низком пороговом значении положительных реакций, по данным авторов, для внелегочного (в том числе ГТ) отмечается низкая специфичность (11-66,2%) и чувствительность **пробы Манту** (13-80%) [20, 30, 52, 55, 56].

Диаскинтест (ДСТ) – туберкулезный аллерген, представляет собой рекомбинантный белок, продуци-

руемый генетически модифицированной культурой *Escherichia coli* BL21(DE3)/pCFP-ESAT. Данные по применению показали безопасность и почти 100% специфичность пробы с ДСТ. Положительная проба с ДСТ свидетельствует о развитии инфекционного процесса; это чрезвычайно актуально при ГТ, ведь заболевание имеет минимальную неспецифическую симптоматику и скудное бактериовыделение [56]. По данным авторов, исследовавших информативность метода у пациенток с ГТ, проба с ДСТ имеет более высокую чувствительность, чем реакция Манту для диагностики туберкулеза гениталий (60,5-66,7% и 55%, соответственно). Однако специфичность ДСТ недостаточно высока в сравнении с реакцией Манту (75-91,4% против 80-96%), информативность метода пробы с ДСТ составляет 66,8-76% [52, 55]. В то же время имеются данные о недостатках метода: чувствительность теста исключает *Mycobacterium bovis*, выявляющуюся в 5-15% случаях заболеваний, и атипичные МБТ. Также ДСТ нечувствителен при начальных проявлениях инфекции и, наоборот, при длительном хроническом течении и локальных формах; у пациентов с иммунодефицитом различной этиологии ДСТ может быть неинформативен [35, 56]. Итак, внутрикожные пробы с туберкулином (проба Манту) и туберкулезным рекомбинантным аллергеном (Диаскинтест) имеют недостаточную чувствительность у больных ГТ и не могут служить основанием для подтверждения диагноза, однако применяются наряду с классическими и адъювантными методами у пациенток с бесплодием [22, 29, 30, 56].

Провокационная туберкулиновая проба (проба Коха) в настоящее время применяется, хотя и реже, с целью дифференциальной диагностики ГТ: 50-100 туберкулиновых единиц (ТЕ) вводят под кожу плеча или лопатки, затем наблюдают за общей, локальной и очаговой реакцией. На сегодняшний день чаще вместо пробы Коха применяют сегментарные пробы на передней брюшной стенке; при этом вводят малые дозы туберкулина, оценивают УЗИ-картину органов малого таза до исследования и после введения препарата [21, 40, 42]. Несмотря на достаточную информативность, туберкулиновые пробы обладают рядом недостатков: нет объективных критериев интерпретации результатов, значительное число ложных результатов, существуют противопоказания к методике (активный легочный или внелегочный туберкулез, хронические заболевания в стадии обострения, иммунодефицитные состояния и аллергические реакции); все это резко уменьшает возможность использования проб в диагностике туберкулеза гениталий [21, 35, 40, 55].

Терапия *ex juvantibus* 1 типа предполагает неспецифическое поражение мочеполювой системы; назначают только те препараты, которые не имеют бактерицидного эффекта на МБТ – амоксициллин, гентамицин, цефалоспорины. Одновременно назначают патогенетическое лечение: нестероидные противовоспалительные препараты, фитотерапию, физиолечение.

Продолжительность терапии *ex juvantibus* 1 типа – 10-14 дней. Существенный терапевтический эффект позволяет отвергнуть диагноз «генитальный туберкулез». *Терапия ex juvantibus* 2 типа подразумевает назначение трех противотуберкулезных препаратов узконаправленного действия – изониазид, пиразинамид, этамбутол. Значительная положительная динамика, подтвержденная клинически и лабораторно, свидетельствует о туберкулезной природе заболевания, и тогда терапию меняют на основные схемы лечения. Терапия *ex juvantibus* 2 типа, проводимая в целях уточнения диагноза, в настоящее время имеет ограниченное применение, поскольку возможно получение ложноотрицательных результатов в случае резистентности возбудителя [21, 22].

Таким образом, обращает на себя внимание отсутствие общепринятых схем ведения пациенток с бесплодием для своевременного определения группы риска по ГТ, отсутствие типичных клинических признаков и специфической эндоскопической картины заболевания, невысокая информативность молекулярно-биологических методов, недостаточно высокий процент гистологического подтверждения диагноза; поэтому и актуален поиск альтернативных методов своевременной диагностики туберкулезного процесса при ТПФБ [26, 28, 32, 39, 57]. Применение иммунологических методов в комплексной диагностике внелегочного туберкулеза, особенно генитальной локализации, у пациенток с бесплодием позволит ускорить диагностику и избежать необратимых изменений репродуктивной системы [57, 58].

На сегодняшний день, несомненно, проблема бесплодия, сочетанного с туберкулезом гениталий, чрезвычайно актуальна. При недостаточной диагностической эффективности традиционных методов все более обоснованным становится изучение новых диагностических технологий, в том числе **иммунологического обследования** женщин с бесплодием, ассоциированным с ГТ [29, 38]. Иммунологические методы, в частности серологические исследования, получили приоритет для диагностики и дифференциальной диагностики туберкулеза без бактериовыделения, особенно внелегочных форм [20, 56, 58].

Так, рядом исследователей показана роль системного как клеточного, так и гуморального иммунитета у женщин, в том числе с бесплодием: при внелегочном туберкулезе иммунный ответ развивается по смешанному типу; показатель пролиферации Т-лимфоцитов и уровень специфических антител повышены (эти изменения значимы в развитии и поддержании хронического специфического процесса) – антитела класса IgM наряду с противотуберкулезными антителами имеют высокие значения при активном ГТ, уровень антител класса IgG существенно повышается при клиническом излечении туберкулеза гениталий в большинстве случаев [34, 38, 57]. Известна значимость IFN- γ , белка цитокинового ряда, в становлении иммунного ответа на клеточном уровне; учитывая его

роль, разработан специфический тест, в котором выявляют число Т-клеток, продуцирующих IFN- γ (стимуляция гибридными антигенами ESAT-6 и CFP-10, коммерческая тест-система T-SPOT), что используется для оценки уровня клеточного иммунитета [21]. Liu X et al. показали информативность метода в диагностике ГТ: чувствительность и специфичность составили 94% и 70%, соответственно [58]. По данным зарубежных исследователей, при исследовании системного гуморального иммунитета у пациенток с бесплодием и подозрением на ГТ оценка уровня противотуберкулезных иммуноглобулинов класса IgM в сыворотке крови иммуноферментным анализом (ИФА, ELISA) показала большую диагностическую значимость, чем уровня IgG: специфичность метода оценки IgM достигает 63,51-90,9% и сопоставима с чувствительностью – 69,23-70,58% [20, 34]. Недостаточно высокая диагностическая эффективность оценки показателей системного иммунитета делает возможным применение методов в комплексной диагностике заболевания у женщин с бесплодием [29, 32].

Оценка локального гуморального противотуберкулезного ответа является современным активно изучаемым методом в диагностике ТПФБ и представляет собой выявление специфических иммуноглобулинов в биологическом материале и жидкостях непосредственно из очага, что реализовано в работах ряда авторов, посвященных проблеме хламидийной инфекции [5, 59]. Согласно данным авторов, этот метод информативен: описано выявление фактора некроза опухоли альфа, оценен уровень противотуберкулезных антител и циркулирующих иммунных комплексов в жидкости позадиматочного пространства у женщин с ГТ [40, 59].

Описан способ диагностики ГТ: выполнение сегментарной пробы Манту с туберкулином 0,1 и 0,01 ТЕ; препарат вводили в переднюю брюшную стенку согласно проецированию органов малого таза, затем проводили оценку суммарных антител (без возможности дифференцировки иммуноглобулинов и определения фазы течения и активности специфического процесса) к МБТ методом стандартного ИФА «АТ-Туб-Бест-стрип» («Вектор-Бест», Россия) в перитонеальной жидкости и жидкости, полученной путем пункции гидросальпинкса; при этом информативность метода достигала 94,4% [40]. Однако у предложенного метода выявлен ряд недостатков: выполнение возможно лишь в противотуберкулезном стационаре при том, что пациентки с бесплодием неэффективно и длительно обследуются на амбулаторном этапе в лечебной сети; метод выполнен лишь при проведении туберкулиновой пробы, которая зачастую противопоказана пациентам или требует строгого контроля специалистом по внелегочному туберкулезу; кроме того, пункция как метод, в отличие от лапароскопии, делает невозможной визуализацию органов малого таза и оценку важных макроскопических признаков [25, 29, 34].

Проведены исследования местного специфического туберкулезного гуморального иммунитета у

пациенток с бесплодием: оценивали уровни иммуноглобулинов классов А, М и G к МБТ методом ИФА (тест-система «Омега», Великобритания) в перитонеальной жидкости до оперативного вмешательства на органах малого таза с предварительной оценкой клинико-эндоскопических признаков; при этом установлена диагностическая значимость показателей цельной перитонеальной жидкости [54]. Результаты исследования показали достаточно высокую информативность метода в диагностике ГТ у пациенток с ТПФБ и бесплодием, неассоциированным с поражением маточных труб: специфичность составила 87,5%, прогностическая ценность отрицательного результата – 100%, диагностическая точность – 90,91% [60].

Заключение

Таким образом, бесплодие наряду с туберкулезом в настоящее время являются чрезвычайно актуальными как медицинскими, так и социальными проблемами. В России с 2012 года отмечается положительная тенденция эпидемиологической обстановки по туберкулезу в целом; однако ситуация остается напряженной, не отражая реально сложившейся

ситуации по ГТ, который в четверти случаев может являться причиной бесплодия у женщин. Все это заставляет считать, что мы продолжаем видеть «вершину айсберга», лишь предполагая о значительном количестве недовыявленных случаев. Обозначенная проблема туберкулеза гениталий представляет собой, несомненно, важную задачу поиска новых высокоинформативных методов раннего выявления и своевременной диагностики заболевания. Итак, обосновано актуальными являются вопросы совершенствования диагностики ГТ при выполнении эндоскопических вмешательств на амбулаторном и стационарном этапах ведения пациенток с бесплодием. Во время выполнения процедуры оценка особенностей макроскопической картины и забор перитонеальной жидкости с последующим исследованием локального гуморального противотуберкулезного ответа приведут к своевременному выявлению и диагностике специфического процесса у данной группы женщин, что, несомненно, позволит провести адекватную эффективную терапию и реализовать репродуктивную функцию у пациенток с бесплодием, ассоциированным с туберкулезом гениталий.

Литература:

1. Гинекология. Национальное руководство. [Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, И.Б. Манухиной]. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2015: 690 с.
2. Фролова Н.И., Белокрыницкая Т.Е., Анохова Л.И. и др. Оценка фертильности женщин молодого репродуктивного возраста Забайкальского края. *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2014; 4: 33-8.
3. Краснополская К.В. Бесплодный брак. Общая концепция бесплодного брака. В кн.: Гинекология. Национальное руководство [Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, И.Б. Манухиной]. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2015: 310-31.
4. Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С., Барабанова О.Э. и др. Диагностические возможности гистеросальпингографии и гистеросальпингосонографии у пациенток с бесплодием и спаечным процессом в малом тазу. *Гинекология*. 2012; 14 (2): 78-80.
5. Coppus S.F., Land J.A., Opmeer B.C. et al. Chlamydia trachomatis IgG seropositivity is associated with lower natural conception rates in ovulatory subfertile women without visible tubal pathology. *Hum Reprod*. 2011; 26 (11): 3061-7.
6. Jain G., Khatuja R., Juneja A., Mehta S. Laparoscopy: As a First Line Diagnostic Tool for Infertility Evaluation. *J Clin Diagn Res*. 2014; 8 (10): OC01-2. DOI: 10.7860/JCDR/2014/9822.4929.
7. Kabadi Y.M., Harsha B. Hysterolaparoscopy in the Evaluation and Management of Female Infertility. *J Obstet Gynaecol India*. 2016; 66 (Suppl 1): 478-81.
8. Sharma J., Sneha J., Singh U.B. et al. Effect of Antitubercular Therapy on Endometrial Function in Infertile Women with Female Genital Tuberculosis. *Infect Disord Drug Targets*. 2016; 16 (2): 101-8.
9. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в России. Противотуберкулезные мероприятия: информационное письмо ФГБУ «ЦНИИОИЗ». URL: http://mednet.ru/images/stories/files/CMT/epid_situaciya. [Дата доступа: 23.03.2018].
10. Ghosh K., Chowdhury J.R. Tuberculosis and female reproductive health. *J Postgrad Med*. 2011; 57 (4): 307-13.
11. Global tuberculosis report 2012. World Health Organization. URL: http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr12_main.pdf. [Accessed: 23.03.2018].
12. Брижатюк Е.В., Кульчавеня Е.В. Особенности эпидемической ситуации по внелегочному туберкулезу в Сибири и на Дальнем Востоке. *Туберкулез и болезни легких*. 2015; 5: 51-2.
13. Gleeson L.E., Varghese C., Ryan E. et al. Untreated chronic tuberculous salpingitis followed by successful in vitro fertilization conception and congenital tuberculosis. *QJM*. 2015; 108 (11): 899-901.
14. Radhika A.G., Bhaskaran S., Saran N. et al. Comparison of diagnostic accuracy of PCR and BACTEC with Lowenstein-Jensen culture and histopathology in the diagnosis of female genital tuberculosis in three subsets of gynaecological conditions. *J Obstet Gynaecol*. 2016; 16: 1-6.
15. Мушкин А.Ю., Белиловский Е.М., Першин Е.М. Внелегочный туберкулез в Российской Федерации: сопоставление некоторых официальных данных и результатов анкетного скрининга. *Медицинский альянс*. 2013; 1: 80-5.
16. Mondal S.K. Histopathologic analysis of female genital tuberculosis: a fifteen-year retrospective study of 110 cases in eastern India. *Turk Patoloji Derg*. 2013; 29 (1): 41-5.
17. Zhao W.H., Hao M. Pelvic inflammatory disease: a retrospective clinical analysis of 1,922 cases in North China. *Gynecol Obstet Invest*. 2014; 77 (3): 169-75.
18. Каюкова С.И. Туберкулез женских половых органов – трудности диагностики редкой формы внелегочного туберкулеза. *Современные проблемы науки и образования*. 2012; 1: 43-9.
19. Gascón J., Acien P. Large bilateral tubercular pyosalpinx in a young woman with genitourinary malformation: a case report. *J Med Case Rep*. 2014; 3 (8): 176.
20. Khanna A., Agrawal A. Markers of genital tuberculosis in infertility. *Singapore Med J*. 2011; 52 (12): 864-7.
21. Фтизиатрия. Национальное руководство [Под ред. М.И. Перельмана]. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010: 504 с.
22. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению урогенитального туберкулеза. URL: http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec5.pdf. [Дата доступа: 23.03.2018].
23. Thangappah R.B., Paramasivan C.N., Narayanan S. Evaluating PCR, culture & histopathology in the diagnosis of female genital tuberculosis. *Indian J Med Res*. 2011; 134 (1): 40-6.
24. Bhanothu V., Theophilus J.P., Reddy P.K., Rozati R. Occurrence of female genital tuberculosis among infertile women: a study

- from a tertiary maternal health care research centre in South India. *Eur J Clin Microbiol Infect.* 2014; 33 (11): 1937-49. DOI: 10.1007/s10096-014-2164-1.
25. Sharma J.B., Sneha J., Singh U.B. et al. Comparative Study of Laparoscopic Abdominopelvic and Fallopian Tube Findings Before and After Antitubercular Therapy in Female Genital Tuberculosis With Infertility. *J Minim Invasive Gynecol.* 2016; 23 (2): 215-22.
 26. Sharma J.B. Current Diagnosis and Management of Female Genital Tuberculosis. *J Obstet Gynaecol India.* 2015; 65 (6): 362-71.
 27. Di Giovanni S.E., Cunha T.M., Duarte A.L., Alves I. Endometrial Tuberculosis Simulating an Ovarian Cancer: a case report. *Acta Med Port.* 2016; 29 (6): 412-5.
 28. Mariara C., Koech A., Waweru P., Murage A. Endometrial tuberculosis compounding polycystic ovary syndrome in a subfertile woman: a case report. *J Med Case Rep.* 2016; 10: 168.
 29. Ishrat S., Fatima P. Genital tuberculosis in the infertile women – an update. *Mymensingh Med J.* 2015; 24 (1): 215-20.
 30. Shahzad S. Investigation of the prevalence of female genital tract tuberculosis and its relation to female infertility: An observational analytical study. *Iran J Reprod Med.* 2012; 10 (6): 581-8.
 31. Bhanothu V., Theophilus J.P., Rozati R. Use of Endo-Ovarian Tissue Biopsy and Pelvic Aspirated Fluid for the Diagnosis of Female Genital Tuberculosis by Conventional versus Molecular Method. *PLoS ONE.* 2014; 9 (5): 1-13.
 32. Sharma J.B. Sharma's Python Sign: A New Tubal Sign in Female Genital Tuberculosis. *J Lab Physicians.* 2016; 8 (2): 120-2.
 33. Sethi S., Dhaliwal L., Dey P. et al. Loop-mediated isothermal amplification assay for detection of Mycobacterium tuberculosis complex in infertile women. *J Med Microbiol.* 2016; 34 (3): 322-7.
 34. Omrani M., Ansari M.H., Agaverizadeh D. PCR and ELISA methods (Ig G and Ig M): their comparison with conventional techniques for diagnosis of Mycobacterium tuberculosis. *Pak J Biol Sci.* 2009; 12 (4): 373-7.
 35. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации: приказ МЗ РФ № 109. URL: <http://www.fumc.ru/rules/1405.html>. [Дата доступа: 23.03.2018].
 36. Prasad S., Singhal M., Negi S.S. et al. Targeted detection of 65kDa heat shock protein gene in endometrial biopsies for reliable diagnosis of genital tuberculosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012; 160 (2): 215-8.
 37. Kulshrestha V., Kriplani A., Agarwal N. et al. Genital tuberculosis among infertile women and fertility outcome after antitubercular therapy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011; 113 (33): 229-34.
 38. Bhanothu V., Lakshmi V., Theophilus J.P. et al. Investigation of Toll-Like Receptor-2 (2258G/A) and Interferon Gamma (+874T/A) Gene Polymorphisms among Infertile Women with Female Genital Tuberculosis. *PLoS One.* 2015; 10 (6): e0130273. DOI: 10.1371/journal.pone.0130273.
 39. Sharma J.B., Kriplani A., Dharmendra S. et al. Role of Gene Xpert in diagnosis of female genital tuberculosis: a preliminary report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod.* 2016; 207: 237-8.
 40. Гучетль Е.В., Мокрицкая Д.Е., Пономарева Л.П. Способ диагностики туберкулеза женских гениталий. Патент РФ № 2232990 от 20.07.2004. Бюл. № 29. 10 с.
 41. Hernández-Marín I., Aragón-López C.I., Aldama-González P.L., Jiménez-Huerta J. Prevalence of infections (Chlamydia, Ureaplasma and Mycoplasma) in patients with altered tuboperitoneal factor. *Ginecol Obstet Mex.* 2016; 84 (1): 14-8.
 42. Крайненко Е.В. Ультразвуковая диагностика женских половых органов. Туберкулёз в России год 2007. Материалы VIII Российского съезда фтизиатров. М.: ООО «Идея». 2007: 196-7.
 43. Jindal U.N., Bala Y., Sodhi S. et al. Female genital tuberculosis: early diagnosis by laparoscopy and endometrial polymerase chain reaction. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010; 14 (12): 1629-34.
 44. Shah H.U., Sannanbanja B., Baheti A.D. et al. Hysterosalpingography and ultrasonography findings of female genital tuberculosis. *Diagn Interv Radiol.* 2015; 21 (1): 10-5.
 45. Ahmadi F., Zafarani F., Shahrzad G. Hysterosalpingographic appearances of female genital tract tuberculosis: part I. Fallopian tube. *Int J Fertil Steril.* 2014; 7 (4): 245-52.
 46. Verhoeve H.R., Coppus S.F.P.J., van der Steeg J.W. et al. The capacity of hysterosalpingography and laparoscopy to predict natural conception. *Hum Reprod.* 2011; 26: 134-42.
 47. Briceag I., Costache A., Purcarea V.L. et al. Current management of tubal infertility: from hysterosalpingography to ultrasonography and surgery. *J Med Life.* 2015; 8 (2): 157-9.
 48. Nigam A., Saxena P., Mishra A. Comparison of Hysterosalpingography and Combined Laparohysteroscopy for the Evaluation of Primary Infertility. *Kathmandu Univ Med J.* 2015; 13 (52): 281-6.
 49. Briceag I., Costache A., Purcarea V.L. et al. Fallopian tubes – literature review of anatomy and etiology in female infertility. *J Med Life.* 2015; 8 (2): 129-31.
 50. Lindsay T.J., Vitrikas K.R. Evaluation and treatment of infertility. *Am Fam Physician.* 2015; 91 (5): 308-14.
 51. Квициане К.Д. Комплексная оценка состояния маточных труб у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием: Автореф. дис. канд. мед. наук. М. 2010: 24 с.
 52. Яковлева А.А. Совершенствование тактики ведения пациенток с бесплодием, ассоциированным с генитальным туберкулезом: Автореф. дис. канд. мед. наук. Омск. 2014: 23 с.
 53. Sharma J.B., Pushparaj M, Roy K, Jain S.K. Increased complication rates associated with laparoscopic surgery among patients with genital tuberculosis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2011; 18 (5): 660-5.
 54. Клинышкова Т.В., Яковлева А.А., Плеханова М.А. и др. Диагностические аспекты генитального туберкулеза у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2014; 1: 63-7.
 55. Ниаури Д.А., Джумаева Л.М., Лавринович О.Е. и др. Клиническое исследование значения использования аллгена туберкулезного рекомбинантного (белок CFP 10-ESAT6) в стандартном разведении (Диаскинтест) в диагностике туберкулеза половых органов у женщин группы риска по заболеванию. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2012; 4: 90-5.
 56. Кожная проба с препаратом «Диаскинтест» – новые возможности идентификации туберкулезной инфекции [Под ред. М.А. Пальцева]. 2-е изд. М.: Шико. 2011: 256 с.
 57. Chan J., Mehta S., Bharrhan S. et al. The role of B cells and humoral immunity in Mycobacterium tuberculosis infection. *Semin Immunol.* 2014; 26 (6): 588-600.
 58. Liu X., Bian S., Cheng X. et al. Utility of T-cell interferon-γ release assays for the diagnosis of female genital tuberculosis in a tertiary referral hospital in Beijing, China. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95 (44): e5200. DOI: 10.1097/MD.0000000000005200.
 59. Гаспаров А.С., Клинышкова Т.В., Соколова Т.Ф. Характеристика клеточного иммунитета и цитокинового профиля перитонеальной жидкости больных с хроническим сальпингитом. *Проблемы репродукции.* 2005; 4: 14-8.
 60. Клинышкова Т.В., Плеханова М.А., Фролова Н.Б. и др. Способ диагностики туберкулеза женских гениталий у пациенток с бесплодием. Патент РФ № 2013146702 от 20.04.2015. Бюл. № 11. 10 с.

References:

1. Gynecology. National guideline [Ginekologiya. Nacional'noe rukovodstvo (Pod red. G.M. Savel'evoj, G.T. Suhij, I.B. Manuhinoj)]. Moskva: GEOTAR-Media. 2015: 690 s (in Russian).
2. Frolova N.I., Belokrinitskaya T.E., Anokhova L.I. et al. Assessment of women fertility of young reproductive age in Zabaykalsky Krai [Ocenka fertil'nosti zhenshchin mladogo reproduktivnogo vozrasta Zabajkal'skogo kraja]. *Mat' i Ditya v Kuzbasse.* 2014; 4: 33-8 (in Russian).
3. Krasnopol'skaya K.V. Infertile marriage. The general concept of infertile marriage. In: Gynecology. National guideline [Besplodnyj brak. Obshchaya koncepciya besplodnogo
- braka. V kn.: Ginekologiya. Nacional'noe rukovodstvo (Pod red. G.M. Savel'evoj, G.T. Suhij, I.B. Manuhinoj)]. Moskva: GEOTAR-Media. 2015: 310-31 (in Russian).
4. Dubinskaya E.D., Gasparov A.S., Barabanova O.E. et al. Diagnostic possibilities of hysterosalpingography and hysterosalpingoscopy in patients with infertility and adhesions in the pelvis

- [Diagnostichestskie vozmozhnosti gisterosal'pingografii i gisterosal'pingosonografii u pacientok s besplodiem i spaechnym processom v malom tazhu]. *Ginekologiya*. 2012; 14 (2): 78-80 (in Russian).
5. Coppus S.F., Land J.A., Opmeer B.C. et al. Chlamydia trachomatis IgG seropositivity is associated with lower natural conception rates in ovulatory subfertile women without visible tubal pathology. *Hum Reprod*. 2011; 26 (11): 3061-7.
 6. Jain G., Khatuja R., Juneja A., Mehta S. Laparoscopy: As a First Line Diagnostic Tool for Infertility Evaluation. *J Clin Diagn Res*. 2014; 8 (10): OC01-2. DOI: 10.7860/JCDR/2014/9822.4929.
 7. Kabadi Y.M., Harsha B. Hysterolaparoscopy in the Evaluation and Management of Female Infertility. *J Obstet Gynaecol India*. 2016; 66 (Suppl 1): 478-81.
 8. Sharma J., Sneha J., Singh U.B. et al. Effect of Antitubercular Therapy on Endometrial Function in Infertile Women with Female Genital Tuberculosis. *Infect Disord Drug Targets*. 2016; 16 (2): 101-8.
 9. Epidemiological situation of tuberculosis in Russia. Anti-tuberculosis measures: an informational letter [Epidemiologicheskaya situatsiya po tuberkulezu v Rossii. Protivotuberkuleznye meropriyatiya: informatsionnoe pis'mo FGBU «CNIIOIZ»]. URL: http://mednet.ru/images/stories/files/CMT/epid_situatsiya (in Russian). [Accessed: 23.03.2018].
 10. Ghosh K., Chowdhury J.R. Tuberculosis and female reproductive health. *J Postgrad Med*. 2011; 57 (4): 307-13.
 11. Global tuberculosis report 2012. World Health Organization. URL: http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr12_main.pdf. [Accessed: 23.03.2018].
 12. Brizhatuk E.V., Kulchavenya E.V. Features of epidemic situation of extrapulmonary tuberculosis in Siberia and Far East [Osobennosti epidemicheskoy situatsii po vnelegochnomu tuberkulezu v Sibiri i na Dal'nem Vostoke]. *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2015; 5: 51-2 (in Russian).
 13. Gleeson L.E., Varghese C., Ryan E. et al. Untreated chronic tuberculous salpingitis followed by successful in vitro fertilization conception and congenital tuberculosis. *QJM*. 2015; 108 (11): 899-901.
 14. Radhika A.G., Bhaskaran S., Saran N. et al. Comparison of diagnostic accuracy of PCR and BACTEC with Lowenstein-Jensen culture and histopathology in the diagnosis of female genital tuberculosis in three subsets of gynaecological conditions. *J Obstet Gynaecol*. 2016; 16: 1-6.
 15. Mushkin A.Yu., Belilovskiy E.M., Pershin E.M. Extra pulmonary tuberculosis in the Russian Federation: comparison some official yielded and results of biographical screening [Vnelegochnyy tuberkulez v Rossijskoj Federatsii: сопоставление некоторых официальных данных и результатов анкетного скрининга]. *Medicinskij al'yans*. 2013; 1: 80-5 (in Russian).
 16. Mondal S.K. Histopathologic analysis of female genital tuberculosis: a fifteen-year retrospective study of 110 cases in eastern India. *Turk Patoloji Derg*. 2013; 29 (1): 41-5.
 17. Zhao W.H., Hao M. Pelvic inflammatory disease: a retrospective clinical analysis of 1,922 cases in North China. *Gynecol Obstet Invest*. 2014; 77 (3): 169-75.
 18. Kayukova S.I. Tuberculosis of female genital organs – difficulties in diagnosing the rare form of extrapulmonary tuberculosis [Tuberkulez zhenskikh polovyyh organov – trudnosti diagnostiki redkoj formy vnelegochnogo tuberkuleza]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2012; 1: 43-9 (in Russian).
 19. Gascón J., Acien P. Large bilateral tubercular pyosalpinx in a young woman with genitourinary malformation: a case report. *J Med Case Rep*. 2014; 3 (8): 176.
 20. Khanna A., Agrawal A. Markers of genital tuberculosis in infertility. *Singapore Med J*. 2011; 52 (12): 864-7.
 21. Phthisiology. National guideline [Ftiziatriya. Nacional'noe rukovodstvo (Pod red. M.I. Perel'mana)]. *Moskva: GEOTAR-Media*. 2010: 504 s (in Russian).
 22. Federal clinical recommendations about diagnostics and treatment of urogenital tuberculosis [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu urogenital'nogo tuberkuleza]. URL: http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec5.pdf (in Russian). [Accessed: 23.03.2018].
 23. Thangappah R.B., Paramasivan C.N., Narayanan S. Evaluating PCR, culture & histopathology in the diagnosis of female genital tuberculosis. *Indian J Med Res*. 2011; 134 (1): 40-6.
 24. Bhanothu V., Theophilus J.P., Reddy P.K., Rozati R. Occurrence of female genital tuberculosis among infertile women: a study from a tertiary maternal health care research centre in South India. *Eur J Clin Microbiol Infect*. 2014; 33 (11): 1937-49. DOI: 10.1007/s10096-014-2164-1.
 25. Sharma J.B., Sneha J., Singh U.B. et al. Comparative Study of Laparoscopic Abdominopelvic and Fallopian Tube Findings Before and After Antitubercular Therapy in Female Genital Tuberculosis With Infertility. *J Minim Invasive Gynecol*. 2016; 23 (2): 215-22.
 26. Sharma J.B. Current Diagnosis and Management of Female Genital Tuberculosis. *J Obstet Gynaecol India*. 2015; 65 (6): 362-71.
 27. Di Giovanni S.E., Cunha T.M., Duarte A.L., Alves I. Endometrial Tuberculosis Simulating an Ovarian Cancer: a case report. *Acta Med Port*. 2016; 29 (6): 412-5.
 28. Mariara C., Koech A., Waweru P., Murage A. Endometrial tuberculosis compounding polycystic ovary syndrome in a subfertile woman: a case report. *J Med Case Rep*. 2016; 10: 168.
 29. Ishrat S., Fatima P. Genital tuberculosis in the infertile women – an update. *Mymensingh Med J*. 2015; 24 (1): 215-20.
 30. Shahzad S. Investigation of the prevalence of female genital tract tuberculosis and its relation to female infertility: An observational analytical study. *Iran J Reprod Med*. 2012; 10 (6): 581-8.
 31. Bhanothu V., Theophilus J.P., Rozati R. Use of Endo-Ovarian Tissue Biopsy and Pelvic Aspirated Fluid for the Diagnosis of Female Genital Tuberculosis by Conventional versus Molecular Method. *PLoS ONE*. 2014; 9 (5): 1-13.
 32. Sharma J.B. Sharma's Python Sign: A New Tubal Sign in Female Genital Tuberculosis. *J Lab Physicians*. 2016; 8 (2): 120-2.
 33. Sethi S., Dhaliwal L., Dey P. et al. Loop-mediated isothermal amplification assay for detection of Mycobacterium tuberculosis complex in infertile women. *J Med Microbiol*. 2016; 34 (3): 322-7.
 34. Omrani M., Ansari M.H., Agaverizadeh D. PCR and ELISA methods (Ig G and Ig M): their comparison with conventional techniques for diagnosis of Mycobacterium tuberculosis. *Pak J Biol Sci*. 2009; 12 (4): 373-7.
 35. About improvement of antitubercular actions in Russian Federation: order HM of RF [O sovershenstvovaniy protivotuberkuleznyh meropriyatij v Rossijskoj Federatsii: prikaz MZ RF № 109]. URL: <http://www.fumc.ru/rules/1405.html> (in Russian). [Accessed: 23.03.2018].
 36. Prasad S., Singhal M., Negi S.S. et al. Targeted detection of 65kDa heat shock protein gene in endometrial biopsies for reliable diagnosis of genital tuberculosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012; 160 (2): 215-8.
 37. Kulshrestha V., Kriplani A., Agarwal N. et al. Genital tuberculosis among infertile women and fertility outcome after antitubercular therapy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011; 113 (3): 229-34.
 38. Bhanothu V., Lakshmi V., Theophilus J.P. et al. Investigation of Toll-Like Receptor-2 (2258G/A) and Interferon Gamma (+874T/A) Gene Polymorphisms among Infertile Women with Female Genital Tuberculosis. *PLoS One*. 2015; 10 (6): e0130273. DOI: 10.1371/journal.pone.0130273.
 39. Sharma J.B., Kriplani A., Dharmendra S. et al. Role of Gene Xpert in diagnosis of female genital tuberculosis: a preliminary report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod*. 2016; 207: 237-8.
 40. Guchet E.V., Mokritskaya D.E., Ponomareva L.P. Way of diagnosis of tuberculosis of female genitalia [Sposob diagnostiki tuberkuleza zhenskikh genitalij]. *Patent RF № 2232990* ot 20.07.2004. Byul. № 29. 10 s (in Russian).
 41. Hernández-Marin I., Aragón-López C.I., Aldama-González P.L., Jiménez-Huerta J. Prevalence of infections (Chlamydia, Ureaplasma and Mycoplasma) in patients with altered tuboperitoneal factor. *Ginecol Obstet Mex*. 2016; 84 (1): 14-8.
 42. Kraynenko E.V. Ultrasonic diagnostics of female genitals [Ul'trazvukovaya diagnostika zhenskikh polovyyh organov]. *Tuberkulyoz v Rossii god 2007. Materialy VIII Rossijskogo s'ezda ftiziatrov*. *Moskva: OOO «Ideya»*. 2007: 196-7 (in Russian).
 43. Jindal U.N., Bala Y., Sodhi S. et al. Female genital tuberculosis: early diagnosis by laparoscopy and endometrial polymerase chain reaction. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010; 14 (12): 1629-34.
 44. Shah H.U., Sannanjanja B., Baheti A.D. et al. Hysterosalpingography and ultrasonography findings of female genital tuberculosis. *Diagn Interv Radiol*. 2015; 21 (1): 10-5.
 45. Ahmadi F., Zafarani F., Shahrzad G. Hysterosalpingographic appearances of female

- genital tract tuberculosis: part I. Fallopian tube. *Int J Fertil Steril*. 2014; 7 (4): 245-52.
46. Verhoeve H.R., Coppus S.F.P.J., van der Steeg J.W. et al. The capacity of hysterosalpingography and laparoscopy to predict natural conception. *Hum Reprod*. 2011; 26: 134-42.
 47. Briceag I., Costache A., Purcarea V.L. et al. Current management of tubal infertility: from hysterosalpingography to ultrasonography and surgery. *J Med Life*. 2015; 8 (2): 157-9.
 48. Nigam A., Saxena P., Mishra A. Comparison of Hysterosalpingography and Combined Laparohysteroscopy for the Evaluation of Primary Infertility. *Kathmandu Univ Med J*. 2015; 13 (52): 281-6.
 49. Briceag I., Costache A., Purcarea V.L. et al. Fallopian tubes – literature review of anatomy and etiology in female infertility. *J Med Life*. 2015; 8 (2): 129-31.
 50. Lindsay T.J., Vitrikas K.R. Evaluation and treatment of infertility. *Am Fam Physician*. 2015; 91 (5): 308-14.
 51. Kvitsiane K.D. Comprehensive assessment of the state of fallopian tubes in women with tubal peritoneal infertility [Kompleksnaya ocenka sostoyaniya matochnyh trub u zhenshchin s trubno-peritoneal'nym besplodiem]. Avtoref. dis. kand. med. nauk. Moskva. 2010: 24 s (in Russian).
 52. Yakovleva A.A. Improvement of tactics of maintaining patients with the infertility associated with genital tuberculosis [Sovershenstvovanie taktiki vedeniya pacientok s besplodiem, associirovannym s genital'nym tuberkulezom]. Avtoref. dis. kand. med. nauk. Omsk. 2014: 23 s (in Russian).
 53. Sharma J.B., Pushparaj M, Roy K, Jain S.K. Increased complication rates associated with laparoscopic surgery among patients with genital tuberculosis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2011; 18 (5): 660-5.
 54. Klinyshkova T.V., Yakovleva A.A., Plekhanova M.A. et al. Diagnostic aspects of genital tuberculosis at women with a pipe peritoneal infertility [Diagnostichestskie aspekty genital'nogo tuberkuleza u zhenshchin s trubno-peritoneal'nym besplodiem]. *Rossiyskij vestnik akushera-ginekologa*. 2014; 1: 63-7 (in Russian).
 55. Niauri D.A., Dzhumaeva L.M., Lavrinovich O.E. et al. Clinical study of the use of the of tuberculous recombinant allergen (protein CFP 10-ESAT6) in standard dilution (Diaskintest) in the diagnosis of genital tuberculosis in women of risk group disease [Klinicheskoe issledovanie znacheniya ispol'zovaniya allergena tuberkuleznogo rekombinantnogo (belok CFP 10-ESAT6) v standartnom razvedenii (Diaskintest) v diagnostike tuberkuleza polovyyh organov u zhenshchin gruppy riska po zabolevaniyu]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. 2012; 4: 90-5 (in Russian).
 56. Skin test with medicine «Diaskintest» – new opportunities of tuberculosis infection identification [Kozhnaya proba s preparatom «Diaskintest» – novye vozmozhnosti identifikatsii tuberkuleznoj infekcii (Pod red. M.A. Pal'ceva)]. 2-e izd. Moskva: Shiko. 2011: 256 s (in Russian).
 57. Chan J., Mehta S., Bharrhan S. et al. The role of B cells and humoral immunity in Mycobacterium tuberculosis infection. *Semin Immunol*. 2014; 26 (6): 588-600.
 58. Liu X., Bian S., Cheng X. et al. Utility of T-cell interferon- γ release assays for the diagnosis of female genital tuberculosis in a tertiary referral hospital in Beijing, China. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95 (44): e5200. DOI: 10.1097/MD.0000000000005200.
 59. Gasparov A.S., Klinyshkova T.V., Sokolova T.F. The characteristic of cell-like immunity and tsitokinovy profile of peritoneal liquid of patients with a chronic salpingitis [Harakteristika kletochnogo immuniteta i citokinovogo profilya peritoneal'noj zhidkosti bol'nyh s hronicheskim sal'pingitom]. *Problemy reprodukcii*. 2005; 4: 14-8 (in Russian).
 60. Klinyshkova T.V., Plekhanova M.A., Frolova N.B. et al. Way of diagnosis of tuberculosis of female genitals at patients with infertility [Sposob diagnostiki tuberkuleza zhenskikh genitalij u pacientok s besplodiem]. *Patent RF № 2013146702* ot 20.04.2015. Byul. № 11. 10 s (in Russian).

Сведения об авторах:

Клинышкова Татьяна Владимировна – д.м.н., профессор, кафедра акушерства и гинекологии дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «ОмГМУ» МЗ РФ. E-mail: klin_tatyana@mail.ru.

Яковлева Анастасия Алексеевна – к.м.н., врач акушер-гинеколог, фтизиогинеколог, врач ультразвуковой диагностики, «Клиника современной медицины». E-mail: Yakovleva_N_83@mail.ru.

About the authors:

Klinyshkova Tatyana Vladimirovna – MD, Professor, Chair of Obstetrics and Gynecology, Continued Professional Education Courses, OmSMU HM of RF. E-mail: klin_tatyana@mail.ru.

Yakovleva Anastasiya Alekseevna – PhD, Obstetrician-gynecologist, Phthisiologist-gynecologist, Ultrasound Radiologist, Clinic of Modern Medicine. E-mail: Yakovleva_N_83@mail.ru.

© Коллектив авторов, 2017

DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.1.086-092

Влияние комбинированных оральных контрацептивов на женщин с мигренью

Романенкова Ю.С., Кузьминова Т.И., Кызымко М.И.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)
Россия, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2

Резюме

Статья имеет междисциплинарный характер, написана на стыке неврологии, эндокринологии и гинекологии, охватывая острую проблему использования комбинированных оральных контрацептивов. В связи с этим выделяются и описываются их виды, побочные явления от их применения. Авторами акцентируется внимание на мигрень у женщин во время менструации. Отмечены особенности патогенеза разных видов мигрени. Раскрывается взаимосвязь между различными видами мигрени и применением гормональных контрацептивов. Данное направление дополняется другими возможными схемами лечения мигрени у женщин.

Ключевые слова

Комбинированные оральные контрацептивы, менструальная мигрень, эстроген, гестаген, сосуды.

Статья поступила: 22.09.2017 г.; в доработанном виде: 19.01.2018 г.; принята к печати: 16.03.2018 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

Романенкова Ю.С., Кузьминова Т.И., Кызымко М.И. Влияние комбинированных оральных контрацептивов на женщин с мигренью. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018; 12 (1): 86-92. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.1.086-092.

Effect of combined oral contraceptives on women with migraine

Romanenkova J.S., Kuzminova T.I., Kyzymko M.I.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,

Health Ministry of Russian Federation

2, ul. Bolshaya Pirogovskaya, Moscow, 119991, Russia

Summary

The article is interdisciplinary in its nature: it involves the areas of neurology, endocrinology and gynecology, and specifically embraces the important problem of using combined oral contraceptives. Thus, the types and side effects of commonly used contraceptive agents are described and discussed. The authors also focus on migraines in women during their periods; to that end, pathogeneses of different types of migraine are analyzed. The relationship between various types of migraines and the use of hormonal contraceptives is discussed. This discussion is supplemented with alternative ways of the women migraine treatment.

Key words

Combined oral contraceptives, menstrual migraine, estrogen, gestagen, blood vessels.

Received: 22.09.2017; **in the revised form:** 19.01.2018; **accepted:** 16.03.2018.

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

Romanenkova J.S., Kuzminova T.I., Kyzymko M.I. Effect of combined oral contraceptives on women with migraine. Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya]. 2018; 12 (1): 86-92 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.1.086-092.

Corresponding author

Address: 2, ul. Bolshaya Pirogovskaya, Moscow, 119991, Russia.

E-mail: julija.romanenkova@yandex.ru (Romanenkova J.S.).

Введение

В системе здравоохранения выделяются значительные ресурсы на изучение и поддержание здоровья женщины. Обеспечение безопасного материнства является залогом будущего здорового поколения. Одной из широко развивающихся отраслей в этом направлении отводится гормональной контрацепции (ГК). ГК позволила решить сразу несколько проблем, связанных с незапланированной беременностью, в частности, снижение медицинских и криминальных аборт, невынашивание беременности и др. Но помимо основной своей функции, ГК нашла активное применение и при лечении других гинекологических заболеваний у женщин – синдрома поликистоза яичников, эндометриоза.

Комбинированные гормональные пероральные контрацептивы (КОК) на сегодняшний день являются ведущими препаратами по регуляции рождаемости. В своем составе они сочетают как эстрогенный, так и гестагенный компонент. Свойства и действия КОК определяются соотношением стероидных веществ, а также их качественным составом. Эстрогенный компонент для всех видов КОК одинаков и представлен синтетическим эстрогеном этинилэстрадиолом (ЕЕ), либо эстрогеном, идентичным эндогенному (эстрадиола гемигидрат, эстрадиола валерат). Прогестагенный компонент более разнообразен, включает различные синтетические прогестагены. На основе его модификации КОК подразделяют по поколениям. Были созданы три поколения, начиная с момента их синтеза.

Третье, самое последнее поколение представлено производством веществ с прогестероноподобными свойствами (дезогестрел, гестоден, дроспиренон), что позволило снизить дозу прогестагена [1].

Влияние гормональных компонентов на организм женщин

Для снижения рисков от приема оральных контрацептивов изучалось влияние каждого компонента и его дозы на организм женщины. В результате появилось деление КОК в зависимости от дозы эстрогенного компонента: высокодозированные (50 мкг ЕЕ/сутки) – Нон-Овлон, Овидон; низкодозированные (не более 30-35 мкг ЕЕ/сутки) – Диане-35, Марвелон, Жанин, Регулон; микродозированные (15-20 мкг ЕЕ/сутки) – Логест, Мерсилон, Новинет [1].

В зависимости от сочетания эстрогенного и прогестагенного компонента выделяют монофазные – единая доза эстрогена и гестагена на протяжении дня и многофазные – таблетки содержат разное количество гестагенов и эстрогенов, приближенное к ежесуточным колебаниям гормонов в течение менструального цикла.

Несмотря на различный состав КОК, механизмы их действия остаются едиными. Гормональные компоненты оказывают влияние на различных уровнях нервно-эндокринной системы. Одним из ключевых механизмов является угнетение гонадотропной функции гипофиза, приводящее к отсутствию роста и развития фолликула и овуляции (осуществляют гестагены). Помимо этого прогестагены усиливают вязкость цервикальной слизи, блокируя продвижение сперматозоидов. Гестагенный компонент замедляет перистальтику маточных труб и продвижение яйцеклетки по ней, а в эндометрии сокращается пролиферативная фаза цикла вплоть до атрофического состояния, вызывая неспособность прикрепления плодного яйца к стенке матки [2]. Совокупность таких эффектов обеспечивает высокую надежность КОК.

Побочные действия гормональных препаратов

Но системное действие гормональных препаратов может приводить к нежелательным результатам от их применения. В инструкции к КОК подробно описываются побочные эффекты конкретного лекарства. Достаточно серьезные опасения возникают в отношении влияния КОК на сердечно-сосудистую систему. Существенный вклад в развитие сердечно-сосудистой патологии вносит эстрогенный компонент, именно поэтому стали появляться препараты с более низким содержанием этинилэстрадиола, доза которого сокращена с 50 мкг до 15-20 мкг в таблетке. Многочисленные исследования, посвященные данной проблеме, подчеркивают: для возникновения венозного тромбоза, цереброваскулярных заболеваний, тромбоэмболии различной локализации необходимо наличие факторов риска в виде курения, сахарного диабета,

возраста старше 35 лет и т.д. Уровень эстрогенов влияет на сгущение крови, чем провоцирует возникновение тромбоза; в свою очередь, некоторые синтетические прогестагены (левоноргестрел) способны снизить этот риск. Эстрогенные и гестагенные рецепторы находятся на сосудистой стенке, позволяя регулировать ее тонус. Они оказывают разнонаправленное действие. Эстрогензависимый эффект выражается в усилении расслабления мышечного компонента артерии и вены, а гестагены приводят к сужению артериальных сосудов, на вены оказывают сосудорасширяющее действие в присутствии эстрогенов, чем потенцируют тромботические осложнения [3, 4].

Использование КОК может приводить к целому ряду нарушений в женском организме. Влияние эстрогенов распространяется на углеводный обмен, вызывает снижение толерантности к глюкозе и повышение ее уровня, провоцируя развитие сахарного диабета [5]. На ухудшение липидного спектра в большей степени влияют различные синтетические гестагены, увеличивая концентрацию в плазме крови холестерина, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов и фосфолипидов. Такое соотношение липидов увеличивает риск атеросклероза и сосудистых осложнений [6].

Среди многообразия побочных явлений остановимся на одном, которое зачастую пропускается, или же ему не оказывается должного внимания [7, 8]. Употребление гормональных препаратов может вызвать или же усугубить такое заболевание как мигрень. Однако в международной классификации существует множество типов мигрени. Одним из них является менструальная мигрень, она возникает на фоне снижения уровня эстрогенов, а значит, КОК может предотвращать или ослаблять приступы мигренозных болей. Попробуем разобраться, при какой мигрени применение КОК строго противопоказано, а при какой является методом профилактики [9].

Характеристика мигрени, как серьезного расстройства

Мигрень – это нечто большее и серьезное, чем «просто головная боль». Это серьезное расстройство, которое полностью лишает людей трудоспособности от одного до нескольких дней, оказывает влияние на психику, вегетативную нервную систему, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и приводит к возникновению ряда коморбидных нарушений. Учитывая высокую распространенность мигрени в популяции – 11-25% женщин и 4-10% мужчин, можно оценить масштаб проблемы как для каждого отдельного пациента, так и страны в целом, несущей большие экономические потери в связи с потерей рабочих дней и расходами на лечение. Поэтому проблема изучения мигрени, известная еще со времен Гиппократов, не потеряла своей актуальности и по сей день. В связи со сложностью механизмов возникновения мигренозных атак изучение этого заболевания продолжается на современном

этапе, проводится множество клинических исследований. Оно заключается в исследовании различных аспектов патогенеза мигрени, совершенствовании методов диагностики, а также в поиске эффективных средств для ее лечения [10-13].

Действие мигрени на организм

Мигрень – это неврологическое заболевание, проявляющееся приступами сильных болей, как правило, односторонней локализации, а также сопровождающееся рядом расстройств неврологического и вегетативного характера. Приступ мигрени часто сопровождается тошнотой, рвотой, звуко- и светобоязнью, повышением чувствительности к запахам, невозможностью выполнения физических нагрузок, длится от 4 до 72 часов (**рис. 1**). За час до возникновения приступа у некоторых пациентов отмечается аура. Характер боли при мигрени имеет пульсирующий характер, имеет локализацию с одной стороны – ретроорбитальная область, области лба, затылка, височная [14]. Эффективность применения анальгетиков низкая. Приступ боли может быть спровоцирован физическими нагрузками, эмоциональными переживаниями, переменой погоды, менструацией, овуляцией, лекарственными препаратами, голодом, недосыпанием, приемом некоторых пищевых продуктов [15]. К коморбидным нарушениям можно отнести депрессию, панические атаки, нарушение сна и заболевания ЖКТ [16].

Патогенез мигрени сложен и, несмотря на существующие многочисленные гипотезы, полностью не раскрыт. В самом обобщенном виде современная неврология рассматривает приступ мигрени как регионарный сосудистый криз. Основную роль в его развитии играет нейротрансмиттер серотонин. Имеет место нарушение обмена серотонина. Сначала в плазму из тромбоцитов выделяется большое количество серотонина, что приводит к спазму внутримозговых

и интракраниальных сосудов. В результате может возникнуть ишемия, проявляющаяся аурой. После быстрого выведения серотонина из организма наступает фаза дилатации экстракраниальных артерий и повышение их проницаемости для медиаторов воспаления. Они вызывают раздражение сосудистых рецепторов, что приводит к возникновению мигренозной боли [17].

Важно понимать, что именно спазм сосудов приводит к возникновению кратковременной ишемии головного мозга и появлению ауры, которая предшествует возникновению мигрени. Для врача-невролога, гинеколога и врача общей практики необходимо понимать, что женщинам, страдающим от мигрени с аурой, строго противопоказаны КОК, так как эстрогенный компонент препарата может не только спровоцировать приступ за счет спазма сосудов, но и привести к таким серьезным осложнениям как ишемический инсульт. Для таких женщин необходимо выбирать иные методы контрацепции или другие методы лечения различных заболеваний, таких как эндометриоз.

Менструальная мигрень и ее влияние на организм

Если говорить о мигрени без ауры, то применение КОК остается на усмотрение врача, однако также является нежелательным. При любых изменениях самочувствия пациентка должна немедленно обратиться к лечащему врачу.

Но одной из особых форм мигрени, возникающих лишь у женщин, является менструальная мигрень. На ней хотелось бы остановиться подробнее. Это форма широко распространена и встречается, по некоторым данным, у каждой второй пациентки с мигренью. Часто пациентки с такой формой мигрени предъявляют жалобы на тяжелые и длительные головные боли, которые могут длиться несколько дней и приводить к социальной и профессиональной дезадаптации женщин молодого возраста. Международная классификация головной боли делит менструальную мигрень на два типа (**табл. 1**) – истинную менструальную мигрень без ауры и менструально-ассоциированную мигрень [18].

Есть два провоцирующих начало менструальной мигрени фактора:

- во время лютеиновой фазы в эндометрии и в системном кровотоке увеличивается количество простагландинов, с наступлением менструации их количество продолжает возрастать;
- в конце лютеиновой фазы происходит резкое падение уровня прогестерона и эстрогена.

Уже в конце прошлого века были проведены эксперименты, подтверждающие зависимость уровня эстрогенов в крови женщины и возможное начало менструальной мигрени. B.W. Somerville в своих исследовательских работах доказал, что при введении прогестерона в предменструальный период менструация у женщин откладывалась, однако прогестерон не

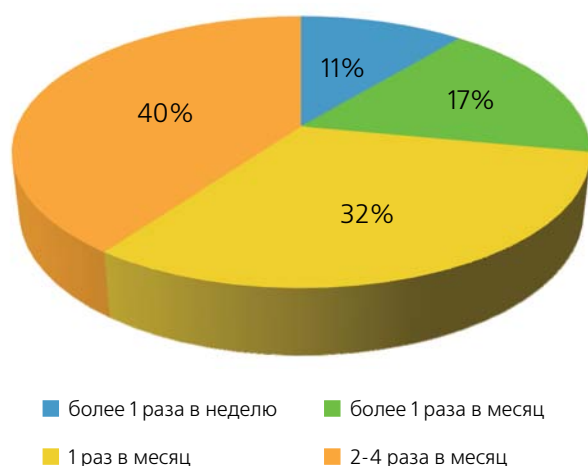


Рисунок 1. Частота развития приступов мигрени в месяц.

Figure 1. The monthly occurrence rate of migraine attacks.

Таблица 1. Виды и критерии менструальной мигрени.**Table 1.** Types and criteria of menstrual migraines.

Виды мигрени / Types of migraine	Критерии менструальной мигрени / Criteria for menstrual migraines
Истинная менструальная мигрень / True menstrual migraine	Приступы головной боли у менструирующей женщины, отвечающие критериям мигрени без ауры / Headache attacks in a menstruating woman when those meet the criteria of migraine without an aura
	Приступы возникают исключительно на 1-й ± 2-й день менструации (в пределах от –2 до +3 дней) по меньшей мере в двух из трех менструальных циклов и не возникают в другие периоды цикла / Attacks occur exclusively on the 1st ± 2nd day of menstruation (ranging from –2 to +3 days) in at least two of the three menstrual cycles and do not occur during other periods of the cycle
Мигрень, связанная с менструацией (менструально-ассоциированная мигрень) / Migraine associated with menstruation (menstrual-associated migraine)	Приступы головной боли у менструирующей женщины, отвечающие критериям мигрени без ауры / Headache attacks in a menstruating woman when those meet the criteria of migraine without an aura
	Приступы возникают исключительно на 1-й ± 2-й день менструации (в пределах от –2 до +3 дней) по меньшей мере в двух из трех менструальных циклов, а кроме того, и в другие периоды цикла / Attacks occur exclusively on the 1st ± 2nd day of menstruation (ranging from –2 to +3 days) in at least two of the three menstrual cycles and in other periods of the cycle

влиял на возникновение приступов головных болей, в то время как введение эстрогена откладывало наступление приступа мигрени, однако не изменяло момент возникновения менструации [19]. Именно благодаря полученным результатам можно утверждать, что одной из основных причин возникновения приступа менструальной мигрени является именно снижение уровня эстрогенов в системном кровотоке [20].

Воздействие эстрогенов

Кроме того, другой группой ученых была доказана корреляция между высоким уровнем эстрогена и высокими показателями толерантности к боли. В эксперименте крысам была проведена овариэктомия, после чего вводился 17-бета-эстрадиол и прогестерон, и регистрировался порог болевой чувствительности после стимуляции электрическим током. У крыс, которым была введена заместительная гормональная терапия, болевой порог повышался, им стало легче переносить болевые стимулы [21]. Подтвердить тот факт, что эстрогены снижают ноцицепцию, помогли исследования, показавшие, что эстрогены связываются с рецепторами, находящимися внутри клеток нейронов тройничного ганглия, и через каскад реакций регулируют экспрессию участвующих в ноцицепции пептидов: нейропептида Y и галанина [22].

Эстрадиол изменяет возбудимость нейронов за счет изменения пластических свойств концевых участков аксонов и рецепторов. Введение эстрадиола экспериментальным женским особям крыс увеличивает плотность шипикового аппарата на боковых ветвях апикальных дендритов CA1 пирамидальных клеток гиппокампа. Именно эти клетки несут NMDA-рецепторы (ионотропные рецепторы глутамата), за счет чего увеличивается уровень глутаматергической активности [23]. Эстрадиол является аллостерическим

модулятором NMDA-рецепторов, а значит, способен активировать глутаматергическую трансмиссию. Также эстрадиол подавляет активность фермента глутаматдекарбоксилазы, тем самым снижая активность гамма-аминомасляной кислоты. Благодаря различным механизмам воздействия на серотонинергическую систему, эстрогены участвуют в процессах нейрональной возбудимости, регуляции сосудистого тонуса, передачи болевого сигнала, что лишь в очередной раз доказывает наличие взаимосвязи между колебаниями уровня эстрогена во время менструального цикла и возникновением менструальной мигрени [24]. Кроме экспериментальных исследований, были проведены и клинические: было подтверждено, что в группе женщин с хронической болью болевая чувствительность была выше в первые пять дней цикла. В группе женщин без хронической боли были получены сходные результаты [25].

Принципы лечения менструальной мигрени

В том случае, если диагноз менструальной мигрени подтвержден, необходимо приступать к лечению. Необходимо как купировать приступы, так и заниматься их профилактикой. Для прекращения приступа мигрени применяются те же принципы, что и при купировании мигрени, не связанной с менструацией, а значит, могут использоваться такие медикаментозные препараты как нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), анальгетики, агонисты 5HT_{1B/1D} серотониновых рецепторов – триптаны, препараты эрготамина. С профилактической целью применяются такие препараты как топирамат (100 мг/сутки), амитриптилин (100 мг/сутки), пропранолол (40-80 мг/сутки), верапамил (40-80 мг/сутки), препараты магния (360 мг/сутки). Имея представле-

ние о влиянии гормонального статуса женщины на возникновение мигрени, может быть обосновано применение гормональной терапии. Однако особо стоит обратить внимание на то, что применение гормональной терапии при мигрени с аурой, которая не является проявлением менструальной мигрени, абсолютно противопоказано. Последние статистические данные свидетельствуют о том, что мигрень с аурой увеличивает риск развития ишемического инсульта, поэтому применение гормональных препаратов, включающих в свой состав эстрадиол, который через каскад реакций может приводить к спазму сосудов, является опасным для здоровья женщины. Если мы говорим об истинной менструальной мигрени и менструально-ассоциированной мигрени, то прием КОК и эстрогенной заместительной терапии является одним из способов эффективной профилактики мигрени. Такой метод профилактики особенно подходит женщинам, которые нуждаются в контрацепции, а также пациенткам с дисменореей и эндометриозом. При назначении пациентке КОК необходимо быть уверенным, что пациентка не курит и не имеет других факторов, которые могут способствовать развитию ишемии головного мозга.

Профилактика менструальной мигрени

Для профилактики менструальной мигрени у пациенток, которые нуждаются в контрацепции, стоит отдать предпочтение монофазным низкодозным препаратам с содержанием этинилэстрадиола от 20 до 35 мкг. Не нуждающимся в контрацепции пациенткам может быть рекомендован эстроген (таблетированная форма или трансдермальная) в дозе 0,9 мг/сутки.

Положительным моментом менструальной мигрени является возможность точно предсказывать начало наступления приступа головных болей. Именно поэтому многие врачи предлагают за 2 дня до менструации начать принимать комплекс из триптанов, НПВС и эстрогенсодержащих средств как средство профилактики и продолжать прием в течение 5-7 дней [18].

Заключение

Подводя итог, хочется еще раз обратить внимание на то, что КОК абсолютно противопоказаны при мигрени с аурой, так как могут провоцировать ишемию головного мозга; однако они нашли свое применение как средство профилактики менструальной мигрени у женщин молодого возраста и одновременно как средство контрацепции.

Литература:

1. Руководство по контрацепции [Под ред. проф. В.Н. Прилепской]. М.: МЕДпресс-информ. 2006: 400 с.
2. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. М.: МЕДпресс-информ. 2004: 520 с.
3. Jick H., Jick S., Gurewich V. et al. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet*. 1995; 346 (8990): 1589-93.
4. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Effect of different progestogens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. *Lancet*. 1995; 346 (8990): 1582-8.
5. Diamond P. Contraception in diabetic women. *Clin Obstet Gynecol*. 1991; 34 (3): 565-71.
6. Шмелева Е.В., Зиганшина Л.Е., Салихов И.Г. Побочные эффекты гормональных контрацептивов. *Казанский медицинский журнал*. 2006; 87 (5): 366-9.
7. Ковалева И.Ю. Побочные эффекты антиэпилептической терапии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (1): 51-61. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.051-061.
8. Рудакова И.Г. Зонегран®. Новое в доказательной фармакотерапии эпилепсии: возможности и ожидания. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2014; 6 (1): 64-9.
9. Табеева Г.Р. Менструальная мигрень. Российская научно-практическая конференция с международным участием «Головная боль 2007»: тезисы докл. М. 2007: 19-30.
10. Яхно Н.Н., Парфенов В.А., Алексеев В.В. Головная боль. Справочное руководство для врачей. М.: Ремедиум. 2000: 150 с.
11. Корешкина М.И., Халиков А.Д., Назинкина Ю.В., Осипова В.В., Амелин А.В., Космачева Е.А. Исследование мозгового кровотока с помощью высокопольной МРТ-перфузии во время приступа мигрени без ауры. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2012; 4 (4): 12-7.
12. Евстигнеев В.В., Михайлов А.Н., Кистень О.В., Садох А.А., Сакович Р.А. Эпилепсия и мигрень: нейровизуализационные и нейрорепродуктивные параллели. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2015; 7 (3): 18-25.
13. Айвазян С.О. Неэпилептические пароксизмальные состояния, имитирующие эпилепсию у детей. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2016; 8 (4): 23-33. DOI: 10.17749/2077-8333.2016.8.4.023-033.
14. Болевые синдромы в неврологической практике. Психологические аспекты боли [Под ред. А.М. Вейна]. М.: МЕДпресс. 1999: 90-102.
15. Sances G., Granella F., Nappi R.E. et al. Course of migraine during pregnancy and postpartum: A prospective study. *Cephalgia*. 2003; 23: 197-205.
16. Осипова В.В., Вознесенская Т.Г. Коморбидность мигрени: Обзор литературы и подходы к изучению. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2007; 107 (3): 64-73.
17. Амелин А.В., Игнатов Ю.Д., Скородец А.А. Мигрень (патогенез, клиника, лечение). Санкт-Петербургское медицинское издательство. 2001: 200 с.
18. Табеева Г.Р. Менструальная мигрень. *РМЖ*. 2008; 16 (4): 195-9.
19. Somerville B.W. The role of progesterone in menstrual migraine. *Neurology*. 1971; 21: 853-59.
20. Somerville B.W. The role of estradiol withdrawal in the etiology of menstrual migraine. *Neurology*. 1972; 22: 355-65.
21. Dawson-Basoa M.B., Gintzler A.R. 17-beta-estradiol and progesterone modulate an intrinsic opioid analgesic system. *Brain Res*. 1993; 601 (1-2): 241-5.
22. Puri V., Cui L., Liverman C.S. et al. Ovarian steroids regulate neuropeptides in the trigeminal ganglion. *Neuropeptides*. 2005; 39 (4): 409-17.
23. Woolley C.S., McEwen B.S. Roles of estradiol and progesterone in regulation of hippocampal dendritic spine density during the estrous cycle in rat. *J Comp Neurol*. 1993; 336: 293-306.
24. Rao S.S., Ranganekar A.G., Saifi A.Q. Pain threshold in relation to sex hormones. *Indian J Physiol Pharmacol*. 1978; 31: 250-54.
25. Hellstrom B., Anderberg U.M. Pain perception across the menstrual cycle phases in women with chronic pain. *Percept Mot Skills*. 2003; 96 (1): 201-11.

References:

- Guideline for contraception [Rukovodstvo po kontracepcii (Pod red. prof. V.N. Prilepskoj)]. Moskva: MEDpress-inform. 2006: 400 s (in Russian).
- Serov V.N., Prilepskaya V.N., Ovsyannikova T.V. Gynecological endocrinology [Ginekologicheskaya ehndokrinologiya. Moskva: MEDpress-inform. 2004: 520 s (in Russian).
- Jick H., Jick S., Gurewich V. et al. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet*. 1995; 346 (8990): 1589-93.
- World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Effect of different progestogens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. *Lancet*. 1995; 346 (8990): 1582-8.
- Diamond P. Contraception in diabetic women. *Clin Obstet Gynecol*. 1991; 34 (3): 565-71.
- Shmeleva E.V., Ziganshina L.E., Salikhov I.G. Side effects of hormonal contraceptives [Pobochnye efekty gormonal'nykh kontraceptivov]. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2006; 87 (5): 366-9 (in Russian).
- Kovaleva I.Yu. Side effects of antiepileptic therapy [Pobochnye efekty antiepilepticheskoy terapii]. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2017; 9 (1): 51-61 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.051-061.
- Rudakova I.G. ZONEGRAN®. New in evidence-based pharmacotherapy of epilepsy: opportunities and expectations [ZONEGRAN®. Novoe v dokazatel'noy farmakoterapii epilepsii: vozmozhnosti i ozhidaniya]. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2014; 6 (1): 64-9 (in Russian).
- Tabeeva G.R. Menstrual migraine [Menstrual'naya migren']. Rossijskaya nauchno-prakticheskaya konferenciya s mezhdunarodnym uchastiem «Golovnaya bol' 2007»: tezisy dokl. Moskva. 2007: 19-30 (in Russian).
- Yakhno N.N., Parfenov V.A., Alekseev V.V. Headache. Reference guide for doctors [Golovnaya bol'. Spravochnoe rukovodstvo dlya vrachej. Moskva: Remedium. 2000: 150 s (in Russian).
- Koreshkina M.I., Khalikov A.D., Nazinkina Yu.V., Osipova V.V., Amelin A.V., Kosmacheva E.A. Investigation of cerebral blood flow using high-field MRI perfusion during a migraine attack without an aura [Issledovanie mozgovogo krovotoka s pomoshch'yu vysokopol'noj MRT-perfuzii vo vremya pristupa migreni bez aury]. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2012; 4 (4): 12-7 (in Russian).
- Evstigneev V.V., Mikhailov A.N., Kisten O.V., Sadokha K.A., Sakovich R.A. Epilepsy and migraine: neuroimaging and neuropathophysiological parallels [Epilepsiya i migren': nejrovizualizacionnye i nejropatofiziologicheskie paralleli]. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2015; 7 (3): 18-25 (in Russian).
- Aivazyan S.O. Non-epileptic paroxysmal conditions, imitating epilepsy in children [Neepilepticheskie paroksizmal'nye sostoyaniya, imitiruyushchie epilepsiyu u detej]. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2016; 8 (4): 23-33 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2016.8.4.023-033.
- Painful syndromes in neurological practice. Psychological aspects of pain [Bolevye sindromy v nevrologicheskoy praktike. Psihologicheskie aspekty boli (Pod red. A.M. Vejna)]. Moskva: MEDpress. 1999: 90-102 (in Russian).
- Sances G., Granella F., Nappi R.E. et al. Course of migraine during pregnancy and postpartum: A prospective study. *Cephalgia*. 2003; 23: 197-205.
- Osipova V.V., Voznesenskaya T.G. Comorbidity of migraine: A review of literature and approaches to the study [Komorbidnost' migreni: Obzor literatury i podhody k izucheniyu]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. C.C. Korsakova*. 2007; 107 (3): 64-73 (in Russian).
- Amelin A.V., Ignatov Yu.D., Skoromets A.A. Migraine (pathogenesis, clinic, treatment) [Migren' (patogenez, klinika, lechenie)]. *Sankt-Peterburgskoe medicinskoe izdatel'stvo*. 2001: 200 s (in Russian).
- Tabeeva G.R. Menstrual migraine [Menstrual'naya migren']. *RMZh*. 2008; 16 (4): 195-9 (in Russian).
- Somerwill B.W. The role of progesterone in menstrual migraine. *Neurology*. 1971; 21: 853-59.
- Somerwill B.W. The role of estradiol withdrawal in the etiology of menstrual migraine. *Neurology*. 1972; 22: 355-65.
- Dawson-Basoa MB., Gintzler AR. 17-beta-estradiol and progesterone modulate an intrinsic opioid analgesic system. *Brain Res*. 1993; 601 (1-2): 241-5.
- Puri V., Cui L., Liverman C.S. et al. Ovarian steroids regulate neuropeptides in the trigeminal ganglion. *Neuropeptides*. 2005; 39 (4): 409-17.
- Woolley C.S., McEwen B.S. Roles of estradiol and progesterone in regulation of hippocampal dendritic spine density during the estrous cycle in rat. *J Comp Neurol*. 1993; 336: 293-306.
- Rao S.S., Ranganekar A.G., Saifi A.Q. Pain threshold in relation to sex hormones. *Indian J Physiol Pharmacol*. 1978; 31: 250-54.
- Hellstrom B., Anderberg U.M. Pain perception across the menstrual cycle phases in women with chronic pain. *Percept Mot Skills*. 2003; 96 (1): 201-11.

Сведения об авторах:

Романенкова Юлия Сергеевна – студент кафедры нервных болезней ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. E-mail: Julija.Romanenkova@yandex.ru.

Кузьмина Татьяна Игоревна – студент кафедры нервных болезней ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. E-mail: as2605@inbox.ru.

Кызымко Мария Игоревна – студент кафедры нервных болезней ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. E-mail: ak.nn2014@yandex.ru.

About the authors:

Romanenkova Julija Sergeevna – Pre-graduate Student, Department of Nerve Diseases, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. E-mail: Julija.Romanenkova@yandex.ru.

Kuzminova Tatiana Igorevna – Pre-graduate Student, Department of Nerve Diseases, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. E-mail: as2605@inbox.ru.

Kyzymko Maria Igorevna – Pre-graduate Student, Department of Nerve Diseases, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. E-mail: as2605@inbox.ru.

Гестационная трофобластическая болезнь: вопросы классификации, эпидемиологии и этиопатогенеза

Солопова А.Г.¹, Макацария А.Д.¹, Егорова Е.С.¹,
Москвичёва В.С.¹, Митрюк Д.В.²

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)
Россия, 109004, Москва, ул. Земляной Вал, 62, стр. 1

² Государственный медицинский и фармацевтический университет имени Николае Тестемицану Республики Молдова
Республика Молдова, Кишинев, бул. Штефан чел Маре, 165

Резюме

Гестационная трофобластическая болезнь – это группа патологий, возникающих у беременных в результате аномальной пролиферации трофобласта. Она включает доброкачественные (полный и частичный пузырный занос) и злокачественные (так называемые гестационные трофобластические неоплазии) заболевания. Статистически отмечается географическая неоднородность распространения пузырного заноса. В то время как эти данные свидетельствуют о важности этнической принадлежности, истинные причины могут иметь непосредственное отношение к диете, качеству диагностики, более или менее полному охвату населения и различиям в регистрации статистических данных.

Ключевые слова

Гестационная трофобластическая болезнь, пузырный занос, хорионэпителиома, трофобластическая опухоль плацентарного ложа, эпителиоидная трофобластическая опухоль.

Статья поступила: 16.05.2017 г.; в доработанном виде: 26.02.2018 г.; принята к печати: 30.03.2018 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., Макацария А.Д., Егорова Е.С., Москвичёва В.С., Митрюк Д.В. Гестационная трофобластическая болезнь: вопросы классификации, эпидемиологии и этиопатогенеза. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018; 12 (1): 93-98. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.1.093-098.

Gestational trophoblastic disease: classification, epidemiology and pathogenesisSolopova A.G.¹, Makatsariya A.D.¹, Egorova E.S.¹, Moskvichyova V.S.¹, Mitryuk D.V.²¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,

Health Ministry of Russian Federation

62, str. 1, ul. Zemlyanoi Val, Moscow, 109004, Russia

² State Medical and Pharmaceutical University «Nicolae Testemitanu» Republic of Moldova

165, bul. Shtefan chel Mare, Kishinev, Republic of Moldova

Summary

Gestational trophoblastic disease (GTD) is a cumulative name of the diseases that occur in pregnant women as a result of abnormal trophoblast proliferation. It includes benign (full or partial hydatidiform mole) and malignant (so-called gestational trophoblastic neoplasias) diseases. Statistically, the incidence of hydatidiform mole varies from region to region. That may be due to either the ethnic factors or related to a specific diet, the quality of diagnosis, representatives of the statistical data and the lack of a uniform protocol of data registration.

Key words

Gestational trophoblastic disease, hydatidiform mole, chorionepithelioma, placental site trophoblastic tumor, epithelioid trophoblastic tumor.

Received: 16.05.2017; **in the revised form:** 26.02.2018; **accepted:** 30.03.2018.

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

Solopova A.G., Makatsariya A.D., Egorova E.S., Moskvichyova V.S., Mitryuk D.V. Gestational trophoblastic disease: classification, epidemiology and pathogenesis. *Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]*. 2018; 12 (1): 93-98 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.1.093-098.

Corresponding author

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

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

Введение

Последние достижения в изучении эпидемиологии и клеточной биологии, а также разработка современных методов диагностики привели к изменению этапов и улучшению результатов лечения, а также увеличили шансы женщин сохранить фертильность. В частности, некоторые формы гестационной трофобластической болезни (ГТБ), такие как пузырный занос (ПЗ), диагностированные на ранних сроках беременности, не являются приговором и имеют благоприятный прогноз: правильно подобранная терапия и дальнейшее наблюдение пациентки позволяют ей зачать, выносить и родить здорового ребенка.

Уровень распространенности ГТБ широко варьирует в разных регионах мира. Это может быть обусловлено воздействием факторов риска, неблагоприятно влияющих на организм, различиями в диагностике и регистрации статистических данных.

В отечественной литературе довольно сложно найти работы, посвященные изучению проблемы ГТБ

с учетом последних исследований – большинство авторов ссылается на источники 20-летней давности.

Все выше перечисленное убедительно свидетельствует об актуальности данной проблемы и требует дальнейших исследований.

Классификация

Гестационная трофобластическая болезнь – это группа состояний, возникающих у беременных в результате аномальной пролиферации трофобласта. Она включает как доброкачественные заболевания (полный и частичный ПЗ), так и злокачественные, так называемые гестационные трофобластические неоплазии (ГТН) – хорионэпителиома, трофобластическая опухоль плацентарного ложа (ТОПЛ), эпителиоидная трофобластическая опухоль (ЭТО) и инвазивный ПЗ [1].

ГТН могут быть метастазирующими и неметастазирующими [2]. При этом показатель частоты излечения достигает 100%, а сохранение фертильности стано-

вится возможным благодаря индивидуальному подходу к каждой пациентке, основанном на взаимодействии различных групп специалистов [3-5]. Клинико-морфологические характеристики ГТБ представлены в **таблице 1** [5].

Клиническая классификация ГТБ Национального института здоровья США [5]

Доброкачественные формы ГТБ:

1. полный пузырный занос;
2. неполный пузырный занос.

Злокачественные формы ГТБ:

1. неметастазирующие (инвазивный пузырный занос или хорионкарцинома);
2. метастатические:
 - а) хорионкарцинома;
 - б) трофобластическая опухоль плацентарного ложа;
 - в) эпителиоидная трофобластическая опухоль.

Стадии ГТБ согласно FIGO 2000:

I (T1) опухоль ограничена маткой;

II (T2) опухоль распространяется на другие структуры половой системы (влагалище, яичники, широкую связку матки, маточную трубу) за счет непосредственного вовлечения их в патологический процесс или за счет метастазирования;

III (M1a) метастазы в легком/их;

IV (M1b) другие отдаленные метастазы.

Гистологическая классификация ГТБ (ВОЗ, 2003):

1. Пузырный занос (9100/0):
 - 1.1. полный пузырный занос (9100/0);
 - 1.2. частичный пузырный занос (9103/0);
 - 1.3. инвазивный пузырный занос (9100/1);
 - 1.4. метастатический пузырный занос (9100/1).
2. Хорионкарцинома (9100/3).
3. Трофобластическая опухоль плацентарного ложа (9104/1).
4. Эпителиоидная трофобластическая опухоль (9105/3).

Эпидемиология

Статистические данные показывают географическую неоднородность распространения гестационных трофобластических заболеваний: до недавнего времени в странах Азии они встречались значительно чаще, чем в Европе и Северной Америке. Однако последние исследования показали, что заболеваемость пузырным заносом и хорионэпителиомой снижается, особенно в азиатской популяции, что связывают с улучшением питания некоторых групп населения [6].

В Северной и Южной Америке, а также в Европе ГТБ развивается с частотой примерно 1 на 500-1000 беременностей [1, 7]. Заболеваемость в Восточной Азии в

5-15 раз выше и по последним данным достигает 1 на 120 беременностей [1]. Среди индейских женщин в Нью-Мексико (США) случаи ГТБ наблюдались значительно чаще, чем в других этнических группах, проживающих на этой же территории [8].

Согласно самым последним исследованиям, большая часть в структуре ГТБ отводится простому ПЗ – 80%, инвазивный ПЗ занимает 15% и 5% – хорионэпителиома. Самый высокий уровень смертности – у пациенток с опухолью плацентарного ложа, которая составляет 0,2-2% от всех трофобластических заболеваний [9-11]. Однако имеющиеся показатели по хорионэпителиоме возможно занижены, так как существует риск кровотечения при биопсии, затрудняющий проведение гистологического исследования материи [1, 2].

Этиопатогенез

ГТБ развивается из трофобласта, который формируется из поверхностного слоя бластоцисты, называемого трофэктодерма. Трофобласт состоит из цитотрофобласта, синцитиотрофобласта и промежуточного трофобласта. Синцитиотрофобласт внедряется в эндометриальную строму во время имплантации бластоцисты, секретирует хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) и другие белки, регулирующие микросреду места имплантации. Цитотрофобласт и синцитиотрофобласт сливаясь, формируют ворсинки, покрывающие хорионическую сумку. Безворсинчатый цитотрофобласт преобразуется в промежуточный трофобласт и характеризуется местом имплантации и типом хориона. В месте имплантации промежуточный трофобласт теряет способность пролиферировать и внедряется в материнскую оболочку и миометрий, перемещаясь к материнским спиральным артериям, способствует поступлению кислорода к плоду и удалению продуктов метаболизма из организма плода.

Инвазия нормального трофобласта в эндометрий – физиологичный процесс, так как для точной регуляции и правильного течения беременности необходима сосудистая связь между матерью и ребенком. Если регуляторные механизмы нарушены, становится возможным возникновение инвазивных и сосудистых опухолей.

Все 3 типа трофобласта могут пролиферировать, вызывая патологические изменения при ГТБ; каждый тип экспрессирует различные антигены, которые используются в иммуногистохимическом анализе и в дифференциальной диагностике трофобластических поражений; они также могут обеспечить понимание механизмов, лежащих в основе ГТБ.

Теории развития ГТБ

Существует несколько теорий возникновения ГТБ, основными из которых считаются теория вирусной трансформации трофобласта, а также иммунологическая теория. Первая предполагает появление мутации,

Таблица 1. Клинико-морфологические характеристики гестационной трофобластической болезни.**Table 1.** Clinical and morphological characteristics of gestational trophoblastic disease.

Заболевание	Патология	Клиника
Полный пузырный занос	Диплоидия (46,XX и 46,XY). Отсутствие плода или эмбриона. Диффузный отек ворсинок. Диффузная трофобластическая гиперплазия.	Маточное кровотечение. Увеличенная относительно срока гестации матка. Текалютеиновые кисты в обоих яичниках. ХГЧ > 100000 мЕд/мл.
Частичный пузырный занос	Триплоидия (69,XXY; 69,XYU; 69XXX). Аномалии плода или эмбриона. Локальный отек ворсинок. Локальная трофобластическая гиперплазия с небольшой атипией.	Симптомы неполного аборта или выкидыша. Маточное кровотечение. ХГЧ редко достигает значений > 100000 мЕд/мл.
Инвазивный пузырный занос	Трофобластическая гиперплазия. Отекшие ворсинки. Инвазия в миометрий.	Нерегулярные маточные кровотечения после ПЗ. Долговременное повышение уровня ХГЧ. < 15% симптомов легочных/влагалищных метастазов.
Хорионэпителиома	Гиперплазия цитотрофобласта и синцитиотрофобласта. Нет ворсинок. Инвазия в миометрий и вероятность метастазирования.	Нерегулярные маточные кровотечения после ПЗ. Долговременное повышение уровня ХГЧ. Метастазы и характерные для них симптомы.
Трофобластическая опухоль плацентарного ложа	Диплоидия. Гиперплазия промежуточного трофобласта. Нет ворсинок. Меньше кровотечений и некрозов. Высокий риск лимфатической инвазии и метастазирования. Локальная продукция ХГЧ.	Низкий уровень ХГЧ плазмы: от нормального до 1000 мЕд/мл. Увеличенная матка. Метастазы и характерные для них симптомы.
Эпителиоидная трофобластическая опухоль	Узлы промежуточного трофобласта окружены гиалинизированным внеклеточным матриксом. Увеличение некротической ткани. Сохраненная структура кровеносных сосудов. Кровотечения и метастазы наблюдаются редко.	

которая приводит к стремительному развитию хорионэпителиомы уже на стадии одноклеточного зародыша, гибели эмбриона и пролиферации плазматических клеток и клеток Ланганса. Особую актуальность вирусная этиология ГТБ приобретает в сезон эпидемии гриппа. Рассматривая иммунологические изменения в качестве причины возникновения заболевания, на первый план ученые выдвигают снижение защитных свойств организма и метаболическое предрасположение к развитию опухоли во время беременности. Действие таких гормонов как ХГЧ, прогестерон и эстроген, а также повышенная продукция кортизола вызывают гипоплазию тимуса и зародышевых центров в лимфатических узлах, лимфоцитопению и снижение напряженности клеточного иммунитета, что в конечном итоге приводит к иммуносупрессии, характерной для опухолевого процесса. Так как плод и плодное яйцо имеют антигены, отличные от материнских, они рассматриваются как трансплантаты, и в организме у женщины возникает иммунный ответ. При преобладании иммунологической реакции по отношению к пролиферации трофобластических элементов бере-

менность заканчивается выкидышем. Если реакция, вызываемая антигенами плода, слабее, чем пролиферативные изменения трофобласта, то развивается ПЗ. Помимо этого, ученые выдвигают теории повышения ферментативной активности гиалуронидазы (при ПЗ – в 7,2 раза, при хорионэпителиоме – в 15,6 раз по сравнению с нормой) и дефицита белка [12].

Пузырный занос

Пузырный занос возникает при пролиферации ворсинчатого цитотрофобласта и синцитиотрофобласта, вследствие чего происходит повреждение децидуальной оболочки. Выделяют простой ПЗ, который может быть полным или частичным, и инвазивный ПЗ.

При *полных пузырных заносах* выявляется равномерное набухание ворсинок и диффузная гиперплазия трофобласта, а также атипичность его строения. Плод/эмбрион при этом отсутствует. Большая часть (примерно 90% всех полных ПЗ) имеет диплоидный набор хромосом (кариотип 46,XX), унаследованных исключительно от отца (гаплоидный набор хромосом отца удваивается в оплодотворенной яйцеклетке);

сама же яйцеклетка безъядерная. Остальные 10% полных ПЗ имеют кариотип 46,XY или 46,XX; при этом происходит диспермное оплодотворение безъядерной яйцеклетки.

Частичный пузырьный занос (синоним – неполный ПЗ) содержит эмбриональную ткань, при этом определяется неравномерная отечность и увеличение хорионических ворсинок различной локализации, преимущественная гиперплазия синцитиотрофобласта, зубчатость поверхности, увеличенный кровоток и выбухание стромальных включений ворсинок. Как и при полном ПЗ, трофобласт гиперплазирован, но отмечается незначительная атипия [13]. Большая часть неполных ПЗ – триплоидные, чаще – 69,XXY с двумя отцовскими наборами хромосом вследствие диспермного оплодотворения нормальной яйцеклетки или дупликации хромосом одного сперматозоида после оплодотворения здоровой яйцеклетки [14]. Исследования показали, что не триплоидного неполного ПЗ не существует [15].

Инвазивный пузырьный занос – патология, при которой определяются отечные хориальные ворсины с трофобластической пролиферацией, прорастающие прямо в миометрий. Такие ворсины могут находиться в серозной оболочке матки, вне матки, в маточных трубах и яичниках. При инвазивном ПЗ отечность значительно меньше, и трофобластическая пролиферация определяется легче [16].

Хорионэпителиома

Примерно у 2% женщин с полным ПЗ может развиваться хорионэпителиома (синоним – хорионкарцинома). Она характеризуется гиперплазией цитотрофобласта и синцитиотрофобласта, кровоизлияниями и некрозом, ворсинки хориона отсутствуют [16]. Также возможна диссеминация ворсин трофобласта в сосудистом русле, что способствует развитию неопластического процесса в легких, головном мозге, печени, малом тазу, влагалище, почках, кишечнике и селезенке. Иммуногистохимические маркеры могут

подтвердить диагноз хорионэпителиомы с помощью β -ХГЧ синцитиотрофобласта, ингибина- α промежуточного трофобласта и цитокератина, обнаруживающегося во всех трофобластических клетках. Антиген Ki-67 экспрессируется примерно в 50% клеток опухолю [17].

Трофобластическая опухоль плацентарного ложа

ТОПЛ встречается относительно редко, характеризуется отсутствием ворсинок и пролиферацией в основном промежуточного трофобласта и незначительного количества синцитиальных клеток. По сравнению с хорионэпителиомой при ТОПЛ реже бывают кровотечения, некроз и инвазии [18].

Эпителиоидная трофобластическая опухоль

ЭТО – редкая злокачественная опухоль, которая возникает из неопластической трансформации промежуточного трофобласта хорионального типа. На сегодняшний день известно не более 150 случаев ЭТО по всему миру. Эти образования представляют собой узлы моноклеарного промежуточного трофобласта, окруженные гиалинизированным внеклеточным матриксом в пределах участка некротизированной ткани с сохраненной структурой сосудистого русла (табл. 1).

Заключение

Гестационная трофобластическая болезнь представляет собой спектр различных состояний, развивающихся из трофобластической ткани. Известная с давних времен, ГТБ до сих пор до конца не изучена ввиду редкости некоторых ее форм, сложности патогенеза, не всегда однозначного ответа на проводимую терапию и отсутствия универсальной системы регистрации данных о диагностике, лечении и последующем наблюдении за пациентками.

Литература:

1. Seckl M.J., Sebire N.J., Berkowitz R.S. Gestational trophoblastic disease. *Lancet*. 2010; 376 (9742): 717-29.
2. Mangili G., Lorusso D., Brown J. et al. Trophoblastic disease review for diagnosis and management: a joint report from the International Society for the Study of Trophoblastic Disease, European Organisation for the Treatment of Trophoblastic Disease, and the Gynecologic Cancer Inter Group. *Int J Gynecol Cancer*. 2014; 24 (9 Suppl 3): 109-16.
3. Lurain J.R. Advances in management of high-risk gestational trophoblastic tumors. *J Reprod Med*. 2002; 47 (6): 451-9.
4. Seckl M.J., Sebire N.J., Fisher R.A. et al. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013; 24 (Suppl 6): vi39-50.
5. Lurain J.R. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol*. 2010; 203 (6): 531-9. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.06.073. PMID 20728069.
6. Brown J., Naumann R.W., Seckl M.J., Schink J. et al. 15 years of progress in gestational trophoblastic disease: Scoring, standardization, and salvage. *Gynecol Oncol*. 2016; 144 (1): 200-7.
7. Berkowitz R.S., Goldstein D.P. Clinical practice. Molar pregnancy. *N Engl J Med*. 2009; 360 (16): 1639-45.
8. Smith H.O., Hilgers R.D., Bedrick E.J. et al. Ethnic differences at risk for gestational trophoblastic disease in New Mexico: a 25-year population-based study. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 188 (2): 357-66.
9. Braga A., Uberti E.M., Fajardo Mdo C. et al. Epidemiological report on the treatment of patients with gestational trophoblastic disease in 10 Brazilian referral centers: results after 12 years since International FIGO 2000 Consensus. *J Reprod Med*. 2014; 59 (5-6): 241-7.
10. Papadopoulos A.J., Foskett M., Seckl M.J. et al. Twenty-five years' clinical experience with placental site trophoblastic tumors. *J Reprod Med*. 2002; 47 (6): 460-4.
11. Schmid P., Foskett M., Seckl M.J. et al. Prognostic markers and long-term outcome of placental-site trophoblastic tumors: a retrospective observational study. *Lancet*. 2009; 374 (9683): 48-55.

12. Сидорова И.С., Кулаков В.И., Макаров И.О. Руководство по акушерству. М.: Медицина. 2006: 1030 с.
13. Szulman A.E., Surti U. The syndromes of hydatidiform mole: I. Cytogenetic and morphologic correlations. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 131 (6): 665-71.
14. Lawler S.D., Fisher R.A., Dent J. A prospective genetic study of complete and partial hydatidiform moles. *Am J Obstet Gynecol.* 1991; 164: 1270-7.
15. Genest D.R., Ruiz R.E., Weremowicz S. et al. Do nontriploid partial hydatidiform moles exist? *J Reprod Med.* 2002; 47 (5): 363-8.
16. Lage J.M. Gestational trophoblastic diseases. In: Pathology of the Female Reproductive Tract [Eds. S.J. Robboy, M.C. Anderson, P. Russell]. *Edinburgh, UK: Churchill Livingstone.* 2001: 759-81.
17. Shih I.M., Kurman R.J. Ki-67 labeling index in the differential diagnosis of trophoblastic disease: Scoring, standardization, and salvage. *Gynecol Oncol.* 2016; 144 (1): 200-7.
7. Berkowitz R.S., Goldstein D.P. Clinical practice. Molar pregnancy. *N Engl J Med.* 2009; 360 (16): 1639-45.
8. Smith H.O., Hilgers R.D., Bedrick E.J. et al. Ethnic differences at risk for gestational trophoblastic disease in New Mexico: a 25-year population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 188 (2): 357-66.
9. Braga A., Uberti E.M., Fajardo Mdo C. et al. Epidemiological report on the treatment of patients with gestational trophoblastic disease in 10 Brazilian referral centers: results after 12 years since International FIGO 2000 Consensus. *J Reprod Med.* 2014; 59 (5-6): 241-7.
10. Papadopoulos A.J., Foskett M., Seckl M.J. et al. Twenty-five years' clinical experience with placental site trophoblastic tumors. *J Reprod Med.* 2002; 47 (6): 460-4.
11. Schmid P., Foskett M., Seckl M.J. et al. Prognostic markers and long-term outcome of placental-site trophoblastic tumors: a retrospective observational study. *Lancet.* 2009; 374 (9683): 48-55.
12. Sidorova I.S., Kulakov V.I., Makarov I.O. Obstetrics guideline [Руководство по акушерству]. *Moskva: Medicina.* 2006: 1030 s (in Russian).
13. Szulman A.E., Surti U. The syndromes of hydatidiform mole: I. cytogenic and morphologic correlations. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 (6); 131: 665-71.
14. Lawler S.D., Fisher R.A., Dent J. A prospective genetic study of complete and partial hydatidiform moles. *Am J Obstet Gynecol.* 1991; 164: 1270-7.
15. Genest D.R., Ruiz R.E., Weremowicz S. et al. Do nontriploid partial hydatidiform moles exist? *J Reprod Med.* 2002; 47 (5): 363-8.
16. Lage J.M. Gestational trophoblastic diseases. In: Pathology of the Female Reproductive Tract [Eds. S.J. Robboy, M.C. Anderson, P. Russell]. *Edinburgh, UK: Churchill Livingstone.* 2001: 759-81.
17. Shih I.M., Kurman R.J. Ki-67 labeling index in the differential diagnosis of exaggerated placental site, placental site trophoblastic tumor, and choriocarcinoma: a double immunohistochemical staining technique using Ki-67 and Mel-CAM antibodies. *Hum Pathol.* 1998; 29 (1): 27-33.
18. Hyman D.M., Bakios L., Gualtiere G. et al. Placental site trophoblastic tumor: analysis of presentation, treatment, and outcome. *Gynecol Oncol.* 2013; 129 (1): 58-62.

References:

1. Seckl M.J., Sebire N.J., Berkowitz R.S. Gestational trophoblastic disease. *Lancet.* 2010; 376 (9742): 717-29.
2. Mangili G., Lorusso D., Brown J. et al. Trophoblastic disease review for diagnosis and management: a joint report from the International Society for the Study of Trophoblastic Disease, European Organisation for the Treatment of Trophoblastic Disease, and the Gynecologic Cancer Inter Group. *Int J Gynecol Cancer.* 2014; 24 (9 Suppl 3): 109-16.
3. Lurain J.R. Advances in management of high-risk gestational trophoblastic tumors. *J Reprod Med.* 2002; 47 (6): 451-9.
4. Seckl M.J., Sebire N.J., Fisher R.A. et al. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013; 24 (Suppl 6): vi39-50.
5. Lurain J.R. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 203 (6): 531-9. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.06.073. PMID 20728069.
6. Brown J., Naumann R.W., Seckl M.J., Schink J. et al. 15 years of progress in gestational trophoblastic disease: Scoring, standardization, and salvage. *Gynecol Oncol.* 2016; 144 (1): 200-7.
7. Berkowitz R.S., Goldstein D.P. Clinical practice. Molar pregnancy. *N Engl J Med.* 2009; 360 (16): 1639-45.
8. Smith H.O., Hilgers R.D., Bedrick E.J. et al. Ethnic differences at risk for gestational trophoblastic disease in New Mexico: a 25-year population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 188 (2): 357-66.
9. Braga A., Uberti E.M., Fajardo Mdo C. et al. Epidemiological report on the treatment of patients with gestational trophoblastic disease in 10 Brazilian referral centers: results after 12 years since International FIGO 2000 Consensus. *J Reprod Med.* 2014; 59 (5-6): 241-7.
10. Papadopoulos A.J., Foskett M., Seckl M.J. et al. Twenty-five years' clinical experience with placental site trophoblastic tumors. *J Reprod Med.* 2002; 47 (6): 460-4.
11. Schmid P., Foskett M., Seckl M.J. et al. Prognostic markers and long-term outcome of placental-site trophoblastic tumors: a retrospective observational study. *Lancet.* 2009; 374 (9683): 48-55.
12. Sidorova I.S., Kulakov V.I., Makarov I.O. Obstetrics guideline [Руководство по акушерству]. *Moskva: Medicina.* 2006: 1030 s (in Russian).
13. Szulman A.E., Surti U. The syndromes of hydatidiform mole: I. cytogenic and morphologic correlations. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 (6); 131: 665-71.
14. Lawler S.D., Fisher R.A., Dent J. A prospective genetic study of complete and partial hydatidiform moles. *Am J Obstet Gynecol.* 1991; 164: 1270-7.
15. Genest D.R., Ruiz R.E., Weremowicz S. et al. Do nontriploid partial hydatidiform moles exist? *J Reprod Med.* 2002; 47 (5): 363-8.
16. Lage J.M. Gestational trophoblastic diseases. In: Pathology of the Female Reproductive Tract [Eds. S.J. Robboy, M.C. Anderson, P. Russell]. *Edinburgh, UK: Churchill Livingstone.* 2001: 759-81.
17. Shih I.M., Kurman R.J. Ki-67 labeling index in the differential diagnosis of exaggerated placental site, placental site trophoblastic tumor, and choriocarcinoma: a double immunohistochemical staining technique using Ki-67 and Mel-CAM antibodies. *Hum Pathol.* 1998; 29 (1): 27-33.
18. Hyman D.M., Bakios L., Gualtiere G. et al. Placental site trophoblastic tumor: analysis of presentation, treatment, and outcome. *Gynecol Oncol.* 2013; 129 (1): 58-62.

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. E-mail: antoninasolopova@yandex.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. Тел.: +7(495)7885840. E-mail: gemostasis@mail.ru.

Егорова Елена Сергеевна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. Тел.: +7(910)412-06-43. E-mail: eesdoctor@mail.ru.

Москвичева В.С. – студентка 6-го курса педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. E-mail: moskvicheva_viktoria@mail.ru.

Митрюк Диана Викторовна – ассистент кафедры акушерства и гинекологии ГМФУ им. Николае Тестемицану Республики Молдова. E-mail: diana.mitriuc@gmail.com.

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. E-mail: antoninasolopova@yandex.ru.

Makatsariya Alexander 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. E-mail: gemostasis@mail.ru.

Egorova Elena Sergeevna – PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical and Preventive Medicine, I.M. Sechenov FMSM HM of RF. Tel.: +7(910)4120643. E-mail: eesdoctor@mail.ru.

Moskvichyova V.S. – 6th year Medical Student, Faculty of Pediatrics, I.M. Sechenov FMSM HM of RF. Tel.: +7(925)1290922. E-mail: moskvicheva_viktoria@mail.ru.

Mitryuk Diana Viktorovna – Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, SMPHU «Nicolae Testemitanu» Republic of Moldova. E-mail: diana.mitriuc@gmail.com.

Особенности ведения беременности и родов у женщины с гомозиготной мутацией протромбина (Thr165Met) и рецидивирующей тромбоэмболией легочной артерии в анамнезе на фоне приема гормональной контрацепции

Хамани Н.М.

**ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)
Россия, 119048, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2**

Резюме

В статье описан клинический случай планирования, ведения беременности и родов у женщины высокого риска развития тромботических и акушерских осложнений в связи с перенесенной массивной двусторонней рецидивирующей тромбоэмболией легочной артерии, инфарктной пневмонией и тромбозом плечевой и подключичной вен в анамнезе на фоне приема гормональных контрацептивов. На момент обращения в нашу клинику женщина не была обследована на наличие генетических и приобретенных форм тромбофилии, хотя ее тромботический и семейный анамнез указывали на наличие наследственного характера заболевания. У нее была выявлена гомозиготная мутация фактора II протромбина (Thr165Met), а также полиморфизмы генов фолатного цикла и тромбоцитарных рецепторов. Планирование, ведение беременности, а также роды и послеродовой период сопровождались грамотно подобранными дозами низкомолекулярного гепарина под постоянным контролем гемостазиограммы и с коррекцией дозы в процессе.

Ключевые слова

Генетическая тромбофилия, комбинированные оральные контрацептивы, мутация протромбина Thr165Met, рецидивирующая тромбоэмболия легочной артерии, тромботические осложнения, антикоагулянтная терапия, нарушения гемостаза.

Статья поступила: 01.02.2018 г.; в доработанном виде: 02.03.2018 г.; принята к печати: 30.03.2018 г.

Конфликт интересов

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

Для цитирования

Хамани Н.М. Особенности ведения беременности и родов у женщины с гомозиготной мутацией протромбина (Thr165Met) и рецидивирующей тромбоэмболией легочной артерии в анамнезе на фоне приема гормональной контрацепции. Акушерство, гинекология и репродукция. 2018; 12 (1): 99-104. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.1.099-104.

Management of pregnancy and delivery in a woman with homozygous mutation of prothrombin (Thr165Met) and recurrent pulmonary embolism on the background of hormonal contraception

Khamani N.M.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,
Health Ministry of Russian Federation
8, str. 2, ul. Trubetskaya, Moscow, 119048, Russia

Summary

The article describes a clinical case of planning and managing pregnancy and delivery in a woman at high risk of thrombotic and obstetrical complications related to recent severe bilateral recurrent pulmonary embolism and history of pulmonary infarction and thrombosis of the brachial and subclavian veins on the background of receiving hormonal contraceptives. Prior to the first visit to our clinic, the woman was never examined for inherited or acquired forms of thrombophilia, although her medical and family history was indicative of a hereditary element of the disease. Here, homozygous mutation of prothrombin factor II (Thr165Met) and polymorphisms of the folate cycle and platelet receptor genes were detected. Managing of pregnancy, delivery and the postpartum period included carefully selected doses of low-molecular weight heparin under continuous monitoring of hemostasis and heparin dose correction.

Key words

Genetic thrombophilia, combined oral contraceptives, prothrombin mutation Thr165Met, recurrent pulmonary embolism, thrombotic complications, anticoagulant therapy, hemostasis disorders.

Received: 01.02.2018; **in the revised form:** 02.03.2018; **accepted:** 30.03.2018.

Conflict of interests

The author declares she have nothing to disclosure regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

For citation

Khamani N.M. Management of pregnancy and delivery in a woman with homozygous mutation of prothrombin (Thr165Met) and recurrent pulmonary embolism on the background of hormonal contraception. Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya]. 2018; 12 (1): 99-104 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.1.099-104.

Corresponding author

Address: 8, str. 2, ul. Trubetskaya, Moscow, 119048, Russia.
E-mail: nadinka@list.ru (Khamani N.M.).

Введение

За последние десятилетия гормональная контрацепция (ГК) стала не только одним из самых надежных методов предохранения от нежелательной беременности, но и важным компонентом успешной терапии многих гинекологических заболеваний [1, 2]. Однако с момента выхода на рынок первых комбинированных оральных контрацептивов (КОК) вплоть до настоящего момента тромботические осложнения являются самым распространенным и опасным побочным эффектом данной категории препаратов. За 60 лет существования ГК препараты претерпели множество эволюционных изменений в своем составе: значительно снизилась доза эстрогенного компонента, улучшилось качество гестагенного компонента, появилось множество разнообразных комбинаций и видов препаратов. Тем не менее различные тромботические осложнения и осложнения беременности имеют место у ряда пациен-

ток [2-4]. В настоящее время установлено, что важнейшей их причиной являются исходные, порой скрытые нарушения системы гемостаза, предрасполагающие к повышенному свертыванию крови и тромбозам. Однако женщины или даже сами врачи, назначая ГК, недооценивают вероятность и опасность тромботических осложнений по сравнению с преимуществами этих препаратов и назначают их в основном без предварительной оценки состояния системы гемостаза и выяснения семейного и личного тромботического и акушерского анамнеза. Поэтому случаи тромбоза различных локализаций на фоне приема КОК в современной практике встречаются нередко. Зачастую именно назначение гормональных контрацептивов является тем провоцирующим фактором, который позволяет проявиться генетической тромбофилии [5, 6].

У женщин, у которых тромботические осложнения развивались в течение первых месяцев приема ораль-

ных контрацептивов, существенно чаще выявлялись генетические дефекты системы гемостаза в отличие от женщин, у которых тромботические осложнения происходили при более длительном приеме гормональных контрацептивов [6, 7]. Мутация фактора II протромбина G20210A была открыта и впервые описана в 1996 году. Частота встречаемости гетерозиготной мутации протромбина в популяции составляет 1:25000, что сходно по частоте с мутацией фактора V Leiden, а риск тромбообразования при ее наличии увеличивается в 2-6 раз. В отношении мутации протромбина G20210A было проведено множество исследований и доказана ее непосредственная роль в многократном повышении рисков развития как тромботических осложнений, так и осложнений беременности [5, 8-10].

В последнее время стала известна другая мутация протромбина в локусе Thr165Met, которая еще мало изучена; но ее неотъемлемое влияние на систему гемостаза в сторону гиперкоагуляции и, как результат, повышение риска тромбозов и осложнений беременности у носителей данной мутации доказывают такие клинические случаи, как представленный в данной статье. Возможно, она не является таким сильным фактором риска тромбозов, как, например, дефицит естественных антикоагулянтов – протеина C (PC), протеина S (PS), антитромбина III (AT-III), но при сочетании с дополнительными факторами риска и другими полиморфизмами генов, предрасполагающих к повышенному свертыванию крови, представляет собой большую угрозу для здоровья и жизни человека [5, 11].

Клинический случай

Пациентка С., 33 года, в январе 2017 года обратилась впервые на этапе планирования беременности в связи с отягощенным тромботическим анамнезом. На момент обращения жалоб не предъявляла.

Из анамнеза известно, что пациентка перенесла рецидивирующую тромбоземболию легочной артерии (ТЭЛА) в 2006, 2007 и 2013 годах. Впервые симптомы появились во время длительного авиаперелета, когда пациентка возвращалась из отпуска. В самолете она почувствовала недомогание, повышение температуры тела, через несколько часов появилась одышка, кашель и сильные боли за грудиной. По возвращении пациентка сразу была госпитализирована в кардиологическое отделение ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», где по данным КТ-ангиографии и сцинтиграфии легких были выявлены КТ-признаки двусторонней массивной ТЭЛА. В правой легочной артерии был обнаружен тромб, частично перекрывавший кровоток в средний и верхний сегменты с суммарным дефицитом перфузии 25-30%. Была начата консервативная антикоагулянтная терапия – варфарин 2,5 мг, 2 таблетки в сутки; но в первые сутки терапии варфарином у пациентки появилась крапивница и сильный зуд в области верхних конечностей, шеи и груди, в связи с чем препарат сразу был отменен. По причине непереносимости варфарина была начата терапия эноксапа-

рином натрия 0,8 мл подкожно, ежедневно. Терапию было рекомендовано продолжить в течение 8 месяцев. Через 1 год после вышеизложенных событий произошел рецидив ТЭЛА. Пациентка была госпитализирована в ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», где по данным инструментальных исследований был подтвержден рецидив ТЭЛА, и проведена консервативная антикоагулянтная терапия. Через 10 дней в удовлетворительном состоянии женщина была выписана с рекомендацией регулярного приема эноксапарина натрия 0,8 мл подкожно в течение 1 года под контролем системы гемостаза и КТ-ангиографии в динамике.

В 2013 году пациентка обратилась в женскую консультацию с целью планирования беременности, так как в течение года беременность самостоятельно не наступала. По данным ультразвукового исследования в динамике были выявлены частые ановуляторные циклы, в связи с чем врач женской консультации назначила ГК «Логест» сроком на 3 месяца с целью лечения бесплодия. Через 3 недели приема препарата пациентка почувствовала себя плохо: появилась головная боль, боль в горле, сухой кашель, тяжесть в грудной клетке, повышение температуры тела до субфебрильных значений. Связав данные симптомы с острой респираторной вирусной инфекцией и эмоциональной нагрузкой, пациентка за помощью не обратилась. На 4 сутки состояние ухудшилось: появилась сильная одышка при минимальных физических нагрузках, сердцебиение, жар и дискомфорт в грудной клетке, кашель усилился, появилась боль при кашле с иррадиацией в правый бок. К вечеру появилась боль и отек правой руки, в связи с чем пациентка вновь была госпитализирована в кардиологическое отделение ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», где по данным КТ-ангиографии и сцинтиграфии легких, УЗДГ вен верхних конечностей был поставлен диагноз: «Рецидив ТЭЛА. Инфарктная пневмония. Тромбоз правой плечевой и подключичной вены на фоне приема оральных контрацептивов. Вторичная легочная гипертензия. Гипертрофия миокарда правого желудочка с незначительной дилатацией правого желудочка. Трикуспидальная недостаточность I ст. Пропалс митрального клапана, митральная недостаточность I ст.». Пациентке была проведена тромбэндартерэктомия из ветвей легочной артерии; в дальнейшем была назначена консервативная антикоагулянтная, антибактериальная и симптоматическая терапия.

Гинекологический анамнез: менархе с 13 лет, установились сразу (по 5-6 дней, цикл – 28 дней), менструации умеренные, регулярные, безболезненные.

Акушерский анамнез: беременностей не было.

Семейный анамнез: у отца – 2 инсульта в 44 и 47 лет, последний с летальным исходом; у деда по отцовской линии – инфаркт миокарда в 58 лет с летальным исходом; у матери – варикозное расширение вен нижних конечностей.

В лаборатории патологии гемостаза на базе Сеченовского Университета пациентке С. было проведено

детальное обследование системы гемостаза, определение наличия генетических и приобретенных форм тромбофилии:

- мутация Thr165Met в гене фактора II протромбина – гомозиготная форма;
- полиморфизм 163 G/T гена фактора XIII – гетерозиготная форма;
- полиморфизм 675 4G/5G гена ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1) – гетерозиготная форма;
- полиморфизм 1298 A/C гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) – гетерозиготная форма;
- полиморфизм 677 C/T гена MTHFR – гомозиготная форма;
- полиморфизм 2756 гена редуктазы метионин синтазы (MTRR) – гетерозиготная форма;
- полиморфизм 807 C/T гена гликопротеина Gp-Ia – гомозиготная форма;
- полиморфизм 434 C/T гена гликопротеина Gp-Ib – гомозиготная форма;
- основные маркеры активации системы гемостаза: Д-димер – 2834 нг/мл (норма – до 250 нг/мл), растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) – положительные (в норме – отрицательные).

По результатам проведенных исследований и с учетом анамнеза пациентке был поставлен диагноз: «Генетическая тромбофилия (гомозиготная мутация фактора II протромбина Thr165Met, полиморфизмы генов фолатного цикла, тромбоцитарных рецепторов). Активация системы гемостаза. Состояние после рецидивирующей массивной двусторонней ТЭЛА (2006, 2007, 2013), инфарктной пневмонии, тромбоза плечевой и подключичной вен (2013) на фоне приема ГК. Вторичная легочная гипертензия. Отягощенный наследственный тромботический анамнез. Миопия средней степени. Непереносимость варфарина».

После подробного выяснения тромботического анамнеза в нашей клинике и на основании результатов проведенных лабораторных исследований пациентке было настоятельно рекомендовано воздержаться от планирования беременности в связи с высочайшим риском развития как тромботических осложнений, так и акушерских. Пациентке были подробно разъяснены все возможные осложнения и риски в течение всего периода беременности, родов и послеродового периода со стороны матери и плода, но женщина настаивала на желании самостоятельно выносить и родить ребенка, ввиду этого была начата подготовка к предстоящей беременности. Было рекомендовано начать прием эноксапарина натрия в дозе 0,4 мл, 2 раза в сутки в течение периода планирования беременности, всей беременности, а также послеродового периода с коррекцией дозы под контролем показателя анти-Ха активности. Также, учитывая наличие полиморфизмов генов фолатного цикла, пациентке был назначен прием препаратов фолиевой кислоты и витаминов

группы В в период планирования беременности и в течение I триместра.

С наступлением беременности пациентка продолжала терапию препаратом низкомолекулярного гепарина, доза которого во время I триместра беременности составляла 0,8 мл в сутки, была разделена на 2 приема при постоянном контроле гемостазиограммы. Важно отметить, что уровень Д-димера был стойко повышен в течение I триместра, но показатель анти-Ха активности варьировал в пределах 0,9-1,1, что свидетельствовало об адекватности применяемой дозы. По данным УЗИ I триместра в 10-11 недель беременности: «Размеры эмбриона полностью соответствуют сроку (копчико-теменной размер плода – 41 мм). Сердцебиение регистрируется, 170 ударов в минуту, шевеление активное. Патологии плода не выявлено. Плацента формируется по передней стенке. Матка в нормотонусе». Один раз в 3 месяца пациентка С. проходила ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних и верхних конечностей, ЭХО-КГ и доплерэхокардиографию, которые показали значительную положительную динамику за период наблюдения пациентки в нашей клинике. Скрининги I и II триместров беременности также не выявили никаких отклонений от нормы.

Данные УЗИ в 18 недель беременности: «Размеры плода соответствуют сроку 18 недель. Предполагаемая масса плода – 240 г. Анатомия плода без особенностей, видимой патологии не выявлено. Плацента расположена по передней стенке матки. Толщина увеличена до 26 мм, структура однородная, степень зрелости – 0. Количество околоплодных вод соответствует норме. Пуповина имеет 3 сосуда». По данным доплерометрии гемодинамических нарушений не обнаружено. В течение II и III триместров каждые 2 недели осуществлялся контроль системы гемостаза (агрегация тромбоцитов, анти-Ха активность, парус-тест, РФМК, Д-димер, тромбоэластограмма, АЧТВ). В 19 недель беременности доза эноксапарина натрия была увеличена до 1,2 мл в сутки в связи с активацией системы гемостаза: Д-димер – 2881,6 (норма – до 250 нг/мл), анти-Ха активность – 0,6, а также была начата терапия ацетилсалициловой кислотой (100 мг/сутки) в связи с повышением агрегации тромбоцитов (с АДФ = 81%, с ристомиином = 87%, норма – до 80% и 90%, соответственно).

Данные УЗИ III триместра (в 29-30 недель): «Размеры плода соответствуют сроку 30 недель 3 дня. Сердцебиение плода ритмичное, 140 ударов в минуту. Видимой патологии плода не выявлено, шевеление активное. Предполагаемая масса плода – 1500 г. Плацента расположена по передней стенке, высоко, толщиной 32 мм, I степени зрелости. Пуповина имеет 3 сосуда. Количество вод нормальное, воды однородные. На момент осмотра матка в нормальном тонусе». При доплерометрии признаков нарушения фетоплацентарного и маточно-плацентарного кровотока не выявлено. УЗИ и доплерометрия в III триместре проводились каждые 2 недели, по данным которых

также не наблюдалось никаких гемодинамических нарушений; плод на всех этапах беременности соответствовал сроку.

В 37 недель беременности ацетилсалициловая кислота была отменена. Эноксапарин натрия был отменен за сутки до планового оперативного родоразрешения. Через 10 часов после операции пациентка возобновила и продолжила прием препарата (в дозе 0,4 мл 2 раза в сутки) весь послеродовой период.

На сроке 39 недель 5 дней пациентка была родоразрешена в плановом порядке путем операции кесарева сечения. Родился живой, доношенный мальчик (масса тела – 3450 г, рост – 50 см). Оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов. Ребенок здоров. Кровопотеря составила 500 мл. Послеродовой период проходил без осложнений. В течение первых 5 дней после родов пациентка получала эноксапарин натрия в дозе 0,6 мл в сутки, далее доза была увеличена до 0,4 мл 2 раза в сутки под контролем дозы (анти-Ха) и с учетом эффективности (уровень Д-димера). Уровень анти-Ха в течение 6 недель послеродового периода был в пределах нормы, уровень Д-димера к 6 неделе соответствовал нормальному значению для небеременных женщин.

Обсуждение

Поскольку, несмотря на совершенствование и широкое применение ГК, в настоящее время различные тромботические осложнения до сих пор стоят на первом месте в списке побочных эффектов данной категории препаратов, за последнее десятилетие было проведено множество исследований в этом направлении. Было доказано влияние ГК как на отдельные звенья системы гемостаза, так и на коагуляционный фон в целом [2, 12, 13].

Так, прием оральных контрацептивов влияет на функцию тромбоцитов, приводя к их гиперактивности, степень которой зависит от длительности приема препарата. В плазме крови повышаются маркеры тромбоцитарных реакций: β -тромбоглобулин, антигепариновый фактор тромбоцитов, фактор 3 тромбоцитов и тромбоксан A_2 . Хотя, по мнению многих авторов, в процессе приема ГК наблюдается умеренная активация тромбоцитов, но увеличение срока приема данных препаратов более 9 месяцев приводит к прогрессированию агрегации тромбоцитов за счет инициации свертывания крови через тромбоцитарное звено [2, 11, 12].

О влиянии ГК на процесс фибринолиза свидетельствует стойкое повышение уровня PAI-1 уже к третьему месяцу приема препарата и, соответственно, снижение содержания тканевого активатора плазминогена и плазминогена. На изменения в системе фибринолиза на фоне приема ГК также указывает рост содержания продуктов деградации фибрина (Д-димер) и комплексов плазмин-антиплазмин [2].

При длительном приеме ГК наблюдается снижение концентрации естественных антикоагулянтов крови – РС, PS, AT-III. Было установлено, что к третьему месяцу приема ГК их уровень существенно не менялся, но уже

к 9 месяцу наблюдалось значительное снижение антикоагулянтных компонентов системы гемостаза. Кроме того, у женщин, принимающих оральных контрацептивы, наблюдается снижение чувствительности к активированному протеину С [2, 5].

При приеме КОК также наблюдается повышение активности большинства прокоагулянтов крови, включая фибриноген, витамин К-зависимые факторы свертывания – протромбин, VII, IX, X, XII факторы. Степень увеличения содержания этих факторов напрямую зависит от дозы эстрогенов в препарате, а их изолированное увеличение свидетельствует о наличии гиперкоагуляции в отсутствие признаков активации внутрисосудистого свертывания крови и тромбоза [2, 11, 12].

Важно отметить, что повышение уровня протромбина в плазме крови при приеме КОК схоже с таковым при наличии генетической тромбофилии, а именно, при мутации фактора II протромбина. Но в отличие от генетической мутации, приобретенное повышение уровня протромбина снижается до нормальных значений после отмены данной категории препаратов. Однако при сочетании этой мутации и приема КОК риск тромботических осложнений возрастает многократно [2, 11].

Протромбин является витамин К-зависимым гликопротеином, синтезируется в печени и является главным фактором в каскадном процессе свертывания крови. В составе протромбиназного комплекса при воздействии фактора Ха протромбин расщепляется, образуя тромбин. Изначально фактор Ха разрывает 2 пептидные связи в молекуле протромбина с образованием фрагмента протромбина F1 + 2 и неактивного протромбина, который в свою очередь преобразуется в активный тромбин при разрыве под действием фактора Ха связи между тяжелой и легкой цепью тромбина. Многие исследования выявляют повышение значений протромбина свыше 115% у пациентов с мутацией протромбина, но функциональные тесты диагностики уровня протромбина не могут считаться полноценными, и в таких случаях рекомендуется проводить диагностику методом ПЦР для выявления мутации гена [7, 14].

В случае приема ГК и наличия мутации протромбина происходит однонаправленное влияние на систему гемостаза. Именно поэтому гормональные контрацептивы во многих ситуациях являются триггерным фактором развития тромботических осложнений при уже существующих нарушениях баланса про- и антикоагулянтных механизмов [2, 5, 15].

Заключение

В процессе изучения анамнеза пациентки и обследования было выявлено множество факторов риска развития тромбозов, таких как наличие отягощенного семейного тромботического анамнеза (2 инсульта у отца, инфаркт миокарда в 58 лет у деда, а также варикозное расширение вен нижних конечностей у матери), прием КОК, длительный авиаперелет. По данным

лабораторных исследований было подтверждено наличие генетической формы тромбофилии, а также полиморфизмов, предрасполагающих к повышенному свертыванию крови. Таким образом, не возникает сомнений, что данной пациентке категорически противопоказано применение ГК, а авиаперелеты возможны только на фоне применения антикоагулянтной терапии. При своевременном выяснении семейного и тромботического анамнеза, выявлении генетической формы тромбофилии, а также наличия дополнительных факторов риска (курение, ожирение, наличие

инфекционных, онкологических заболеваний и др.) после первого эпизода ТЭЛА и тем более до момента назначения препарата, возможно, удалось бы избежать таких тяжелых тромботических осложнений.

Данный клинический случай еще раз доказывает тот факт, насколько важна своевременная диагностика генетических или приобретенных нарушений системы гемостаза, а также грамотная коррекция доз антикоагулянтов под контролем гемостазиограммы на этапе подготовки и ведения беременности у женщин с высоким риском тромботических осложнений.

Литература:

1. Trenor C.C., Chung R.J., Michelson A.D. et al. Hormonal contraception and thrombotic risk: a multidisciplinary approach. *Pediatrics*. 2011; 127 (2): 347-57.
2. Макацария А.Д., Саидова Р.А. Гормональная контрацепция и тромбофилические состояния. М.: Трида-Х. 2004: 240 с.
3. Lidegaard O, Edström B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study. *Contraception*. 2002; 65 (3): 187-96.
4. Liatsikos S.A., Tsikouras P., Manav B. et al. Inherited thrombophilia and reproductive disorders. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2016; 17 (1): 45-50.
5. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике: руководство для врачей [Под ред. А.Д. Макацария]. М.: МИА. 2011: 1050 с.
6. Bergendal A., Persson I., Odeberg J. et al. Association of venous thromboembolism with hormonal contraception and thrombophilic genotypes. *Obstet Gynecol*. 2014; 124 (3): 600-9.
7. Grimes D.A., Stuart G.S., Levi E.E. Screening Women for Oral Contraception: Can Family History Identify Inherited Thrombophilias? *Obstet Gynecol*. 2012; 120 (4): 889-95.
8. Martinelli I., Taioli E., Bucciarelli P. et al. Interaction Between the G20210A Mutation of the Prothrombin Gene and Oral Contraceptive Use in Deep Vein Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999; 19 (3): 700-3.
9. Aznar J., Vaya A., Estellés 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.
10. Konecny F. Inherited thrombophilic states and pulmonary embolism. *J Res Med Sci*. 2009; 14 (1): 43-56.
11. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической клинике. М.: МИА. 2007: 1064 с.
12. Wiegratz I., Lee J.H., Kutschera E. et al. Effect of four oral contraceptives on hemostatic parameters. *Contraception*. 2004; 70 (2): 97-106.
13. Jick H., Jick S.S., Gurewich V. et al. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet*. 1995; 346: 1589-93.
14. Gourdy P., Bachelot A., Catteau-Jonard S. et al. Hormonal contraception in women at risk of vascular and metabolic disorders: Guidelines of the French Society of Endocrinology. *Ann Endocrinol*. 2012; 73: 469-87.
15. Rott H., Krümpel A., Kappert G. et al. Contraception and thrombophilia. *Hamostaseologie*. 2009; 29 (2): 193-6.

References:

1. Trenor C.C., Chung R.J., Michelson A.D. et al. Hormonal contraception and thrombotic risk: a multidisciplinary approach. *Pediatrics*. 2011; 127 (2): 347-57.
2. Makatsariya A.D., Saidova R.A. Hormonal contraception and thrombophilic conditions [Gormonal'naya kontracepciya i trombofilicheskie sostoyaniya]. *Moskva: Triada-X*. 2004: 240 s (in Russian).
3. Lidegaard O, Edström B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study. *Contraception*. 2002; 65 (3): 187-96.
4. Liatsikos S.A., Tsikouras P., Manav B. et al. Inherited thrombophilia and reproductive disorders. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2016; 17 (1): 45-50.
5. Thrombohemorrhagic complications in obstetric-gynecological practice: a guideline for doctors [Trombogemorragicheskie oslozhneniya v akushersko-ginekologicheskoy praktike: rukovodstvo dlya vrachej (Pod red. A.D. Makacariya)]. *Moskva: MIA*. 2011: 1050 s (in Russian).
6. Bergendal A., Persson I., Odeberg J. et al. Association of venous thromboembolism with hormonal contraception and thrombophilic genotypes. *Obstet Gynecol*. 2014; 124 (3): 600-9.
7. Grimes D.A., Stuart G.S., Levi E.E. Screening Women for Oral Contraception: Can Family History Identify Inherited Thrombophilias? *Obstet Gynecol*. 2012; 120 (4): 889-95.
8. Martinelli I., Taioli E., Bucciarelli P. et al. Interaction Between the G20210A Mutation of the Prothrombin Gene and Oral Contraceptive Use in Deep Vein Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999; 19 (3): 700-3.
9. Aznar J., Vaya A., Estellés 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.
10. Konecny F. Inherited thrombophilic states and pulmonary embolism. *J Res Med Sci*. 2009; 14 (1): 43-56.
11. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Akinshina S.V. Thrombosis and thromboembolism in the obstetric-gynecological clinic [Trombozy i tromboembolii v akushersko-ginekologicheskoy klinike]. *Moskva: MIA*. 2007: 1064 s (in Russian).
12. Wiegratz I., Lee J.H., Kutschera E. et al. Effect of four oral contraceptives on hemostatic parameters. *Contraception*. 2004; 70 (2): 97-106.
13. Jick H., Jick S.S., Gurewich V. et al. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet*. 1995; 346: 1589-93.
14. Gourdy P., Bachelot A., Catteau-Jonard S. et al. Hormonal contraception in women at risk of vascular and metabolic disorders: Guidelines of the French Society of Endocrinology. *Ann Endocrinol*. 2012; 73: 469-87.
15. Rott H., Krümpel A., Kappert G. et al. Contraception and thrombophilia. *Hamostaseologie*. 2009; 29 (2): 193-6.

Сведения об авторе:

Хамани Надин Моктаровна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. Тел.: +7(495)7885840. E-mail: nadinka@list.ru.

About the author:

Khamani Nadin Mokhtarovna – Postgraduate student, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical and Preventive Medicine, I.M. Sechenov FMSM HM of RF. Tel.: +7(495)7885840. E-mail: nadinka@list.ru.

© Дуденхаузен Й.В., 2018

DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.1.105-107

«Император» немецких гинекологов и акушеров

Дуденхаузен Й.В.

Университетская клиника Корнеллского университета
США, 10065, Нью-Йорк, Йорк Авеню, 1300



Резюме

В статье освещены основные этапы жизни и деятельности выдающегося специалиста в области женских болезней – немецкого акушера-гинеколога, хирурга, ученого Вальтера Штёкеля.

Ключевые слова

Вальтер Штёкель, немецкий акушер-гинеколог, оперативная гинекология и урология.

Статья поступила: 01.03.2018 г.; принята к печати: 30.03.2018 г.

Для цитирования

Дуденхаузен Й.В. «Император» немецких гинекологов и акушеров. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018; 12 (1): 105-107. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.1.105-107.

The «Emperor» of German gynecologists and obstetricians

Dudenhausen J.W.

Clinical Weill Cornell medicine

1300, York Avenue, New York, 10065, USA

Summary

The article highlights the main stages of life and work of the outstanding specialist in female diseases – German obstetrician, gynecologist, surgeon, scientist Walter Stoeckel.

Key words

Walter Stoeckel, German obstetrician and gynecologist, operative gynecology and urology.

Received: 01.03.2018; accepted: 30.03.2018.

For citation

Dudenhausen J.W. The «Emperor» of German gynecologists and obstetricians. *Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]*. 2018; 12 (1): 105-107 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.1.105-107.

«Наука с политикой не имеет ничего общего и должна держаться от нее подальше».
Вальтер Штёкель (1871-1961)

Вальтер Штёкель родился в 1871 году в городе Штобинген под Инстербургом. В 1890 году он окончил университет, затем изучал медицину в Лейпциге, Мюнхене и Йене.

При выборе Штёкелем специализации «гинекология», вероятно, сыграл важную роль тот факт, что его мать умерла через 2 недели после родов. Об этом он пишет в своих мемуарах: «Конечно, выбор мною именно этой профессии не был совпадением. Но не чувство вины направляло подсознательно мои шаги. Скорее, когда я стал достаточно взрослым, меня вело желание поспособствовать тому, чтобы женщины, как моя мать, в момент их важнейшего события не испытывали тяжелых страданий».

В 1898 году он стал ассистентом в университетской клинике Бонна, а позднее и главным врачом. После женитьбы на дочери руководителя клиники Генриха Фрича он переехал в Эрланген, под крыло ученого Иоганна Файта. Здесь он начал работу над своими самыми значительными трудами по цистоскопии в сфере гинекологии. Осенью 1904 года Вальтер Штёкель стал главным врачом клиники, возглавляемой Эрихом Бумом, во 2-ой университетской клинике Шарите в Берлине. В 1907 году он был приглашен на должность ординарного профессора в Грайфсвальде, но он отказался, потому что в то же время получил приглашение в университет Тюбингена. Вскоре после этого последовало третье приглашение в Марбургский университет, которое Вальтер Штёкель принял.

Важную роль в этих приглашениях сыграл директор министерства культуры Пруссии Фридрих Альтхофф. Его считали основателем «новой» Шарите начала XX века. Альтхофф выступил перед прусским королем и немецким императором за приглашение Вальтера Штёкеля в качестве последователя Августа Мартина в университет Грайфсвальд, а позднее и за приглашение в Марбург.

В 1926 году Вальтер Штёкель возвратился в должности ординарного профессора в Берлин, в этот раз в 1-ю университетскую гинекологическую клинику на Артиллери-штрассе (теперь Тухолски-штрассе). Здесь он стал преемником Эриха Бума. В возрасте 54 лет наступил пик его карьеры. «Я стал “императором”», — напишет он в своих трудах (1966). С 1926 по 1951 годы Вальтер Штёкель руководил клиникой. В возрасте 80 лет он сложил с себя свои обязанности, но до своей смерти — 12 февраля 1961 года — он жил в обустроенной для него квартире в Берлине. На свое 80-летие он получил поздравления от правительства тогдашней ГДР и Федеративной Республики Германия — от Вильгельма Пика и Конрада Аденауэра.

Вальтер Штёкель был логически мыслящим человеком, который отклонял уступки любого рода. По убеждению его близких сотрудников, таких как Гель-

мут Краатц и Феликс фон Микулич-Радецкий, «благо больного» находилось в центре его интересов. Микулич-Радецкий описывает его организаторский талант как одно из ярчайших качеств Штёкеля.

Вальтер Штёкель был одаренным хирургом. Из операций, которые по сегодняшний день связываются с его именем, прежде всего стоит упомянуть операцию Шауты-Штёкеля. По словам Хуго Зельгейма, развитие операций по удалению вагинальных опухолей благодаря Штёкелю было таким значительным, что метод Шауты и Штёкеля в XX веке широко распространился в Европе. Инструкции Шауты для данной операции стали действительно стандартным методом только благодаря дополнениям Штёкеля.

Учебники Штёкеля по акушерству и гинекологии, цистоскопии, а также справочник по гинекологии Файта и Штёкеля утвердили его славу как учителя и ученого, они стали стандартными трудами его времени в данной дисциплине. Большая часть из его 300 работ была опубликована в замечательных в то время журналах по акушерству и гинекологии, по урологической гинекологии и хирургии и в центральной газете по гинекологии. Кроме того, Штёкель был пионером учебных фильмов. Одной из первых статей в его «Учебнике в фильмах» была документация нормальных родов. Премьера состоялась в 1926 году в Доме Лангенбек-Вирхов недалеко от Шарите. Также был создан учебный фильм и об операциях Шауты-Штёкеля.

Вальтер Штёкель в 1929 году, с 1933 по 1935 и с 1947 по 1953 годы был председателем Берлинского общества акушеров и гинекологов. Здесь 10 февраля 1905 года он сделал свой первый доклад в качестве главного врача, а 14 марта 1958 года на свой 87 день рождения он выступил со своим последним докладом в Берлинском гинекологическом обществе. Благодаря Вальтеру Штёкелю общество гинекологов и акушеров Берлина по окончании Второй мировой войны образовалось снова под названием «Научное общество акушерства и гинекологии при Берлинском университете». Впервые в послевоенные годы (до строительства Берлинской стены в 1961 году) был предотвращен раскол общества на Востоке и Западе, собрания проходили в лекционных залах 1-й университетской клиники на Артиллери-штрассе или в университетской гинекологической клинике Свободного Берлинского университета на Пуль-штрассе в районе Шарлоттенбург.

Вальтер Штёкель стал 23 президентом Немецкого общества гинекологии. В качестве президента он возглавил 23 заседание этого общества, состоявшееся в октябре 1933 года в Берлине. О вступительной речи на этом конгрессе шло много споров. Даже если Штёкель в повседневной жизни клиники оказывал коллегиальное уважение своим коллегам как, например, своему сотруднику Роберту Мойеру, то национал-социалистские унифицирующие акции союзов и научных обществ он воспринимал пассивно. Штёкель

никогда не был членом НСДАП, только меценатом крупного парламентского объединения. Штёкель с остальными врачами являлся интеллектуальной и духовной элитой Германии, которая позволяла вводить себя в заблуждение национал-социалистами и молчанием выражала как минимум пассивную поддержку.

Штёкель принял шесть родов Марты Геббельс в своей клинике. Примечательно, что эти дети родились в доме Симона и Иды, учрежденном еврейской женой банкира и названном ее именем. Видимо, Штёкель использовал связи с парой Геббельс, чтобы выиграть в противостоянии с имперским правительством. Так, например, благодаря его интервенции против государственного совета и будущего имперского управляющего здравоохранением доктора Леонардо Конти и его матери, руководительницы имперского союза акушеров Нанны Конти, была прекращена односторонняя пропаганда домашних родов в Германии национал-социалистами.

Государственный советник доктор Леонардо Конти в рамках заседания рабочего сообщества матери и ребенка с 21 по 22 мая 1937 года в Вильдбаде высказался по поводу доклада «Родовспоможение и акушерство в Германии». В этом реферате Конти попробовал взвесить преимущества и недостатки домашних родов и родов в больнице. Его выводы были однозначно за домашние роды. Он установил: «Семейные связи идеально сохраняются. Переход к возобновлению домашней деятельности проходит более плавно. Опасность инфекций дома существенно ниже, чем в любой больнице. Родящая мать находится в семье, в своей естественной среде и намного реже соприкасается с больными опосредованно и непосредственно, чем при родах в больнице. Кормление дома, как правило, проходит лучше. Общие расходы ниже, чем при родах в больнице»

Доктор Конти опубликовал в 1940 году после интервенции Штёкеля «24 тезиса для регламента акушерства» (Социальная служба здравоохранения.

1940; 6: 707) со сбалансированной оценкой родов в клинике. Даже если автором был указан доктор Конти, то, вероятно, автором формулировок являлся Штёкель. В «Тезисах для регламента акушерства» предпринимается попытка поддержать домашние роды под руководством акушерки при так называемых нормальных родах. С другой стороны, констатируется, что акушерские учреждения являются носителями прогресса в акушерстве, и что в первую очередь благодаря им имеется такой уровень акушерства в Германии. Также утверждается, что следует повсеместно поощрять профилактические медицинские женские консультации с участием акушерки. И, наконец, устанавливается, что беременная должна сама выбирать место родов, и что ее решение об этом не должно быть принудительным.

В последние дни войны Штёкель жил и оперировал на Артиллерии-штрассе в операционном бункере, построенном уже в начале 40-х годов. По окончании Второй мировой войны под руководством Штёкеля началось восстановление разрушенной университетской клиники на Артиллерии-штрассе. Кроме того, после войны Штёкель играл также важную роль в жизни медицинского факультета Берлинского университета имени Гумбольдта ввиду своего возраста и опыта.

В 1960 году Союз врачей Германии вручил профессору Штёкелю медаль Парацельса. Он был не только руководителем университетской гинекологической клиники Шарите на протяжении почти трех десятилетий, но и знаковой, решающей личностью в немецкой гинекологии и акушерстве первой половины XX столетия. Для поколений студентов и врачей он стал незабываемым учителем благодаря своей убедительной натуре ученого и врача, а также благодаря своему выдающемуся изобразительному таланту слова и пера. Его совершенное искусство оперировать подарило многим тысячам больных женщин помощь и выздоровление.

Литература / References:

1. David M. Walter Stoeckel 1871 bis 1961. In: David M., Ebert A.D. Berühmte Frauenärzte in Berlin. *Mabuse, Frankfurt*. 2007.
2. David M., Ebert A.D. Ich war Kaiser geworden. Walter Stoeckel (1871-1961) zum 40.sten Todestag. *Zentralbl Gynäcol*. 2002; 124: 338-41.
3. Stoeckel W. Erinnerungen eines Frauenarztes. *Kindler, München*. 1966.
4. Schagen U. Walter Stoeckel 1871-1961 als unpolitischer Lehrer – Kaiser der deutschen Gynäkologen? In: David M., Ebert A.D. Geschichte der Berliner Frauenkliniken. *Berlin*. 2010: 73-88.
5. David M., Ebert A.D. Geschichte der Berliner Universitätsfrauenkliniken. *De Gruyter, Berlin-New York*. 2010.
6. Brüstlein M. Der Bau der Ida-Simon-Stiftung bei der Universitätsfrauenklinik in Berlin. *Центральная газета строительной администрации, министерство по общественным работам*. 1911; 55: 344-6; 1911; 57: 354-8.

Сведения об авторе:

Дуденхаузен Й.В. – профессор университетской клиники Корнеллского университета. Адрес: 1300 Йорк Авеню, Нью-Йорк 10065, США. E-mail: dudenhausen@charite.de.

About the author:

Dudenhausen J.W. – clinical Professor of Obstetrics and Gynecology, Weill Cornell medicine. Address: 1300 York Avenue, New York 10065, USA. E-mail: dudenhausen@charite.de.

II Международная конференция «Гемостаз, тромбоз и репродукция: междисциплинарный подход» – ключевые сессии и решения

26-28 марта 2018 года в Санкт-Петербурге во второй раз прошла конференция «Гемостаз, тромбоз и репродукция: междисциплинарный подход», которая в этом году приобрела международный статус. Конференция была приурочена к предстоящему 250-летию одного из старейших родовспомогательных учреждений России – СПб ГБУЗ «Родильный дом № 6 им. проф. В.Ф. Снегирева» и 120-летию кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Организаторами конференции являлись: Российская академия наук, Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга, ФГБОУ ВО «ПСПб ГМУ им. И.П. Павлова» МЗ РФ, СПб ГБУЗ «РД № 6 им. проф. В.Ф. Снегирева», РОО «Врачи Санкт-Петербурга», Профессиональная Региональная Общественная Организация Медицинских Работников Санкт-Петербурга, Национальная Ассоциация по тромбозу и гемостазу. Журнал «Акушерство, гинекология и репродукция» выступил в качестве информационного партнера конференции.

Председателем конференции была вице-губернатор Санкт-Петербурга А.В. Митянина, сопредседателями – ректор ФГБОУ ВО «ПСПб ГМУ им. И.П. Павлова» МЗ РФ, академик РАН, д.м.н., проф. С.Ф. Багненко; председатель Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, академик РАН, д.м.н., проф. М.В. Дубина; заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, руководитель лаборатории патологии гемостаза медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет), член-корр. РАН, д.м.н., проф. А.Д. Макацария; заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и неонатологии, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии, руководитель клиники акушерства и гинекологии

ФГБОУ ВО «ПСПб ГМУ им. И.П. Павлова» МЗ РФ, д.м.н., проф. В.Ф. Беженарь; главный врач СПб ГБУЗ «РД № 6 им. проф. В.Ф. Снегирева», профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «ПСПб ГМУ им. И.П. Павлова» МЗ РФ, д.м.н., проф. М.С. Зайнулина; профессор кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет), д.м.н., проф. В.О. Бицадзе.

Зарубежными сопредседателями организационного комитета и участниками пленарных сессий были: профессор гематологии, директор Института гематологии, заведующий кафедрой исследований лейкемии медицинского факультета Брюса Раппапорта Израильского технологического института Техниона Бенд-жамин Бренер (Хайфа, Израиль); профессор медицины, клиники McMaster больницы общего профиля ННС Сэм Шульман (Гамильтон, Канада); профессор медицинского центра Каплан и школы медицины Хадасса-Иврит Исаак Бликштейн (Иерусалим, Израиль); профессор медицинской школы университета в Афинах Арис Антсаклис (Афины, Греция); профессор, заведующий кафедрой и лабораторией гематологиче-



ского центра университетской больницы группы Сагетеау Жан-Кристоф Гри (Монпелье, Франция); доктор наук, гематолог, старший консультант отделения гематологии-гемостаза Больницы Папагеоргиу Эммануил Пападакис (Салоники, Греция).

В рамках конференции прошла международная школа гемостаза, мастер-классы. Участники школы и мастер-классов имели возможность получить баллы непрерывного медицинского образования (НМО). При поддержке Профессиональной Региональной Общественной Организации Медицинских Работников Санкт-Петербурга состоялась сессия «Стратегия и тактика акушерского дела: от классического акушерства к современным технологиям». Основными научными направлениями конференции являлись следующие:

- Критические состояния: тромбозы и кровотечения в акушерстве – мультидисциплинарное взаимодействие.
- Нарушение углеводного обмена и патология гемостаза.
- Спорные вопросы антифосфолипидного синдрома в акушерской практике.
- Ранние преждевременные роды и дисфункция плаценты: от патогенеза к перинатальным исходам.
- Тромбофилия и тромбоз: персонифицированные риски.
- Тромботические осложнения гормональной терапии.
- Нарушение системы гемостаза и акушерские осложнения.
- Мультифакториальные подходы к профилактике ранних репродуктивных потерь.
- Алгоритмы иммунопрофилактики резус-иммунизации.
- Комплексный мониторинг функционального состояния плода при тромбофилии.
- Применение интегральных тестов для ранней диагностики нарушений гемостаза.

В качестве слушателей в конференции приняли участие акушеры-гинекологи, гематологи, специалисты лабораторной диагностики, неонатологи, эндокринологи, анестезиологи-реаниматологи, хирурги, врачи других специальностей, имеющие интересы в сфере тромбоза и гемостаза, а также представители среднего медицинского персонала.

По информации оргкомитета, за время работы конференции зарегистрировано 622 участника, из них 89 зарубежных, представляющих Канаду, Грецию, Францию, Израиль, Украину, Молдову, Грузию, Беларусь, Казахстан, Латвию, Киргизию, Азербайджан, и 533 отечественных – из Северо-Западного региона и таких городов Российской

Федерации, как Москва, Санкт-Петербург, Барнаул, Калининград, Томск, Челябинск, Владивосток, Якутск, Чита, Челябинск, Ханты-Мансийск, Ухта, Уфа, Ульяновск, Улан-Удэ, Тюмень, Тула, Томск, Тольятти, Тверь, Сыктывкар, Сургут, Ставрополь, Смоленск, Самара, Ростов-на-Дону, Псков, Петрозаводск, Орел, Новосибирск, Нижний Новгород, Нижневартовск, Назрань, Москва, Минск, Махачкала, Лермонтов, Красноярск, Краснодар, Кострома, Кемерово, Каменск-Уральский, Калуга, Казань, Иваново, Гусь-Хрустальный, Грозный, Истра, Ессентуки, Вырица, Воронеж, Волгоград, Владимир, Владивосток, Видное, Великие Луки, Брянск, Благовещенск, Балаково, из Автономной Республики Крым.

На церемонии открытия конференции выступили проректор по научной работе ФГБОУ ВО «ПСПб ГМУ им. И.П. Павлова» МЗ РФ, академик РАН, профессор Ю.С. Полушин; заведующий кафедрой акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, член-корр. РАН, д.м.н., профессор А.Д. Макацария; сопредседатели конференции – заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «ПСПб ГМУ им. И.П. Павлова» МЗ РФ, д.м.н., профессор В.Ф. Беженарь и д.м.н., профессор М.С. Зайнулина, а также представители Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга и РОО «Врачи Санкт-Петербурга». С приветственной речью от лица вице-губернатора Санкт-Петербурга А.В. Митяниной выступила советник вице-губернатора по медицине А.Н. Тер-Минасова.

Спонсорами конференции были ведущие производители лекарственных средств и диагностического оборудования, в их числе – производитель оригинальных низкомолекулярных гепаринов и антикоагулянтов компания «Берлин-Хеми / А. Менарини». Большой научный и практический интерес вызвала сессия «Нарушение углеводного обмена и патология гемостаза: как выйти из порочного круга?», проходившая



под председательством И. Бликштейна, Е.В. Мозговой, А.В. Тиселько, Т.М. Первуниной. В рамках сессии свой доклад на тему «Клиническое значение показателей системы гемостаза у беременных с сахарным диабетом» представила ведущий научный сотрудник ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии», д.м.н. В.М. Гурьева.

Сообщение В.М. Гурьевой было посвящено клиническим анализам у женщин с сахарным диабетом. «Когда я готовилась к этому докладу, мне захотелось ответить на вопрос: для чего мы с вами смотрим рутинные клинические анализы, когда ведем пациента на лабораторном приеме, на осмотре, в стационаре; что мы из этого выносим? Какое они имеют значение?», – отметила В.М. Гурьева. – «Мы попробовали посмотреть, какие рутинные лабораторные показатели, которые нам доступны, имеют диагностическую ценность для женщин с различным перинатальным исходом и для женщин, у которых течение беременности осложнилось преэклампсией. У нас была группа больных всеми формами сахарного диабета и 30 женщин с неосложненной беременностью в качестве группы сравнения (рис. 1). Были использованы непараметрические методы статистики, потому что, конечно, распределение в группах было неправильное, и только непараметрическую статистику мы могли использовать», – сообщила докладчик об ограничениях данного исследования.

В основу деления на группы по перинатальному исходу авторы исследования положили течение раннего неонатального периода. Оно могло быть без осложнений – дети были выписаны домой; средне-тяжелая группа – осложненное течение раннего неонатального периода, дети были переведены на второй этап выхаживания; и тяжелые дети, которые находились в реанимационном отделении для реанимационного выхаживания. Две трети – дети с неосложненным течением, одна треть (вторая и третья группы) – дети более тяжелые (рис. 2).

Докладчик отметила, что были проанализированы банальные клинические анализы, которые регулярно применяются в рутинной практике: некоторые показатели коагулограммы, которые наиболее доступны и делаются в каждой поликлинике (протромбиновое время, протромбиновый индекс, международное нормализованное отношение – МНО, активированное частичное тромбопластиновое время – АЧТВ, фибриноген), клинический и биохимический анализы крови. «Когда мы это все проанализировали, мы увидели массу интересных вещей, достаточно неожиданных для нас», – сообщила В.М. Гурьева, переходя к изложению результатов исследования.



Оказалось, что из показателей коагулограммы диагностическое значение имеет фибриноген. В то же время никакие протромбиновые показатели не работают: ни протромбиновое время, ни протромбиновый индекс, ни МНО. Докладчик объяснила, что это закономерно, поскольку протромбиновый индекс зависит от условий его оценки в лаборатории, ну а МНО меняется только при каком-либо терминальном состоянии (массивные кровопотери), либо если женщина получает непрямые коагулянты (таких в числе участников исследования не было). Между тем концентрация

фибриногена менее 4,2 г/л встречалась достоверно чаще при неосложненном течении раннего неонатального периода ($p = 0,001$), а концентрация более 5,29 г/л после 31 недели была характерна для групп (2-я и 3-я) с осложненным течением раннего неонатального периода ($p = 0,001$). «Согласитесь, что очень полезно знать уже и в 31 неделю беременности, что с ребенком не все очень хорошо», – призвала слушателей докладчик.

Значение АЧТВ менее 26,9 секунд характерно для беременных с тяжелым течением раннего неонатального периода (3-я группа) ($p = 0,02$). Если АЧТВ снижается ниже 27 секунд, это может расцениваться как тяжелое течение раннего неонатального периода.

«С клиническим анализом крови все еще более интересно», – сообщила В.М. Гурьева. – «Мы всегда считаем, что плохо для беременных? Анемия. Анемию надо обязательно лечить и относиться к этому внимательно. Но тем не менее посмотрите, какие показатели характерны для женщин, родивших ребенка в тяжелом состоянии. Причем женщинам клинический анализ крови выполнялся в динамике на протяжении II и III триместров. Увеличение концентрации гемоглобина является маркером тяжелого течения раннего неонатального периода» (рис. 3).

В.М. Гурьева отметила, что аналогичные данные получили коллеги из Казани. Не так давно, в 2015-2016 гг. они опубликовали две работы, выполненные на когорте женщин без сахарного диабета. У них совершенно четко коррелировали значения гемоглобина: чем выше гемоглобин, тем хуже ситуация с плодом, плацентарная недостаточность, тяжелое течение раннего неонатального периода. «Конечно, это требует дальнейшего исследования, но это вот нас очень заинтересовало», – поделилась впечатлением В.М. Гурьева.

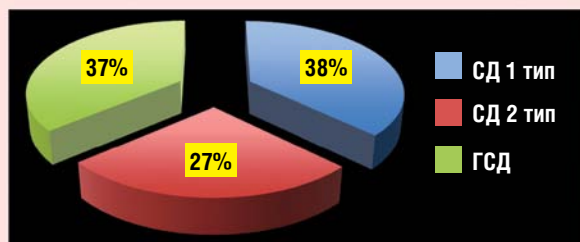
В отношении биохимического анализа крови для женщин с тяжелым течением раннего неонатального периода характерно повышение концентрации мочевины, причем она совершенно нормально укладывается в пределы референсных значений, но тем не менее с хорошей достоверностью такое повышение содержания мочевины коррелирует с тяжестью состояния новорожденного. Это соответствует данным литературы: есть зарубежные публикации, в которых показано, что такой уровень мочевины коррелирует с тяжелым состоянием новорожденного и у женщин без сахарного диабета. Похожая картина в отношении лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и холестерина, т.е. высокий холестерин, даже умеренно повышенный – это уже не очень хорошо для плода (рис. 4).

В отношении результатов тромбоэластики: у женщин со всеми типами сахарного диабета отмечается менее выраженная гиперкоагуляция, чем у здоровых беременных.

Тромбоэластика, по словам В.М. Гурьевой, метод более чувствительный, чем обычная коагулограмма; особенно хорошо он позволяет оценивать эффективность фармакотерапии прямыми антикоагулянтами (достаточно дозы или нет).

Материалы и методы

Основная группа 102 беременные с сахарным диабетом



Группа сравнения 30 беременных без СД, АГ и преэклампсии

Использованы методы непараметрической статистики (критерий Крускала-Уоллеса, многомерный симптомный анализ)

Рисунок 1. Исследование показателей лабораторной диагностики у беременных с сахарным диабетом: материалы и методы.

Figure 1. Study of laboratory diagnostic parameters in pregnant women with diabetes mellitus: materials and methods.

Перинатальный исход

В основу деления на группы было положено течение раннего неонатального периода

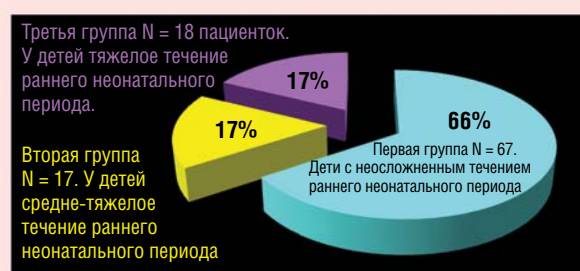


Рисунок 2. Деление на группы по перинатальному исходу.

Figure 2. Division into groups according to perinatal outcome.

Показатели, значимые для перинатального исхода. Клинический анализ крови.

для беременных с тяжелым течением раннего неонатального периода (3-я группа) характерно

Показатель	Значение	Достоверность
Гемоглобин	более 118 г/л	$p=0,008$
Эритроциты	более 4,11 млн/мкл	$p=0,008$
Тромбоциты	более 340 тыс/мкл	$p=0,04$
Лейкоциты	более 11,5 тыс/мкл	$p=0,003$

Другими авторами также установлена подобная взаимосвязь между показателями периферической крови и перинатальным исходом

Т.П. Зефирова, И.Х. Сабилов, Р.С. Замалева, М.Е. Железнова. Физиологическая гемодилюция во втором триместре беременности и ее роль в перинатальных исходах. Практическая медицина. 15. 2016.
Т.П. Зефирова, И.Х. Сабилов, М.Е. Железнова. Влияние нарушений реологических свойств крови матери на внутриутробное развитие плода. URL: https://www.umedp.ru/articles/vliyaniye_narusheniy_reologicheskikh_svoystv_krovi_materi_na_vnutritutrobnoe_razvitiye_ploda.html

Рисунок 3. Клинический анализ крови: показатели, значимые для перинатального исхода.

Figure 3. Clinical blood analysis: parameters that are significant for perinatal outcome.

Показателен уровень креатинина больше 68 мкмоль/л: референсные значения для нашей лаборатории – 98 мкмоль/л, т.е. 68 мкмоль/л можно расценить как норму. Мы смотрим на этот показатель, видим норму и успокаиваемся, не обращаем на него внимания, между тем как концентрация креатинина свыше 78 мкмоль/л – это предвестник будущей преэклампсии. И уровень калия сыворотки больше 4,8 ммоль/л – это тоже в пределах референсных значений, хотя немного ближе к верхней границе. Но повышение тоже, видимо, говорит об определенном снижении скорости клубочковой фильтрации, и, по-видимому, является маркером повреждения эндотелия.

«Собственно, как это все можно объяснить – такие показатели и результаты?», – продолжила В.М. Гурьева.

В настоящее время известно, что преэклампсия и фетоплацентарная недостаточность (ФПН) в своей основе имеют один и тот же механизм. Это так называемая тромботическая ангиопатия – обратимое поражение эндотелия на уровне микроциркуляторного русла, которое развивается как бы исподволь и, собственно, бессимптомно, со временем приводя к развитию полиорганной недостаточности. И вот когда полиорганная недостаточность уже развилась, мы начинаем видеть клиническую симптоматику в виде протеинурии, повышении артериального давления, отставания ребенка в размерах, т.е. такие клинические маркеры акушерских осложнений.

Вы прекрасно знаете, что эффективной терапии этих тяжелых форм осложнений нет (рис. 5). Нужно ставить вопрос о прерывании беременности. Тяжелые формы преэклампсии и ФПН также резистентны к терапии и требуют срочного прерывания беременности.

Наши прогностические возможности преэклампсии очень ограничены: многие методы довольно эффективны, но они либо дороги, либо малодоступны, и хочется иметь маркер из тех анализов, которые мы с вами регулярно получаем, регулярно делаем и рутинно смотрим. Мы считаем, что те показатели, о которых я сегодня сказала, являются ранними маркерами присоединения или прогрессирования тромботической микроангиопатии. И если мы эти признаки увидели, то мы можем заподозрить на доклинической стадии либо преэклампсию, либо фетоплацентарную недостаточность и начать необходимую коррекцию.

В чем состоит коррекция? Коррекция состоит в защите эндотелия от прогрессирования тромботической микроангиопатии, что позволит нам избежать полиорганной недостаточности у матери и тяжелых ситуаций с плодом – критического состояния и его антенатальной гибели. В этой ситуации представляется логичным назначение антиагрегантов, поскольку это препараты, которые эффективно осуществляют защиту эндотелия. Выбор антиагрегантов у нас невелик. «Из того, что мы используем в практике, целесообразно отдать предпочтение препарату, который реально снижает агрегацию тромбоцитов, увеличивает выработку проангиогенных факторов и простаглицли-

Показатели, значимые для перинатального исхода. Биохимический анализ крови.

для беременных с тяжелым течением раннего
неонатального периода (3-я группа) характерно

Показатель	Значение	Достоверность
Мочевина	более 4,8 ммоль/л	p=0,02
Мочевая кислота	более 200 мкмоль/л	p=0,008
ЛДГ	более 163 Ед/л	p=0,04
Холестерин	более 4,7 ммоль/л	p=0,006

Рисунок 4. Биохимический анализ крови: показатели, значимые для перинатального исхода.

Figure 4. Biochemical blood test: parameters that are significant for perinatal outcome.

Фетоплацентарная недостаточность и преэклампсия

Одним из ведущих патогенетических механизмов этих акушерских осложнений является тромботическая микроангиопатия



- Тромботическая микроангиопатия – генерализованное поражение сосудов микроциркуляторного русла жизненно важных органов
- Исходом тромботической микроангиопатии является полиорганная недостаточность

Эффективной терапии преэклампсии и ФПН не существует, тяжелые формы требуют прерывания беременности, в том числе и при таких сроках гестации, когда шансы новорожденного на выживание минимальны.

Рисунок 5. Фетоплацентарная недостаточность и преэклампсия.

Figure 5. Fetoplacental insufficiency and preeclampsia.

нов, а также не оказывает негативного влияния на плод», – отметила В.М. Гурьева. – «Этот препарат вы хорошо знаете – это дипиридамо (Курантил)». В.М. Гурьева порекомендовала использовать Курантил у женщин с риском прогрессирования тромботической микроангиопатии не курсовыми приемами, а в постоянном режиме (рис. 6).

В завершение выступления В.М. Гурьева показала на одном слайде в качестве резюме все рутинные лабораторные анализы у беременных с сахарным диабетом, которые можно использовать для прогноза неблагоприятных перинатальных исходов и преэклампсии (рис. 7).

Участники Конференции с большим интересом отнеслись к информации, изложенной В.М. Гурьевой в рамках выступления.

Выбор антиагреганта



- Контролируемое влияние на агрегацию тромбоцитов
- Увеличение выработки ангиогенных факторов
- Увеличение выработки простаглицина
- Отсутствие негативного влияния на плод

Прием в постоянном режиме

Рисунок 6. Курантил соответствует всем четырем требованиям к идеальному антиагреганту.

Figure 6. Curantil satisfies all four requirements for an ideal antiaggregant.

Прогноз плохого перинатального исхода:

фибриноген > 5,29, АЧТВ < 26,9, гемоглобин > 118, эритроциты > 4,11, тромбоциты > 340, лейкоциты > 11,5, мочевина > 4,8, мочевиная кислота > 200, ЛДГ > 163, холестерин > 4,7

Прогноз преэклампсии:

креатинин > 78, калий > 4,8



Данные рутинных лабораторных анализов у беременных с сахарным диабетом можно использовать для прогноза плохих перинатальных исходов и преэклампсии.

Рисунок 7. Рутинные лабораторные анализы у беременных с сахарным диабетом, которые можно использовать для прогноза неблагоприятных перинатальных исходов и преэклампсии.

Figure 7. Routine laboratory tests in pregnant women with diabetes mellitus that can be used to predict adverse perinatal outcomes and preeclampsia.

По итогам выступлений участниками конференции был принят ряд решений:

1. Отметить значительные достижения в отрасли, такие как:

– снижение материнской, перинатальной и младенческой смертности (учитывая возрастающую с каждым годом роль нарушений в системе гемостаза в структуре материнской смертности);

– нарастающую эффективность маршрутизации (в ряде регионов страны более 90% преждевременных родов на сроке гестации менее 28 недель происходит в родовспомогательных учреждениях III уровня).

2. Рекомендовать четко выполнять скрининг по своевременной диагностике гестационного сахарного диабета; на первом этапе при сроке 12-14 недель

определять уровень глюкозы в венозной плазме; на втором этапе – выполнять глюкозотолерантный тест в 24-26 недель беременности.

3. Рекомендовать перейти на новый международный протокол УЗИ (Dolphi, 2016) выявления критериев раннего и позднего синдрома задержки роста плода.

4. Рекомендовать внедрение в практику интегральных тестов для ранней диагностики нарушений гемостаза.

5. Рекомендовать в группе беременных высокого риска с этапа прегравидарной подготовки с целью обеспечения полноценной инвазии трофобласта предусмотреть использование оригинального микронизированного прогестерона (вагинально и перорально).

6. Рекомендовать выделять в диспансерную группу высокого риска невынашивания беременности женщин с преждевременными родами в анамнезе и/или укорочением шейки матки (при трансвагинальной цервикометрии) для своевременного назначения оригинального микронизированного прогестерона в дозе 200 мкг/сутки вагинально с момента выявления до 34 недель включительно.

7. Рекомендовать своевременно выявлять группы беременных высокого риска по развитию тромботических и/или гестационных осложнений для ранней предикции и превенции осложнений со стороны матери и/или плода.

8. Рекомендовать учитывать в практической деятельности наличие тромботической микроангиопатии (атипичный гемолитико-уремический синдром, катастрофический антифосфолипидный синдром) как возможного имитатора преэклампсии, проводить своевременную диагностику и таргетную терапию.

9. Рекомендовать у пациенток с антифосфолипидным синдромом в циклах ЭКО проводить умеренную контролируемую стимуляцию овуляции с отсроченным проведением селективного переноса одного эмбриона в естественном цикле или с добавлением натуральных эстрогенов.

10. Рекомендовать проведение мониторинга системы гемостаза с учетом динамики гемостатических и фибринолитических реакций в разные сроки беременности.

11. Оптимизировать меры по профилактике массивной акушерской кровопотери за счет комплексной работы акушеров-гинекологов и анестезиологов-реаниматологов, использовать современные методы хирургического гемостаза и новых рекомбинантных прокоагулянтных факторов.

12. Рекомендовать ранний скрининг на преэклампсию (в I триместре беременности) согласно международным критериям.

13. При предполагаемом вращении плаценты широко применять органосберегающие методики.

14. Оценивать состояние рубца на матке на прегравидарном этапе, при выявлении несостоятельности – предлагать хирургическую коррекцию.

Гемостазиологические аспекты материнской смертности: от патогенеза к персонифицированной терапии и профилактике

Центральным событием первого дня работы II Международной конференции «Гемостаз, тромбоз и репродукция: междисциплинарный подход», прошедшей в Санкт-Петербурге 26-28 марта 2018 г., явилось пленарное заседание «Гемостазиологические аспекты материнской смертности: от патогенеза к персонифицированной терапии и профилактике». Членами президиума были О.С. Филиппов, А.Д. Макацария, Ю.С. Полушин и В.Ф. Беженарь.

Открыл заседание заместитель директора Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава России, д.м.н., проф. О.С. Филиппов, который предоставил слушателям исчерпывающую информацию о статистике материнской и перинатальной смертности в Российской Федерации, проблемах и путях решения задач по ее снижению.

Далее слово было предоставлено зав. кафедрой акушерства и гинекологии МПФ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, член-корр. РАН, д.м.н., проф. А.Д. Макацария, представившему доклад «Нарушения гемостаза и материнская смертность».

Развивая начатую проф. О.С. Филипповым тему, А.Д. Макацария перевел проблему материнской смертности в эмоциональную плоскость: «На том этапе жизни, когда ты проводишь анализ своей многолетней деятельности и добавляешь к этому свои знания в науке и медицине, появляется необходимость высказать свою точку зрения по поводу, в частности, материнской смертности. Я не буду вам приводить цифры, я не буду говорить о том, что такое материнская смертность, поскольку в зале присутствуют акушеры-гинекологи, я не буду говорить о разнице между материнской смертностью в высокоразвитых и слаборазвитых странах, не буду говорить об особенностях структуры материнской смертности в разных странах. Я буду говорить о моем взгляде на патогенез тех заболеваний, которые сегодня определяют материнскую смертность во всех странах мира», – указал А.Д. Макацария.

Среди причин материнской смертности, связанных с нарушениями в системе свертывания крови, докладчик выделил венозный и артериальный тромбоэмболизм; причем даже в самых высокоразвитых странах

данная патология занимает лидирующее место в структуре материнской смертности. Другими причинами являются тяжелая форма преэклампсии, HELLP-синдром, массивные кровотечения, которые остаются главной причиной смерти в слаборазвитых странах и существенной причиной в высокоразвитых странах и в нашей стране, и септический шок (рис. 1). Почему не септический аборт или септические осложнения, а именно септический шок? А.Д. Макацария подчеркнул, что с его точки зрения, если пациентка умирает от сепсиса или септического аборта, правильнее говорить, что она умирает от септического шока. Данные состояния недостаточно оценены в клинике.





Рисунок 1. Причины материнской смертности, связанные с нарушениями в системе свертывания крови.

Figure 1. Causes of maternal mortality associated with blood coagulation disorders.



«Возможно, это связано с тем, что широкая масса врачей не знает, что такое септический шок», – заключил А.Д. Макацария. – «В клинике вдруг докладывается, что у пациентки упала температура с 37° до 35° С, и ни один врач в клинике не знал, что это один из симптомов септического шока! К сожалению, больная погибла в дальнейшем, поскольку развилась классическая картина септического шока...». Данным примером докладчик проиллюстрировал важность своевременного распознавания симптомов жизнеугрожающих состояний.

Далее А.Д. Макацария остановился на патогенезе этих состояний. При преэклампсии, септическом шоке, HELLP-синдроме больные умирают, как правило, от нарушения микроциркуляции жизненно важных органов и полиорганной недостаточности. Но что лежит в основе этого феномена? С нашей точки зрения, либо тромботическая ангиопатия, либо приобретенный дефицит ADAMTS-13 с катастрофической формой антифосфолипидного синдрома. Докладчик подчеркнул, что, возможно, эти патологические состояния связаны, поскольку по самым последним данным антифосфолипидные антитела могут рассматриваться как ингибиторы ADAMTS-13.

А.Д. Макацария подробнее остановился на синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром). Среди системных синдромов ДВС-синдром был открыт ранее всего, но не следует забывать, что он может параллельно существовать и с тромботической микроангиопатией и с катастрофическим антифосфолипидным синдромом. К сожалению, в клинике часто упускают эти моменты, отметил докладчик. У каждого человека случается ДВС-синдром один раз в жизни, когда он умирает, но плохо, если ДВС-синдром имеет место несколько раз

в жизни человека. Стали известны генетические формы тромбофилии, особенно мультигенные формы тромбофилии, в сочетании с гипергомоцистеинемией, антифосфолипидным синдромом или тромботической ангиопатией – эти системные синдромы существенно осложняют течение беременности.

По мнению А.Д. Макацария, большим достижением медицины явилось открытие разнообразных форм тромбофилии. Под тромбофилией следует понимать не только ее генетически обусловленные, но и приобретенные формы – циркуляция фосфолипидных антител, гипергомоцистеинемия. Кто мог раньше предполагать, что преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты – одно из проявление тромбоза? Мы раньше рассматривали это как геморрагическое осложнение, а в основе, оказывается, лежит тромбоз. «Никто не предполагал, что, оказывается, в структуре этой патологии различным формам тромбофилии принадлежит очень важная роль», – сообщил А.Д. Макацария.

«Кто мог предполагать 20 лет тому назад, что основной причиной невынашивания беременности будет нарушение свертывания крови?» – задал вопрос докладчик. – «Участник данной конференции, выдающийся проф. Жан Кристоф Гри на большой выборке показал очень высокую эффективность применения низкомолекулярного гепарина у женщин с отслойкой плаценты в анамнезе», – отметил А.Д. Макацария. Ни в одном случае рецидива этого состояния не было. Сегодня этот подход внедрен в нашей стране, и тот, кто применяет такие низкомолекулярные гепарины (НМГ), как Клексан в течение всей беременности, добивается хорошего результата. Более того, если вы расскажете грамотному неврологу, что такое отслойка плаценты, он вам скажет, что это инсульт, кардиологу – он вам

скажет, что инфаркт. «К сожалению, акушеры-гинекологи открывают раньше других какие-то новые явления, но подходы к терапии и контролю внедряют в практику намного позже», – констатировал А.Д. Макацария.

«Очень многие ведущие исследователи в мире показали, что в подавляющем большинстве случаев тромбозов и тромбоэмболий присутствует, хотя не всегда реализуется, та или иная форма тромбофилии, и своим присутствием определяет высокий риск развития тромбоза в течение жизни индивидуума», – продолжил А.Д. Макацария. Кто мог предполагать 20 лет назад, что на физическую адаптацию гемостаза во время беременности окажут влияние генетически обусловленная тромбофилия, антифосфолипидный синдром и воспаление, а сколько нам еще не известно? Проф. Rosendaal еще 10 лет назад провел исследование и показал, что 50% тромбозов у женщин приходится на беременность, 25% – на прием оральных контрацептивов, 25% – на другие причины. Это является фактором, который заставляет нас еще больше изучать гемостаз и считаться с этими условиями при беременности (рис. 2). Это понимание диктует необходимость раннего применения антикоагулянтов, среди которых можно выделить эноксапарин натрия – Клексан, поскольку он обладает обширной доказательной базой и наибольшим среди НМГ спектром показаний для широкого круга пациентов.

Открытие антифосфолипидного синдрома стало поворотным этапом, изменившим представления о патогенезе большинства акушерских осложнений и показаний для применения антикоагулянтов и ангиагрегантов, в т.ч. и для профилактики нетромботических осложнений – привычного невынашивания (рис. 3).

Сегодня антикоагулянты являются одним из самых мощных орудий в ведении беременности высокого риска. Выявление генетической тромбофилии не меняет тактику терапии в острый период тромбоза, зато позволяет определить длительность и интенсивность вторичной профилактики тромбоза, наиболее эффективный и безопасный антикоагулянт, стратегию ведения последующей беременности, стратегию профилактики и терапию, связанную с высоким риском тромбоза. Наличие тромбофилии у родителей сегодня ставит вопрос об обследовании новорожденного для прогнозирования и профилактики заболеваний во взрослой жизни. «Сегодня мы с вами вмешиваемся в природу, мы сохраняем беременность женщинам даже с гомозиготными формами тромбофилии, при этом увеличиваем число детей, родившихся с тромбофилией; поэтому неудивительно, что появились перинатальные и неонатальные тромбозы», – указал в заключение своего выступления А.Д. Макацария.



Рисунок 2. Причины тромбозов у женщин.

Figure 2. Causes of thrombosis in women.

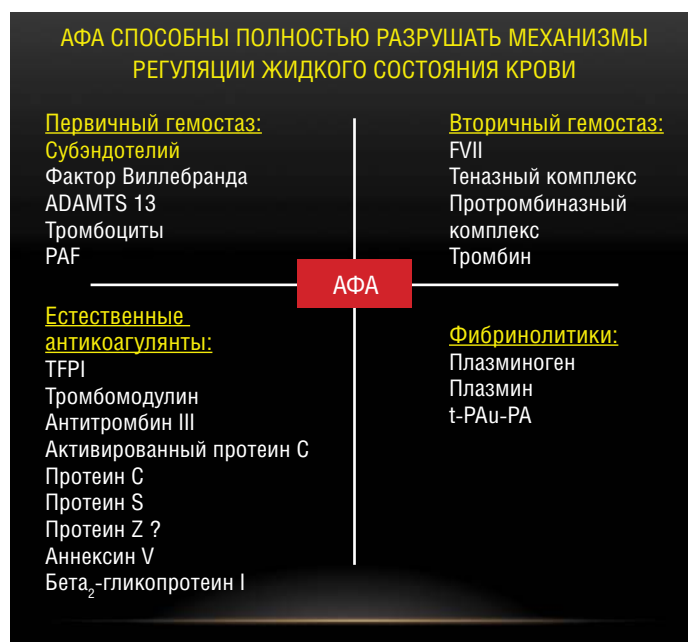


Рисунок 3. Антифосфолипидные антитела: влияние на гемостаз.

Figure 3. Antiphospholipid antibodies: effects on hemostasis.

Далее выступил проф. А. Антсаклис (Греция), который в начале своего выступления поблагодарил А.Д. Макацария за приглашение участвовать в конференции по гемостазу в Санкт-Петербурге. Тема доклада проф. А. Антсаклиса была сформулирована в виде вопроса: должны ли мы делать скрининг на предмет преэклампсии?

В начале выступления проф. А. Антсаклис представил слушателям актуальные данные по определению, эпидемиологии, фармакоэкономических аспектах (бремя болезни), исходах преэклампсии. Слушатели с большим интересом восприняли данные эпидемиологических исследований, согласно которым преэклампсия является причиной примерно 18% случаев мате-

ринской смертности и до 40% – младенческой смертности. До 100000 материнских смертей по всему миру обусловлены преэклампсией, заявил докладчик. Также он привел несколько интересных фактов: преэклампсия – это заболевание, присущее только человеку; это наиболее часто встречающееся заболевание (осложнение 5-15% беременностей или 8,5 млн. женщин в год); это наиболее часто встречающееся заболевание в период беременности; чаще развивается у первобеременных, при повторных беременностях – у женщин старшего возраста; чаще развивается в зимний период; чаще встречается у представительниц негроидной расы.

Хроническая гипертензия, аутоиммунные заболевания, диабет, ожирение – все эти факторы увеличивают возможность развития преэклампсии. Имевшая место преэклампсия увеличивает риск развития в последующем гипертензии, раковых заболеваний, ишемической болезни сердца и, в конечном счете, смерти. Американская ассоциация сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта утверждает, что преэклампсия в 2 раза увеличивает риск развития инсульта в последующем.

«Преэклампсию нельзя предотвратить, но ранняя диагностика и грамотная медицинская помощь помо-



гут предотвратить осложнения, поэтому скрининг в I триместре беременности будет большим преимуществом», – отметил А. Антсаклис (рис. 4).

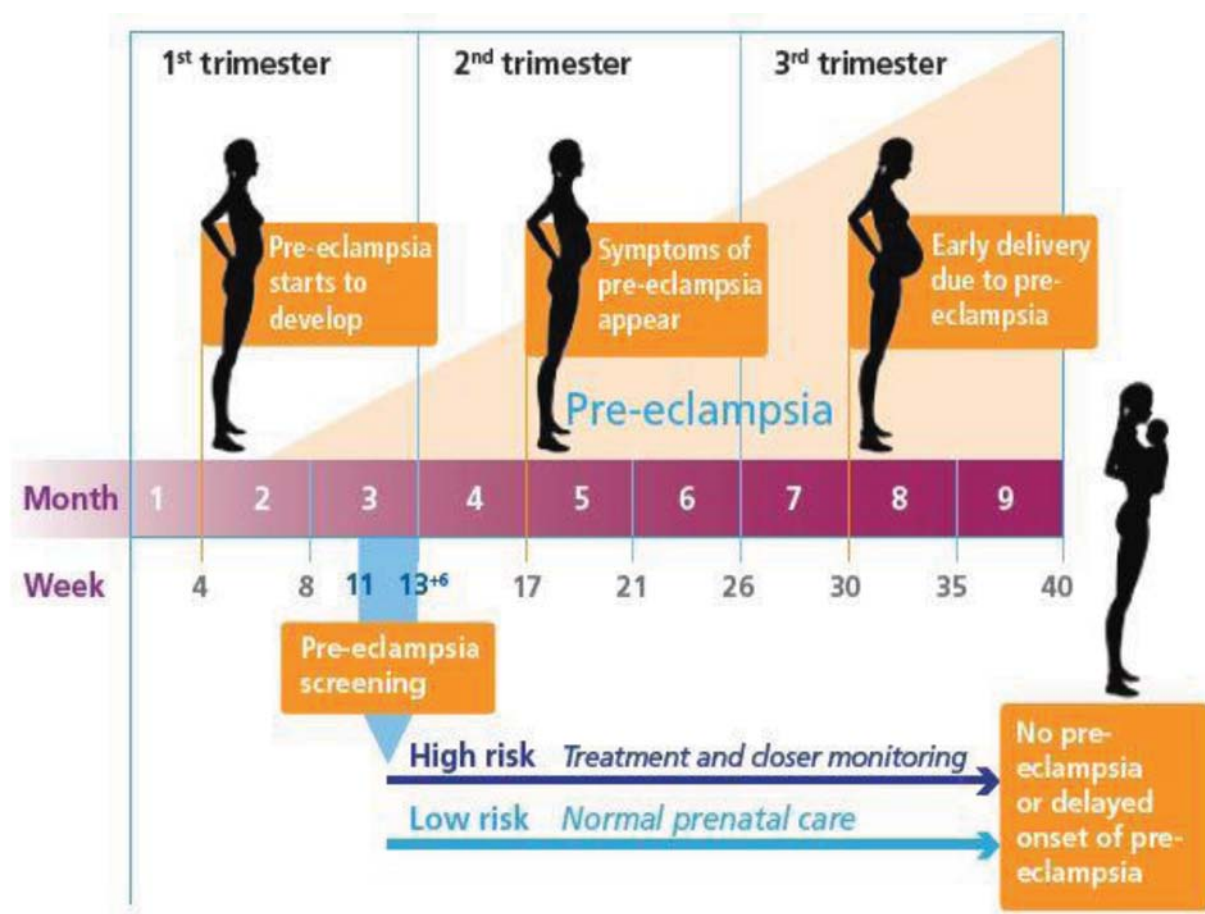


Рисунок 4. Важность раннего скрининга преэклампсии.

Figure 4. The importance of early screening for preeclampsia.



Далее докладчик привел основные требования к скринингу: скрининг должен быть простым, быстрым, недорогим, не должен быть дискомфортным для пациента. Преэклампсия начинает развиваться в I триместре беременности, во II триместре ее симптомы, как правило, начинают проявляться после 24 недели; и если следствием преэклампсии явились преждевременные роды до 34 недели, то такую преэклампсию расценивают как тяжелую.

«Женщинам высокой группы риска особенно важен ранний скрининг», – отметил докладчик. – «Нам нужен материнский анамнез, биофизические маркеры и биохимические маркеры. Если вся эта информация у нас будет, то будет возможность с высокой степенью вероятности определить риск развития преэклампсии (рис. 5). Если мы будем использовать только материнский анамнез, этого будет недостаточно, но это поможет нам собрать информацию. Что касается биофизических параметров – они просты: измерение артериального давления, УЗИ маточной артерии, осмотр в кресле. Что касается биохимических маркеров – важно использовать определение сывороточного плазмопротеина А, фактора роста плаценты. Увеличивая количество используемых маркеров, мы повышаем степень точности обнаружения преэклампсии (рис. 6, 7). Другими словами, использование мультимаркеров всегда более эффективно, увеличение количества факторов – это всегда улучшение результата», – отметил А. Антсаклис.

Еще одним значимым выступлением было выступление С. Шульмана (Канада). Оно было посвящено роли расстройств гемостаза в материнской и перинатальной смертности.

Нарушения кровообращения, связанные с кровоизлиянием, являются достаточно редкими во время беременности, но иногда мы можем узнать о них заранее благодаря семейному анамнезу. Наследственные расстройства, связанные с кровотечением, обусловлены афибриногенемией

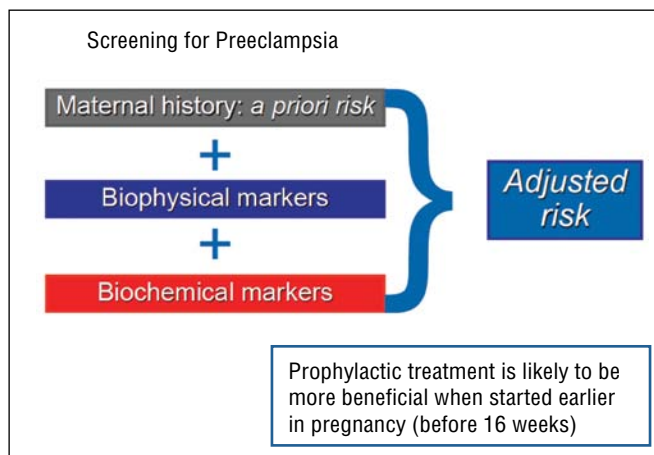


Рисунок 5. Подходы к скринингу преэклампсии.

Figure 5. Approaches to the preeclampsia screening.

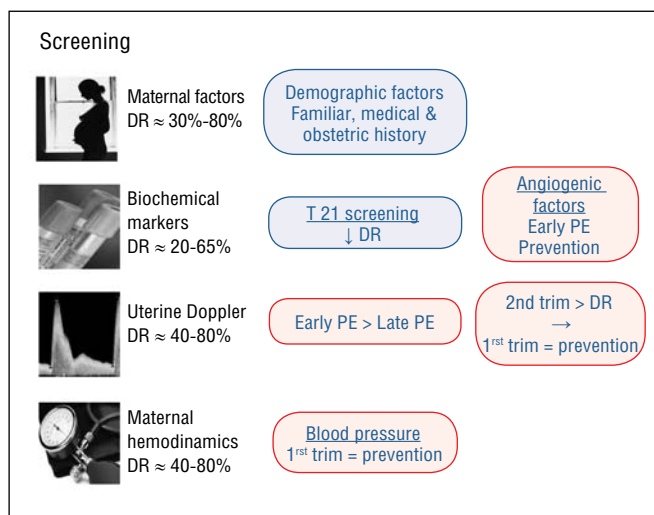


Рисунок 6. Методы скрининга преэклампсии.

Figure 6. Methods of screening for preeclampsia.

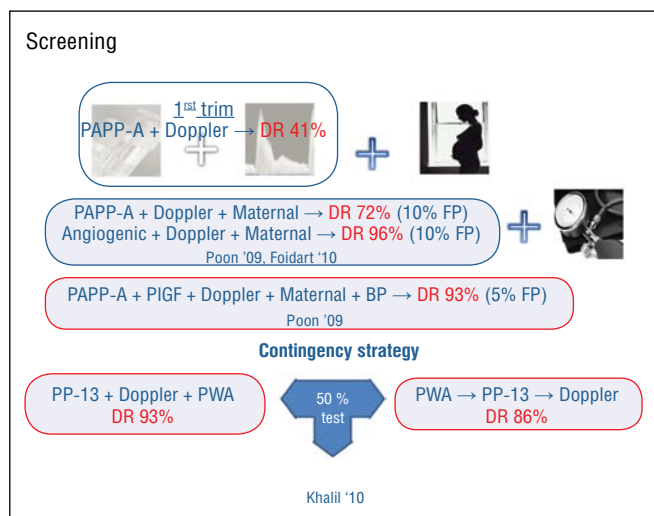


Рисунок 7. Использование комбинации методов повышает точность скрининга преэклампсии.

Figure 7. Using a combination of methods increases the accuracy of preeclampsia screening.



(редкое геморрагическое заболевание, в основе которого лежат разнообразные мутации трех генов, ответственные за синтез различных цепей коагуляционного фактора I), дисфибриногенемией, дефицитом факторов V, VII, X, XI, XIII и их комбинаций. С. Шульман подробно охарактеризовал каждый из перечисленных выше факторов. Также С. Шульман в своем выступлении затронул тему доказательной базы применения НМГ и ацетилсалициловой кислоты при данных состояниях. Он привел данные Кохрейнов-

ского метаанализа 9 рандомизированных или квази-рандомизированных исследований с участием суммарно 1228 женщин, которые использовали ацетилсалициловую кислоту, либо НМГ, либо обходились без терапии. Три исследования были с высокой вероятностью риска ошибок, поскольку выполнялись на ограниченном количестве женщин (**рис. 8**). Одной из находок метаанализа является то, что терапия беременной НМГ оказалась более предпочтительной, чем терапия ацетилсалициловой кислотой,

Cochrane meta-analysis 2014

- 9 randomized or quasi-randomized studies
- 1228 women, received aspirin or LMWH or nothing
- Risk of bias – high in 3 studies

Visser 2011	Tulprala 1997	Martinielli 2012	Kaandorp 2010	Giancotti 2012	Fawzy 2008	Dolitzky 2006	Clark 2010	Badawy 2008	
+	+	+	+	+	+	+	+	+	Random sequence generation (selection bias)
+	+	+	+	+	-	+	+	+	Allocation concealment (selection bias)
+	+	+	+	+	+	+	+	+	Incomplete outcome data (attrition bias)
+	?	+	+	-	-	?	+	-	Selective reporting (reporting bias)
+	?	+	+	?	+	?	+	-	Other bias
+	+	+	+	-	-	+	+	-	Overall risk of bias

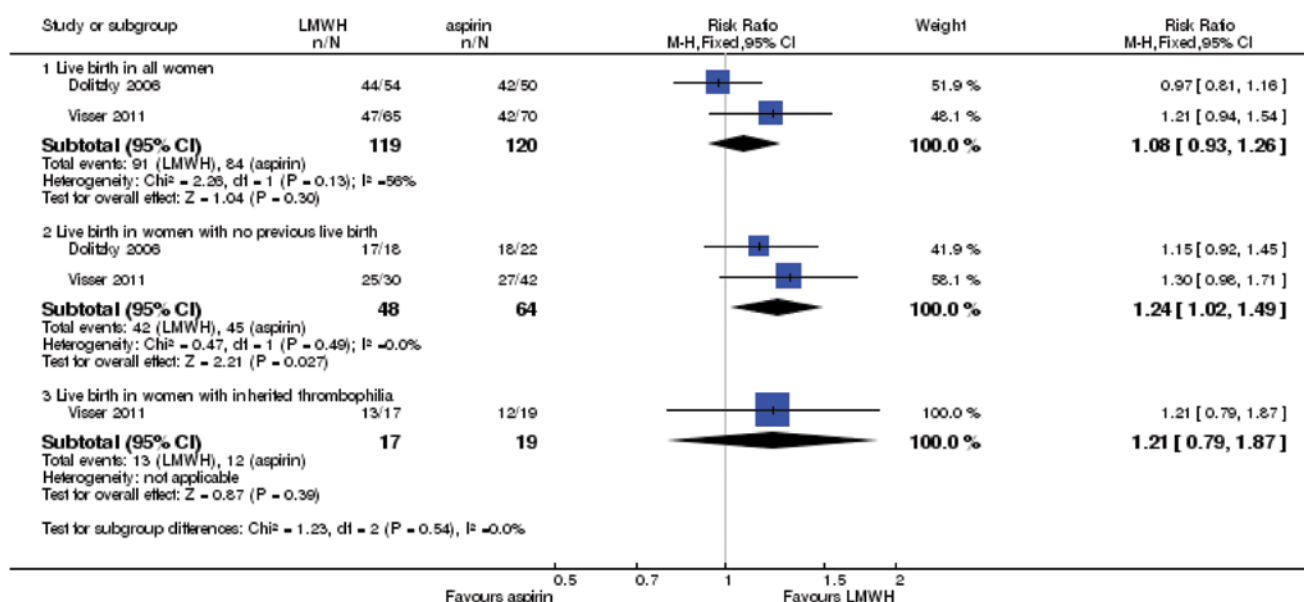
de Jong PG et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 7. Art. No.: CD004734.
DOI: 10.1002/14651858.CD004734.pub4.

Рисунок 8. Данные Кохрейновского обзора эффективности низкомолекулярных гепаринов в сравнении с ацетилсалициловой кислотой у беременных.

Figure 8. Data from the Cochrane Review on the efficacy of low-molecular-weight heparin versus acetylsalicylic acid in pregnant women.

LMWH versus aspirin – live birth

Review: Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia
 Comparison: 2 LMWH versus aspirin
 Outcome: 1 Live birth



de Jong PG et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 7. Art. No.: CD004734. DOI: 10.1002/14651858.CD004734.pub4.

Рисунок 9. Терапия беременной низкомолекулярным гепарином более предпочтительна, чем ацетилсалициловой кислотой, в отношении влияния на количество живорождений.

Figure 9. Therapy with low-molecular-weight heparin in pregnant woman is more preferable than that with acetylsalicylic acid, with respect to the number of live births.

в отношении влияния на количество живорождений (рис. 9).

«Мы видим подгруппу, у которой низкомолекулярный гепарин оказал более хороший результат, чем аспирин, у первородящих женщин», – указал С. Шульман. Также докладчик подчеркнул, что необходимо осуществлять тщательный отбор пациенток с высокой степенью риска, потому что в случае, если мы применяем НМГ в сочетании с ацетилсалициловой кислотой, то возрастает риск кровотечения.

Для уточнения данных необходимо провести более масштабное исследование со смешанной популяцией, полагает докладчик. «Для этого нам потребуется сотрудничать со множеством центров во многих странах, которые используют те же самые подходы в ведении пациенток, для того, чтобы мы могли понять, в какой популяции какое лечение нам необходимо, и это поможет нам создать более хорошие рекомендации,

чем те, что у нас есть сейчас», – подчеркнул С. Шульман в заключение своего выступления.

Слушатели отметили, что данные выступления были одними из наиболее интересных и значимых в рамках конференции «Гемостаз, тромбоз и репродукция: междисциплинарный подход». Они позволили структурировать знания по наследственным и приобретенным расстройствам кровообращения в период беременности, а также определить место Клексана, как одного из наиболее изученных представителей НМГ с широким спектром показаний, в ведении таких женщин на разных этапах беременности. Это позволяет уверенно заключить, что по итогам конференции будет улучшено качество медицинской помощи и улучшены показатели материнской и младенческой смертности, поскольку от адекватного контроля проблем гемостаза зависят жизни женщин, а также жизни их пока не родившихся или новорожденных детей.