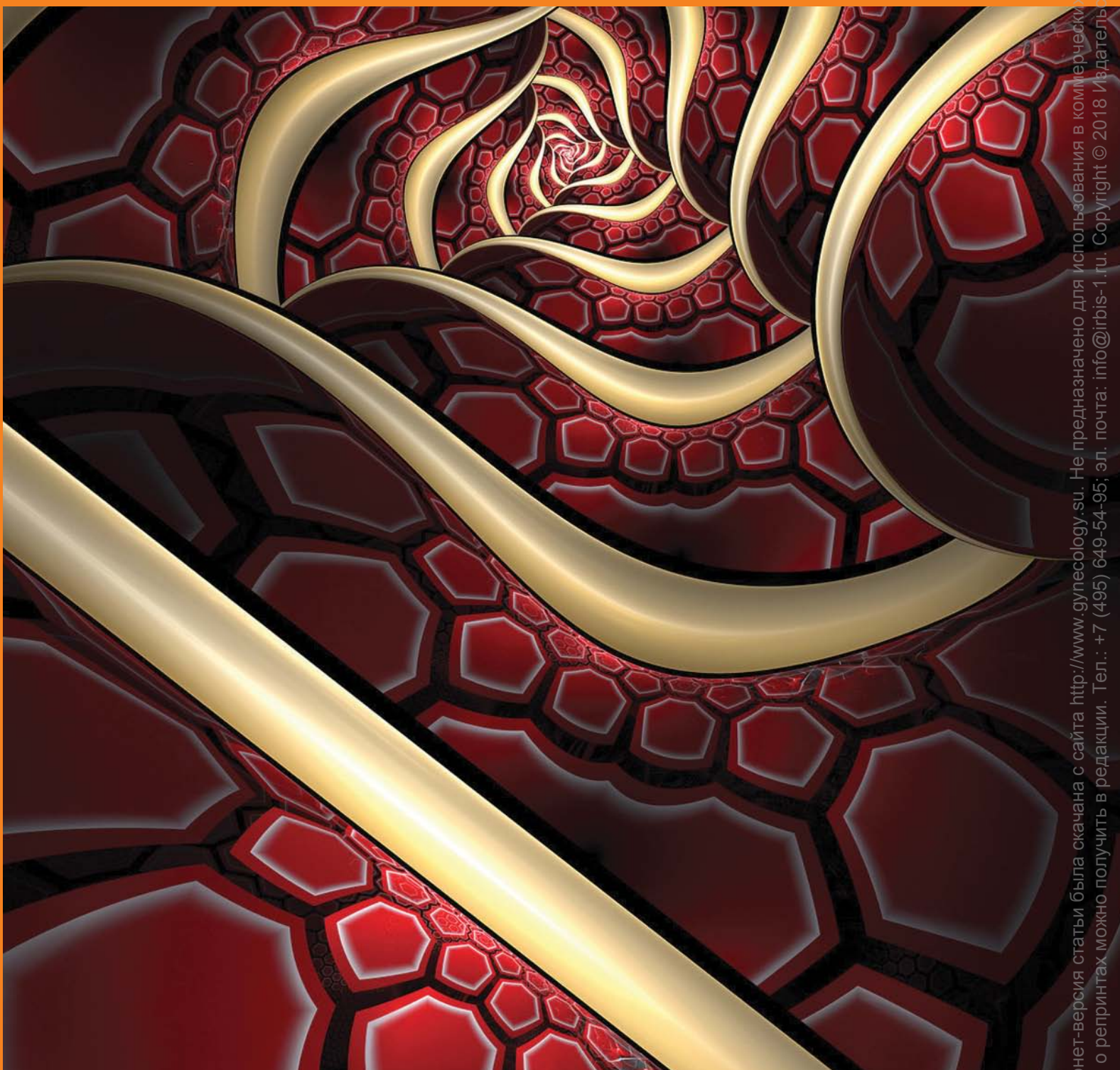


АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2018 • Том 12 • № 2



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2018 Vol. 12 No 2

www.gynecology.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2018 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

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.

З.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. Бблбулян (Армения), д.м.н.

И. Бликуштейн (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. Софаров (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. Унгиадзе (Грузия), профессор, д.м.н.

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

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

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

Ф.А. Червеняк (США), профессор

О.В. Шарапова (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.

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,

Специализированный журнал для врачей «Акушерство, гинекология и репродукция»

Включен в перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий ВАК

2018 • Том 12 • № 2

Содержание:

DOI номера: 10.17749/2313-7347.2018.12.2

Новости 3

Оригинальные статьи

- Зубавина К.В., Назаров С.Б., Малышкина А.И., Акимова А.А., Хурасёва А.Б.
Возрастные особенности физиологических показателей, определяющих биологический возраст, в динамике физиологической беременности 5
- Коробков Н.А., Волков Н.Н., Цой Е.Р., Микаелян С.М.
Нозокомиальный метроэндометрит, связанный с абдоминальным родоразрешением: современная стратегия антимикробной терапии 12
- Николаева М.Г., Момот А.П., Зайнулина М.С., Момот К.А., Ясафова Н.Н.
Гепаринопрофилактика гестационных осложнений у носительниц мутации фактора V Лейден (генотип GA) 21
- Провоторова Т.В.
Анализ отдаленных результатов применения препаратов Метрогил вагинальный гель и Метрогил плюс при лечении рецидивирующих форм нарушений биоценоза влагалища 32

Научные обзоры

- Мамонтова А.Г., Усольцева Е.Н.
Современный взгляд на альтернативную терапию климактерического синдрома (литературный обзор) 39
- Солопова А.Г., Макацария А.Д., Солопова А.Е., Егорова Е.С., Москвичёва В.С.
Гестационная трофобластическая болезнь: факторы риска, современные методы диагностики и лечения 48
- Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Ибрагимов С.М., Белоусова В.С., Мартиросян Я.О.
Новые возможности дифференциального прогнозирования ранней и поздней преэклампсии 55

Клинические случаи

- Бузян Л.О., Чулков В.С.
Транзиторный дефицит антитромбина во время беременности у женщины с репродуктивными потерями в анамнезе 62
- Рыбалка А.Н., Сулима А.Н., Беглиц Д.А., Митрофанова О.А., Латышев О.С., Колесникова И.О.
Клинический случай эктопической беременности в рубце на матке после операции кесарева сечения 69
- Самойлов В.С., Новомлинский В.В., Малкина Н.А.
Беременность как причина гастроэзофагеального рефлюкса после бариатрической операции – минижелудочного шунтирования (MGB-OAGB). Клинический случай 76

Юбилей

- К 89-летию академика Георгия Андреевича Палади 80

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

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. Stanojević (Croatia), Prof., M.D. PhD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 • № 2

Contents:

DOI full issue: 10.17749/2313-7347.2018.12.2

News..... 3

Original articles

Zubavina K.V., Nazarov S.B., Malyshkina A.I., Akimova A.A., Khuraseva A.B.
*Physiological indices of biological age in pregnant women
of various age groups* 5

Korobkov N.A., Volkov N.N., Tsoy E.R., Mikaelyan S.M.
*Nosocomial post-cesarean endometritis: a rationalized strategy
of antibacterial therapy* 12

Nikolaeva M.G., Momot A.P., Zainulina M.S., Momot K.A., Yasafova N.N.
*Heparin prophylaxis of gestational complications
in women with Factor V (GA genotype)* 21

Provotorova T.V.
*Analysis of long-term results of Metrogil vaginal gel and Metrogil plus
in the treatment of recurrent forms of vaginal biocenosis disorders* 32

Review articles

Mamontova A.G., Usoltseva E.N.
Current approaches to alternative therapy in menopausal syndrome (a review) 39

Solopova A.G., Makatsariya A.D., Solopova A.E.,
Egorova E.S., Moskvichyova V.S.
*Gestational trophoblastic disease: risk factors, current methods
of diagnostics and treatment* 48

Strizhakov A.N., Timokhina E.V., Ibragimova S.M.,
Belousova V.S., Martirosyan Ya.O.
A novel approach to the differential prognosis of early and late preeclampsia 55

Clinical cases

Buzyan L.O., Chulkov V.S.
*Transient deficiency of antithrombin during pregnancy
in a woman with a history of reproductive losses* 62

Rybalka A.N., Sulima A.N., Beglitse D.A., Mitrofanova O.A.,
Latyshev O.S., Kolesnikova I.O.
Ectopic pregnancy in the uterus scar left after cesarean section: a clinical case 69

Samoylov V.S., Novomlinskiy V.V., Malkina N.A.
*Pregnancy as a cause of gastroesophageal reflux after mini-gastric
bypass bariatric surgery (MGB-OAGB). A clinical case* 76

Anniversaries

To the 89th anniversary of academician Georgy Andreevich Paladi 80

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.

Медикам удалось победить синдром поликистозных яичников

Известно, что чаще всего бесплодие у женщин вызывает синдром поликистозных яичников (СПКЯ). И, как показали исследования, развитие синдрома может быть обусловлено гормональным дисбалансом еще на стадии внутриутробного развития. Напомним: при СПКЯ наблюдается повышенный уровень тестостерона, кистозные образования в яичниках, сбой в менструальном цикле.

Все современные методики лечения синдрома не отличаются особой эффективностью (успешность не более 30%). Но Национальный институт здоровья и медицинского исследования Франции изменил представление о СПКЯ. Эксперимент с мышами показал, что когда плод в утробе матери подвергался излиш-

нему воздействию антимюллерова гормона (АМГ), риск развития СПКЯ у потомства во взрослом возрасте повышался. Кстати, у беременных с СПКЯ уровень АМГ на 30% выше нормы.

Дело в том, что АМГ приводит к усиленной стимуляции группы клеток мозга, которые повышают уровень тестостерона. По этим же причинам женщинам с СПКЯ проще зачать ближе к 40 годам, когда уровень АМГ снижается естественным образом. Скорректировать ситуацию удалось с помощью цетрореликса. Это средство применяется во время проведения ЭКО (контроллирует гормональный фон). В случае с СПКЯ оно избавляло от симптомов.

По материалам Meddaily.ru

Мировые эксперты придумали, как сохранить жизнь роженицам

Всемирная организация здравоохранения выпустила новые директивы, которые позволят быстрее купировать кровотечения после родов. До недавнего времени эксперты рекомендовали применять окситоцин, но его нужно хранить в холодильнике. Для многих бедных стран трудно придерживаться правил хранения.

В связи с этим эксперты начали искать альтернативу. Их внимание привлек карбетоцин, устойчивый к жаре, а по эффекту вполне сравнимый с окситоцином. Все свойства сохраняются минимум 3 года даже при хранении в условиях 30 °C и влажности в 75%.

Клинические испытания устойчивого карбетоцина проводили пример-

но на 30000 женщинах, рожавших в таких странах, как Аргентина, Египет, Индия, Кения, Нигерия, Сингапур, Таиланд, Уганда. Каждой женщине после родов делали инъекцию карбетоцина или окситоцина. Оказалось, оба средства одинаково хорошо справлялись с задачей.

По материалам Meddaily.ru

Ранняя менопауза грозит женщинам, рожавшим до 20 лет

К такому выводу гавайские ученые пришли после проведения наблюдения за 1000 женщин, принявших участие в эксперименте. Также экспертам удалось выяснить, что рано рожавшие чаще сталкиваются с гистерэктомией.

Специалистам из Гавайского университета (США) удалось выяснить, что женщины, родившие ребенка до 20 лет, на 43% чаще подвергались риску мено-

паузы в отличие от их сверстниц, которые родили после 20 лет. Такой вывод ученые сделали после исследования, в котором участвовали более 1000 женщин из разных стран. Также было установлено, что у представительниц бедных стран менопауза наступает в 45 лет. Подобная ситуация и с респондентками, испытавшими в детстве травму: 50% сталкивается с ранней менопау-

зой. К тому же молодые матери чаще подвергаются гистерэктомии.

Результаты этой научной работы были обнародованы на Всемирном конгрессе в Ванкувере (США). Как утверждают авторы, результаты их работы доказали связь между ранним материнством и травмами в детском возрасте.

По материалам med2.ru

Всего два стейка в неделю повышают у женщин риск эндометриоза

Исследователи из США проанализировали данные о состоянии здоровья 81908 женщин, у которых не наступила менопауза. Специалисты обнаружили, что участницы, съедавшие в неделю 2 порции блюд, приготовленных из красного мяса, на 56% чаще страдали от эндометриоза, чем остальные женщины.

Эндометриоз развивается, когда клетки эндометрия (внутренней слизистой оболочки матки) прорастают туда, где им быть не положено. Это провоцирует воспаление, боли и грозит бесплодием. Ученые считают, что красное мясо усиливает выработку гормона эстрогена. Это может приводить к эндометриозу.

Наибольший риск эндометриоза отмечали у женщин, предпочитавших стейки и отбивные из красного мяса. Бекон и колбаса оказывали меньшее влияние на уровень эстрогена. Авторы исследования отметили, что блюда из рыбы, птицы и морепродуктов не провоцируют развитие эндометриоза.

По материалам Meddaily.ru

Постоянная усталость – один из признаков эндометриоза

Многие женщины страдают от необъяснимых приступов усталости. Оказывается, причиной этого может быть эндометриоз. При данном заболевании клетки внутреннего слоя стенки матки разрастаются за его пределы. Эндометриоз – очень распространенная патология, однако ее далеко не всегда выявляют.

Исследователи из Швейцарии попросили 1120 женщин заполнить опросник. Участницы отвечали на вопросы о бессоннице и оценивали свое психологическое состояние. Половина женщин страдала от эндометриоза. У остальных участниц это заболевание не было диагностировано.

Больше 50% женщин с эндометриозом жаловались на частые приступы усталости. Среди других участниц хроническая усталость встречалась в 2 раза реже. Усталость, сочетающаяся с эндометриозом, также зачастую была причиной депрессии и бессонницы. Ученые считают, что усталость может быть следствием активации иммунной системы при эндометриозе.

По материалам Meddaily.ru

Рацион питания определяет время начала менопаузы

Сотрудники Университета Лидса (Великобритания) проанализировали данные более 14150 женщин. Участниц расспросили о наличии детей, питании и состоянии здоровья, а спустя 4 года ученые встретились с ними еще раз. Женщины вновь ответили на вопросы и прошли обследование. Более чем у 900 женщин в возрасте от 40 до 65 лет к этому времени началась естественная менопауза.

Исследователи обнаружили: у женщин, употреблявших в больших количествах здоровую пищу, такую как жирная рыба и свежие бобовые (горох, зеленая фасоль), менопауза начиналась позже. Также специалисты установили, что злоупотребление рафинированными углеводами (например, белым рисом и макаронными изделиями) было связано с ранним началом менопаузы.

Анализ рациона женщин показал: жирная рыба задерживала наступление менопаузы почти на 3 года, а из-за макаронных изделий и риса менопауза начиналась на 1,5 года раньше, чем в среднем. По данным предыдущих исследований, преждевременное наступление менопаузы повышает риск остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний. Позднее начало менопаузы увеличивает вероятность развития рака молочной железы, яичников и эндометрия.

По материалам Meddaily.ru

Загрязнение воздуха может навредить ребенку еще в утробе матери

Напряженная экологическая обстановка наблюдается во многих уголках планеты. Особенно плохое качество воздуха зафиксировано в крупных городах. Специалисты из США выяснили: загрязненный воздух, вдыхаемый беременными женщинами, подрывает здоровье сердечно-сосудистой системы будущего ребенка.

Исследователи проанализировали данные 1293 матерей и их детей. Ученые обнаружили, что дети, чьи матери подвергались воздействию грязного воздуха на III триместре беременности, на 61% чаще имели повышенное систолическое артериальное давление. По словам экспертов, для плода опасны загрязняющие частицы размером 2,5 микрона и меньше.

Ранее специалисты из США и Индии установили, что загрязнение воздуха толкает людей на преступления и обман. Ученые предполагают: дело может быть в тревоге. Как известно, ее уровень повышается из-за загрязнения воздуха. Исследователи проанализировали данные о 9360 городах США за 9 лет и выяснили, что в городах с сильно загрязненным воздухом уровень преступности был выше.

По материалам Meddaily.ru

Использование парацетамола во время беременности повышает риск развития у детей синдром дефицита внимания и гиперактивности и аутизма

Беременные женщины, принимающие парацетамол, до 30% чаще имеют детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), показывают новые исследования ученых из Еврейского университета в Иерусалиме. Кроме того, использование болеутоляющего препарата также повышает риск развития аутизма у детей до 20%. Хотя неясно, как парацетамол вызывает СДВГ или аутизм, ранее данное средство было связано с проблемами в сфере коммуникаций и снижением уровня интеллекта среди детей, чьи матери

принимали лекарство во время беременности.

Парацетамол является активным ингредиентом в большом количестве лекарств и представляет собой одно из самых популярных обезболивающих средств для беременных. Согласно статистике, парацетамол принимают около 65% представительниц слабого пола, находящихся в ожидании ребенка.

В ходе испытаний исследователи проанализировали 132738 матерей и их детей в возрасте от 3 до 11 лет. «Полученные результаты свидетельст-

вуют о связи между длительным употреблением парацетамола и увеличением риска развития аутизма или СДВГ среди детей», — говорит доктор Илан Маток. По словам экспертов, использование парацетамола во время беременности задерживает развитие речи у детей. Учитывая распространенность пренатального использования парацетамола и важность развития речи, беременные женщины должны ограничить использование этого анальгетика во время беременности, отмечают медики.

По материалам med2.ru

Российские специалисты смогли проследить за развитием мозга плода в утробе матери

Это стало возможно благодаря совместной разработке Международного томографического центра Сибирского отделения РАН, Томского государственного университета и Университета Вашингтона (США).

В основе лежит новый метод макромолекулярной протонной фракции (МПФ). Он показывает степень миелинизации головного мозга плода на самых начальных этапах, т.е. насколько хорошо защищены и функционируют мозговые цепи. Миелин — это многослойные клеточные мембраны, окружающие нервные отростки (аксоны). Процесс его формирования начинается примерно с 18-20 недели развития плода и продолжается приблизительно до 10 лет. Определение миелинизации мозга позволяет выявить отклонения в развитии плода.

В частности, подобные отклонения связаны с психическими недугами вроде аутизма и шизофрении. В отчете ученых гово-

рится: «Основная идея нашего метода — специальная математическая обработка изображений. Алгоритм позволяет видеть сигналы, которые происходят от клеточных мембран. Технологический прорыв заключается в реконструкции карты МПФ с использованием исходных данных, которые могут быть получены практически на любом клиническом томографе.

У нас появился новый инструмент, который может давать информацию о том, насколько своевременно идет созревание мозга. Пока мы работаем с плодами, потому что у нас в России есть уникальная возможность собирать подобную информацию. В будущем мы планируем подключить еще исследование развития мозга в детском возрасте, чтобы получить полную картину пре- и постнатального процесса миелинизации».

По материалам Meddaily.ru

Возрастные особенности физиологических показателей, определяющих биологический возраст, в динамике физиологической беременности

Зубавина К.В.¹, Назаров С.Б.^{1,2}, Малышкина А.И.^{1,2},
Акимова А.А.², Хурасёва А.Б.³

¹ ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 153012, Иваново, Шереметьевский проспект, 8

² ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства
имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 153045, Иваново, ул. Победы, 20

³ ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 305041, Курск, ул. Карла Маркса, 3

Резюме

Цель исследования: изучить отдельные физиологические показатели, характеризующие биологический возраст (БВ) женщины, в динамике физиологической беременности; провести корреляционный анализ зависимости отдельных физиологических показателей от срока беременности в разных возрастных группах. **Материалы и методы.** Для проведения исследования было отобрано 122 беременных в возрасте 20-34 года с разным сроком беременности, которым проведено комплексное функциональное обследование. На основании полученных результатов проводили расчет БВ по углубленной «киевской» методике и по модифицированной нами оригинальной методике. **Результаты.** У женщин разного возраста с увеличением срока беременности отмечены изменения в показателях, влияющих на величину БВ: изменение жесткости сосудистой стенки, функциональных показателей дыхательной системы, статической балансировки и аккомодации хрусталика. **Заключение.** Отсутствие изменений БВ, рассчитанного по модифицированной нами методике, в динамике физиологической беременности является дополнительным подтверждением ее большей адекватности при проведении исследований у женщин молодого репродуктивного возраста. Данная методика может быть рекомендована для проведения дальнейших исследований в акушерстве и гинекологии.

Ключевые слова

Биологический возраст, физиологическая беременность, физиологические показатели.

Статья поступила: 31.10.2017 г.; в доработанном виде: 17.04.2018 г.; принята к печати: 04.06.2018 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

Зубавина К.В., Назаров С.Б., Малышкина А.И., Акимова А.А., Хурасёва А.Б. Возрастные особенности физиологических показателей, определяющих биологический возраст, в динамике физиологической беременности. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018; 12 (2): 5-11. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.2.005-011.

Physiological indices of biological age in pregnant women of various age groupsZubavina K.V.¹, Nazarov S.B.^{1,2}, Malyshkina A.I.^{1,2}, Akimova A.A.², Khuraseva A.B.³¹ Ivanovo State Medical Academy, Health Ministry of Russian Federation
8, Sheremetevskiy prospekt, Ivanovo, 153012, Russia² Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood named after V.N. Gorodkov,
Health Ministry of Russian Federation
20, ul. Pobedy, Ivanovo, 153045, Russia³ Kursk State Medical University, Health Ministry of Russian Federation
3, ul. Karla Marksa, Kursk, 305041, Russia**Summary**

***The aims:** to study the physiological indices, which characterize the biological age (BA) of the woman, in the process of physiological pregnancy and conduct a correlation analysis between these indices and the stage of pregnancy in different age groups. **Materials and methods.** Total of 122 pregnant women aged 20-34 years with different gestational age were selected for the study; all participants underwent a comprehensive functional examination. From the obtained results, the BA values were calculated using the in-depth «Kiev» scale as well as our own modification. **Results.** Upon an increase in the gestational age, there were changes in the BA-related indices in women of various age groups; these changes pertained to the vascular wall stiffness, respiratory functions, static balancing and the lens accommodation ability. **Conclusion.** The absence of changes in the BA, as calculated according to our modified test, during physiological pregnancy, suggests its applicability to women of young reproductive age. This calculation approach can be recommended for further studies in obstetrics and gynecology.*

Key words*Biological age, physiological pregnancy, physiological indices.***Received:** 31.10.2017; **in the revised form:** 17.04.2018; **accepted:** 04.06.2018.**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

Zubavina K.V., Nazarov S.B., Malyshkina A.I., Akimova A.A., Khuraseva A.B. Physiological indices of biological age in pregnant women of various age groups. *Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya]*. 2018; 12 (2): 5-11 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.2.005-011.

Corresponding author

Address: 8, Sheremetevskiy prospekt, Ivanovo, 153012, Russia.
E-mail: kseniazubavina@mail.ru (Zubavina K.V.).

Введение

В настоящее время большое внимание уделяется разработке новых критериев оценки состояния здоровья беременных, в том числе на основе новых методологических подходов к изучению психосоматического состояния женщин в период гестации с более широким использованием неинвазивных методов обследования.

В последнее время большое значение в комплексной оценке состояния здоровья человека уделяется изучению биологического возраста (БВ), который, по сути, является интегративным показателем состояния здоровья и представляет собой совокупность обменных, структурных, функциональных, регуляторных особенностей и приспособительных возможностей организма [1]. Биологическое старение начинается с момента рождения и неизбежно происходит на протя-

жении всей жизни, оно универсально и закономерно. Процессы старения протекают с разной скоростью и в разное время для каждого человека. По мнению А.А. Кишкун, БВ человека определяют функциональное состояние и ритм работы интегральных систем (адаптационной, энергетической, репродуктивной, соединительнотканной, иммунной) гомеостаза организма [2]. Вершиной физиологических возможностей и устойчивых механизмов гомеостаза считается возраст от 20 до 30 лет. С увеличением возраста отмечается постепенная редукция активности большинства функциональных систем за счет снижения потенциала резервных возможностей организма, что подтверждают нагрузочные тесты. В связи с этим БВ наиболее полно отражает степень системной интеграции и масштабность возрастных изменений резервных возможностей организма, чем календарный возраст (КВ).

В период беременности организм женщины адаптируется к новым условиям, что отражается в понятии «норма беременности» и характеризуется перестройкой всех органов и систем [3, 4]. Тем не менее у 17-40% беременных возникают разнообразные осложнения гестации [5]. Поскольку беременность можно рассматривать как «пробу», выявляющую функциональные резервы органов и систем, то определение БВ женщины в этот период позволяет изучить влияние беременности на темпы возрастных изменений, оценить функциональные и резервные возможности организма беременной в динамике. Такая оценка состояния систем гомеостаза позволяет не только охарактеризовать здоровье беременной, но и прогнозировать осложнения гестации.

В настоящее время отсутствуют систематические исследования БВ женщины в динамике физиологической беременности.

Цель исследования: изучить отдельные физиологические показатели, характеризующие БВ женщины, в динамике физиологической беременности; провести корреляционный анализ зависимости отдельных физиологических показателей от срока беременности в разных возрастных группах.

Материалы и методы

Для проведения исследования было отобрано 122 беременных в возрасте 20-34 года с разным сроком беременности.

Проведено комплексное функциональное обследование, включавшее определение следующих показателей: систолическое (САД), диастолическое (ДАД), пульсовое артериальное (ПАД) давление; скорость распространения пульсовой волны по сосудам эластического (СРПВэ) и мышечного (СРПВм) типа (Поли-Спектр-8, «Нейрософт», Россия); жизненная емкость легких (ЖЕЛ) (Спиро-Спектр, «Нейрософт», Россия); время задержки дыхания на вдохе (ЗДвд) и выдохе (ЗДвды); аккомодация (А) хрусталика (таблица для определения ближайшей точки зрения); слуховой порог (СП) (аудио-видео-стимулятор Нейро-МВП, «Нейрософт», Россия); статическая балансировка (СБ) на одной ноге; масса тела (МТ); самооценка здоровья (СОЗ) по анкете (баллы); символично-цифровой тест Векслера (ТВ). Исследования проводили в соответствии с Хельсинской декларацией (2000 г.) Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (с поправками 2008 г.).

На основании полученных результатов комплексного функционального исследования производили расчет БВ по следующим методикам (формулам):

1. углубленная «киевская» методика определения биологического возраста (БВ1) [6]:

$$\text{БВ1} = 16,271 + 0,280 \times \text{САД} - 0,193 \times \text{ДАД} - 0,105 \times \text{ПАД} + 0,125 \times \text{СРПВэ} + 1,202 \times \text{СРПВм} - 0,003 \times \text{ЖЕЛ} - 0,065 \times \text{ЗДвдыд} - 0,621 \times \text{А} + 0,277 \times \text{СП} - 0,070 \times \text{СБ} + 0,207 \times \text{МТ} + 0,039 \times \text{СОЗ} - 0,152 \times \text{ТВ};$$

2. модифицированная нами методика определения БВ у женщин молодого репродуктивного возраста (БВ ориг. мет.) [7]:

$$\text{БВ ориг. мет.} = 28,19 + 1,4075 \times \text{СРПВэ} - 0,00245 \times \text{ЖЕЛ} + 0,3455 \times \text{СП} - 0,1835 \times \text{ТВ}.$$

Статистическую обработку данных осуществляли методами вариационного и корреляционного анализа, использовали пакет статистических программ «Statistica for Windows 6.0» (StatSoft Inc., США). Данные представлены в виде средней величины (М) и стандартной ошибки среднего (σ), числовыми характеристиками вариационного ряда. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Были определены все физиологические показатели, входящие в «киевскую» модель определения БВ (табл. 1).

При обследовании беременных в возрасте 20-24 года наблюдали увеличение САД в III триместре ($p = 0,046$); у беременных в возрасте 30-34 года этот показатель не изменялся. ПАД также увеличивалось в III триместре ($p = 0,020$) в группе 20-24 года и не менялось у женщин в возрастной группе 30-34 года.

В группе 20-24 года у беременных отношение СРПВм/СРПВэ достоверно снижалось во II ($p = 0,044$) и восстанавливалось в III триместре; в возрастной группе 30-34 года во II триместре наблюдали достоверное снижение СРПВм ($p = 0,009$).

В группе женщин 20-24 года в III триместре увеличивалось ($p = 0,014$) общее упругое сопротивление артериальной системы (Ео). У женщин 30-34 лет достоверно уменьшалось упругое сопротивление артериальной системы эластических сосудов (Еэ) во II триместре беременности ($p = 0,046$).

Время задержки дыхания на выдохе в возрасте 20-24 года снижалось в III триместре беременности ($p = 0,000$); в группе женщин 30-34 года снижение показателя происходило уже во II триместре ($p = 0,000$).

Время задержки дыхания на вдохе у женщин 20-24 года также снижалось в III триместре беременности ($p = 0,000$), а в группе женщин 30-34 года уменьшалось во II ($p = 0,001$) и III триместрах ($p = 0,040$).

Показатель аккомодации снижался с увеличением срока беременности в группе женщин от 20 до 24 лет в III триместре ($p = 0,017$).

Масса тела увеличивалась в III триместре как у беременных в группе от 20 до 24 лет ($p = 0,005$), так и в группе женщин от 30 до 34 лет ($p = 0,044$).

Показатель статической балансировки снижался у женщин от 20 до 24 лет во II и III триместрах ($p = 0,000$). У беременных от 30 до 34 лет также наблюдали снижение этого показателя во II ($p = 0,007$) и III триместрах ($p = 0,005$).

Для определения зависимости отдельных физиологических показателей от срока беременности проведен корреляционный и регрессионный анализ в объединенной группе беременных молодого репродуктивного

Таблица 1. Возрастные особенности изменений физиологических показателей, определяющих биологический возраст, в динамике физиологической беременности ($M \pm \sigma$).

Table 1. Physiological indices related to biological age in pregnant women of various age groups ($M \pm \sigma$).

Параметры	I триместр	II триместр	III триместр
Возраст 20-24 года			
КВ, годы	21,87 $\pm$ 0,29	21,93 $\pm$ 0,40	21,87 $\pm$ 0,35
САД, мм рт. ст.	109,0 $\pm$ 1,47	108,67 $\pm$ 2,69	114,00 $\pm$ 1,90
p2			0,046
ДАД, мм рт. ст.	68,33 $\pm$ 1,05	70,67 $\pm$ 1,53	70,00 $\pm$ 1,69
ПАД, мм рт. ст.	40,67 $\pm$ 1,24	38,00 $\pm$ 1,81	44,00 $\pm$ 1,63
p1			0,020
СРПВэ, см/с	5,43 $\pm$ 0,11	5,54 $\pm$ 0,12	5,79 $\pm$ 0,16
СРПВм, см/с	5,64 $\pm$ 0,09	5,44 $\pm$ 0,15	5,71 $\pm$ 0,17
СРПВм/СРПВэ	1,07 $\pm$ 0,03	0,99 $\pm$ 0,03	1,01 $\pm$ 0,02
p1		0,044	
Еэ, дин $\times$ с $\times$ см	4,00 $\pm$ 0,17	4,17 $\pm$ 0,17	4,58 $\pm$ 0,24
Ео, дин $\times$ с $\times$ см	906,0 $\pm$ 23,3	922,93 $\pm$ 50,26	1022,40 $\pm$ 37,48
p2			0,014
ЖЕЛ, л	3716,43 $\pm$ 65,10	3634,87 $\pm$ 130,29	3522,00 $\pm$ 121,89
ЖЕЛ, %	98,77 $\pm$ 1,68	97,87 $\pm$ 2,80	95,00 $\pm$ 3,10
ЗДвд, с	45,23 $\pm$ 1,58	43,07 $\pm$ 2,47	34,87 $\pm$ 1,59
p1			0,010
p2			0,000
ЗДвыд, с	34,03 $\pm$ 1,55	31,20 $\pm$ 1,94	25,93 $\pm$ 1,45
p1			0,039
p2			0,000
А, диоптрия	9,30 $\pm$ 0,12	9,22 $\pm$ 0,22	8,81 $\pm$ 0,15
p2			0,017
СП, децибел	22,33 $\pm$ 0,82	21,00 $\pm$ 1,00	22,67 $\pm$ 0,83
СБ, с	39,97 $\pm$ 1,46	31,00 $\pm$ 1,59	27,60 $\pm$ 1,75
p1		0,000	
p2			0,000
СОЗ, балл	7,73 $\pm$ 0,50	8,00 $\pm$ 0,94	8,13 $\pm$ 0,64
ТВ	52,43 $\pm$ 0,96	50,40 $\pm$ 1,50	49,87 $\pm$ 1,81
МТ, кг	61,32 $\pm$ 1,57	63,61 $\pm$ 2,54	69,09 $\pm$ 2,04
p2			0,005
БВ1, годы	26,06 $\pm$ 0,63	26,23 $\pm$ 0,81	31,31 $\pm$ 1,07
p1			0,004
p2			0,000
БВ1: КВ, годы	4,20 $\pm$ 0,58	5,18 $\pm$ 0,91	9,45 $\pm$ 0,99
p1			0,004
p2			0,000
БВ ориг. мет., годы	25,02 $\pm$ 0,45	25,28 $\pm$ 0,55	26,58 $\pm$ 0,75
p3	0,000	0,000	0,000
Возраст 30-34 года			
КВ, годы	31,47 $\pm$ 0,28	31,07 $\pm$ 0,87	32,40 $\pm$ 0,39
САД, мм рт. ст.	110,63 $\pm$ 1,85	107,33 $\pm$ 3,16	110,67 $\pm$ 2,67
ДАД, мм рт. ст.	71,41 $\pm$ 1,33	70,67 $\pm$ 2,06	70,33 $\pm$ 1,86
ПАД, мм рт. ст.	39,22 $\pm$ 1,56	36,67 $\pm$ 1,87	40,33 $\pm$ 1,72
СРПВэ, см/с	5,97 $\pm$ 0,10	5,75 $\pm$ 0,14	5,78 $\pm$ 0,14

Таблица 1 (продолжение). Возрастные особенности изменений физиологических показателей, определяющих биологический возраст, в динамике физиологической беременности ($M \pm \sigma$).

Table 1 (continuation). Physiological indices related to biological age in pregnant women of various age groups ($M \pm \sigma$).

Параметры	I триместр	II триместр	III триместр
Возраст 30-34 года			
СРПВм, см/с	6,06 $\pm$ 0,09	5,50 $\pm$ 0,17	5,93 $\pm$ 0,22
p1		0,009	
СРПВм/СРПВэ	1,02 $\pm$ 0,02	1,03 $\pm$ 0,06	1,04 $\pm$ 0,06
Еэ, дин $\times$ с $\times$ см	4,86 $\pm$ 0,16	4,29 $\pm$ 0,24	4,59 $\pm$ 0,21
p1		0,046	
Ео, дин $\times$ с $\times$ см	996,19 $\pm$ 24,39	936,07 $\pm$ 42,14	1011,4 $\pm$ 42,01
ЖЕЛ, л	3491,94 $\pm$ 85,47	3450,80 $\pm$ 110,52	3465,33 $\pm$ 100,65
ЖЕЛ, %	101,19 $\pm$ 2,15	97,47 $\pm$ 2,70	97,27 $\pm$ 2,83
ЗДвд, с	41,41 $\pm$ 1,13	34,80 $\pm$ 1,46	36,80 $\pm$ 1,81
p1		0,001	0,040
ЗДвд, с	29,97 $\pm$ 1,06	22,60 $\pm$ 1,00	24,47 $\pm$ 1,34
p1		0,000	0,003
А, диоптрия	8,69 $\pm$ 0,11	8,45 $\pm$ 0,19	8,44 $\pm$ 0,10
СП, децибел	23,91 $\pm$ 1,12	25,33 $\pm$ 1,33	25,33 $\pm$ 1,03
СБ, с	31,09 $\pm$ 1,23	25,13 $\pm$ 1,76	25,40 $\pm$ 1,45
p1		0,007	0,005
СОЗ, балл	8,38 $\pm$ 0,58	9,33 $\pm$ 0,67	8,87 $\pm$ 0,75
ТВ	49,66 $\pm$ 0,93	49,80 $\pm$ 2,11	48,87 $\pm$ 1,74
МТ, кг	64,07 $\pm$ 1,72	63,40 $\pm$ 2,56	70,41 $\pm$ 2,47
p1			0,044
БВ1, годы	30,05 $\pm$ 0,78	30,27 $\pm$ 1,20	32,80 $\pm$ 0,91
p1			0,028
БВ1: КВ, годы	-1,42 $\pm$ 0,83	-0,79 $\pm$ 1,65	0,40 $\pm$ 1,05
БВ ориг. мет., годы	27,37 $\pm$ 0,55	27,62 $\pm$ 0,76	27,80 $\pm$ 0,65
p3	0,000	0,025	0,000
БВ ориг. мет.: КВ, годы	-4,10 $\pm$ 0,56	-3,44 $\pm$ 1,37	-4,60 $\pm$ 0,80

Примечание: p1 – статистическая значимость различий по сравнению с I триместром беременности, p2 – статистическая значимость различий по сравнению со II триместром беременности, p3 – статистическая значимость различий по сравнению с календарным возрастом (КВ).

Note: p1 – the significance of the differences as compared to the I trimester of pregnancy, p2 – the significance of the differences as compared to the II trimester of pregnancy, p3 – the significance of the differences compared to the chronological age.

возраста (20-34 года). Установлено, что со сроком беременности связаны 4 физиологических показателя: время задержки дыхания на вдохе и выдохе, аккомодация хрусталика и статическая балансировка (рис. 1-4). Именно эти показатели были использованы при разработке модифицированной нами методики определения БВ у женщин молодого репродуктивного возраста [5].

При сопоставлении КВ и БВ по «киевской» методике у женщин молодого репродуктивного возраста установлено, что в среднем БВ отставал от КВ в группе 30-34 лет во II ($p = 0,004$) и III триместрах ($p = 0,000$). Причем в группе женщин моложе 30 лет БВ соответствовал КВ, а с увеличением срока беременности даже опережал его во II и III триместрах; у женщин старше 34 лет БВ, определенный по «киевской» методике, был

выше в III триместре по сравнению с I ($p = 0,028$). В группе 20-24 года БВ женщин был выше КВ, в группе беременных 30-34 года – ниже КВ по обеим методикам; данный феномен требует дальнейшего изучения. При определении различий между БВ и КВ по оригинальной методике, установлено, что в группе 20-24 года БВ женщин превышал КВ на 3,15-4,71 лет; в возрастной группе 30-34 года БВ женщин отставал от КВ на 3,44-4,60 лет. Следует отметить, что использование оригинальной методики у небеременных дает точное соответствие БВ и КВ [5].

При расчете по «киевской» методике получено, что в III триместре беременности в обеих возрастных группах БВ женщин значительно увеличивал свое значение, что, вероятно, не отражает в полной мере процессы,

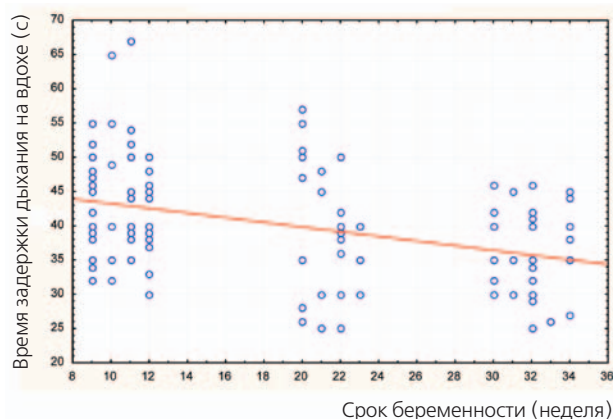


Рисунок 1. Корреляция между временем задержки дыхания на вдохе и сроком беременности у беременных в возрасте 20-34 лет: $y = 46,6299 - 0,3409x$ ($r = -0,3739$; $p = 0,00002$).

Figure 1. Correlation between inspiration breath hold and gestational age in 20-34 year old pregnant women: $y = 46.6299 - 0.3409x$ ($r = -0.3739$; $p = 0.00002$).

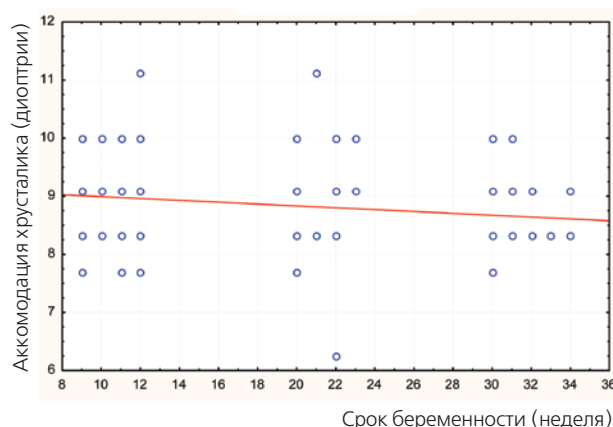


Рисунок 3. Корреляция между аккомодацией хрусталика и сроком беременности у беременных в возрасте 20-34 лет: $y = 9,1541 - 0,016x$ ($r = -0,2048$; $p = 0,0236$).

Figure 3. Correlation between lens accommodation and gestational age in 20-34 year old pregnant women: $y = 9.1541 - 0.016x$ ($r = -0.2048$; $p = 0.0236$).

происходящие в организме женщин при физиологической беременности, и может быть связано с неадекватным набором показателей для этого возрастного периода. По разработанной нами оригинальной методике [5] не выявлено изменений показателей, определяющих БВ женщин, что дополнительно подтверждает адекватность ее использования у женщин молодого репродуктивного возраста и позволяет применять данную методику при исследовании осложнений течения беременности и родов.

Таким образом, у женщин различных возрастных групп с увеличением срока беременности имеют место изменения в показателях биомаркеров БВ: изменение регуляции сосудистого тонуса, жесткости

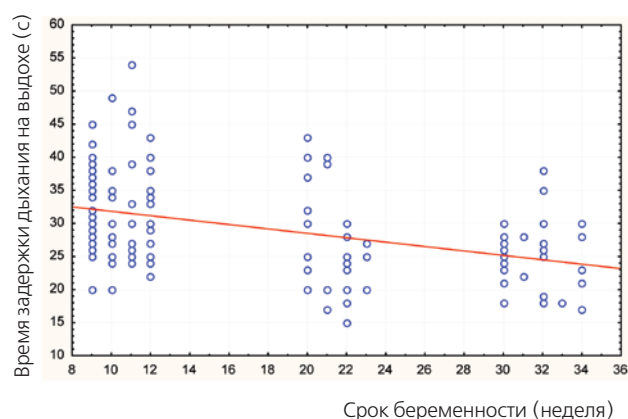


Рисунок 2. Корреляция между временем задержки дыхания на выдохе и сроком беременности у беременных в возрасте 20-34 лет: $y = 35,1561 - 0,3329x$ ($r = -0,3998$; $p = 0,00001$).

Figure 2. Correlation between expiration breath hold and gestational age in 20-34 year old pregnant women: $y = 35.1561 - 0.3329x$ ($r = -0.3998$; $p = 0.00001$).

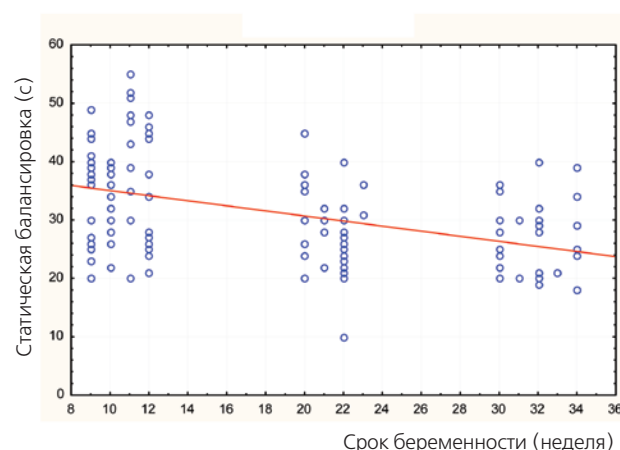


Рисунок 4. Корреляция между статической балансировкой и сроком беременности у беременных в возрасте 20-34 лет: $y = 39,4056 - 0,4357x$ ($r = -0,4553$; $p = 0,00000$).

Figure 4. Correlation between static balancing and gestational age in 20-34 year old pregnant women: $y = 39.4056 - 0.4357x$ ($r = -0.4553$; $p = 0.00000$).

сосудистой стенки, функциональных показателей дыхательной системы, статической балансировки и аккомодации хрусталика.

Выводы

1. Время задержки дыхания на вдохе и выдохе в возрасте 20-24 года достоверно снижалось в III триместре беременности; в группе женщин 30-34 года снижение времени задержки дыхания на выдохе происходило уже во II триместре. Время задержки дыхания на вдохе уменьшалось во II и III триместрах в группе женщин 20-24 года. Показатель аккомодации снижался с увеличением срока беременности в группе женщин от 20 до 24 лет в III триме-

стре. Показатель статической балансировки достоверно снижался во II и III триместрах у женщин от 20 до 34 лет.

2. В группе беременных в возрасте 30-34 лет отмечено снижение показателей скорости распространения пульсовой волны по сосудам эластического типа (СРПВэ) и упругого сопротивления артериальной системы эластических сосудов (Еэ) во II триместре.

3. При физиологической беременности с увеличением срока гестации связаны 4 физиологических показателя: время задержки дыхания на вдохе и выдохе,

аккомодация хрусталика и статическая балансировка. Именно эти показатели были использованы при разработке модифицированной нами методики определения БВ у женщин молодого репродуктивного возраста.

4. Отсутствие изменений БВ, рассчитанного по модифицированной нами методике, в динамике физиологической беременности является дополнительным подтверждением ее большей адекватности при проведении исследований у женщин молодого репродуктивного возраста. Данная методика может быть рекомендована для проведения дальнейших исследований в акушерстве и гинекологии.

Литература:

1. Войтенко В.П., Козловская С.Г. Современные проблемы геронтологии и гериатрии. М.: ВНИИМ. 1988: 80 с.
2. Кишкун А.А. Биологический возраст и старение. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008: 973 с.
3. Войтенко В.П. Биологический возраст. В кн.: Биология старения. Л.: Наука. 1982: 102-15.
4. Войтенко В.П. Биологический возраст. В кн.: Физиологические механизмы старения. М.: Наука. 1982: 144-56.

5. Коффи Ф., Герасимов А.М., Посисеева Л.В., Добрынина М.Л. Состояние биологического возраста у женщин с бесплодием, обусловленным трубно-перитонеальным фактором и наружным генитальным эндометриозом. IV Региональный научный форум «Мать и дитя»: тезисы докладов. Екатеринбург. 2010: 155.
6. Белозерова Л.М. Методология изучения возрастных изменений.

Клиническая геронтология. 2002; 12: 3-7.

7. Зубавина К.В., Назаров С.Б. Модифицированная методика определения биологического возраста у женщин молодого репродуктивного возраста. Международная научная конференция «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека»: тезисы докладов. Иваново. 2016: 142-3.

References:

1. Voitenko V.P., Kozlovskaya S.G. Modern problems of gerontology and geriatrics. [Sovremennye problemy gerontologii i geriatrii]. Moskva: VNIIM. 1988: 80 s (in Russian).
2. Kishkun A.A. Biological age and aging. [Biologicheskij vozrast i starenie]. Moskva: GEOTAR-Media. 2008: 973 s (in Russian).
3. Voitenko V.P. Biological age. In: Biology of Aging. [Biologicheskij vozrast. V kn.: Biologiya stareniya]. Leningrad: Nauka. 1982: 102-15 (in Russian).

4. Voitenko V.P. Biological age. In: Physiological mechanisms of aging. [Biologicheskij vozrast. V kn.: Fiziologicheskie mekhanizmy stareniya]. Moskva: Nauka. 1982: 144-56 (in Russian).
5. Coffi F., Gerasimov A.M., Posiseeva L.V., Dobrynya M.L. The state of biological age in women with infertility due to tubal peritoneal factor and external genital endometriosis. [Sostoyanie biologicheskogo vozrasta u zhenshchin s besplodiem, obuslovlennym trubno-peritoneal'nyim faktorom i naruzhnym genital'nyim endometriozyom]. IV Regional'nyj nauchnyj forum «Mat' i ditya»: tezisyy dokladov. Ekaterinburg. 2010: 155 (in Russian).

6. Belozerova L.M. Methodology for studying age-related changes. [Metodologiya izucheniya vozrastnykh izmeneniy]. Klinicheskaya gerontologiya. 2002; 12: 3-7 (in Russian).
7. Zubavina K.V., Nazarov S.B. Modified method for determining biological age in women of young reproductive age. [Modifitsirovannaya metodika opredeleniya biologicheskogo vozrasta u zhenshchin mladogo reproduktivnogo vozrasta]. Mezhdunarodnaya nauchnaya konferenciya «Mediko-biologicheskie, klinicheskie i social'nye voprosy zdorov'ya i patologii cheloveka»: tezisyy dokladov. Ivanovo. 2016: 142-3 (in Russian).

Сведения об авторах:

Зубавина Ксения Валерьевна – аспирант кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «ИвГМА» МЗ РФ. E-mail: ksenia-zubavina@mail.ru.

Назаров Сергей Борисович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой нормальной физиологии ФГБОУ ВО «ИвГМА» МЗ РФ; зам. директора по науке ФГБУ «ИвНИИ М и Д им. В.Н. Городкова» МЗ РФ. E-mail: sergey@nazarov.ws.

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

Акимова Анна Александровна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФГБУ «ИвНИИ М и Д им. В.Н. Городкова» МЗ РФ. E-mail: akimova@mail.ru.

Хурасёва Анна Борисовна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии факультета последипломного образования ФГБОУ ВО «КГМУ» МЗ РФ. E-mail: anna_mail@bk.ru.

About the authors:

Zubavina Ksenia Valeryevna – Postgraduate Student, Department of Normal Physiology, ISMA HM of RF. E-mail: kseniazubavina@mail.ru.
Nazarov Sergey Borisovich – MD, Professor, Head of Department of Normal Physiology, ISMA HM of RF; Deputy Director for Science, IRIMC n.a. V.N. Gorodkov HM of RF. E-mail: sergey@nazarov.ws.

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

Akimova Anna Aleksandrovna – Postgraduate Student, Department of Obstetrics and Gynecology, IRIMC n.a. V.N. Gorodkov HM of RF. E-mail: akimova@mail.ru.

Khuraseva Anna Borisovna – MD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Postgraduate Education, KSMU HM of RF. E-mail: anna_mail@bk.ru.

Нозокомиальный метроэндометрит, связанный с абдоминальным родоразрешением: современная стратегия антимикробной терапии

Коробков Н.А.¹, Волков Н.Н.^{1,2}, Цой Е.Р.², Микаелян С.М.²

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41

² СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница»
Россия, 191014, Санкт-Петербург, Литейный проспект, 56

Резюме

Количество больных с нозокомиальным эндометритом после абдоминального родоразрешения неуклонно растет. **Цель исследования:** изучить этиологические особенности нозокомиального метроэндометрита после кесарева сечения и обосновать его рациональную антимикробную терапию с учетом антибиотикорезистентности возбудителей и «антибиотического анамнеза». **Материалы и методы.** Проведено обследование и лечение 66 родильниц с эндометритом после кесарева сечения. Спектр микрофлоры и резистентность к антимикробным препаратам определены с использованием автоматического микробиологического анализатора на основе масс-спектрометрии. **Результаты.** Наиболее клинически значимыми возбудителями послеоперационного метроэндометрита явились энтерококки, *E. coli*, стафилококки и стрептококки. Структура микрофлоры при эндометрите зависела от предшествующего «антибактериального анамнеза», что необходимо учитывать при разработке антибактериальной терапии. **Заключение.** Если родильнице ранее проводилась антибактериальная терапия, то необходимо комбинировать антибиотики резерва, чтобы перекрыть одновременно весь спектр возможных полирезистентных патогенов. При резистентной грамположительной микрофлоре (MRSE, MRSA, *E. faecium*) необходимо назначение ванкомицина. Против резистентной грамотрицательной микрофлоры – *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *E. coli* (БЛРС+) и *Klebsiella spp.* (БЛРС+) к ванкомицину добавляют карбапенемы.

Ключевые слова

Кесарево сечение, инфекционные осложнения, эндометрит после кесарева сечения, антибактериальная терапия.

Статья поступила: 27.04.2018 г.; в доработанном виде: 23.05.2018 г.; принята к печати: 18.06.2018 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

Коробков Н.А., Волков Н.Н., Цой Е.Р., Микаелян С.М. Нозокомиальный метроэндометрит, связанный с абдоминальным родоразрешением: современная стратегия антимикробной терапии. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018; 12 (2): 12-20. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.2.012-020.

Nosocomial post-cesarean endometritis: a rationalized strategy of antibacterial therapy

Korobkov N.A.¹, Volkov N.N.^{1,2}, Tsoy E.R.², Mikaelyan S.M.²

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,
Health Ministry of Russian Federation

41, ul. Kirochnaya, Saint Petersburg, 191015, Russia

² City Mariinsky Hospital

56, Liteiny prospect, Saint Petersburg, 191014, Russia

Summary

The number of patients with nosocomial post-cesarean endometritis is steadily growing. Aim: to study the etiology of nosocomial post-cesarean endometritis and to propose a rationalized antimicrobial therapy. Material and methods. Sixty six puerperas with post-cesarean endometritis were examined. The spectrum of microflora and its resistance to antimicrobial agents were determined using an automatic microbiological analyzer based on mass spectrometry. Results. Enterococci, E. coli, staphylococci and streptococci were the most clinically significant pathogens found in the examined patients with post-cesarean endometritis. The microflora spectrum in the endometrium reflected the previous «antibacterial history»; this association must be taken into account when developing antibacterial therapy. Conclusion. If the new mother was previously treated with antibacterial agents, it is recommended to use a combination of the reserve antibiotics in order to block the entire spectrum of possible multidrug-resistant pathogens. In cases of the resistant Gram-positive microflora (MRSE, MRSA, E. faecium), it is advisable to prescribe vancomycin. For the resistant Gram-negative microflora (Enterobacter spp., Citrobacter spp., E. coli-ESBL+ and Klebsiella spp.-ESBL+), vancomycin should be combined with carbapenems.

Key words

Cesarean section, infectious complications, post-cesarean endometritis, antibiotic therapy.

Received: 27.04.2018; in the revised form: 23.05.2018; accepted: 18.06.2018.

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

Korobkov N.A., Volkov N.N., Tsoy E.R., Mikaelyan S.M. Nosocomial post-cesarean endometritis: a rationalized strategy of antibacterial therapy. Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]. 2018; 12 (2): 12-20 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.2.012-020.

Corresponding author

Address: 41, ul. Kirochnaya, Saint Petersburg, 191015, Russia.
E-mail: nikolai_korobkov@mail.ru (Korobkov N.A.).

Введение

Одной из основных клинических форм нозокомиальной инфекции в акушерском стационаре является метроэндометрит после кесарева сечения [1-6]. Существенное значение имеют своевременная диагностика и рациональная терапия послеоперационного метроэндометрита (ПМЭ), поскольку он является начальным этапом развития более тяжелых форм пuerпальной инфекции [7-9]. Эффективность этиотропной терапии в значительной мере определяется составом и особенностями антибиотикорезистентности возбудителей ПМЭ [10, 11].

В связи с отсутствием полноценного микробиологического мониторинга в акушерских стационарах этиотропная терапия послеродовой инфекции назначается исключительно эмпирически [12].

В последнее время появился ряд исследований, доказывающих наличие влияния предшествующей этиотроп-

ной химиотерапии на резистентность микрофлоры к антибиотикам [13-17]. В доступной нам литературе мы не нашли исследований, изучающих влияние на этиологическую структуру и чувствительность возбудителей ПМЭ предшествующего антибактериального прессинга.

Цель работы: изучить этиологические особенности нозокомиального метроэндометрита после абдоминального родоразрешения и обосновать его рациональную антимикробную терапию с учетом антибиотикорезистентности возбудителей и «антибиотического анамнеза».

Материалы и методы

В исследование включено 66 родильниц, госпитализированных в гинекологическое отделение СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница» в 2017 г., с метроэндометритом после кесарева сечения. Прове-

ден анализ результатов микробиологического исследования метрoаспирата и отделяемого из полости удаленной матки. Гинекологическое отделение СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница» является «внешним акушерским наблюдением» отделением города, где концентрируются все родильницы с после родовыми инфекционными осложнениями из 19 городских родовспомогательных учреждений (осуществляющих до 75000 родов в год).

Согласно СанПиН 2.1.3.2630-10, инфекционно-воспалительные заболевания родильниц, вызванные условно-патогенными микроорганизмами, связанные с родами (в том числе ПМЭ), выявленные в период пребывания в родильном доме и/или в течение 30 суток после родов, подлежат регистрации и учету за родильным домом и требуют лечения в условиях многопрофильной больницы [18]. Таким образом, все госпитализированные родильницы поступили в специализированное гинекологическое отделение переводом из акушерского стационара или самостоятельно санитарным транспортом после выписки из родильного дома.

Часть поступивших родильниц с ПМЭ получали антибактериальную терапию или пролонгированную периперационную антибиотикопрофилактику перед выпиской из родильного дома. Учитывая сложный контингент наблюдательного отделения, мы решили исследовать влияние предшествующей антимикробной терапии на чувствительность этиологически значимых микроорганизмов к антибиотикам с целью организации рациональной антибиотикотерапии. Таким образом, все обследованные родильницы были разделены на 2 группы: группа 1 – 41 родильница без предшествующей антибиотикотерапии с периперационной антибиотикопрофилактикой однократной дозой β -лактама; группа 2 – 25 родильниц, которые при беременности, в родах или в послеоперационном периоде получили курс антибиотикотерапии препаратами широкого спектра действия и/или были переведены в наблюдательное отделение, получая антимикробные препараты.

Весь объем обследования и оказания медицинской помощи обследованным родильницам в отделении проводили в соответствии с основным отраслевым приказом № 572н МЗ РФ [19] и действующим на тот момент федеральным клиническим протоколом «Гнойно-воспалительные заболевания в акушерстве и сепсис» [1].

У 18,8% родильниц ПМЭ развился на фоне остатков плацентарной ткани, в связи с чем была выполнена лечебно-диагностическая гистерорезектоскопия и/или выскабливание полости матки. В связи с наличием одного из 3 абсолютных показаний (сепсис, акушерский перитонит и угрожающее жизни маточное кровотечение) у 20,5% родильниц проведено радикальное оперативное лечение в объеме экстирпации матки и дренирования брюшной полости. Таким образом, более 60% родильниц с ПМЭ получали только консервативное лечение, основой которого была антимикробная терапия. Формуляр применяемых в отделении

антибиотиков постоянно корректировали госпитальный эпидемиолог и клинический фармаколог на основании результатов микробиологического исследования лохий.

Автоматическую идентификацию выделенных микроорганизмов и определение антибиотикограммы проводили на микробиологическом анализаторе Vitek (bioMérieux SA, США). Панель тестируемых антибиотиков была подобрана таким образом, чтобы выявить и возможные механизмы резистентности. Для изолированных анаэробов определение чувствительности к антибиотикам не проводили, так как частота распространения резистентности среди облигатной неклостридиальной анаэробной микрофлоры устойчиво стабильна, и добавление метронидазола прогнозирует надежную клиническую эффективность [1, 12, 15, 17].

Статистическая обработка выполнена с использованием пакетов программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Оценку достоверности различий между качественными показателями сравниваемых групп проводили с помощью критерия χ^2 . Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты

Состав микрофлоры, выделяемой из метрoаспирата у родильниц с метрoэндометриитом после абдоминального родоразрешения, представлен в **таблице 1**.

Грамположительная микрофлора. Грамположительные микроорганизмы изолировались значительно чаще, чем грамотрицательные (64,1% и 35,9%, соответственно). Преобладала кокковая флора: *Enterococcus spp.* (48,5% от общего количества грамположительных изолятов), *Staphylococcus spp.* (27,3%) и *Streptococcus spp.* (19,7%).

Лидирующую позицию занимали энтерококки с преобладанием *E. faecalis* (96,9% от всех выделенных энтерококков). *E. faecium* (4%) изолировался из лохий только у родильниц группы 2, однако разница была статистически недостоверна. В группе 1 достоверно реже изолировались стафилококки в сравнении группой 2 (17,1% и 44%, соответственно).

Выделенные стафилококки относились к 3 видам – *S. aureus*, *S. epidermidis* и *S. saprophyticus*. *S. aureus* доминировал над всеми изолированными стафилококками (15,2%): метициллин-чувствительные штаммы *Staphylococcus aureus* (MSSA) – 60% и метициллин-резистентные штаммы *Staphylococcus aureus* (MRSA) – 40%.

Среди всех коагулазонегативных стафилококков (CNS) были выделены: метициллин-резистентные штаммы *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) – 75%, метициллин-чувствительные штаммы *Staphylococcus epidermidis* (MSSE) – 12,5% и *Staphylococcus saprophyticus* – 12,5%. Несколько реже в посевах встречались стрептококки: β -гемолитический стрептококк группы А *Streptococcus pyogenes* (53,9%) и β -гемолитический стрептококк группы В *Streptococcus agalactiae* (46,1%).

Таблица 1. Спектр микроорганизмов, выделенных из полости матки у родильниц с метроэндометритом после кесарева сечения.

Table 1. Spectrum of microorganisms isolated from the uterine cavity of puerperas with metroendometritis after a cesarean delivery.

Микроорганизмы / Microorganisms	Группы обследованных / Study groups		Всего / Total (n = 66)
	Группа 1 / Group 1 (n = 41)	Группа 2 / Group 2 (n = 25)	
Грамположительные микробы, выделено изолятов (%) / Grampositive isolates (%)	39 (37,9)	27 (26,2)	66 (64,1)
<i>Staphylococcus spp.:</i>			
CNS	7 (17,1)	11 (44,0)*	18 (27,3)
MSSE	3 (7,3)	5 (20,0)	8 (12,1)
MRSE	1 (2,4)	–	1 (1,5)
<i>S. aureus</i>	1 (2,4)	5 (20,0)*	6 (9,1)
MSSA	4 (9,8)	6 (24,0)	10 (15,2)
MRSA	4 (9,8)	2 (8,0)	6 (9,1)
<i>Enterococcus spp.:</i>	–	4 (16,0)*	4 (6,1)
<i>E. faecalis</i>	22 (53,7)	10 (40,0)	32 (48,5)
<i>E. faecium</i>	22 (53,7)	9 (36,0)	31 (47,0)
<i>Streptococcus spp. (gr A, B):</i>	–	1 (4,0)	1 (1,5)
<i>S. agalactiae</i>	8 (19,5)	5 (20,0)	13 (19,7)
Облигатные неклостридиальные анаэробы n (%) /	4 (9,8)	2 (8,0)	6 (9,1)
Obligate non-clostridial anaerobes, n (%)	2 (4,9)	1 (4,0)	3 (4,5)
Грамотрицательные микробы, выделено изолятов (%) / Gramnegative isolates (%)	17 (16,5)	20 (19,4)	37 (35,9)
<i>Enterobacteriaceae:</i>			
<i>E. coli</i>	16 (39,0)	20 (80,0)*	36 (54,6)
<i>E. coli</i> (БЛРС+)	10 (24,4)	5 (20,0)	15 (22,7)
<i>Klebsiella spp.</i>	2 (4,9)	9 (36,0)*	11 (16,7)
<i>Klebsiella spp.</i> (БЛРС+)	2 (4,9)	–	2 (3,0)
<i>Enterobacter spp. + Citrobacter spp.</i>	1 (2,4)	2 (8,0)	3 (4,5)
<i>Proteus mirabilis</i>	–	4 (16,0)*	4 (6,1)
Облигатные неклостридиальные анаэробы /	1 (2,4)	–	1 (1,5)
Obligate non-clostridial anaerobes	1(2,4)	–	1 (1,5)
Всего, выделено изолятов (%) / Total isolates (%)	56 (54,4)	47 (45,6)	103 (100)

Примечание: * $p < 0,05$ – различия статистически значимы по сравнению с группой 1 (критерий χ^2).

Note: * $p < 0.05$ – the differences are statistically significant compared to group 1 (the χ^2 criterion).

Облигатные неклостридиальные грамположительные анаэробы составили 4,5%.

При сравнительном анализе спектра грамположительной микрофлоры в 2 группах обследованных выявлено, что достоверно чаще у родильниц группы 2, имевших «антибактериальный анамнез», изолировались MRSE и MRSA.

Грамотрицательная микрофлора. Изолированные из лохий бактерии семейства *Enterobacteriaceae* составили $\frac{1}{3}$ от всех штаммов, выделенных у обследованных. Структура изолированных у родильниц с ПМЭ энтеробактерий отличалась многообразием, среди них присутствовали: *Escherichia coli* (39,4% от общего количества грамотрицательных изолятов), *Klebsiella spp.* (7,5%), *Enterobacter spp. + Citrobacter spp.* (6,1%) и *Proteus spp.* (1,5%).

Лидирующее положение, безусловно, принадлежит *Escherichia coli*. При этом в группе 1 кишечная палочка

изолировалась достоверно реже, чем в группе 2 (39% и 80%, соответственно). Почти половина (42,3%) изолированных кишечных палочек были высокорезистентны к большинству антимикробных препаратов, что в первую очередь связано с продукцией β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС). При этом достоверно чаще продуценты БЛРС изолировались в группе 2.

Изучение видового состава других энтеробактерий показало, что 80% всех изолированных клебсиелл приходилось на долю *Klebsiella pneumoniae*. Значение *Klebsiella pneumoniae* в развитии инфекции в области хирургического вмешательства в хирургических стационарах активно обсуждается в научной литературе уже длительное время. В родовспомогательных учреждениях эта ситуация ранее не была актуальной; однако в настоящее время пуэрперальная инфекция, вызванная *Klebsiella pneumoniae*, становится большой самостоятельной проблемой в силу увеличения

частоты изоляции клебсиелл и ухудшения фенотипа их резистентности к применяемым антимикробным химиопрепаратам. По нашим данным, количество *Klebsiella spp.* (БЛРС+) составляло 4,5% (60% от всех изолированных клебсиелл), при этом разница между группами была недостоверна.

Возбудители родов энтеробактер (*Enterobacter cloacae* и *Enterobacter aerogenes*) и цитробактер семейства *Enterobacteriaceae* изолировались реже, чем кишечная палочка, но сопоставимы по частоте встречаемости с клебселлами. Энтеробактер и цитробактер достоверно чаще встречались у родильниц группы 2.

Таким образом, наряду с большой группой наиболее известных возбудителей послеоперационной инфекции у родильниц после кесарева сечения, таких как грамположительные кокки и *Escherichia coli*, в настоящее время возрастает значение и других «проблемных» микроорганизмов со множественной лекарственной устойчивостью, в частности, *Klebsiella spp.* (БЛРС+), *Citrobacter spp.* и *Enterobacter spp.* Данные энтеробактерии характеризуются исходно высоким уровнем резистентности к большинству антибиотиков и встречаются при серьезных госпитальных инфекциях.

Антибиотикорезистентность. Без современной автоматизированной микробиологической диагностики и постоянного мониторинга антибиотикорезистентности в каждом конкретном лечебном учреждении невозможна эмпирическая терапия нозокомиальных инфекций. Результаты анализа антибиотикорезистентности наиболее часто встречающихся при ПМЭ микроорганизмов представлены на **рисунках 1-4**.

Энтерококки показали наилучший профиль чувствительности к исследованным антибиотикам (**рис. 1**).

В целом, выделенные штаммы *Enterococcus spp.* сохранили низкую резистентность к ампициллину. Обращает на себя внимание небольшая резистентность энтерококка к гентамицину (антибиотику второго ряда при лечении послеродовой инфекции), дополнительно назначаемому к β-лактамам. Высокую нечувствительность энтерококки показали лишь к ципрофлоксацину. Все выделенные энтерококки были чувствительны к ванкомицину, линезолиду, левофлоксацину, стрептомицину и тигециклину.

Наибольший риск клинических неудач эмпирической антибактериальной терапии энтерококковой инфекции наблюдается при наличии *Enterococcus faecium*, что обусловлено его устойчивостью ко всем β-лактамным антибиотикам, гентамицину и ципрофлоксацину. Высокая резистентность связана не столько с продукцией β-лактамаз расширенного спектра, сколько с модификацией белка, с которым связываются антимикробные препараты. Поэтому ингибиторозащищенные пенициллины также неэффективны.

Наиболее активными препаратами в отношении *Escherichia coli* являются карбапенемы (имипенем и меропенем). Отмечена минимальная резистентность всех выделенных штаммов кишечной палочки к аминогликозидному антибиотику амикацину и цефалоспорино IV генерации – цефепиму. Наименьшую чувствительность выделенные штаммы *Escherichia coli* показали к ампициллину – 80% резистентных штаммов, к цефалоспорино III генерации – цефтриаксону и амоксициллину в комбинации с клавулановой кислотой (АМО/КК) – по 48% резистентных штаммов и к ципрофлоксацину – 32% (**рис. 2**).

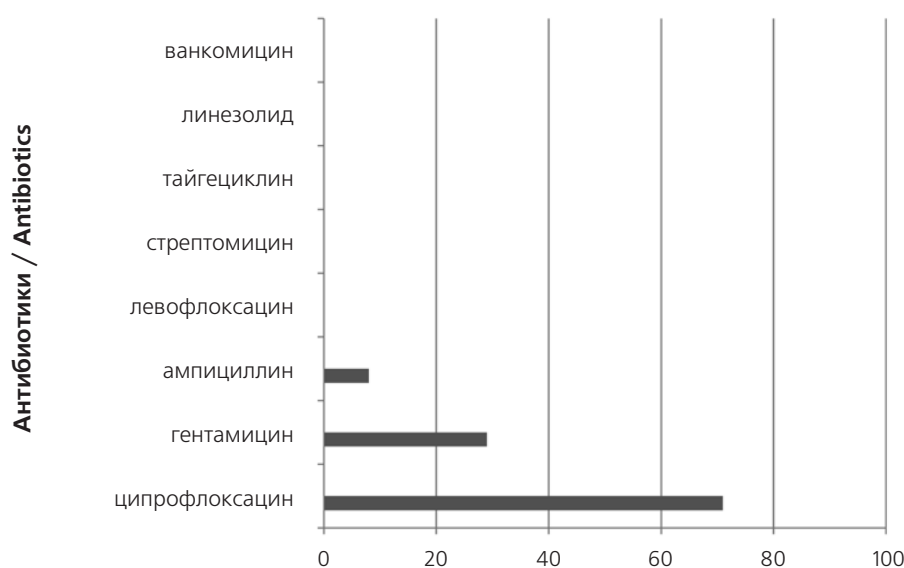


Рисунок 1. Суммарная частота нечувствительности к различным антибиотикам (резистентные и промежуточно-резистентные) *Enterococcus spp.*, выделенных при ПМЭ (% штаммов).

Figure 1. The relative occurrence rate (%) of drug-resistant strains (fully and medium resistant) of *Enterococcus spp.* isolated from patients with post-cesarean endometritis.

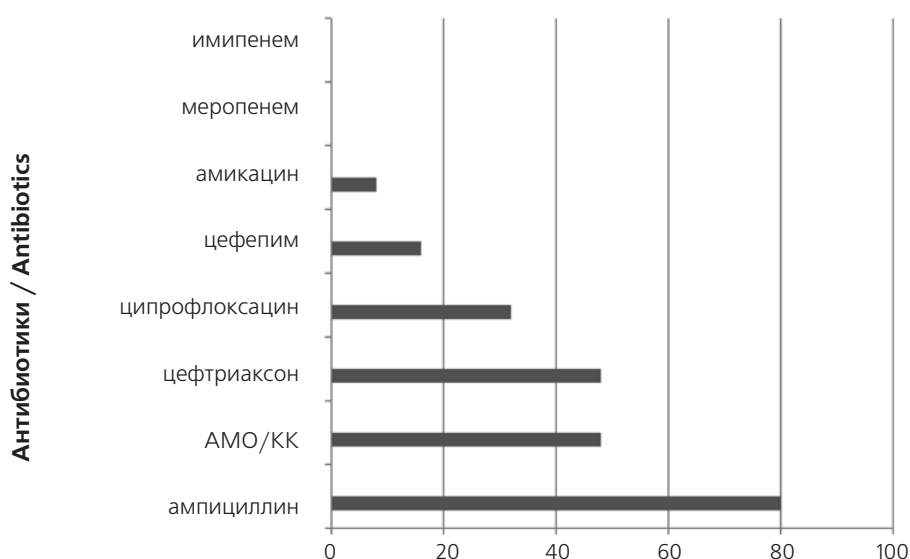


Рисунок 2. Суммарная частота нечувствительности к различным антибиотикам (резистентные и промежуточно-резистентные) *Escherichia coli*, выделенных при ПМЭ (% штаммов).

Figure 2. The relative occurrence rate (%) of drug-resistant strains (fully and medium resistant) of *Escherichia coli* isolated from patients with post-cesarean endometritis.

Сходный спектр чувствительности показали *Klebsiella spp.* и *Enterobacter spp.* с разницей в большей резистентности к β-лактамам, аминогликозидам и фторхинолонам. Клинически почти все проявления неудач при антимикробной терапии инфекций, вызванных грамотрицательной микрофлорой, объясняются присутствием *Klebsiella spp.* (БЛРС+), *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.* и *Escherichia coli* (БЛРС+).

Частота встречаемости стафилококков со множественной лекарственной устойчивостью, которые традиционно обозначаются в литературе как MRSA и MRSE, составляет 9,7% от всех изолятов при ПМЭ и около половины от всех выделенных стафилококков. Эта доля относительно невелика для стационара, в который госпитализируются преимущественно родильницы с внутрибольничной флорой из всех родовспомогательных учреждений многомиллионного города. Устойчивость к оксациллину предполагает устойчивость ко всем β-лактамам. Данная категория пациентов, безусловно, является самой сложной для последующей антимикробной терапии, лечение их без учета чувствительности к антибиотикам приводит к клиническим неудачам и фармакоэкономическим потерям.

Все выделенные стафилококки чувствительны к ванкомицину и линезолиду (рис. 3). К эритромицину чувствительны порядка 17% выделенных штаммов стафилококков, к оксациллину, клиндамицину и ципрофлоксацину – 45%, к цефокситину и гентамицину – по 72%.

Подавляющее большинство изолированных штаммов *Streptococcus spp.* было высокочувствительно ко всем β-лактамам антибиотикам, а также к ванкоми-

цину (рис. 4). Наименее активными антибиотиками были левофлоксацин, эритромицин и клиндамицин.

Обсуждение

Наиболее клинически значимыми возбудителями ПМЭ явились энтерококки, *Escherichia coli*, стафилококки и стрептококки. При анализе микробного спектра выявлены достоверные различия между группами обследованных.

В группе 1 выделенная флора обладала низкой резистентностью к наиболее часто используемым в родильных домах антибиотикам. Доминировали «дикие» штаммы (92%), полирезистентные бактерии изолировались достоверно реже.

Препаратами выбора при лечении энтерококковой инфекции продолжают оставаться аминопенициллины или их комбинация с ингибиторами β-лактамаз.

В лечении ПМЭ, вызванного метициллин- (оксациллин-) чувствительными стафилококками, достаточно незащищенных аминопенициллинов и цефалоспоринов ранних генераций. На основании полученных данных можно с уверенностью сказать, что назначение ингибиторозащищенных пенициллинов и цефалоспоринов III и IV генерации в данном случае считается избыточным и может быть оправдано только в случае тяжело протекающей инфекции [9].

При стрептококковой инфекции также достаточно незащищенных аминопенициллинов и цефалоспоринов.

Против «диких» штаммов грамотрицательных бактерий эффективны множество антибиотиков – от гентамицина до цефалоспоринов.

Совершенно иная чувствительность к антибиотикам определялась в группе 2. Практически каждый второй выделенный штамм имел множественную лекарствен-

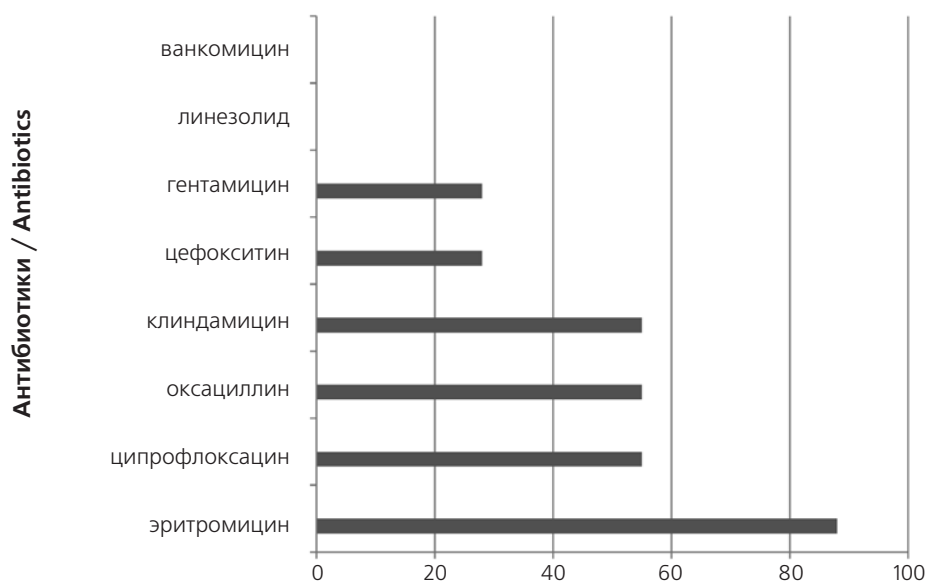


Рисунок 3. Суммарная частота нечувствительности к различным антибиотикам штаммов (резистентные и промежуточно-резистентные) *Staphylococcus spp.*, выделенных при ПМЭ (% штаммов).

Figure 3. The relative occurrence rate (%) of drug-resistant strains (fully and medium resistant) of *Staphylococcus spp.* isolated from patients with post-cesarean endometritis.

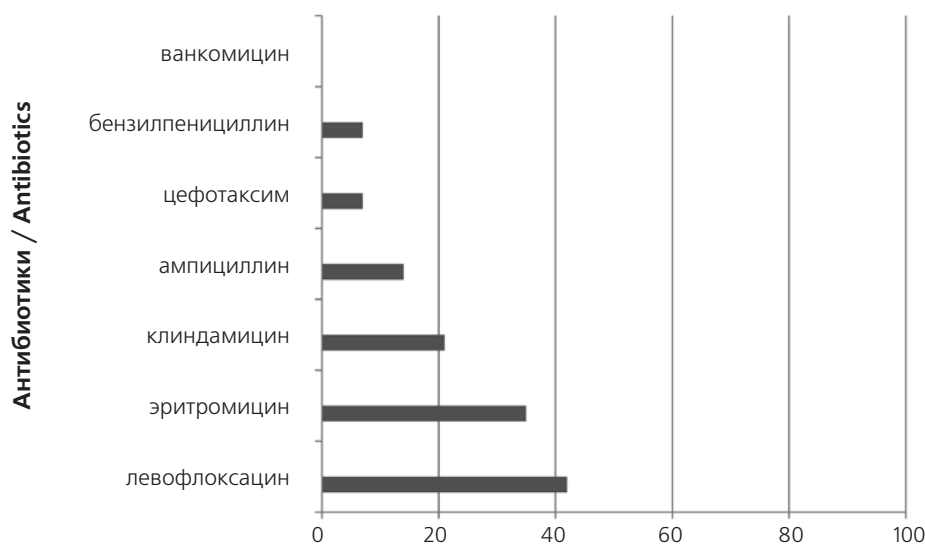


Рисунок 4. Суммарная частота нечувствительности к различным антибиотикам штаммов (резистентные и промежуточно-резистентные) *Streptococcus spp.*, выделенных при ПМЭ (% штаммов).

Figure 4. The relative occurrence rate (%) of drug-resistant strains (fully and medium resistant) of *Streptococcus spp.* isolated from patients with post-cesarean endometritis.

ную устойчивость – MRSE, MRSA, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli* (БЛРС+), *Enterobacter spp.* и *Citrobacter spp.*

Данный факт можно объяснить селекционным давлением антибиотиков, когда при ранее проведенной антибактериальной терапии все чувствительные микроорганизмы погибли, а резистентные выжили и продолжали размножаться, или развивалась суперинфекция. Организация антибиотикотерапии у данной категории родильниц – очень сложная задача.

Эффективность терапии MRSE, MRSA и *Enterococcus faecium* может быть гарантирована только при назначении ванкомицина.

При идентификации *Enterobacter spp.* и *Citrobacter spp.* следует назначать цефалоспорины III генерации в комбинации с гентамицином и при необходимости переводить на карбапенемы.

Учитывая высокую степень изоляции энтеробактерий – продуцентов БЛРС, терапия пенициллинами и цефалоспоридами бесполезна. Эффективно только

лечение карбапенемами, аминогликозидами и цефепимом. Карбапенемы имели наилучший показатель чувствительности к антибиотикам у всей изолированной грамотрицательной микрофлоры у всех обследованных – 0% резистентных штаммов. Это противомикробные препараты первой линии в терапии ПМЭ, вызванного полирезистентной грамотрицательной микрофлорой. Карбапенемы следует назначать, когда есть подозрение на наличие энтеробактерий, вырабатывающих БЛРС, в первую очередь у родильниц, имеющих «антибиотический анамнез». Если родильница с ПМЭ не «ответила» на терапию карбапенемом, то необходимо назначить ванкомицин.

Возможность использования линкозамидов (клиндамицина и линкомицина) ограничена случаями ПМЭ, когда применение пенициллинов и цефалоспоринов противопоказано (например, при аллергии) [8], а также в случаях подозрения на анаэробную инфекцию [9].

Неудовлетворительные результаты показали фторхинолоны (ципрофлоксацин) и макролиды (эритромицин). Фторхинолоны не следует назначать при стартовой эмпирической терапии ПМЭ у любого контингента родильниц. В последнее время большие надежды возлагают на новые поколения данной группы антибиотиков, но их место в терапии послеродовой инфекции у лактирующих женщин еще не определено [17, 20].

Заключение

При метроэндометрите после кесарева сечения наиболее часто выделяются условно-патогенные микроорганизмы, относящиеся к кишечной флоре: грамположительные энтерококки, анаэробы, грамотрицательная *Escherichia coli* и другие представители семейства *Enterobacteriaceae*. Также инфекционный процесс в полости матки могут поддерживать стафилококки и стрептококки кожных покровов. Указанная эндогенная микрофлора у родильниц с ПМЭ без «антибиотического анамнеза» не отличается большим уровнем резистентности к антимикробным химиопрепаратам. В связи с чем ингибиторозащищенные аминопенициллины в комбинации с гентамицином и

метронидазолом в качестве стартовой эмпирической терапии являются оптимальным назначением.

Если родильнице ранее проводилась антибактериальная терапия, то необходимо комбинировать препараты резерва, чтобы перекрыть одновременно весь спектр возможных патогенов. Против устойчивых грамположительных возбудителей (MRSE, MRSA, *Enterococcus faecium*) необходимо назначение ванкомицина. К нему против полирезистентной грамотрицательной микрофлоры – *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Escherichia coli* (БЛРС+) и *Klebsiella spp.* (БЛРС+) добавляют карбапенемы (табл. 2).

Таблица 2. Стратегия эмпирической антибиотикотерапии метроэндометрита после абдоминального родоразрешения.

Table 2. The strategy of empirical antibiotic therapy for metroendometritis after abdominal delivery.

Предшествующая антибиотикотерапия / Previous antibiotic therapy	Рекомендованные антимикробные препараты / Recommended antibiotic therapy
–	ингибиторозащищенные аминопенициллины + гентамицин / inhibitor-protected aminopenicillins + gentamicin
+	карбапенемы + ванкомицин / carbapenems + vancomycin
+ метронидазол / + metronidazole	

С большим сожалением приходится констатировать, что любые рекомендации по конкретной организации антимикробной терапии имеют лишь локальное значение и не могут быть механически перенесены в другие лечебные учреждения.

Литература:

1. Гнойно-воспалительные заболевания и сепсис в акушерстве: Клинические рекомендации МЗ РФ от 27.05.2015 № 15-4/10/2-2449. М.: Минздрав России. 2015: 35 с.
2. Adewunmi A., Ande A., Ezeanochie M. et al. Morbidity associated with failed vaginal birth after cesarean section. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010; 89 (9): 229-32.
3. Nabhan A.F., Allam N.E., Hamed Abdel-Aziz Salama M. Routes of administration of antibiotic prophylaxis for preventing infection after caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 9: CD011876. DOI: 10.1002/14651858. CD011876.
4. Tita A.T.N., Rouse D.J., Blackwell S. et al. Evolving concepts in antibiotic prophylaxis for cesarean delivery: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2009; 113 (3): 675-82.
5. Kaimal A.J., Zlatnik M.G., Cheng Y.W. et al. Effect of a change in policy regarding the timing of prophylactic antibiotics on the rate of post-cesarean delivery surgical-site infections. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 199 (3): 310.e1-e5.
6. Costantine M.M., Rahman M., Ghulmiyah L. et al. Timing of perioperative antibiotics for cesarean delivery: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 199 (3): 301-6.
7. Karsnitz D.B. Puerperal infections of the genital tract: a clinical review. *Midwifery Womens Health.* 2013; 58 (6): 632-42.
8. Ahnfeldt-Mollerup P., Petersen L.K., Kragstrup J. et al. Postpartum infections: occurrence, healthcare contacts and association with breastfeeding. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012; 91 (12): 1440-4.
9. Abouzahr C., Aahman E., Guidotti R. Puerperal sepsis and other puerperal infections. In Health dimensions of sex and reproduction: the global burden of sexually transmitted diseases, maternal conditions, perinatal disorders, and congenital anomalies [Eds. C.J.L. Murray, A.D. Lopez]. Geneva: WHO. 1998.
10. Коробков Н.А. Руководство по пуэрперии. СПб.: СпецЛит. 2015: 647 с.
11. Earnshaw V.A., Ickovics J.R., Kershaw T., Wheeler R. Postpartum sexually transmitted disease: refining our understanding of the

- population at risk. *Sex Transm Dis.* 2012; 39 (7): 509-13.
12. Maharaj D. Post pregnancy genital tract and wound infections: history of obstetric infection. *Obstet Gynecol.* 2007; 62 (6): 393-9.
 13. Богданов М.Б., Черненко Т.В. Влияние «антибактериального анамнеза» на устойчивость возбудителей. *Клиническая фармакология и терапия.* 2000; 9 (2): 33-5.
 14. Богданов М.Б., Черненко Т.В. Влияние «антибиотического» анамнеза на этиологию внебольничных пневмоний. *Клиническая фармакология и терапия.* 1999; 8 (5): 20-2.
 15. Белобородова Н.В., Богданов М.Б., Черненко Т.В. Алгоритмы антибиотикотерапии. Руководство для врачей. *Москва.* 1999: 144 с.
 16. Богданов М.Б., Белобородова Н.В. Алгоритмы терапии антибиотиками: выбор препарата. *Медицинский курьер.* 1998; 1: 55-6.
 17. The Sanford guide to antimicrobial therapy [Eds. D.N. Gilbert, R.C. Moellering, M.A. Sande]. *USA.* 2003: 150 p.
 18. СанПиН 2.1.3.2630-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющих медицинскую деятельность» (с изменениями на 10 июня 2016 года). *URL:* www.pravo.gov.ru. [Дата доступа: 31.05.2018].
 19. Приказ Минздрава России от 01.11.2012 № 572н (ред. от 11.06.2015) «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования ВРТ)"». Справочная правовая система «Консультант Плюс». *URL:* www.consultant.ru. [Дата доступа: 31.05.2018].
 20. Black L.P., Duff P., Hinson L. Limited course of antibiotic treatment for chorioamnionitis. *Obstet Gynecol.* 2012; 119 (6): 1102-5.
- References:**
1. Pyoinflammatory diseases and sepsis in obstetrics: Clinical recommendations of Health Ministry of Russian Federation. [Gnojno-vospalitel'nye zaboлевaniya i sepsis v akusherstve: Klinicheskie rekomendacii MZ RF ot 27.05.2015 № 15-4/10/2-2449]. *M.: Minzdrav Rossii.* 2015: 35 s (in Russian).
 2. Adewunmi A., Ande A., Ezeanochie M. et al. Morbidity associated with failed vaginal birth after cesarean section. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010; 89 (9): 229-32.
 3. Nabhan A.F., Allam N.E., Hamed Abdel-Aziz Salama M. Routes of administration of antibiotic prophylaxis for preventing infection after caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 9: CD011876. DOI: 10.1002/14651858.CD011876.
 4. Tita A.T.N., Rouse D.J., Blackwell S. et al. Evolving concepts in antibiotic prophylaxis for cesarean delivery: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2009; 113 (3): 675-82.
 5. Kaimal A.J., Zlatnik M.G., Cheng Y.W. et al. Effect of a change in policy regarding the timing of prophylactic antibiotics on the rate of post-caesarean delivery surgical-site infections. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 199 (3): 310.e1-e5.
 6. Costantine M.M., Rahman M., Ghulmiyah L. et al. Timing of perioperative antibiotics for cesarean delivery: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 199 (3): 301-6.
 7. Karsnitz D.B. Puerperal infections of the genital tract: a clinical review. *Midwifery Womens Health.* 2013; 58 (6): 632-42.
 8. Ahnfeldt-Mollerup P., Petersen L.K., Kragstrup J. et al. Postpartum infections: occurrence, healthcare contacts and association with breastfeeding. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012; 91 (12): 1440-4.
 9. Abouzahr C., Aahman E., Guidotti R. Puerperal sepsis and other puerperal infections. In Health dimensions of sex and reproduction: the global burden of sexually transmitted diseases, maternal conditions, perinatal disorders, and congenital anomalies [Eds. C.J.L. Murray, A.D. Lopez]. *Geneva: WHO.* 1998.
 10. Korobkov N.A. A guide to puerperia. [Rukovodstvo po puerperiyu]. *SPb.: SpecLit.* 2015: 647 s (in Russian).
 11. Earnshaw V.A., Ickovics J.R., Kershaw T., Wheeler R. Postpartum sexually transmitted disease: refining our understanding of the population at risk. *Sex Transm Dis.* 2012; 39 (7): 509-13.
 12. Maharaj D. Post pregnancy genital tract and wound infections: history of obstetric infection. *Obstet Gynecol.* 2007; 62 (6): 393-9.
 13. Bogdanov M.B., Chernenkaya T.V. The influence of "antibacterial history" on the stability of pathogens. [Vliyanie «antibakterial'nogo anamneza» na ustojchivost' vzbuditelej]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2000; 9 (2): 33-5 (in Russian).
 14. Bogdanov M.B., Chernenkaya T.V. The influence of the "antibiotic" anamnesis on the etiology of community-acquired pneumonia. [Vliyanie «antibioticheskogo» anamneza na etiologiyu vnebol'nichnyh pnevmonij]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 1999; 8 (5): 20-2 (in Russian).
 15. Beloborodova N.V., Bogdanov M.B., Chernenkaya T.V. Algorithms of antibiotic therapy. A guide for doctors. [Algoritmy antibiotikoterapii. Rukovodstvo dlya vrachej]. *Moskva.* 1999: 144 s (in Russian).
 16. Bogdanov M.B., Beloborodova N.V. Algorithms of antibiotic therapy: drug choice. [Algoritmy terapii antibiotikami: vybor preparata]. *Medicinskij kur'er.* 1998; 1: 55-6 (in Russian).
 17. The Sanford guide to antimicrobial therapy [Eds. D.N. Gilbert, R.C. Moellering, M.A. Sande]. *USA.* 2003: 150 p.
 18. «Sanitary and epidemiological requirements for organizations engaged in medical activities» (as amended on June 10, 2016). [«Sanitarno-epidemiologicheskie trebovaniya k organizacijam, osushchestvlyayushchih medicinskuyu deyatel'nost'» (s izmeneniyami na 10 iyunya 2016 goda)]. *URL:* www.pravo.gov.ru (in Russian). [Accessed: 31.05.2018].
 19. Order of Health Ministry of Russian Federation from 01.11.2012 № 572n (Edited from 11.06.2015) «On the approval of the procedure for providing medical assistance on the profile of "obstetrics and gynecology (except for the use of ART)"». [Prikaz Minzdrava Rossii ot 01.11.2012 № 572n (red. ot 11.06.2015) «Ob utverzhdenii poryadka okazaniya medicinskoj pomoshchi po profilyu "akusherstvo i ginekologiya (za isklucheniem ispol'zovaniya VRT)"»]. *URL:* www.consultant.ru (in Russian). [Accessed: 31.05.2018].
 20. Black L.P., Duff P., Hinson L. Limited course of antibiotic treatment for chorioamnionitis. *Obstet Gynecol.* 2012; 119 (6): 1102-5.

Сведения об авторах:

Коробков Николай Александрович – к.м.н., доцент кафедры репродуктивного здоровья женщин ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ.

Волков Николай Николаевич – к.м.н., ассистент кафедры репродуктивного здоровья женщин ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ; зав. гинекологическим отделением СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница».

Цой Екатерина Родионовна – врач-эпидемиолог СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница».

Микаелян Сирануш Микаеловна – врач-эпидемиолог СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница».

About the authors:

Korobkov Nikolay Aleksandrovich – PhD, Associate Professor, Department of Reproductive Health of Women, NWSMU n.a. I.I. Mechnikov HM of RF. E-mail: nikolai_korobkov@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7279-2535>.

Volkov Nikolai Nikolayevich – PhD, Assistant, Department of Reproductive Health of Women, NWSMU n.a. I.I. Mechnikov HM of RF.

Tsoi Ekaterina Rodionovna – Epidemiologist, City Mariinsky Hospital.

Mikaelyan Siranush Mikaelovna – Epidemiologist, City Mariinsky Hospital.

Гепаринопрофилактика гестационных осложнений у носительниц мутации фактора V Лейден (генотип GA)

Николаева М.Г.¹, Момот А.П.², Зайнулина М.С.^{3,4}, Момот К.А.⁵, Ясафова Н.Н.⁵

¹ ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 656038, Барнаул, пр. Ленина, 40

² Алтайский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 656045, Барнаул, ул. Ляпидевского, 1

³ 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

⁴ СПб ГБУЗ «Родильный дом № 6 имени профессора В.Ф.Снегирева»
Россия, 192014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, 5

⁵ КГБУЗ «Краевая клиническая больница»
Россия, 656045, Барнаул, ул. Ляпидевского, 1

Резюме

Цель исследования: определить эффективность гепаринопрофилактики осложнений беременности у пациенток с проявленным лабораторным фенотипом – резистентность к активированному протеину С (АПС-резистентность) по $HO \leq 0,49$ мутации фактора V Лейден (генотип GA). **Материалы и методы.** Проведено одноцентровое рандомизированное контролируемое исследование 141 беременной из числа носительниц мутации FVL(1691)GA с АПС-резистентностью $\leq 0,49$, определенной при сроке 7-8 недель. Из них в основную группу вошли 70 пациенток (средний возраст – $30,2 \pm 4,7$ лет), которым при определении АПС-резистентности $\leq 0,49$ со срока беременности 7-8 недель проводили курсы гепаринопрофилактики низкомолекулярным гепарином (НМГ) в повышенных профилактических дозах в течение 14 дней. Группу сравнения составила 71 беременная (средний возраст – $30,3 \pm 3,9$) без антенатальной профилактики НМГ. **Результаты.** Назначение курсов гепаринопрофилактики в повышенных профилактических дозах со срока беременности 7-8 недель у носительниц мутации FVL(1691)GA с выраженной АПС-резистентностью позволила уменьшить абсолютный риск (ARR) преэклампсии на 29,5% (ARR: 29,5; $p = 0,0003$; NTT: 3,4; 95% CI: 2,35-6,12), задержки роста плода на 23,8% (ARR: 23,8; $p = 0,0016$; NTT: 4,2; 95% CI: 2,8-8,7) и индуцированных преждевременных родов на 12,6% (ARR: 12,6; $p = 0,0242$; NTT: 5,8; 95% CI: 3,7-14,1). **Заключение.** У пациенток с проявленным субклиническим (лабораторно) фенотипом (АПС-резистентность по $HO \leq 0,49$) при носительстве мутации FVL(1691)GA со срока беременности 7-8 недель показано назначение НМГ в профилактических дозах на протяжении 14 дней. В случае необходимости (при значении $HO \leq 0,49$) целесообразно проведение повторных курсов гепаринопрофилактики в сроки беременности 18-19 и 27-28 недель.

Ключевые слова

Мутация фактора V Лейден, генотип FVL(1691)GA, АПС-резистентность, генерация тромбина, гепаринопрофилактика.

Статья поступила: 09.04.2018 г.; в доработанном виде: 04.05.2018 г.; принята к печати: 22.06.2018 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

Николаева М.Г., Момот А.П., Зайнулина М.С., Момот К.А., Ясафова Н.Н. Гепаринопрофилактика гестационных осложнений у носительниц мутации фактора V Лейден (генотип GA). *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018; 12 (2): 21-31. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.2.021-031.

Heparin prophylaxis of gestational complications in women with Factor V Leiden mutation (GA genotype)

Nikolaeva M.G.¹, Momot A.P.², Zainulina M.S.^{3,4}, Momot K.A.⁵, Yasafova N.N.⁵

¹ Altai State Medical University, Health Ministry of Russian Federation
40, pr. Lenina, Barnaul, 656038, Russia

² Altay Branch of National Research Center for Hematology, Health Ministry of Russian Federation
1, ul. Lyapidevskogo, Barnaul, 656045, Russia

³ I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Health Ministry of Russian Federation
6/8, ul. L'va Tolstogo, Saint Petersburg, 197022, Russia

⁴ Maternity Hospital № 6 named after professor V.F. Snegirev
5, ul. Mayakovskogo, Saint Petersburg, 192014, Russia

⁵ Altai Regional Clinical Hospital
1, ul. Lyapidevskogo, Barnaul, 656045, Russia

Summary

*The aim of the study was to determine the efficacy of heparin prophylaxis in preventing pregnancy complications in patients with the manifested laboratory phenotype – resistance to activated protein C (APC-resistance with $NR \leq 0.49$) Factor V Leiden mutation (GA genotype). **Materials and methods.** A single-center, randomized, controlled trial of 141 pregnant women – carriers of the FVL(1691)GA mutation with $APC\text{-resistance} \leq 0.49$ was determined at a gestation age of 7-8 weeks. Of these, 70 patients were included in the main group (mean age 30.2 ± 4.7 years); after the confirmation of the APC-resistance at 7-8 weeks of gestation, these women received a 14 day low-molecular-weight heparin (LMWH) course at elevated prophylactic doses. The comparison group (71 pregnant women of 30.3 ± 3.9 years old) received no LMWH. **Results.** The heparin prophylaxis (started from 7-8 weeks of gestation) at elevated doses in carriers of the FVL(1691)GA mutation with pronounced APC-resistance reduced the absolute risk (ARR) of pre-eclampsia by 29.5% (ARR: 29.5; $p = 0.0003$; NTT: 3.4; 95% CI: 2.35-6.12), the risk of fetal growth retardation by 23.8% (ARR: 23.8; $p = 0.0016$; NTT: 4.2; 95% CI: 2.8-8.7) and the risk of induced premature birth by 12.6% (ARR: 12.6; $p = 0.0242$; NTT: 5.8; 95% CI: 3.7-14.1). **Conclusion.** The administration of LMWH at prophylactic doses for 14 days is indicated in patients with a manifested subclinical (laboratory) phenotype (APC-resistance with $NR \leq 0.49$) of the FVL(1691)GA mutation starting from the gestation period of 7-8 weeks. If necessary (with a value of $NR \leq 0.49$), it is advisable to repeat the courses of heparin prophylaxis at 18-19 and 27-28 weeks of pregnancy.*

Key words

Factor V Leiden mutation, FVL(1691)GA genotype, APC-resistance, thrombin generation, heparin prophylaxis.

Received: 09.04.2018; **in the revised form:** 04.05.2018; **accepted:** 22.06.2018.

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

Nikolaeva M.G., Momot A.P., Zainulina M.S., Momot K.A., Yasafova N.N. Heparin prophylaxis of gestational complications in women with Factor V (GA genotype). *Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]*. 2018; 12 (2): 21-31. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.2.021-031.

Corresponding author

Address: 40, pr. Lenina, Barnaul, 656038, Russia.
E-mail: nikolmg@yandex.ru (Nikolaeva M.G.).

Введение

В структуре причин перинатальной и материнской заболеваемости/смертности преэклампсия (ПЭ), задержка роста плода (ЗРП) и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) занимают, как известно, основные позиции [1-2]. При этом отсутствие единых подходов прогнозирования и сложность ранней диагностики указанных плацента-опосредованных состояний не позволяет разработать единый алгоритм профилактических мероприятий с учетом основных звеньев этиопатогенеза. Одним из доказанных факторов риска нарушения становления плаценты является носительство генетических тромбофилий, в частности, мутация фактора V Лейден (FVL) [2-5]. Лейденовская мутация представляет собой дефект гена, кодирующего проакцелерин (фактор V), при этом в 1691 положении происходит замена нуклеотида гуанина (G) на аденин (A). Последующее изменение биохимических свойств проакцелерина приводит к тому, что FVa становится нечувствительным или резистентным к активированному протеину C (АПС), что ведет к АПС-резистентности и повышению коагуляционного потенциала крови [6-9]. Формирующийся дисбаланс может приводить к нарушению процесса инвазии и плацентации, что в дальнейшем клинически способно реализоваться плацента-опосредованными осложнениями [10-12]. Согласно заключению международных экспертов, при носительстве FVL(1691)GA риск развития ПЭ увеличивается в 2,19, ЗРП – в 2,68 раза, ПОНРП – в 4,7 раза [13-14].

В мировой практике использование низкомолекулярных гепаринов (НМГ) неоднократно рассматривалось в качестве профилактики ПЭ и ЗРП в группах высокого риска развития гестационных осложнений. Акцент был сделан не на антикоагулянтные свойства, а на дополнительные эффекты гепаринов в период развития трофобласта [15-17]. По данным ряда авторов, НМГ оказывают цитопротекторное действие, регулируя пролиферацию, инвазию и дифференцировку трофобласта, повышают секрецию хорионического гонадотропина [18]. Результаты исследований по гепаринопрофилактике гестационных осложнений достаточно противоречивы [19-25], что возможно обусловлено неоднородными критериями включения и недостаточной стратификацией пациенток в группы риска с учетом индивидуальных особенностей, технологией использования НМГ.

В соответствии с опубликованными ранее данными, полученными по результатам исследования 500 беременных – носительниц тромбофилического генотипа FVL(1691)GA, выраженность АПС-резистентности по нормализованному отношению (НО) $\leq 0,49$ рассматривается при данной мутации в качестве определяющего фактора риска развития ПЭ (площадь под ROC-кривой (AUC) – 0,839; $p < 0,0001$) и ЗРП (AUC – 0,867; $p < 0,0001$) с наибольшей прогностической точностью теста, проводимого при сроке беременности 7-8 недель [26]. Мы не нашли исследований, направленных на

изучение эффективности назначения НМГ с целью профилактики плацента-опосредованных осложнений при носительстве мутации FVL(1691)GA, что и явилось предпосылкой для проведения настоящей работы.

Цель исследования: установить эффективность гепаринопрофилактики осложнений беременности у пациенток с проявленным лабораторным фенотипом (АПС-резистентность по НО $\leq 0,49$) мутации FVL(1691)GA.

Материалы и методы

Для достижения цели на клинических базах ФГБОУ ВО «АГМУ» МЗ РФ с 2015 по 2017 г. проведено одноцентровое рандомизированное контролируемое исследование 141 беременной с проявленным лабораторным фенотипом (АПС-резистентность по НО $\leq 0,49$) мутации FVL(1691)GA при сроке беременности 7-8 недель. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Критерии включения в исследование: носительство мутации FVL(1691)GA с лабораторным фенотипом АПС-резистентность $\leq 0,49$; одноплодная прогрессирующая беременность, наступившая в естественном цикле; срок беременности 7-8 недель.

Критерии исключения из исследования: генотип FVL(1691)GG/AA; беременность как результат вспомогательных репродуктивных технологий; аномалии развития половых органов; многоплодие; декомпенсация экстрагенитальной патологии; антифосфолипидный синдром и другие аутоиммунные заболевания; хромосомные aberrации в супружеской паре.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «АГМУ» МЗ РФ (протокол № 6 от 28.04.2015).

Всего за период 2015-2017 гг. была отобрана 161 пациентка, соответствующая критериям включения. Все пациентки относились к промежуточному риску развития венозных тромбозомболических осложнений и не нуждались в проведении антенатальной тромбопрофилактики [27]. На этапе формирования групп 20 пациенток выбыло из дальнейшего наблюдения (рис. 1). В результате рандомизирована 141 пациентка: в основную группу вошли 70 пациенток (средний возраст – $30,2 \pm 4,7$ лет), которым со срока беременности 7-8 недель проводили гепаринопрофилактику; группу сравнения составила 71 беременная (средний возраст – $30,3 \pm 3,9$ лет) без антенатальной профилактики НМГ. Рандомизацию осуществляли простым блоковым методом [28].

Наряду со стандартными методами обследования, регламентированными Приказом МЗ РФ от 01.11.2012 № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)"», всем пациенткам проводили динамическое исследование АПС-резистентности и оценку образования тромбина в тесте генерации тромбина (калиброванная тромбография по Н. Hemker [29]) в 8 точках, учитывающие волны инва-

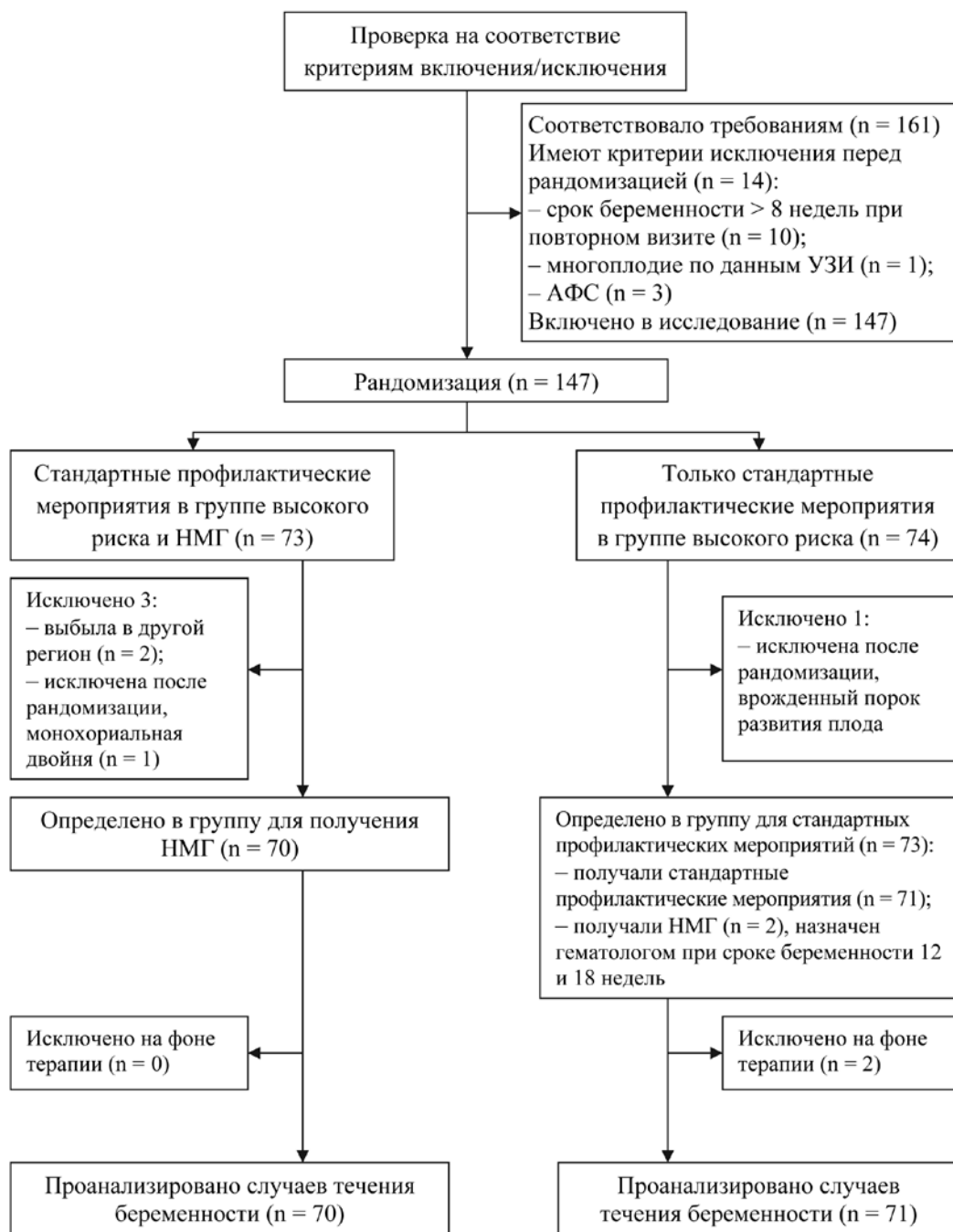


Рисунок 1. Дизайн исследования по определению эффективности гепаринопрофилактики гестационных осложнений у носительниц мутации FVL(1691)GA с выраженной АПС-резистентностью (нормализованное отношение $\leq 0,49$).

Figure 1. Design of the study on the efficacy of heparin prophylaxis of gestational complications in carriers of the FVL(1691)GA mutation with severe APC-resistance (normalized ratio ≤ 0.49).

зии трофобласта и отражающие «критические» сроки беременности: 7-8 недель, 12-13 недель, 18-19 недель, 22-23 недели, 27-28 недель, 32-33 недели, 36-37 недель и 2-3 сутки после родоразрешения. АПС-резистентность определяли с помощью набора реагентов «Фактор V-PC-тест» (Технология-Стандарт, Россия). Для исследования генерации тромбина использовали планшетный флуориметр Fluoroskan Ascent ThermoFisher SCIENTIFIC (Финляндия) и активаторы – тканевой фактор (5,0 пМ) и фосфолипиды (4 мкМ).

Алгоритм гепаринопрофилактики. Надропарин кальция одобрен к применению у беременных и внесен в клинический протокол «Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве и гинекологии» на основании рекомендаций American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG, 2011), Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG, 2009) [27]. При показателе АПС-резистентности $\leq 0,49$, определенном при сроке беременности 7-8 недель, пациенткам основной группы назначали

надрупарин кальция по 0,3 мл (2850 МЕ анти-Ха) 2 раза в день на протяжении 14 дней. При сохраняющейся выраженности АПС-резистентности при сроках беременности 18–19 и 27–28 недель проводили повторные курсы гепаринопрофилактики.

Необходимо отметить, что в обеих группах пациентки высокого риска развития ПЭ – 52,9% (37 из 70) в основной группе и 42,1% (32 из 71) в группе сравнения ($p > 0,05$) получали профилактические дозы ацетилсалициловой кислоты (75 мг в сутки) согласно положениям клинического протокола [30].

Конечными точками, определяющими эффективность назначения НМГ, определены: число эпизодов ПЭ, ЗРП, ПОНРП и индуцированных преждевременных родов (ПР).

ПЭ определяли согласно критериям международного консенсуса: у женщин с предгравидарной гипотензией – как повышение уровня систолического артериального давления (САД) на 30 мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД) на 15 мм рт. ст. по сравнению с исходным (артериальное давление в I триместре беременности); у пациенток с предгравидарной нормотензией – как повышение САД ≥ 140 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт. ст., сопровождавшееся протеинурией (любая протеинурия, зафиксированная в разовой порции мочи или суточная потеря белка 0,3 г/л и более) [31]. ЗРП определяли при отставании окружности живота плода и/или его массы тела на 10% для данного срока гестации и/или при отставании на 2 недели и более морфологического возраста зрелости [32]. Индуцированными ПР являлись роды при сроке беременности от 22⁺⁰ до 36⁺⁶ недель, проведенные в

связи с критическим состоянием матери (нарастание тяжести соматических заболеваний, осложнения беременности) и/или плода (прогрессирующее ухудшение состояния, антенатальная гибель плода) [33].

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета статистического программного обеспечения MedCalc Version 17.9.7 (лицензия BU556-P12YT-BBS55-YAH5M-UBE51). Оценку нормальности распределения анализируемых данных осуществляли с помощью критерия Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilks W-test). Лабораторные параметры представлены в виде выборочной медианы (Me), 95% доверительного интервала (95% CI) и интерквартильного размаха [25-й и 75-й перцентили]. Сравнение рядов выполняли с использованием непараметрических методов (U-тест Манна-Уитни). Основные критерии оценки эффективности терапии определены как абсолютный риск в основной группе (EER) и группе сравнения (CER), относительный риск (RR), снижение абсолютного риска (ARR) и относительного риска (RRR), число больных необходимых лечить (NNT), 95% CI для RR и NNT. Критический уровень значимости различий (p) определен как $p < 0,05$.

Результаты

На первом этапе исследования изучена клиническая характеристика пациенток по традиционно рассматриваемым факторам риска развития плацентопосредованных состояний. В итоге показано, что сравниваемые группы были репрезентативны по возрасту, тромботическому и репродуктивному анамнезу, соматической патологии (табл. 1).

Таблица 1. Соматический и репродуктивный анамнез обследованных пациенток при носительстве мутации FVL(1691)GA.

Table 1. Somatic and reproductive history of patients – carriers of the FVL(1691)GA mutation.

Соматический и репродуктивный анамнез групп сравнения	НМГ «+» (n = 70)		НМГ «-» (n = 71)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Гипертензивная болезнь сердца	20	28,6	17	23,9	0,624
Варикозная болезнь нижних конечностей	34	48,6	31	43,7	0,584
Избыточная масса тела (ИМТ > 25)	29	41,4	28	39,4	0,241
Возраст > 35 лет	10	14,3	16	22,5	0,091
Отягощенный семейный тромботический анамнез	20	28,6	18	25,4	0,118
Три и более репродуктивные потери в анамнезе	12	17,1	9	12,7	0,742
Антенатальные потери в анамнезе	7	10,0	5	7,0	0,626
Преэклампсия в анамнезе	17	24,3	15	21,1	0,447
ЗРП в анамнезе	15	21,4	13	18,3	0,464
Преждевременная отслойка плаценты	3	4,3	5	7,0	0,701
Кровомазание в I триместре, требующее госпитализации	12	17,1	11	15,5	0,265

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; НМГ «+» – пациентки, получавшие гепаринопрофилактику; НМГ «-» – пациентки без гепаринопрофилактики.

Note: BMI – body mass index; НМГ «+» – patients who received heparin prophylaxis; НМГ «-» – patients without heparin prophylaxis.

Установлено, что гепаринопрофилактика в основной группе способствовала уменьшению числа случаев ПЭ на 29,5% ($p = 0,0003$), ЗРП – на 23,8% ($p = 0,0016$), индуцированных ПР – на 12,6% ($p = 0,0242$) и ПОНРП – на 5,6% ($p = 0,1405$) (табл. 2).

Для конечных точек с уровнем значимости различий $p < 0,05$ по числу благоприятных и неблагоприятных исходов беременности на фоне гепаринопрофилактики в соответствии с принятой практикой были рассчитаны показатели, определяющие степень эффективности лекарственного вмешательства (табл. 3).

В основной группе женщин имелось статистически значимое снижение ARR развития ПЭ ($p = 0,0003$), ЗРП ($p = 0,0016$) и индуцированных ПР ($p = 0,0242$). В частности, беременность закончилась индуцирован-

ными ПР в основной группе у 2 пациенток (2,9% от 70), в том числе по 1 случаю ПОНРП (33 недели) и антенатальной гибели плода (32 недели). В группе сравнения индуцированные ПР состоялись у 11 (15,5% от 71) беременных в сроки 24-34 недели, в том числе в 3 случаях по поводу тяжелой ПЭ, в 3 – по поводу ПОНРП; 3 пациентки родоразрешены досрочно в связи с угрожающей внутриутробной асфиксией плода, и у 2 пациенток ПР были обусловлены антенатальной гибелью плода.

Наряду с клиническими результатами применения НМГ с целью профилактики гестационных осложнений при носительстве мутации FVL(1691)GA были проанализированы данные лабораторных исследований, характеризующих состояние гемокоагуляции, в

Таблица 2. Акушерские и перинатальные исходы обследованных пациенток в зависимости от проведения гепаринопрофилактики при носительстве мутации FVL(1691)GA.

Table 2. Obstetrical and perinatal outcomes in women – carriers of FVL(1691)GA mutation who received or not received heparin prophylaxis.

Исходы беременности	НМГ «+» (n = 70)		НМГ «-» (n = 71)		Статистические показатели		
	Абс.	%	Абс.	%	p	RR	95% CI
Всего беременностей	70		71				
РП до 12 недель	0	0,0	12	16,9	0,0253	0,04	0,002-0,67
ПЭ всего	6	8,6	27	38,0	0,001	0,23	0,1-0,51
– в том числе ПЭ тяжелая	0	0,0	6	8,5	0,0802	0,08	0,04-1,35
ЗРП	5	7,1	22	31,0	0,001	0,23	0,1-0,57
ПР индуцированные	2	2,9	14	15,5	0,001	0,18	0,04-0,8
ПОНРП	1	1,4	5	7,0	0,1405	0,2	0,02-1,69
Перинатальные потери	1	1,4	3	4,2	0,3425	0,33	0,04-3,17
В том числе:							
– антенатальная гибель плода	1	1,4	2	2,8	0,5757	0,5	0,05-5,5
– интранатальная гибель плода	0	0,0	1	1,4	0,5043	0,33	0,01-8,2

Примечание: НМГ «+» – пациентки, получавшие гепаринопрофилактику; НМГ «-» – пациентки без гепаринопрофилактики.

Note: НМГ «+» – patients who received heparin prophylaxis; НМГ «-» – patients without heparin prophylaxis.

Таблица 3. Показатели, отражающие эффективность гепаринопрофилактики у обследованных пациенток при носительстве мутации FVL(1691)GA и показателе АПС-резистентности $\leq 0,49$.

Table 3. Efficacy of heparin prophylaxis in women – carriers of the FVL(1691)GA mutation with the APC-resistance index ≤ 0.49 .

Исходы беременности	НМГ «+» (n = 70)		НМГ «-» (n = 71)		Статистические показатели			
	Абс.	EER (%)	Абс.	CER (%)	RRR (%)	ARR (%)	NTT	95% CI для NTT
Всего беременностей	70		71					
РП до 12 недель	0	0,0	12	16,9	100	16,9	5,9	3,9-13,0
ПЭ всего	6	8,6	27	38,0	77,5	29,5	3,4	2,35-6,12
ЗРП	5	7,1	22	31,0	76,9	23,8	4,2	2,8-8,7
ПР индуцированные	2	2,9	11	15,5	81,6	12,6	5,8	3,7-14,1

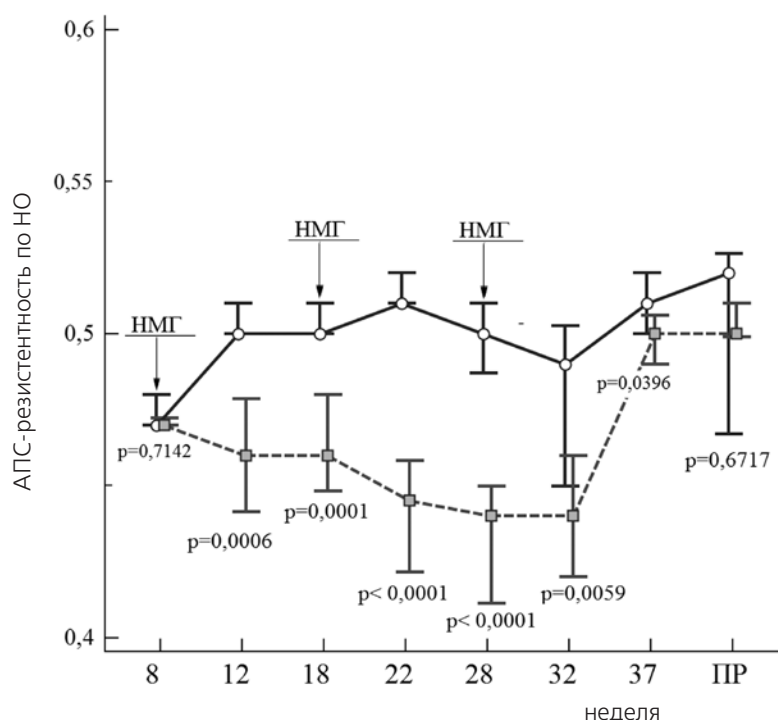


Рисунок 2. Динамика медианы показателя АПС-резистентности в зависимости от гепаринопрофилактики в разные сроки беременности у носительниц мутации FVL(1961)GA.

Примечание: ■—■ — пациентки, получающие гепаринопрофилактику, генотип FVL(1961)GA; ○—○ — пациентки, получающие стандартные профилактические мероприятия, генотип FVL(1961)GA.

Figure 2. Effect of heparin prophylaxis on the APC-resistance index (the median value) at different gestational ages of pregnancy in women – carriers of the FVL(1961)GA mutation.

Note: ■—■ – patients with FVL(1961)GA receiving heparin prophylaxis; ○—○ – patients with FVL(1961)GA receiving standard prophylactic measures.

том числе АПС-резистентность (по показателю НО) и образование тромбина (по тесту генерации тромбина).

Определение показателя АПС-резистентности в контрольных точках выявило, что на фоне гепаринопрофилактики, проведенной пациенткам основной группы при сроках беременности 7-8, 18-19 и 27-28 недель, последний статистически значимо отличался от такового у беременных группы сравнения (рис. 2).

Анализ показателей теста генерации тромбина показал, что фоне получения профилактических доз НМГ определено статистически значимое снижение интенсивности генерации тромбина в основной группе, начиная с 22 недель гестации, по обоим учитываемым параметрам (рис. 3).

Обсуждение

Показано, что курсовое (продолжительностью 14 дней) применение НМГ у пациенток с проявленным лабораторным фенотипом (АПС-резистентность по НО $\leq 0,49$) мутации FVL(1961)GA со срока 7-8 недель беременности приводит к снижению абсолютного риска (ARR) развития плацента-опосредованных осложнений беременности.

На наш взгляд, традиционно используемый при проведении клинических исследований показатель – снижение относительного риска (RRR), являясь величиной относительной, несет лишь частичную информацию о терапевтической эффективности метода, отражая кратность изменения вероятности исхода. Для практического здравоохранения наиболее информативны показатели ARR и NTT (число больных необходимых лечить). ARR наглядно показывает клиническую эффективность (в нашем случае) лекарственного вмешательства и является основой для расчета показателя того, сколько беременных должны получать гепаринопрофилактику, чтобы избежать 1 случая нежелательного осложнения и/или исхода беременности.

Полученные в проведенном исследовании данные по уменьшению риска развития плацента-опосредованных осложнений беременности на фоне гепаринопрофилактики не противоречат результатам ранее опубликованного исследования нидерландских ученых, где был проведен соответствующий анализ у 38 носительниц мутации FVL(1961)GA [34]. В более поздних исследованиях эффективность использования НМГ для профилактики гестационных осложне-

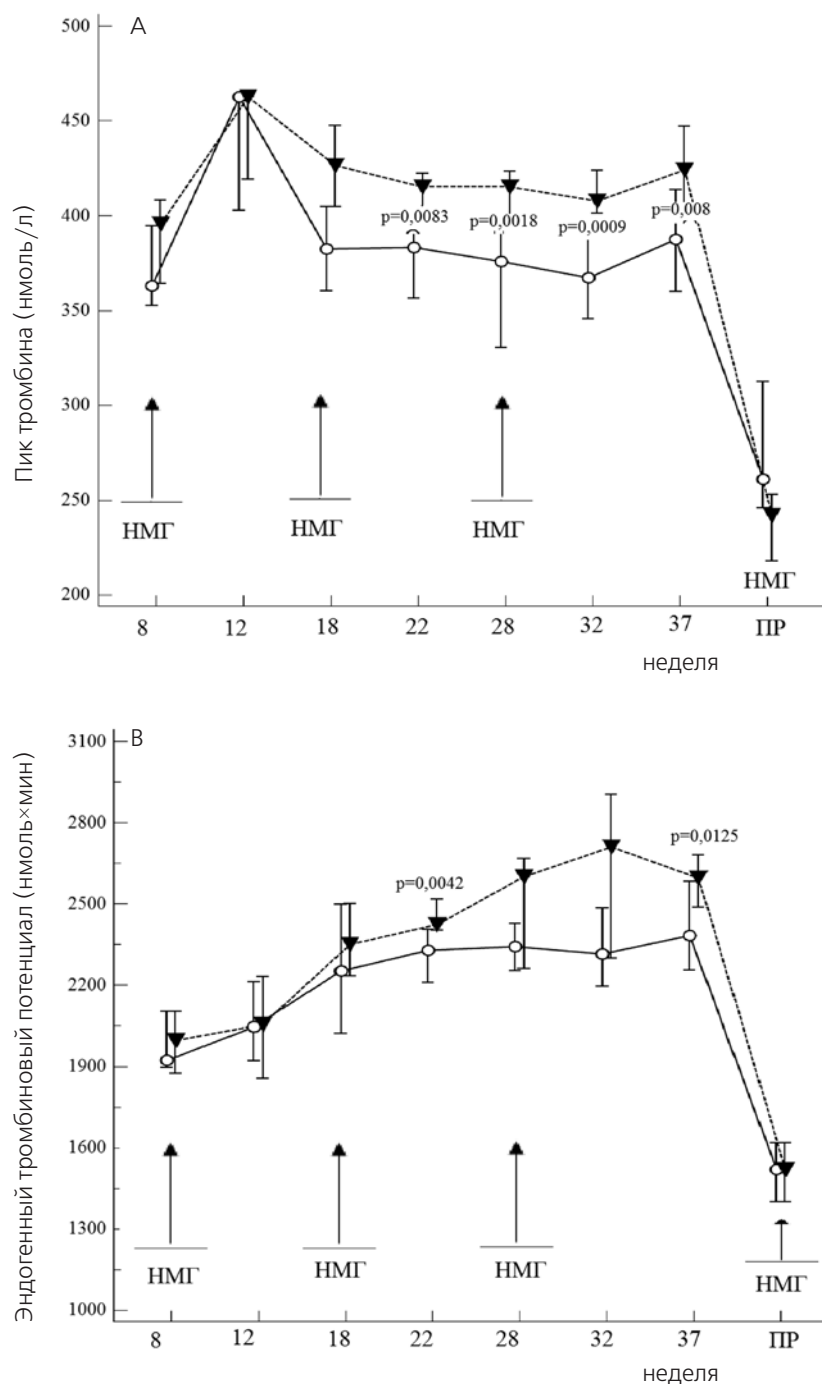


Рисунок 3. Динамика медианы показателя «пик тромбина» (А) и «эндогенный тромбиновый потенциал» (В) в зависимости от гепаринопрофилактики в разные сроки беременности у носительниц мутации FVL(1961)GA.

Примечание: ○ – пациентки, получающие гепаринопрофилактику, генотип FVL(1961)GA; ▼ – пациентки, получающие стандартные профилактические мероприятия, генотип FVL(1961)GA.

Figure 3. Effects of the heparin prophylaxis on the «thrombin peak» (A) and the «endogenous thrombin potential» (B) at different gestational ages of pregnancy in women – carriers of the FVL(1961)GA mutation; the median values are shown.

Note: ○ – patients with FVL(1961)GA receiving heparin prophylaxis; ▼ – patients with FVL(1961)GA receiving standard prophylactic measures.

ний не была подтверждена [35,36], что может быть связано с тем, что в группе исследования имелось небольшое число наблюдений случаев мутации Лейден ($n = 6-8$).

В целом, полагаем, что эффективность гепаринопрофилактики гестационных осложнений, описанная нами, обусловлена персонифицированным подходом к стратификации пациенток в группу для назначения

НМГ, основанном на пороговом показателе АПС-резистентности ($HO \leq 0,49$) при носительстве мутации FVL(1961)GA. Снижение числа плацента-опосредованных осложнений в группе исследования сочеталось со снижением выраженности как АПС-резистентности, так и интенсивности генерации тромбина в плазме крови пациенток, что, очевидно, показывает связь между адекватной инвазией цитотрофобласта и снижением коагуляционного потенциала на фоне приема НМГ.

Заключение

Проведение гепаринопрофилактики у пациенток с проявленным лабораторным фенотипом (АПС-резистентность по $HO \leq 0,49$) мутации FVL(1961)GA со срока 7-8 недель беременности курсами по 14 дней в I, II и III триместрах беременности способствует снижению числа случаев ПЭ на 29,5% ($p = 0,0003$), ЗРП – на 23,8% ($p = 0,0016$) и индуцированных ПР – на 12,6% ($p = 0,0242$).

Литература:

- Момот А.П. Проблема тромбофилии в клинической практике. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2015; 2 (1): 36-48. DOI: 10.17650/2311-1267-2015-1-36-48.
- Brosens I., Pijnenborg R., Vercruysse L., Romero R. The «Great Obstetrical Syndromes» are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol*. 2011; 204: 3: 193-201. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.08.009.
- Халфорд-Князева И.П., Радзинский В.Е., Самоходская Л.М., Яровая Е. Генетические маркеры прогнозирования преэклампсии. *Доктор.Ру*. 2013; 7 (85): 58-66.
- Di Renzo G.C. The great obstetrical syndromes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009; 22 (8): 633-5. DOI: 10.1080/14767050902866804.
- Wang X., Bai T., Liu S. et al. Association between Thrombophilia Gene Polymorphisms and Preeclampsia: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2014; 9 (6): e100789. DOI: 10.1371/journal.pone.0100789.
- Dissanayake V.H., Weerasekera L.Y., Gammulla C.G., Jayasekara R.W. Prevalence of genetic thrombophilic polymorphisms in the Sri Lankan population – implications for association study design and clinical genetic testing services. *Exp Mol Pathol*. 2009; 87 (2): 159-62. DOI: 10.1016/j.yexmp.2009.07.002.
- Rosendaal F.R., Reitsma P.H. Genetics of venous thrombosis. *Thromb Haemost*. 2009; 7 (Suppl 1): 301-4. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03394.x.
- Bertina R.M., Koeleman B.P., Koster T. et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*. 1994; 369 (6475): 64-7. DOI: 10.1038/369064a0.
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. и др. Тромбопрофилактика у беременных с тромбофилией и тромбозами в анамнезе. *Бюллетень Сибирского отделения РАМН*. 2013; 33 (6): 99-109.
- Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Д.Х. и др. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложненной беременности. *Практическая медицина*. 2012; 5 (60): 22-9.
- Александрова Н.В., Баяев О.Р. Ранние этапы становления системы мать-плацента-плод. *Акушерство и гинекология*. 2011; 8: 4-10.
- Mosnier L.O., Zlokovic B.V., Griffin J.H. The cytoprotective protein C pathway. *Blood*. 2007; 109 (8): 3161-72. DOI: 10.1182/blood-2006-09-003004.
- Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133: 844-86. DOI: 10.1378/chest.08-0761.
- Quenby S., Mountfield S., Cartwright J.E. et al. Effects of low-molecular weight and unfractionated heparin on trophoblast function. *Obstet Gynecol*. 2004; 104: 354-61.
- Bose P., Black S., Kadyrov M. et al. Heparin and aspirin attenuate placental apoptosis in vitro: implications for early pregnancy failure. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 192: 23-30.
- Bose P., Black S., Kadyrov M. et al. Adverse effects of lupus anticoagulant positive blood sera on placental viability can be prevented by heparin in vitro. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 191: 2125-31.
- Chen Y., Wu X.X., Tan J.P. et al. Effects of low molecular weight heparin and heparin-binding epidermal growth factor on human trophoblast in first trimester. *Fertil Steril*. 2012; 97 (3): 764-70. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.12.002.
- Gris J.C., Mercier E., Quere I. et al. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood*. 2004; 103 (10): 3695-9. DOI: 10.1182/blood-2003-12-4250.
- Badawy A.M., Khiary M., Sherif L.S. et al. Low-molecular weight heparin in patients with recurrent early miscarriages of unknown aetiology. *J Obstet Gynaecol*. 2008; 28 (3): 280-4. DOI: 10.1080/01443610802042688.
- Rey E., Garneau P., David M. et al. Dalteparin for the prevention of recurrence of placenta-mediated complications of pregnancy in women without thrombophilia: a pilot randomized controlled trial. *J Thromb Haemost*. 2009; 7 (1): 58-64.
- Rodger M.A., Hague W.M., Kingdom J. et al. Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): a multinational open-label randomized trial. *Lancet*. 2014; 384 (9955): 1673-83. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60793-5.
- Martinelli I., Ruggerenti P., Cetin I. et al. Heparin in pregnant women with previous placenta-mediated pregnancy complications: a prospective, randomized, multicenter, controlled clinical trial. *Blood*. 2012; 119 (14): 3269-75. DOI: 10.1182/blood-2011-11-391383.
- Haddad B., Winer N., Chitrit Y. et al. Enoxaparin and aspirin compared with aspirin alone to prevent placenta-mediated pregnancy complications: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2016; 128 (5): 1053-63. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001673.
- Visser J., Ulander V.M., Helmerhorst F.M. et al. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. HABENOX: a randomized multicenter trial. *Thromb Haemost*. 2011; 105(2): 295-301. DOI: 10.1160/TH10-05-0334.
- Kaandorp S.P., Goddijn M., van der Post J.A. et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med*. 2010; 362 (17): 1586-96. DOI: 10.1056/NEJMoA1000641.
- Николаева М.Г., Сердюк Г.В., Момот К.А. и др. АПС-резистентность, связанная с мутацией фактора V Лейден (генотип GA): клиническая реализация при беременности. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2018; 1: 47-54. DOI: 10.25555/THR.2018.1.0823.
- Клинические рекомендации «Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболий» (протокол лечения). Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27.05.2014 № 15-4/10/2-3792. URL: http://mzdrav.rk.gov.ru/file/tromboembolicheskie_oslojneniya.pdf. [Дата обращения: 22.05.2018].
- ГОСТ Р ИСО 24153-2012 Статистические методы. Процедуры рандомизации и отбора случайной выборки. URL: docs.cntd.ru/document/gost-r-iso-24153-2012. [Дата обращения: 22.05.2018].
- Hemker H., Giesen P., Al Dieri R. et al. Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2003; 33 (1): 4-15. DOI: 10.1159/000071636.
- Клинические рекомендации «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» (протокол лечения). Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 07.06.2016 № 15-4/10/2-3483. URL: mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/download/112.html. [Дата обращения: 22.05.2018].
- Tranquilli A.L. Introduction to ISSHP new classification of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2013; 3 (2): 58-9. DOI: 10.1016/j.preghy.2013.04.006.
- The investigation and management of the small-for-gestational-age fetus. Green-top Guideline No. 31. *London, UK*:

Royal College of Obstetricians and Gynecologists. 2013: 34 p.

33. Клинические рекомендации «Преждевременные роды» (протокол лечения). Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 17.12.2013 № 15-4/10/2-9480. URL: zdravorel.ru/arhiv/prejdevremennierodi_2013.pdf. [Дата обращения: 22.05.2018].

References:

1. Momot A.P. The problem of thrombophilia in clinical practice. [Problema trombofilii v klinicheskoy praktike]. *Rossiiskij zhurnal detskoy gematologii i onkologii*. 2015; 2 (1): 36-48 (in Russian). DOI: 10.17650/2311-1267-2015-1-36-48.
2. Brosens I., Pijnenborg R., Vercruyssen L., Romero R. The «Great Obstetrical Syndromes» are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol*. 2011; 204: 3: 193-201. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.08.009.
3. Halford-Knyazeva I.P., Radzinsky V.E., Samokhodskaya L.M., Yarova E. Genetic markers for predicting preeclampsia. [Geneticheskie markery prognozirovaniya preeklampsii]. *Doktor.Ru*. 2013; 7 (85): 58-66 (in Russian).
4. Di Renzo G.C. The great obstetrical syndromes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009; 22 (8): 633-5. DOI: 10.1080/14767050902866804.
5. Wang X., Bai T., Liu S. et al. Association between Thrombophilia Gene Polymorphisms and Preeclampsia: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2014; 9 (6): e100789. DOI: 10.1371/journal.pone.0100789.
6. Dissanayake V.H., Weerasekera L.Y., Gammulla C.G., Jayasekara R.W. Prevalence of genetic thrombophilic polymorphisms in the Sri Lankan population – implications for association study design and clinical genetic testing services. *Exp Mol Pathol*. 2009; 87 (2): 159-62. DOI: 10.1016/j.yexmp.2009.07.002.
7. Rosendaal F.R., Reitsma P.H. Genetics of venous thrombosis. *Thromb Haemost*. 2009; 7 (Suppl 1): 301-4. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03394.x.
8. Bertina R.M., Koeleman B.P., Koster T. et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*. 1994; 369 (6475): 64-7. DOI: 10.1038/369064a0.
9. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh. et al. Thromboprophylaxis in pregnant women with thrombophilia and thrombosis in the anamnesis. [Tromboprofilaktika u beremennykh s trombofiliej i trombozami v anamneze]. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya RAMN*. 2013; 33 (6): 99-109 (in Russian).
10. Bitsadze V.O., Makatsariya A.D., Khizroeva D. Kh. et al. Thrombophilia as the most important link in the pathogenesis of pregnancy complications. [Trombofilija kak vazhnyshee zveno patogeneza oslozhnenij beremennosti]. *Prakticheskaya medicina*. 2012; 5 (60): 22-9 (in Russian).
11. Alexandrova N.V., Baev O.R. The early stages of the formation of the mother-placenta-fetus system. [Rannie etapy stanovleniya sistemy mat'-placenta-plod]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2011; 8: 4-10 (in Russian).
12. Mosnier L.O., Zlokovic B.V., Griffin J.H. The cytoprotective protein C pathway. *Blood*. 2007; 109 (8): 3161-72. DOI: 10.1182/blood-2006-09-003004.
13. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133: 844-86. DOI: 10.1378/chest.08-0761.
14. Quenby S., Mountfield S., Cartwright J.E. et al. Effects of low-molecular weight and unfractionated heparin on trophoblast function. *Obstet Gynecol*. 2004; 104: 354-61.
15. Bose P., Black S., Kadyrov M. et al. Heparin and aspirin attenuate placental apoptosis in vitro: implications for early pregnancy failure. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 192: 23-30.
16. Bose P., Black S., Kadyrov M. et al. Adverse effects of lupus anticoagulant positive blood sera on placental viability can be prevented by heparin in vitro. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 191: 2125-31.
17. Chen Y., Wu X.X., Tan J.P. et al. Effects of low molecular weight heparin and heparin-binding epidermal growth factor on human trophoblast in first trimester. *Fertil Steril*. 2012; 97 (3): 764-70. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.12.002.
18. Gris J.C., Mercier E., Quere I. et al. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood*. 2004; 103 (10): 3695-9. DOI: 10.1182/blood-2003-12-4250.
19. Badawy A.M., Khairy M., Sherif L.S. et al. Low-molecular weight heparin in patients with recurrent early miscarriages of unknown aetiology. *J Obstet Gynaecol*. 2008; 28 (3): 280-4. DOI: 10.1080/01443610802042688.
20. Rey E., Garneau P., David M. et al. Dalteparin for the prevention of recurrence of placenta-mediated complications of pregnancy in women without thrombophilia: a pilot randomized controlled trial. *J Thromb Haemost*. 2009; 7 (1): 58-64.
21. Rodger M.A., Hague W.M., Kingdom J. et al. Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): a multinational open-label randomized trial. *Lancet*. 2014; 384 (9955): 1673-83. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60793-5.
22. Martinelli I., Ruggerenti P., Cetin I. et al. Heparin in pregnant women with previous placenta-mediated pregnancy complications: a prospective, randomized, multicenter, controlled clinical trial. *Blood*. 2012; 119 (14): 3269-75. DOI: 10.1182/blood-2011-11-391383.
23. Haddad B., Winer N., Chitrit Y. et al. Enoxaparin and aspirin compared with aspirin alone to prevent placenta-mediated pregnancy complications: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2016; 128 (5): 1053-63. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001673.
24. Visser J., Ulander V.M., Helmerhorst F.M. et al. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. HABENOX: a randomized multicenter trial. *Thromb Haemost*. 2011; 105(2): 295-301. DOI: 10.1160/TH10-05-0334.
25. Kaandorp S.P., Goddijn M., van der Post J.A. et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med*. 2010; 362 (17): 1586-96. DOI: 10.1056/NEJMoa1000641.
26. Nikolaeva M.G., Momot A.P., Serdyuk G.V. et al. APS-resistance associated with factor V Leiden gene mutation (genotype GA): clinical realization in pregnancy. [APS-rezistentnost', svyazannaya s mutaciej gena faktor V Leiden (genotip GA): klinicheskaya realizaciya pri beremennosti]. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2018; 1: 47-54 (in Russian). DOI: 10.25555/THR.2018.1.0823.
27. Clinical recommendations «Prevention of venous thromboembolic complications in obstetrics and gynecology» (protocol of treatment). [Klinicheskie rekomendacii «Profilaktika venoznyh tromboembolicheskikh oslozhnenij v akusherstve i ginekologii» (protokol lecheniya)]. Pis'mo Ministerstva zdravoochraneniya Rossijskoj Federacii ot 27.05.2014 № 15-4/10/2-3792 (in Russian). URL: http://mzdrav.rk.gov.ru/file/tromboembolicheskie_oslojneniya.pdf. [Accessed: 22.05.2018].
28. GOST R ISO 24153-2012 Statistical methods. Randomization and random sampling procedures. [Statisticheskie metody. Procedury randomizacii i otbora sluchajnoj vyborki] (in Russian). URL: docs.cntd.ru/document/gost-r-iso-24153-2012. [Accessed: 22.05.2018].
29. Hemker H., Giesen P., Al Dieri R. et al. Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2003; 33 (1): 4-15. DOI: 10.1159/000071636.
30. Clinical recommendations «Hypertensive disorders during pregnancy, in childbirth and postpartum period. Preeclampsia. Eclampsia» (protocol of treatment). [Klinicheskie rekomendacii «Gipertenzivnye rasstrojstva vo vremya beremennosti, v rodah i poslerodovom periode. Preeklampsiya. Eklampsiya» (protokol lecheniya)]. Pis'mo Ministerstva zdravoochraneniya Rossijskoj Federacii ot 07.06.2016 № 15-4/10/2-3483 (in Russian). URL: mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/

- default/download/112.html. [Accessed: 22.05.2018].
31. Tranquilli A.L. Introduction to ISSHP new classification of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2013; 3 (2): 58-9. DOI: 10.1016/j.preghy.2013.04.006.
 32. The investigation and management of the small-for-gestational-age fetus. Green-top Guideline No. 31. *London, UK: Royal College of Obstetricians and Gynecologists.* 2013; 34 p.
 33. Clinical recommendations «Premature birth» (protocol of treatment). [Klinicheskie rekomendacii «Prezhdevremennye rody» (protokol lecheniya)]. Pis'mo Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii ot 17.12.2013 № 15-4/10/2-9480 (in Russian). URL: zdravorel.ru/arhiv/prejdevremennierodi_2013.pdf. [Accessed: 22.05.2018].
 34. De Vries J.I.P., van Pampus M.G., Hague W.M. et al. Low-molecular weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with inheritable thrombophilia: the FRUIT-RCT. *J Thromb Haemost.* 2012; 10: 64-72. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04553.x.
 35. Skeith L., Carrier M., Kaaja R. et al. Rodger A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia *Blood.* 2016; 127 (13): 1650-5. DOI: 10.1182/blood-2015-12-626739.
 36. Groom K.M., McCowan L.M., Mackay L.K. et al. Enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction in women with a history: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2017; 216 (3): 296. e1-296. e14. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.01.014.

Сведения об авторах:

Николаева Мария Геннадьевна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «АГМУ» МЗ РФ. E-mail: nikolmg@yandex.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9459-5698>.

Момот Андрей Павлович – д.м.н., профессор, директор Алтайского филиала ФГБУ «НМИЦГ» МЗ РФ. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8413-5484>.

Зайнулина Марина Сабировна – д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «ПСПб ГМУ им. И.П. Павлова» МЗ РФ; главный врач СПб ГБУЗ «РД № 6 им. проф. В.Ф.Снегирева». ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2622-5000>.

Момот Ксения Андреевна – врач-гематолог КГБУЗ «ККБ». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6325-0304>.

Ясафова Наталья Николаевна – врач-гематолог КГБУЗ «ККБ». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5568-9122>.

About the authors:

Nikolaeva Mariya Gennad'evna – PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, ASMU HM of RF. E-mail: nikolmg@yandex.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9459-5698>.

Momot Andrey Pavlovich – MD, Professor, Director of Altai Branch of NRCH HM of RF. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8413-5484>.

Zainulina Marina Sabirovna – MD, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproduction, I.P. Pavlov FSPb SMU HM of RF; Physician-in-Chief of Snegirev Maternity Hospital № 6. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2622-5000>.

Momot Ksenia Andreevna – Hematologist, Altai RCH. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6325-0304>.

Yasafova Natalya Nikolaevna – Hematologist, Altai RCH. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5568-9122>.

Анализ отдаленных результатов применения препаратов Метрогил вагинальный гель и Метрогил плюс при лечении рецидивирующих форм нарушений биоценоза влагалища

Провоторова Т.В.

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10

Резюме

Цель исследования: изучение эффективности применения препаратов Метрогил вагинальный гель и Метрогил плюс при лечении рецидивирующих нарушений биоценоза влагалища. **Материалы и методы.** Обследованы 234 пациентки: 115 женщин (группа 1), у которых в вагинальном микробиоме была обнаружена смешанная флора без *Candida spp.*, получали лечение препаратом Метрогил вагинальный гель, и 119 больных (группа 2), у которых в вагинальном микробиоме была выявлена смешанная флора с наличием *Candida spp.*, получали лечение препаратом Метрогил плюс в виде геля интравагинально. Для оценки эффективности лечения анализировали жалобы, данные объективного осмотра, pH-метрии, микроскопию мазков, результаты полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. **Результаты.** Исследование вагинального микробиома методом ПЦР до лечения выявило у всех пациенток наличие неоднородной грамположительной и грамотрицательной флоры, существенное снижение *Lactobacillus spp.* до 10^2 - 10^3 КОЕ/мл, резко повышенное содержание *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Mobiluncus spp.*, а в группе 2 еще и значительное количество *Candida spp.* К исходу терапии женщины не предъявляли жалоб, при осмотре не было обнаружено патологических симптомов, показатели pH-метрии пришли к норме, исследование методом ПЦР определило улучшение качественного и количественного состава микрофлоры влагалища. У большинства пациенток в течение 3 месяцев сохранялся стойкий положительный результат. **Заключение.** Выбор препарата для лечения больных с рецидивирующим нарушением биоценоза влагалища должен определяться качественным составом микрофлоры вагинального микробиома.

Ключевые слова

Биоценоз влагалища, микрофлора, Метрогил вагинальный гель, Метрогил плюс.

Статья поступила: 04.12.2017 г.; в доработанном виде: 02.04.2018 г.; принята к печати: 11.06.2018 г.

Конфликт интересов

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

Для цитирования

Провоторова Т.В. Анализ отдаленных результатов применения препаратов Метрогил вагинальный гель и Метрогил плюс при лечении рецидивирующих форм нарушений биоценоза влагалища. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018; 12 (2): 32-38. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.2.032-038.

Analysis of long-term results of Metrogil vaginal gel and Metrogil plus in the treatment of recurrent vaginal biocenosis disorders

Provotorova T.V.

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko,

Health Ministry of Russian Federation

10, ul. Studencheskaya, Voronezh, 394036, Russia

Summary

Aim: to study the efficacy of Metrogil vaginal gel and Metrogil plus in patients with recurrent vaginal biocenosis disorders. **Materials and methods.** A total of 234 patients were examined. Among them, 115 women with mixed flora without *Candida* spp. in their vaginal microbiome, received Metrogil vaginal gel treatment (group 1), and 119 women with mixed flora and *Candida* spp. in their vaginal microbiome, received treatment with Metrogil plus applied as an intravaginal gel (group 2). To assess the treatment efficacy, patients' complaints, objective examination data, pH-metry, smear microscopy, and polymerase chain reaction (PCR) results were analyzed. **Results.** In the vaginal microbiome of all patients before treatment, the presence of heterogeneous gram-positive and gram-negative flora was detected; among those bacteria, a markedly decreased presence of *Lactobacillus* spp. (to 10^2 - 10^3 cfu/ml) and a dramatically increased presence of *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Mobiluncus* spp. was found; there was also a significant amount of *Candida* spp. in patients of group 2. By the end of the treatment, the patients presented no complaints, there were no objective clinical symptoms, the pH values came to normal, and the PCR results showed an improvement in the qualitative and quantitative composition of the vaginal microflora. In most patients, this positive result persisted for 3 months. **Conclusion.** The decision on pharmacotherapy in patients with recurrent disbalance of vaginal biocenosis should be based on the qualitative composition of the vaginal microbiome.

Key words

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

Received: 04.12.2017; in the revised form: 02.04.2018; accepted: 11.06.2018.

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

Provotorova T.V. Analysis of long-term results of Metrogil vaginal gel and Metrogil plus in the treatment of recurrent forms of vaginal biocenosis disorders. Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]. 2018; 12 (2): 32-38 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.2.032-038.

Corresponding author

Address: 10, ul. Studencheskaya, Voronezh, 394036, Russia.

E-mail: kololoka@yandex.ru (Provotorova T.V.).

Введение

Среди наиболее часто встречающихся гинекологических заболеваний ведущее место занимают инфекции и нарушения биоценоза влагалища, особенно вызванные условно-патогенной флорой. Среди обращений к гинекологу амбулаторно-поликлинического звена до 80% и более составляют проблемы вагинального микробиома [1]. Здоровый баланс микробиоценоза влагалища зависит от многочисленных факторов защиты. Количественный и качественный состав микрофлоры очень подвижен и зависит от фазы менструального цикла, наличия или отсутствия беременности, влияния пубертатного периода, изменения гормонального фона при менопаузе, нарушений менструального цикла, состояния гуморального иммунитета. Равновесие вагинальной экосистемы могут нарушать активное и агрессивное применение антибиотиков, наличие внутриматоч-

ных контрацептивов, инвазивные манипуляции, частая смена половых партнеров, вагинальные души, использование спермицидов, нарушения иммунитета [2, 3]. Нарушение равновесия вагинального микробиоценоза оказывает отрицательное влияние на репродуктивное здоровье женщины. Рецидивирующие нарушения вагинального микробиома ведут к развитию воспалительных заболеваний органов малого таза, неразвивающейся беременности, хориоамниониту, самопроизвольному прерыванию беременности, хронической внутриутробной гипоксии плода, слабости и дискоординации родовой деятельности, развитию послеродовой гнойно-септических осложнений [4-8].

В норме микрофлора влагалища представлена в основном лактобактериями, которые расщепляют гликоген эпителиальных клеток с образованием молочной кислоты, тем самым поддерживая кислую среду

вагинальной жидкости на уровне pH = 3,8-4,5 [9, 10]. В условиях кислой среды большинство патогенных и условно-патогенных микроорганизмов не может существовать. Кроме того, адгезия патогенов к эпителиальным клеткам в этих условиях крайне затруднена [11-13]. Штаммы лактобактерий, обитающих во влагалище, способны продуцировать перекись водорода, что подавляет активное размножение анаэробной флоры [2-4].

В условиях нарушения количественного и качественного состава влагалищного биоценоза происходит резкое уменьшение количества лактобацилл и повышение титра патогенных и условно-патогенных микроорганизмов [14, 15]. Особенно важным является увеличение количества *Atopobium vaginae* и *Gardnerella vaginalis*, поскольку образуя биопленки, они становятся более устойчивыми к воздействию лекарственных препаратов [16-19]. Кроме того, микробные ассоциации служат причиной частых рецидивов вагинальных инфекций. Поэтому для разрушения патологических биопленок требуются высокоэффективные препараты. Экспериментально установлено, что применение препарата Метрогил приводит к разрушению биопленок анаэробных микроорганизмов [2]. Препарат Метрогил не оказывает влияния на лактобациллы вагинальной жидкости, и поэтому после курса лечения с применением препарата Метрогил лактобактерии могут успешно конкурировать с условно-патогенной флорой путем адгезии на влагалищном эпителии. Лактобациллы продуцируют перекись водорода и другие вещества, которые обладают бактерицидным и бактериостатическим действием на условно-патогенные микроорганизмы. Выработка молочной кислоты способствует закислению вагинальной среды и вытеснению патогенов.

Цель исследования: изучение эффективности препаратов Метрогил вагинальный гель и Метрогил плюс для лечения пациенток со смешанным дисбиозом.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 234 женщины в возрасте от 18 до 37 лет с рецидивирующим нарушением вагинального микробиома (3 и более эпизодов дисбиоза в течение года). Диагноз устанавливали на основании жалоб пациенток, данных объективного осмотра и лабораторных исследований с использованием критериев Амсея, pH-метрии, микроскопии мазков, результатов исследования микробиоценоза влагалища методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (анализ Фемофлор 16). Пациентки, включенные в исследование, были разделены на 2 группы. В группу 1 вошли 115 женщин, у которых была обнаружена смешанная флора без *Candida* spp. Они получали лечение препаратом Метрогил вагинальный гель интравагинально по одному аппликатору (5 г) утром и вечером в течение 5 дней. Во группу 2 были включены 119 больных, у которых была выявлена разнообразная грамположительная и грамотрицатель-

ная флора с наличием *Candida* spp. Пациенткам было назначено лечение препаратом Метрогил плюс в виде геля интравагинально по одному полному аппликатору 2 раза в сутки (утром и вечером) 5 дней. Препарат Метрогил вагинальный гель содержит метронидазол, предназначен для местного интравагинального использования; представляет собой комбинированный препарат, воздействие которого обусловлено наличием в его составе 2 веществ: метронидазола и клотримазола. Метронидазол проявляет свое влияние на простейших, грамотрицательных и грамположительных анаэробов, среди них *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium* spp., *Prevotella* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Clostridium perfringens*, *Peptococcus* spp. Клотримазол оказывает фунгицидное и бактерицидное действие, проявляет активность в отношении грибов *Candida* spp., *Coccidioides immitis*, грамположительных бактерий *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*.

Эффективность проведенной терапии анализировали с помощью оценки динамики жалоб, данных объективного осмотра, pH-метрии вагинальной жидкости, микроскопии мазков, результатов исследования качественного и количественного состава микрофлоры влагалища методом ПЦР в режиме реального времени (Фемофлор 16) сразу после лечения, через 1 и через 3 месяца от начала терапии.

Результаты и обсуждение

При обращении к врачу-гинекологу большинство пациенток предъявляли следующие жалобы: на обильные выделения из половых путей – 113 (98,2%) человек в группе 1, в группе 2 – 117 (98,3%); на зуд и жжение в области наружных половых органов – 112 (97,3%) женщин в группе 1, в группе 2 – 117 (98,3%); дискомфорт при половом акте отмечали 111 (96,5%) человек в группе 1, в группе 2 – 118 (99,1%). Критерии Амсея были положительными у всех (100%) женщин. При осмотре были обнаружены обильные выделения из половых путей у 114 (99,1%) женщин в группе 1, в группе 2 – у 117 (98,3%). Измерение pH влагалищной жидкости показало повышение значений более 4,5 ед. у всех (100%) пациенток. Исследование вагинального микробиома методом ПЦР до лечения выявило у всех пациенток наличие неоднородной грамположительной и грамотрицательной флоры, существенное снижение *Lactobacillus* spp. до 10^2 - 10^3 КОЕ/мл, резко повышенное содержание *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Mobiluncus* spp., а во группе 2 еще и значительное количество *Candida* spp. (табл. 1, 2).

При лечении все пациентки субъективно отмечали улучшение самочувствия, уменьшение количества выделений, стихание зуда. К исходу терапии женщины не предъявляли жалоб, при осмотре не было обнаружено патологических симптомов, показатели pH-метрии пришли к норме, при исследовании методом ПЦР в режиме реального времени выявлено улуч-

шение качественного и количественного состава микрофлоры влагалища.

Наблюдения за пациентками продолжались на протяжении 3 месяцев. При повторных визитах к врачу-гинекологу отмечали наличие жалоб, оценивали

данные объективного осмотра, pH-метрии, результатов исследования влагалищного микробиоценоза с помощью ПЦР в режиме реального времени. У большинства пациенток в течение 3 месяцев сохранялся стойкий положительный результат (рис. 1-4).

Таблица 1. Результаты исследования микробиоценоза влагалища методом ПЦР в режиме реального времени (Фемофлор 16) у пациенток 1 группы.

Table 1. Components of the vaginal microbiocenosis according to RT-PCR (Femoflor 16) in patients of group 1.

Микроорганизм / Microorganism	Нормальные значения титра КОЕ/мл / Normal titers cfu/ml	До лечения / Before treatment n (%)	После лечения / After treatment n (%)	Через 1 месяц / After 1 month n (%)	Через 3 месяца / After 3 months n (%)
Lactobacillus spp.	10^7-10^8	8 (6,9)	114 (99,1)	111 (96,5)	106 (92,1)
Streptococcus spp.	$0-10^2$	12 (10,4)	113 (98,2)	110 (95,6)	107 (93)
Gardnerella vaginalis	$0-10^2$	5 (4,3)	112 (97,3)	109 (94,7)	105 (91,3)
Atopobium vaginae	$0-10^2$	7 (6)	113 (98,2)	110 (95,6)	106 (92,1)

Примечание: n – число пациенток, имевших нормальные значения титра выявленных микроорганизмов.

Note: n – the number of patients with the presence of the above bacteria at normal titers.

Таблица 2. Результаты исследования микробиоценоза влагалища методом ПЦР в режиме реального времени (Фемофлор 16) у пациенток 2 группы.

Table 2. Components of the vaginal microbiocenosis according to RT-PCR (Femoflor 16) in patients of group 2.

Микроорганизм / Microorganism	Нормальные значения титра КОЕ/мл / Normal titers cfu/ml	До лечения / Before treatment n (%)	После лечения / After treatment n (%)	Через 1 месяц / After 1 month n (%)	Через 3 месяца / After 3 months n (%)
Lactobacillus spp.	10^7-10^8	10 (8,4)	118 (99,1)	115 (96,6)	110 (92,4)
Streptococcus spp.	$0-10^2$	12 (10)	115 (96,6)	113 (94,9)	108 (90,7)
Staphylococcus spp.	$0-10^2$	16 (13,4)	108 (90,7)	104 (87,3)	98 (82,3)
Gardnerella vaginalis	$0-10^2$	13 (10,9)	116 (97,4)	112 (94,1)	109 (91,5)
Atopobium vaginae	$0-10^2$	15 (12,6)	117 (98,3)	112 (94,1)	104 (87,3)
Candida spp.	$0-10^2$	8 (6,7)	116 (97,4)	111 (93,2)	107 (89,9)

Примечание: n – число пациенток, имевших нормальные значения титра выявленных микроорганизмов.

Note: n – the number of patients with the presence of the above bacteria at normal titers.

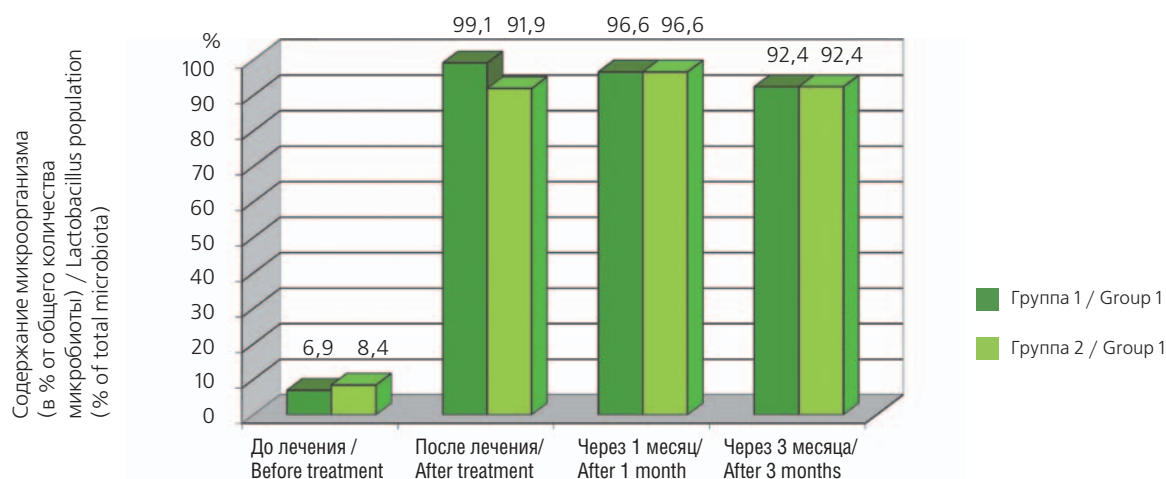


Рисунок 1. Динамика роста количества Lactobacillus spp. у пациенток до лечения и в течение 3 месяцев от начала терапии.

Figure 1. The presence of Lactobacillus spp. in patients before the treatment and after 1 month and 3 months of therapy.

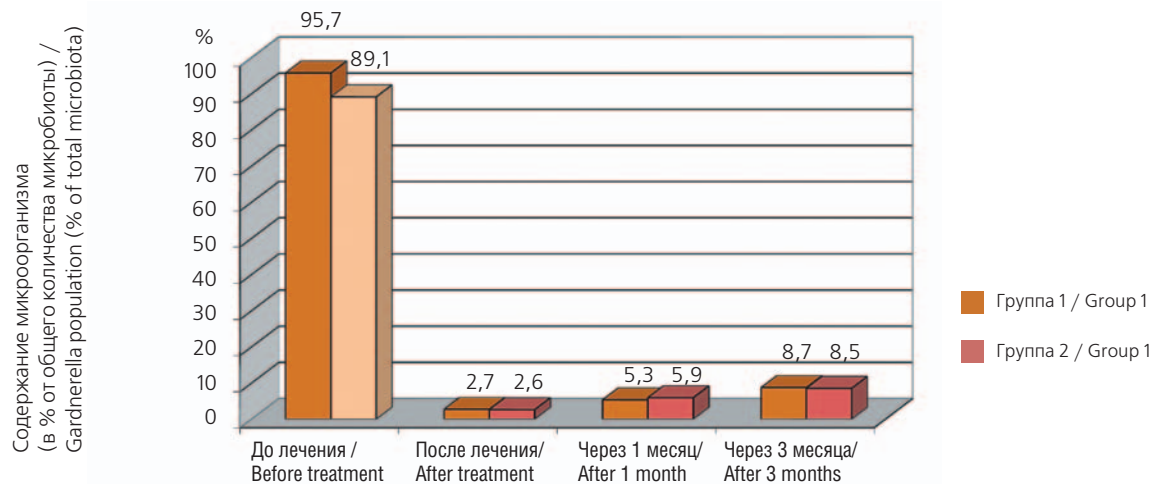


Рисунок 2. Динамика количества *Gardnerella vaginalis* у пациенток до лечения и в течение 3 месяцев от начала терапии.

Figure 2. The presence of *Gardnerella vaginalis* in patients before the treatment and after 1 month and 3 months of therapy.

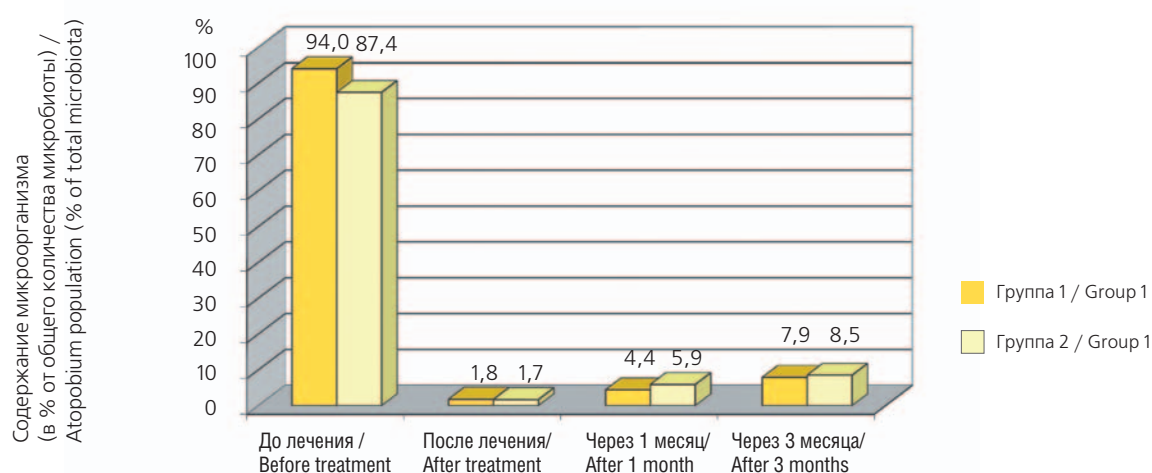


Рисунок 3. Динамика количества *Atopobium vaginae* у пациенток до лечения и в течение 3 месяцев от начала терапии.

Figure 3. The presence of *Atopobium vaginae* in patients before the treatment and after 1 month and 3 months of therapy.

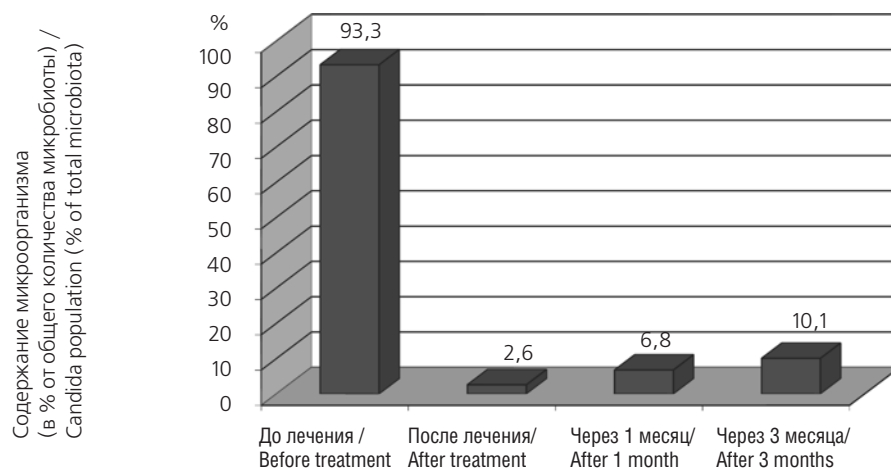


Рисунок 4. Динамика количества *Candida* spp. у пациенток 2 группы до лечения и в течение 3 месяцев от начала терапии.

Figure 4. The presence of *Candida* spp. in patients of group 2 before the treatment and after 1 month and 3 months of therapy.

Заключение

Таким образом, полученные результаты исследования свидетельствуют, что использование препаратов Метрогил вагинальный гель и Метрогил плюс для лечения рецидивирующих нарушений вагинального биоценоза смешанной этиологии является вполне оправданным и дает стойкий положительный эффект.

Литература:

1. Липова Е.В., Радзинский В.Е. Бактериальный вагиноз: всегда дискуссии. Дисбаланс микрофлоры половых путей: новый диагноз или старые болезни? *StatusPraesens*. 2012; 2: 27-34.
2. Бактериальный вагиноз [Под ред. Е.Ф. Кира]. СПб.: Нева-Люкс. 2001: 364 с.
3. Мурашко А.В., Мурашко А.А. Бактериальный вагиноз: современный взгляд на проблему. *Медицинский совет*. 2015; 11: 80-3.
4. Вдовиченко Ю.П., Гопчук Е.Н. Бактериальный вагиноз – монотерапия комбинированными препаратами. *Здоровье женщины*. 2016; 1 (107): 132-6.
5. Балан В.Е., Тихомирова Е.В., Овчинникова В.В. Рецидивирующий бактериальный вагиноз – возможность увеличения продолжительности ремиссии. *Акушерство и гинекология*. 2017; 1: 83-8.
6. Капительный В.А., Беришвили М.В., Красильщиков И.М., Лысцев Д.В. Влияние бактериальных факторов на нарушение маточно-плацентарной перфузии. *Акушерство, гинекология*

- и репродукция. 2016; 10 (2): 5-14. DOI: 10.17749/2313-7347.2016.10.2.005-014.
7. Михеева Ю.В., Хворостухина Н.Ф., Новичков Д.А. Современный подход к лечению осложненной эктопии шейки матки. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2016; 10 (2): 24-31. DOI: 10.17749/2313-7347.2016.10.2.024-031.
8. Малышкина А.И., Назарова А.О., Козырина А.А., Жолобов Ю.Н., Назаров С.Б. Медико-социальная характеристика женщин с угрожающими преждевременными родами. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2016; 10 (2): 37-43. DOI: 10.17749/2313-7347.2016.10.2.037-043.
9. Манухин И.Б. Лечите это немедленно! *StatusPraesens*. 2013; 2: 46-50.
10. McMillan A., Dell M., Zellar M.P. et al. Disruption of urogenital biofilm by lactobacilli. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2011; 86 (1): 58-64.
11. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы [Под ред. проф. В.Н. Прилепской]. М.: МЕДпресс-информ. 2005: 432 с.
12. Amsel R., Totten P.A., Spigel C.A. et al. Nonspecific vaginitis: diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med*. 1983; 74 (1): 14-22.

13. Donders G.G., Van B.B., Caudron J. et al. Relationship of bacterial vaginosis and mycoplasmas to the risk of spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 183: 431-7.
14. Swidsinski A., Mendling W., Loening-Baucke V. et al. Presence of polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis. *PLoS One*. 2013; 8 (1): e53997.
15. Menard J.P., Bretelle F. How can the treatment of bacterial vaginosis be improved to reduce the risk of preterm delivery? *Women's Health*. 2012; 8: 5: 491-3.
16. Ледина А.В., Прилепская В.Н. Состояние микробиоты влагалища, бактериальный вагиноз и возможности его лечения. *Consilium medicum*. 2013; 15 (6): 48-50.
17. Тучкина И.А., Тысячка Г.М. Бактериальный вагиноз как фактор высокого риска нарушения репродуктивного здоровья в молодом возрасте. *Здоровье женщины*. 2013; 9: 110.
18. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. М.: МИА. 2012: 472 с.
19. Жаркин Н.А., Замараев В.С., Савченко Т.Н., Марушкина О.И., Ван Н. Бактериальный вагиноз и репродуктивное здоровье женщин. *Медицинский альманах*. 2015; 4: 84-6.

References:

1. Lipova E.V., Radzinsky V.E. Bacterial vaginosis: always a discussion. Imbalance of the genital tract microbiota: a new diagnosis or old diseases? [Bakterial'nyj vaginoz: vsegda diskussii. Disbalans mikrobyoty polovyyh putej: novyy diagnost ili starye bolezni?]. *StatusPraesens*. 2012; 2: 27-34 (in Russian).
2. Bacterial vaginosis. [Bakterial'nyj vaginoz (Pod red. E.F. Kira)]. *SPb.: Neva-Lyuks*. 2001: 364 s (in Russian).
3. Murashko A.V., Murashko A.A. Bacterial vaginosis: a modern view of the problem. [Bakterial'nyj vaginoz: sovremennyy vzglyad na problem]. *Meditsinskij sovet*. 2015; 11: 80-3 (in Russian).
4. Vdovichenko Yu.P., Gopchuk E.N. Bacterial vaginosis – monotherapy with combined drugs. [Bakterial'nyj vaginoz – monoterapiya kombinirovannymi preparatami]. *Zdorov'e zhenshchiny*. 2016; 1 (107): 132-6 (in Russian).
5. Balan V.E., Tikhomirova E.V., Ovchinnikova V.V. Recurrent bacterial vaginosis – the possibility of increasing

- the duration of remission. [Recidiviruyushchij bakterial'nyj vaginoz – vozmozhnost' uvelicheniya prodolzhitel'nosti remissii]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2017; 1: 83-8 (in Russian).
6. Kapitilny V.A., Berishvili M.V., Krasilshchikov I.M., Lystsev D.V. Influence of bacterial factors on the violation of utero-placental perfusion. [Vliyanie bakterial'nyh faktorov na narushenie matochno-placentarnoy perfuzii]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2016; 10 (2): 5-14 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2016.10.2.005-014.
7. Mikheeva Yu.V., Khvorostukhina N.F., Novichkov D.A. Modern approach to the treatment of complicated ectopia of the cervix. [Sovremennyy podhod k lecheniyu oslozhnennoj ektopii shejki matki]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2016; 10 (2): 24-31 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2016.10.2.024-031.
8. Malysheva A.I., Nazarova A.O., Kozryina A.A., Zhobobov Yu.N., Nazarov S.B. Medico-social characteristics of women with threatening premature births. [Mediko-social'naya harakteristika zhenshchin s ugrozhayushchimi

- prezhdevremennymi rodami]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2016; 10 (2): 37-43 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2016.10.2.037-043.
9. Manukhin I.B. Treat it immediately! [Lechite eto nemedlenno!]. *StatusPraesens*. 2013; 2: 46-50 (in Russian).
10. McMillan A., Dell M., Zellar M.P. et al. Disruption of urogenital biofilm by lactobacilli. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2011; 86 (1): 58-64.
11. Diseases of cervix, vagina and vulva. [Zabolevaniya shejki matki, vlagalishcha i vul'vy (Pod red. prof. V.N. Prilepской)]. М.: МЕДпресс-информ. 2005: 432 s (in Russian).
12. Amsel R., Totten P.A., Spigel C.A. et al. Nonspecific vaginitis: diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med*. 1983; 74 (1): 14-22.
13. Donders G.G., Van B.B., Caudron J. et al. Relationship of bacterial vaginosis and mycoplasmas to the risk of spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 183: 431-7.
14. Swidsinski A., Mendling W., Loening-Baucke V. et al. Presence of polymicrobial endometrial

- biofilm in patients with bacterial vaginosis. *PLoS One*. 2013; 8 (1): e53997.
15. Menard J.P., Bretelle F. How can the treatment of bacterial vaginosis be improved to reduce the risk of preterm delivery? *Women's Health*. 2012; 8: 5: 491-3.
16. Ledina A.V., Prilepskaya V.N. The state of vaginal microbiocenosis, bacterial vaginosis and the possibility of its treatment. [Sostoyanie mikrobiotsenoza vlagalishcha, bakterial'nyj vaginoz i vozmozhnosti ego lecheniya]. *Consilium medicum*. 2013; 15 (6): 48-50 (in Russian).
17. Tuchkina I.A., Thousand G.M. Bacterial vaginosis as a factor of high risk of reproductive health at a young age. [Bakterial'nyj vaginoz kak faktor vysokogo riska narusheniya reproduktivnogo zdorov'ya v molodom vozraste]. *Zdorov'e zhenshchiny*. 2013; 9: 110 (in Russian).
18. Kira E.F. Bacterial vaginosis. [Bakterial'nyj vaginoz]. *Moskva: MIA*. 2012: 472 s (in Russian).
19. Zharkin N.A., Zamaraev V.S., Savchenko T.N., Marushkina O.I., Van N. Bacterial vaginosis and reproductive women's health. [Bakterial'nyj vaginoz i reproduktivnoe zdorov'e zhenshchin]. *Meditsinskij al'manah*. 2015; 4: 84-6 (in Russian).

Сведения об авторе:

Провоторова Татьяна Викторовна – аспирант кафедры хирургии, акушерства и гинекологии Института дополнительного последилового образования ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ. E-mail: kololoka@yandex.ru.

About the author:

Provotorova Tatyana Viktorovna – Postgraduate student, Department of Surgery, Obstetrics and Gynecology, Institute of Continuing Postgraduate Education, VSMU n.a. after N.N. Burdenko HM of RF. E-mail: kololoka@yandex.ru.

Современный взгляд на альтернативную терапию климактерического синдрома (литературный обзор)

Мамонтова А.Г.¹, Усольцева Е.Н.²

¹ ГБУЗ «Областная клиническая больница № 3»
Россия, 454021, Челябинск, проспект Победы, 287

² ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64

Резюме

Вазомоторные симптомы – это наиболее часто встречающиеся проявления климактерического синдрома. Выраженные приливы и потливость оказывают влияние на сон, настроение, снижают качество жизни. «Золотым стандартом» лечения этих проявлений является менопаузальная гормональная терапия (МГТ). Однако у части женщин есть противопоказания к использованию МГТ, а некоторые отказываются от гормонального лечения по личным мотивам. В подобных случаях необходимы альтернативные методы лечения. В данной статье представлен обзор литературы по альтернативной терапии вазомоторных симптомов. Поиск проводился в отечественных и международных базах данных на русском и английском языках. Представлены фармакологические средства (растительного происхождения и синтетические), которые применяются для купирования приливов, в том числе препараты гормона эпифиза мелатонина. При этом в статью включены не только лекарственные средства, зарегистрированные на территории РФ, но и препараты, которые используются в других странах.

Ключевые слова

Менопауза, климактерический синдром, вазомоторные симптомы, альтернативная терапия.

Статья поступила: 19.02.2018 г.; в доработанном виде: 30.05.2018 г.; принята к печати: 21.06.2018 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

Мамонтова А.Г., Усольцева Е.Н. Современный взгляд на альтернативную терапию климактерического синдрома (литературный обзор). *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018; 12 (2): 39-47. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.2.039-047.

Current approaches to alternative therapy in menopausal syndrome (a review)Mamontova A.G.¹, Usoltseva E.N.²¹ Regional Clinical Hospital № 3
287, prospekt Pobedy, Chelyabinsk, 454021, Russia² South Ural State Medical University, Health Ministry of Russian Federation
64, ul. Vorovskogo, Chelyabinsk, 454092, Russia**Summary**

Vasomotor symptoms are most common signs of the menopausal syndrome. Frequent episodes of flushes and hyperhidrosis affect sleep, mood, and quality of life. Menopausal hormone therapy (MHT) remains the «gold standard» of treatment. However, some women have contraindications to MHT, and others refuse to take hormones due to personal reasons. In such cases, alternative therapy may become an option. This article presents a review of the literature regarding the role of alternative therapy in the treatment of vasomotor symptoms. We searched Russian and international data bases for pharmacological products (natural and synthetic) used to relieve menopausal flushes. The review presents medication registered in the Russian Federation as well as products used abroad.

Key words

Menopause, menopausal syndrome, vasomotor symptoms, alternative therapy.

Received: 19.02.2018; **in the revised form:** 30.05.2018; **accepted:** 21.06.2018.

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

Mamontova A.G., Usoltseva E.N. Current approaches to alternative therapy in menopausal syndrome (a review). Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]. 2018; 12 (2): 39-47 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.2.039-047.

Corresponding author

Address: 64, ul. Vorovskogo, Chelyabinsk, 454092, Russia.
E-mail: elena-usoltseva@yandex.ru (Usoltseva E.N.).

Введение

Вазомоторные симптомы – это наиболее часто встречающиеся проявления климактерического синдрома (КС). Выраженные приливы и потливость оказывают влияние на сон, настроение, снижают качество жизни. Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) является «золотым стандартом» лечения этих проявлений. При наличии противопоказаний к МГТ или нежелании женщины принимать гормональные препараты существует альтернативная терапия

климактерических расстройств. Методы альтернативной терапии КС можно условно разделить на фармакологические и нефармакологические. Существует ряд лекарственных препаратов, которые применяются для облечения проявлений КС.

Лекарственные препараты**Антидепрессанты**

Норэпинефрин и серотонин – это нейромедиаторы, которые участвуют в работе зоны терморегуляции.

Считается, что дефицит эстрогенов приводит к снижению уровня серотонина в головном мозге и соответственно увеличению уровня норэпинефрина, который «сужает» зону терморегуляции [1]. Таким образом, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина оказывают положительный эффект на приливы благодаря повышению концентрации серотонина в синапсах головного мозга [1, 2]. Изучение влияния этих препаратов на вазомоторные симптомы продолжается [3].

К ингибиторам обратного захвата серотонина относятся такие препараты как флуоксетин, пароксетин, сертралин, циталопрам [1, 4]. При этом флуоксетин, пароксетин и циталопрам выделяют в отдельную группу, поскольку есть данные о том, что эти препараты снижают эффективность тамоксифена посредством ингибирования цитохрома P450 2D (CYP2D6), который участвует в превращении тамоксифена в активный метаболит эндоксифен [3-5]. Из всей группы препаратов пароксетин считается наиболее эффективным для купирования вазомоторных симптомов [1, 4, 6, 7], при этом эффективными дозами являются 10 мг/день пароксетина, 20 мг/день флуокситина и 10-20 мг/день циталопрама [5].

К ингибиторам обратного захвата серотонина и норэпинефрина относятся венлафаксин (зарегистрирован в России) и десвенлафаксин. Эти препараты тоже являются слабыми ингибиторами цитохрома P450 2D (CYP2D6), но безопасны при применении у пациентов, получающих тамоксифен [1, 4, 5]. Эффективность венлафаксина была подтверждена в ряде рандомизированных исследований, 2 из которых являлись плацебо-контролируемыми, а в 3 исследованиях эффект при применении венлафаксина сравнивался с эффектом клонидина [5]. У последнего в нашей стране зарегистрированы показания к применению при артериальной гипертензии и глаукоме. Рекомендуемая доза венлафаксина колеблется от 37,5 до 75 мг [5]. Десвенлафаксин – активный метаболит венлафаксина, эффективность которого была оценена у 2582 женщин в постменопаузе, значительно уменьшает вазомоторные симптомы [6]. Имеются также данные о применении миртазапина для коррекции вазомоторных симптомов [4, 6], препарат зарегистрирован в России.

Тиболон

Тиболон является синтетическим стероидным гонадомиметиком со слабым эстрогеновым, прогестагеновым и андрогенным действием [6]. Эффективность тиболона сопоставима с МГТ; кроме того, есть данные, что этот препарат более эффективен в отношении сексуальной дисфункции [8]. Однако имеется ряд ограничений к применению тиболона [6, 8], так как он увеличивает риск развития инсульта, особенно у пациентов старше 60 лет [8]. Кроме того, в исследовании LIBERATE с участием 3148 женщин, страдающих раком молочной железы и имеющих тяжелые проявления

КС, было установлено, что тиболон увеличивает риск рецидива рака, при этом не оказывает влияния на эндометрий [6, 8].

Селективный тканевой эстрогеновый комплекс (TSEC)

Ранее МГТ была единственной терапией, которая одновременно действовала и на минеральную плотность костной ткани и на вазомоторные симптомы [9]. Однако в октябре 2013 г. FDA одобрил лекарственный комплекс – конъюгированный эстроген/базедоксифен (Duavee Pfizer, США), который называется «селективный тканевой эстрогеновый комплекс» (TSEC) [9]. Базедоксифен (BZA) является селективным модулятором эстрогеновых рецепторов третьего поколения [10, 11]. В TSEC конъюгированные эстрогены (CE) реализуют свои положительные влияния, а BZA нивелирует его отрицательные свойства [12]. Введение в клиническую практику TSEC основывалось на 5 рандомизированных трехфазных исследованиях (SMART 1-5), в которых оценивали эффективность и безопасность данного препарата в отношении вазомоторных симптомов, плотности костной ткани, гиперплазии эндометрия и вульвовагинальной атрофии. В SMART-1 и в SMART-2 было зарегистрировано значительное снижение частоты и тяжести приливов [9, 12]. При этом частота тромбозомболических и сосудистых осложнений, масталгии не отличались от плацебо [9]. Кроме того, данный комплекс в дозе 20 BZA/0,45 CE незначительно снижал плотность молочной железы при маммографии [12]. Доза препарата 20 BZA/0,45-0,625 CE была признана как наименьшая для предотвращения гиперплазии эндометрия [9].

Мелатонин

Уровень гормона эпифиза мелатонина колеблется в течение менструального цикла и снижается у женщин в менопаузе [13, 14]. Исследование влияния мелатонина на вазомоторные симптомы началось с 2004 г., когда было проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по сравнению эффективности изофлавонов сои (80 мг/день 3 месяца) и мелатонина (3 мг/день 3 месяца) на вазомоторные симптомы [13]. Выявлено, что в группе плацебо наблюдался более выраженный эффект, чем в группе, получавшей активный препарат мелатонина [13, 14]. Аналогичный результат зарегистрировали M.P. Kotlarczyk et al., но наряду с этим физическое состояние женщин улучшалось, и переносимость препарата была хорошей [15]. В 2014 г. N. Parandavar et al. провели двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с участием 240 женщин в постменопаузе. По шкале Грина снизилось общее количество баллов как в сравнении с исходным уровнем, так и в сравнении с плацебо ($p < 0,001$); также снизились психологические ($p < 0,001$), соматические ($p < 0,003$), вазомоторные ($p < 0,001$) симптомы и сексуальная дисфункция

($p < 0,001$) [14]. Первое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности мелатонина для купирования вазомоторных симптомов у 95 женщин с раком груди в анамнезе провели W.Y. Chen et al. в 2014 г. Выявлено значительное улучшение качества сна, а частота и выраженность вазомоторных симптомов остались без изменений [16]. В последние годы в России опубликовано несколько клинических контролируемых исследований, свидетельствующих о положительном влиянии мелатонина на проявления КС и улучшение сна у женщин в перименопаузе [17-20].

Пинеамин

Это препарат отечественного производства, который состоит из пептидов эпифиза крупного рогатого скота. Его механизм действия заключается в нормализации функции передней доли гипофиза, синтеза гонадотропных гормонов, тем самым обеспечивается снижение проявлений КС. В.Н. Прилепская и др. провели первое многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности пинеамина и пришли к выводу, что пинеамин эффективен для терапии КС, при этом в первую очередь уменьшаются нейровегетативные симптомы [21].

Бета-аланин

Препарат представляет собой β -аминокислоту, которая синтезируется в организме человека. Выделяют 3 механизма действия β -аланина на вазомоторные симптомы: он участвует в синтезе карнозина, который нормализует работу мышечных волокон и тем самым способствует нормализации терморегуляции; способствует накоплению пантотеновой кислоты, которая стабилизирует энергетический метаболизм, нормализует терморегуляцию; β -аланин напрямую взаимодействует с глициновыми рецепторами. Возможно применение данного препарата у пациенток с эстрогензависимым раком в анамнезе. Однако β -аланин влияет только на вазомоторные симптомы патологического климактерия [2, 22].

Антиконвульсанты

К этой группе относятся габапентин и прегабалин, зарегистрированные в России. Наиболее хорошо изучен габапентин [1, 3, 4], клинический эффект которого реализуется через альфа2-дельта 1 и альфа2-дельта 2 субъединицы потенциал-зависимых кальциевых каналов, которые расположены как на периферии, так и в головном мозге [4]. Проведены рандомизированные контролируемые исследования с участием женщин, не страдающих онкологическими заболеваниями. Установлено, что габапентин в дозировках 600-2400 мг/день значительно снижает тяжесть и частоту вазомоторных симптомов [3, 4]. Кроме того, было проведено мультицентровое плацебо-контролируемое исследование, в котором приняли участие

пациентки, страдающие раком молочной железы [4]. Габапентин в дозе 900 мг/день через 8 недель статистически значимо купировал приливы в сравнении с группой плацебо и при приеме препарата в дозе 300 мг/день; при приеме препарата менее 4 недель побочные эффекты отсутствовали [4, 6, 23].

Симпатолитики

Клонидин уменьшает вазомоторные симптомы благодаря «расширению» зоны терморегуляции [24]. В небольших плацебо-контролируемых исследованиях показано, что пероральная форма клонидина снижает приливы на 46%, а трансдермальная – на 80% [6, 24]. Однако в нашей стране клонидин не имеет показаний при КС. У пациенток с раком молочной железы, получавших тамоксифен, клонидин статистически значимо снижал вазомоторные симптомы [24]. Стоит заметить, что до настоящего времени нет данных о том, как влияет клонидин на риск рецидива рака молочной железы [6].

Фитоэстрогены

К альтернативным методам терапии КС относятся фитоэстрогены (ФЭ) – вторичные метаболиты растений, которые имеют структуру, сходную с 17β -эстрадиолом. Они имеют большее сродство к эстрогеновым рецепторам (ER) β и одновременно обладают как эстрогеновой, так и антиэстрогеновой активностью [1, 25, 26]. Эти вещества были найдены более чем в 300 видах растений [1]. В природе ФЭ существуют в форме гликозидов, которые гидролизуются в кишечнике под действием микрофлоры, после чего становятся активными [1, 25]. Особого внимания заслуживает терапия ФЭ с учетом возможности купирования КС [27], уменьшения риска сосудистых катастроф, профилактики остеопороза [28] и отсутствия пролиферации эндометрия [29, 30]. Выделяют 3 основных класса ФЭ [26, 31, 32]:

1. изофлавоноиды (изофлавоны: генистеин, дайдзеин);
2. лигнаны (энтеролактоны, энтеродиолы);
3. куместаны (куместрол);
4. другие неидентифицированные фитогормоны и фитоэстрогены в экстракте клопогона кистевидного (*Cimicifuga racemosa*).

Изофлавоны

Данные об эффективности изофлавонов противоречивы. Так, было установлено, что изофлавоны сои эффективны при лечении легких и умеренно выраженных приливов в периоде ранней менопаузы [1] и уменьшают приливы в сравнении с плацебо [4]. С другой стороны, убедительных данных о том, что ФЭ снижают частоту и тяжесть приливов, не обнаружено [6, 33, 34]. Кроме того, максимальная доза изофлавонов (200 мг/день) усиливала приливы в сравнении с плацебо [6, 34]. Низкую эффективность данных препаратов ученые связали с тем, что в натуральном

сырье ФЭ находятся в виде гликозидов [33, 34]. Однако на эффективность ФЭ влияют и такие факторы, как способность организма превращать дайдзеин в эквиол. Известно, что только у 30-50% западных женщин есть необходимые для этого ферменты [1]. Отечественными авторами в клиническом нерандомизированном исследовании установлено, что применение экстракта соевых бобов Novasoy в дозе 40 мг в день у женщин с КС легкой степени эффективно купирует патологические симптомы уже через 3 месяца лечения, сохраняя положительное влияние к 12 месяцам наблюдения. Через 6 месяцев лечения масса тела женщин не изменилась, купированы симптомы вульвовагинальной атрофии. Анализ лабораторных данных установил повышение уровня эстрадиола сыворотки крови; кроме того, выявлена флюктуация содержания фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов [35]. По данным одного из рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, синтетический генистеин вдвое снижал частоту приливов [33]. Генистеин может уменьшать приливы жара и потливость, однако его действие требует дальнейшего изучения [33, 34]. В 2015 г. L. Li et al. проанализировали 16 исследований, в которых приняли участие 1710 женщин, и установили, что в сравнении с эстрадиолом изофлавоны сои оказывают более слабое и медленное действие на приливы жара [36]. При этом изофлавоны сои положительно влияют на метаболический синдром и на познавательные функции женщин в менопаузе [37]. По данным «Национального института здоровья и пищи», в Японии выявлена низкая заболеваемость раком молочных желез и простаты, что может быть связано с защитным действием ФЭ, содержащихся в традиционной еде (преимущественно в соевых бобах). Действительно, ФЭ обладают слабым эстрогенным и достаточным антиоксидантным эффектами, подавляют ангиогенез и являются кардиопротекторами (уменьшение веса и окружности талии, снижение систолического и диастолического давления) [26, 38].

Лигнаны

Класс ФЭ, имеющих дифенольную структуру, получил название лигнаны [1, 4, 39]. Они выделены из злаков, семян, орехов, бобовых, фруктов и овощей, льняного семени. Натуральные лигнаны представлены гликозидами, под действием кишечной микрофлоры они превращаются в энтеролактон и энтеродиол. Разные лигнаны оказывают разные эффекты из-за большего сродства к ER α или к ER β [39]. Эти вещества действуют одновременно как агонисты, так и антагонисты эстрогеновых рецепторов [4, 39]. Данные об эффективности применения лигнанов при вазомоторных симптомах также противоречивы [1]. Так, в исследовании J.K. Udani et al. выявлен дозозависимый эффект лигнанов: группа, которая получала 72 мг/день 7-HMR (7-hydroxymaitairesinol – натуральный лигнан, получаемый из льняных семян), через 8 недель имела

меньшую частоту и тяжесть приливов, чем группа, получавшая 36 мг/день 7-HMR [39]. S. Pruthi et al. изучали у 188 женщин, включая пациенток с раком молочной железы в анамнезе, эффект пластинок, содержащих 410 мг Flaxseed (льняное семя), по сравнению с плацебо. Авторы пришли к выводу, что применение лигнанов для купирования вазомоторных симптомов было неэффективным [40]. Учитывая такие разноречивые данные об эффективности лигнанов, несколько групп авторов предприняли попытки провести метаанализ, в котором оценивали влияние лигнанов на вазомоторные симптомы. В 2015 г. M. Ghazanfourpour et al. обнаружили 143 подобных исследования (Medline, Scopus, Cocharane central register). Однако критериям включения соответствовали лишь 9 исследований. Авторы пришли к выводу, что лигнаны имеют слабое положительное действие на приливы, но сделать вывод о влиянии лигнанов на эстрогенозависимый рак или индекс созревания эпителия было невозможно [41]. В 2016 г. группа авторов, которую тоже возглавил M. Ghazanfourpour, оценивала влияние иранских трав, в том числе и семян льна, на вазомоторные симптомы. Установлено, что семена льна снижают выраженность приливов у женщин, у которых наблюдается 5-7 приливов в день [42]. Другие исследователи сделали вывод, что лигнаны не оказывают влияния на приливы жара у женщин [4].

Куместаны (куместрол)

Куместаны относятся к ФЭ. Наиболее изученным представителем данного класса является куместрол. В исследованиях *in vitro* было показано, что куместрол увеличивает концентрацию эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в цитозоле клеток, стимулирует синтез простагландина H. Этот сигнальный путь куместрола очень похож на механизм действия эстрадиола. Доказано, что инъекции куместрола частично блокируют физиологические эффекты эстрадиола. Таким образом, куместрол является одновременно и агонистом и антагонистом эстрогенов. Эффекты куместрола на вазомоторные симптомы изучены недостаточно, однако есть ряд исследований, в которых показаны положительные эффекты куместрола на состояние костной ткани [43].

Фитотерапия

Существуют некоторые травы, которые применяются для лечения вазомоторных симптомов. Наиболее хорошо исследованы эффекты *Cimicifuga racemosa* (CR) – клопогон кистевидный [6]. Это многолетнее растение, произрастающее в Северной Америке, которое веками использовалось индейцами для лечения различных заболеваний [1, 6, 44]. Механизм влияния CR на вазомоторные симптомы не изучен полностью [6, 44, 45]. Известно, что CR связывается с серотониновыми рецепторами 5-HT $1a$, 5-HT $1d$, 5-HT 7 . Рецепторы 5-HT $1a$ и 5-HT 7 присутствуют в гипоталамусе и участвуют в терморегуляции [6, 45]. Считается, что CR

не обладает эстрогеноподобным действием [3, 4, 45], хотя в одном из систематических обзоров описан слабый эстрогеновый эффект [6]. Клинические исследования показали, что применение экстракта CR на протяжении 6 месяцев не влияет на показатели маммограммы и эндометрий [3]. Эффективность CR зависит скорее всего от качества самого препарата. Такие факторы, как место произрастания растения и метод получения могут значительно влиять на окончательный состав композиции [3, 44]. Однако немецкий продукт «Remifemin» доказал свою эффективность в рандомизированных исследованиях [3]. Положительный эффект CR на частоту и интенсивность приливов обнаружили M. Shahnazi et al. в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у женщин в постменопаузе, принимавших сухой экстракт корня CR в дозе 6,5 мг в день 8 недель [44]. Аналогичное действие CR было отмечено и в отечественных работах [46]. По данным И.В. Рафаэлян и др., достоверно снижалась частота и выраженность КС у женщин, получавших экстракт CR в дозе 40 мг («Климадинон») в сравнении с плацебо [47].

Зверобой обыкновенный (*Hypericum perforatum*, St. John's wort)

Это многолетнее растение известно своей способностью купировать симптомы депрессии [1, 4, 48] и влиять на вазомоторные симптомы, хотя этот вопрос изучен недостаточно [1, 4]. Применение 60 капель 0,2% раствора экстракта зверобоя значительно уменьшает приливы в сравнении с плацебо [4]. В другом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании добровольцам назначали экстракт сухой травы 900 мг ежедневно. Выявлено значительное улучшение качества жизни и сна, но интенсивность и частота приливов не изменялись [1, 4]. Комбинация зверобоя обыкновенного и *Vitex agnus-castus* (витекс священный) является более эффективной для купирования приливов, чем плацебо [4, 41].

Дудник китайский (*Angelica sinensis*, Dong quai)

Активные вещества китайского дудника связываются с 5-HT₇ серотониновыми рецепторами. Однако ничего не известно о наличии его эстрогеноподобного действия у женщин [45]. Влияние китайского дудника на приливы изучено недостаточно. С одной стороны, не было обнаружено положительного влияния на вазомоторные симптомы, но при комбинации экстракта дудника с другими травами (ромашка, зопник/*Cynanchi*, *Wilfordii Radix*) отмечено уменьшение менопаузальных симптомов [1].

Женьшень (*Ginseng*)

Женьшень обладает эстрогеноподобным действием, которое реализуется 2 путями: через связывание с ER и через опосредованную активацию этих рецепторов [49]. Данные о влиянии этого растения на вазомоторные симптомы также противоречивы. Так,

применение женьшеня в течение 2 лет улучшало общее самочувствие 384 добровольцев и уменьшало проявления депрессии, но вазомоторные симптомы оставались прежними [1]. По данным 2 систематических обзоров, применение женьшеня значительно улучшало сексуальное здоровье женщин [1, 49].

Валериана

Из-за наличия в ее составе ФЭ данный препарат может быть использован для терапии климактерических расстройств [50]. Авторы провели двойное слепое рандомизированное исследование 68 женщин в постменопаузе, которые получали 225 мг корня валерианы 3 раза в день, а другие – плацебо. Через 4 и 8 недель терапии было отмечено снижение частоты и тяжести приливов в группе, получавшей активный препарат в сравнении с плацебо [50]. Другие авторы также отмечали снижение частоты и тяжести приливов в группе, получавшей валериану [42].

Для купирования симптомов КС используют и другие травы, например: вечерняя примула (масло), хмель обыкновенный, гинго билоба [1], солодка гладкая, пассифлора и витекс священный [42, 46].

Гомеопатия

Основателем этого направления медицины по принципу «подобное лечит подобное» был немецкий врач Христиан Фридрих Самуэль Ганеман (XVIII век) [51]. При применении гомеопатических средств для купирования вазомоторных симптомов положительный эффект зарегистрирован только в неконтролируемых исследованиях [1, 4]. Однако рандомизированные контролируемые исследования не выявили положительного влияния этого метода на проявления КС [1, 4].

Закключение

Среди всех проявлений КС вазомоторные симптомы занимают центральное место. Выраженные приливы и потливость нарушают социальную адаптацию, значительно снижают качество жизни женщин. МГТ является наиболее эффективным методом лечения. Существует ряд противопоказаний и ограничений для ее назначения (гормонозависимый рак, тромбоэмболические состояния и др.). Кроме того, некоторые женщины отказываются от этого вида лечения в силу своих убеждений. Все эти факторы приводят к необходимости поиска альтернативных средств.

На современном этапе для купирования вазомоторных симптомов предложено несколько групп препаратов, обладающих разными механизмами действия. Эффективность некоторых из них доказана многочисленными исследованиями, а эффективность других продолжает активно изучаться. Стоит заметить, что с этой целью продолжают разрабатываться новые препараты: только за последние 5 лет было предложено 2 абсолютно новых лекарственных средства (TSEC, пинемин). Однако большинство из предложенных лекарственных средств купирует только вазомоторные

симптомы и не оказывает положительного влияния на другие проявления КС. С другой стороны, в инструкции по применению некоторых ФЭ присутствуют такие же противопоказания к их назначению, что и у МГТ.

Таким образом, в настоящее время проблема альтернативной терапии КС не решена полностью.

Необходимо как дальнейшее изучение уже предложенных средств для оценки эффективности и безопасности их применения, особенно у женщин с эстрогенозависимым раком в анамнезе, так и разработка новых препаратов с положительным влиянием на большинство симптомов патологического климактерия.

Литература:

- Kim M.Y., Choi S.D., Ryu A. Is complementary and alternative therapy effective for women in the climacteric period? *J Menopausal Med.* 2015; 21 (1): 28-35. DOI: 10.6118/jmm.2015.21.1.28.
- Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста. Клинические рекомендации (Протокол лечения). Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 02.10.2015 № 15-4/10/2-5804. URL: <https://studfiles.net/preview/5778779/>. [Дата доступа: 18.03.2018].
- Eden J. Endocrine dilemma: Managing menopausal symptoms after breast cancer. *Eur J Endocrinol.* 2016; 174 (3): 71-7. DOI: 10.1530/EJE-15-0814. DOI: 10.1530/EJE-15-0814. PMID: 26466611.
- Fisher W.L., Johnson A.K., Elkins G.R. et al. Risk factors, pathophysiology, and treatment of hot flashes in cancer. *CA Cancer J Clin.* 2013; 63 (3): 167-92. DOI: 10.3322/caac.2117.
- Wisniewska I., Jochymek B., Lenart-Lipińska M., Chabowski M. The pharmacological and hormonal therapy of hot flashes in breast cancer survivors. *Breast Cancer.* 2016; 23: 178-82. DOI: 10.1007/s12282-015-0655-2.
- Drewe J., Bucher K.A., Zahner C. A systematic review of non-hormonal treatments of vasomotor symptoms in climacteric and cancer patients. *SpringerPlus.* 2015; 4: 65. DOI: 10.1186/s40064-015-0808-y. eCollection 2015.
- Лапочкина Н.П., Маташева А.В., Крупенина Е.А. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина при климактерическом синдроме. *Вестник Ивановской медицинской академии.* 2015; 20 (4): 34-8.
- Воронцова А.В., Звучайный М.А. Тканеселективный модулятор эстрогеновой активности адекватность «альтернативной» гормональной терапии. *Уральский медицинский журнал.* 2013; 4 (109): 16-21.
- Goldberg T., Fidler B. Conjugated estrogens/bazedoxifene (Duavee): a novel agent for the treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with menopause and the prevention of postmenopausal osteoporosis. *P T.* 2015; 30 (3): 178-82. PMID: PMC4357350.
- Pup L.D. Ospemifene: a safe treatment of vaginal atrophy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci Year.* 2016; 20 (18): 3934-44.
- An K.C. Selective estrogen receptor modulators. *Asian Spine J.* 2016; 10 (4): 787-91. DOI: 10.4184/asj.2016.10.4.787.
- Pazhekattu R., Lau A.N., Adachi J.D. The tissue-selective estrogen complex: a review of current evidence. *Rheumatol Ther.* 2015; 2 (1): 47-58. DOI: 10.1007/s40744-015-0013-z.
- Gursoy A.Y., Kiseli M., Caglar G.S. Melatonin in aging women. *Climacteric.* 2015; 18: 1-7. DOI: 10.3109/13697137.2015.1052393.
- Parandavar N., Abdali K., Keshtgar S. et al. The effect of melatonin on climacteric symptoms in menopausal women; a double-blind, randomized controlled, clinical trial. *Iran J Public Health.* 2014; 43 (10): 1405-16.
- Kotlarczyk M.P., Lassila H.C., O'Neil C.K. et al. Melatonin osteoporosis prevention study (MOPS): a randomized, double-blind, placebo-controlled study examining the effects of melatonin on bone health and quality of life in perimenopausal women. *J Pineal Res.* 2012; 52 (4): 414-26. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2011.00956.x.
- Chen W.Y., Giobbie-Hurder A., Gantman K. et al. A randomized, placebo-controlled trial of melatonin on breast cancer survivors: impact on sleep, mood, and hot flashes. *Breast Cancer Res Treat.* 2014; 145 (2): 381-8. DOI: 10.1007/s10549-014-2944-4.
- Мальцева Л.И., Гафарова Е.А., Гарипова Г.Х. Роль мелатонина в регуляции функции половых желез и возможности его применения в лечении симптомов патологического климакса. *Успехи геронтологии.* 2007; 20 (4): 68-74.
- Кузнецова И.В. Бурчаков Д.И. Возможности терапии климактерических симптомов с помощью препаратов мелатонина. *Гинекология.* 2015; 17 (5): 44-8.
- Усольцева Е.Н., Брюхина Е.В. Применение мелатонина в лечении климактерического синдрома. II Международная научно-практическая конференция Евразийского Научного Объединения «Современные концепции научных исследований»: сборник научных работ. М. 2015: 94.
- Брюхина Е.В., Усольцева Е.Н. Мелатонин – ключ к адаптации женского организма при климактерическом синдроме. *Врач.* 2016; 4: 68-71.
- Прилепская В.Н., Богатова И.К., Радзинский В.Е. Новое в профилактике и терапии климактерического синдрома. *Гинекология.* 2016; 148 (1): 7-12.
- Овсянникова Т.В., Макаров И.О., Куликов И.А. Клиническая эффективность негормональных методов терапии у женщин в перименопаузе. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2013; 7 (3): 26-9.
- Pandya K.J., Morrow G.R., Roscoe J.A. et al. Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005; 366 (9488): 818-24.
- Freedman R.R. Menopausal hot flashes: mechanisms, endocrinology, treatment. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014; 142: 115-20. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2013.08.010.
- Кузнецова И.В. Фитоэстрогены в лечении климактерических расстройств. *Гинекология.* 2012; 14 (6): 20-23. ISSN: 2079-5696.
- Руководство по климактерию: руководство для врачей [Под ред. В.П. Сметник, В.И. Кулакова]. М.: МИА. 2001: 685 с. ISBN 5-89481-076-0.
- Geller S.E., Studee L. Contemporary alternatives to plant estrogens for menopause. *Maturitas.* 2006; 55 (Suppl 1): 3-13.
- Cheng G., Wilczek B., Warner M. et al. Isoflavone treatment for acute menopausal symptoms. *Menopause.* 2007; 14 (3 Pt 1): 468-73.
- D'Anna R., Cannata M.L., Atteritano M. et al. Effects of the phytoestrogen genistein on hot flashes, endometrium, and vaginal epithelium in postmenopausal women: a 1-year randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Menopause.* 2007; 14 (4): 648-55.
- Тихомиров А.Л. Изофлавоны сои в лечении климактерического синдрома. *Гинекология.* 2008; 10 (2): 44-6.
- Wuttke W., Seidlova-Wuttke D., Batzer I. Phytoestrogens: dangerous drugs or soft hormones? In: Menopause. The State of Art – in research and management. The Parthenon Publishing Group [Ed. H.P.G. Schntider]. Boca Raton, London, New York, Washington. 2003: 295-306.
- Wuttke W., Jarry H., Seidlova-Wuttke D. Isoflavones – safe food additives or dangerous drugs? *Ageing Res Rev.* 2007; 6 (2): 150-88.
- Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Шестакова И.Г., Осьмакова А.А. Менопаузальный синдром – терапия и профилактика: доказанные возможности фитоэстрогенов. *Доктор.Ру.* 2015; 14 (115): 32-7.
- Lethaby A., Marjoribanks J., Kronenberg F. et al. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 10 (12): CD001395. DOI: 10.1002/14651858.CD001395.pub4.
- Брюхина Е.В., Усольцева Е.Н., Иванова О.В. Качество жизни женщин в менопаузе: проблема, пути решения: монография. Челябинск: Изд-во ЮУГМУ. 2013: 99 с. ISBN 978-5-94507-184-1.
- Li L., Lv Y., Xu L., Zheng Q. Quantitative efficacy of soy isoflavones on menopausal hot flashes. *Br J Clin Pharmacol.* 2015; 79 (4): 593-604. DOI: 10.1111/bcp.12533.
- Ho S.C., Chan A.S., Ho Y.P. et al. Effects of soy isoflavone supplementation on cognitive function in Chinese postmenopausal women: a double-blind, randomized, controlled trial. *Menopause.* 2007; 14 (3): 489-99.
- Кузнецова И.В., Войченко Н.А., Акарачкова Е.А. Фитоэстрогены в лечении и профилактике менопаузальных

- расстройств. *Медицинский совет*. 2010; 3-4: 42-3.
39. Udani J.K., Brown D.J., Tan M.O., Hardy M. Pharmacokinetics and bioavailability of plant lignan 7-hydroxymatairesinol and effects on serum enterolactone and clinical symptoms in postmenopausal women: a single-blinded, parallel, dose-comparison study. *J Am Coll Nutr*. 2013; 32 (6): 428-35. DOI: 10.1080/07315724.2013.849578.
 40. Pruthi S., Qin R., Terstreich S.A. et al. A phase III, randomized, placebo-controlled, double-blind trial of flaxseed for the treatment of hot flashes: North Central Cancer Treatment Group N08C7. *Menopause*. 2012; 19 (1): 48-53. DOI: 10.1097/gme.0b013e318223b021.
 41. Ghazanfarpour M., Sadegh R., Latifnejad R. et al. Effects of Flaxseed and Hypericum perforatum on hot flash, vaginal atrophy and estrogen-dependent cancers in menopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Avicenna J Phytomed*. 2016; 6 (3): 273-83.
 42. Ghazanfarpour M., Sadeghi R., Abdolalian S., Latifnejad Roudsari S.A. The efficacy of Iranian herbal medicines in alleviating hot flashes: A systematic review. *Int J Reprod Biomed (Yazd, Iran)*. 2016; 14 (3): 155-66.
 43. Menopause. Biology and pathobiology. Eds. R.A. Lobo, J. Kelsey, R. Marcus. Academic Press. 2000: 657 p.
 44. Shahnazi M., Nahae J., Mohammad-Alizadeh-Charandabi S., Bayatipayan S. Effect of black cohosh (*cimicifuga racemosa*) on vasomotor symptoms in postmenopausal women: a randomized clinical trial. *J Caring Sci*. 2013; 2 (2): 105-13. DOI: 10.5681/jcs.2013.013.
 45. Hajirahimkhan A., Dietz D.M., Bolton J.L. Botanical modulation of menopausal symptoms: Mechanisms of action? *Planta Med*. 2013; 79 (7): 538-53. DOI: 10.1055/s-0032-1328187.
 46. Вихляева Е.М. Постменопаузальная терапия. Влияние на связанные с менопаузой симптомы, течение хронических заболеваний и качество жизни. М.: МЕДпресс-информ. 2008: 448 с. ISBN 5-98322-387-9.
 47. Рафаэлян И.В., Балан В.Е., Ковалева Л.А. Эффективность и безопасность применения экстракта цимицифуги рацемозы в терапии климактерического синдрома в течение года (результаты собственного исследования). *Медицинский совет*. 2014; 7: 54-7.
 48. Apaydin E.A., Maher A.R., Shanman R. et al. A systematic review of St. John's wort for major depressive disorder. *Syst Rev*. 2016; 5 (1): 148. DOI: 10.1186/s13643-016-0325-2.
 49. Lee H.W., Choi J., Lee Y. et al. Ginseng for managing menopausal woman's health A systematic review of double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95 (38): e4914. DOI: 10.1097/md.0000000000004914.
 50. Mirabi P., Mojab F. The effects of valerian root on hot flashes in menopausal women. *Iran J Pharm Res*. 2013; 12 (1): 217-22.
 51. Зильбер В.С. Место гомеопатии в системе Российского здравоохранения. Часть I. *Клиническая медицина*. 2014; 92 (3): 74-8.
 52. Vorontsova A.V., Zvyachayn M.A. The tissue selective modulator of estrogen activity is an adequate «alternative» hormone therapy. [Tkane selektivnyj modulyator ehstrogenovoj aktivnosti adekvatnost' «al'ternativnoj» gormonal'noj terapii]. *Ural'skij medicinskij zhurnal*. 2013; 4 (109): 16-21 (in Russian).
 53. Goldberg T., Fidler B. Conjugated estrogens/bazedoxifene (Duavee): a novel agent for the treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with menopause and the prevention of postmenopausal osteoporosis. *P T*. 2015; 30 (3): 178-82. PMID: PMC4357350.
 54. Pup L.D. Ospemifene: a safe treatment of vaginal atrophy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci Year*. 2016; 20 (18): 3934-44.
 55. An K.C. Selective estrogen receptor modulators. *Asian Spine J*. 2016; 10 (4): 787-91. DOI: 10.4184/asj.2016.10.4.787.
 56. Pazhekattu R., Lau A.N., Adachi J.D. The tissue-selective estrogen complex: a review of current evidence. *Rheumatol Ther*. 2015; 2 (1): 47-58. DOI: 10.1007/s40744-015-0013-z.
 57. Gursoy A.Y., Kiseli M., Caglar G.S. Melatonin in aging women. *Climacteric*. 2015; 18: 1-7. DOI: 10.3109/13697137.2015.1052393.
 58. Parandavar N., Abdali K., Keshtgar S. et al. The effect of melatonin on climacteric symptoms in menopausal women; a double-blind, randomized controlled, clinical trial. *Iran J Public Health*. 2014; 43 (10): 1405-16.
 59. Kotlarczyk M.P., Lassila H.C., O'Neil C.K. et al. Melatonin osteoporosis prevention study (MOPS): a randomized, double-blind, placebo-controlled study examining the effects of melatonin on bone health and quality of life in perimenopausal women. *J Pineal Res*. 2012; 52 (4): 414-26. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2011.00956.x.
 60. Chen W.Y., Giobbie-Hurder A., Gantman K. et al. A randomized, placebo-controlled trial of melatonin on breast cancer survivors: impact on sleep, mood, and hot flashes. *Breast Cancer Res Treat*. 2014; 145 (2): 381-8. DOI: 10.1007/s10549-014-2944-4.
 61. Maltseva L.I., Gafarova E.A., Garipova G.Kh. The role of melatonin in regulation of gonads function and the possibility of its application in the treatment of symptoms of the pathological menopause. [Rol' melatonina v regulyatsii funktsii polovoy zhelez i vozmozhnosti ego primeneniya v lechenii simptomov patologicheskogo klimaksa]. *Uspekhi gerontologii*. 2007; 20 (4): 68-74 (in Russian).
 62. Kuznetsova I.V., Burchakov D.I. Possibilities for the treatment of climacteric symptoms with melatonin preparations. [Vozmozhnosti terapii klimaktericheskikh simptomov s pomoshch'yu preparatov melatonina]. *Ginekologiya*. 2015; 17 (5): 44-8 (in Russian).
 63. Usoltseva E.N., Bryukhina E.V. The use of melatonin in the treatment of climacteric syndrome. [Primenenie melatonina v lechenii klimaktericheskogo sindroma]. II Mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferenciya Evrazijskogo Nauchnogo Ob'edineniya «Sovremennye koncepcii nauchnykh issledovaniy»: sbornik nauchnykh rabot. Moskva. 2015: 94 (in Russian).
 64. Bryukhina E.V., Usoltseva E.N. Melatonin is the key to the adaptation of the female body to climacteric syndrome. [Melatonin – klyuch k adaptatsii zhenskogo organizma pri klimaktericheskom sindrome]. *Vrach*. 2016; 4: 68-71 (in Russian).
 65. Prilepskaya V.N., Bogatova I.K., Radzinsky V.E. New in the prevention and therapy of climacteric syndrome. [Novoe v profilaktike i terapii klimaktericheskogo sindroma]. *Ginekologiya*. 2016; 148 (1): 7-12 (in Russian).
 66. Ovsyannikova T.V., Makarov I.O., Kulikov I.A. Clinical efficacy of non-hormonal methods of therapy in women in perimenopause. [Klinicheskaya effektivnost' negormonal'nykh metodov terapii u zhenshchin v perimenopauze]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2013; 7 (3): 26-9 (in Russian).

References:

1. Kim M.Y., Choi S.D., Ryu A. Is complementary and alternative therapy effective for women in the climacteric period? *J Menopausal Med*. 2015; 21 (1): 28-35. DOI: 10.6118/jmm.2015.21.1.28.
2. Menopausal hormone therapy and maintaining the health of mature women. Clinical recommendations (Treatment protocol). [Menopauzal'naya gormonoterapiya i sohraneniye zdorov'ya zhenshchin zrelogo vozrasta. Klinicheskie rekomendatsii (Protokol lecheniya)]. Pis'mo Ministerstva zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii ot 02.10.2015 № 15-4/10/2-5804 (in Russian). URL: <https://studfiles.net/preview/5778779/>. [Accessed: 18.03.2018].
3. Eden J. Endocrine dilemma: Managing menopausal symptoms after breast cancer. *Eur J Endocrinol*. 2016; 174 (3): 71-7. DOI: 10.1530/EJE-15-0814. DOI: 10.1530/EJE-15-0814. PMID: 26466611.
4. Fisher W.L., Johnson A.K., Elkins G.R. et al. Risk factors, pathophysiology, and treatment of hot flashes in cancer. *CA Cancer J Clin*. 2013; 63 (3): 167-92. DOI: 10.3322/caac.2117.
5. Wiśniewska I., Jochymek B., Lenart-Lipińska M., Chabowski M. The pharmacological and hormonal therapy of hot flushes in breast cancer survivors. *Breast Cancer*. 2016; 23: 178-82. DOI: 10.1007/s12282-015-0655-2.
6. Drewe J., Bucher K.A., Zahner C. A systematic review of non-hormonal treatments of vasomotor symptoms in climacteric and cancer patients. *SpringerPlus*. 2015; 4: 65. DOI: 10.1186/s40064-015-0808-y. eCollection 2015.
7. Lapochkina N.P., Matasheva A.V., Krupenina E.A. Selective serotonin reuptake inhibitors in menopausal syndrome. [Selektivnyye inhibitory obratnogo zahvata serotoninina pri klimaktericheskom sindrome]. *Vestnik Ivanovskoy medicinskoj akademii*. 2015; 20 (4): 34-8 (in Russian).

23. Pandya K.J., Morrow G.R., Roscoe J.A. et al. Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005; 366 (9488): 818-24.
24. Freedman R.R. Menopausal hot flashes: mechanisms, endocrinology, treatment. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014; 142: 115-20. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2013.08.010.
25. Kuznetsova I.V. Phytoestrogens in the treatment of climacteric disorders. [Fitoehstrogeny v lechenii klimaktericheskikh rasstrojstv]. *Ginekologiya*. 2012; 14 (6): 20-23 (in Russian). ISSN: 2079-5696.
26. Manual on menopause: a guide for doctors. [Rukovodstvo po klimakteriyu: rukovodstvo dlya vrachej (Pod red. V.P. Smetnik, V.I. Kulakova)]. *Moskva: MIA*. 2001: 685 s (in Russian). ISBN 5-89481-076-0.
27. Geller S.E., Studee L. Contemporary alternatives to plant estrogens for menopause. *Maturitas*. 2006; 55 (Suppl 1): 3-13.
28. Cheng G., Wilczek B., Warner M. et al. Isoflavone treatment for acute menopausal symptoms. *Menopause*. 2007; 14 (3 Pt 1): 468-73.
29. D'Anna R., Cannata M.L., Atteritano M. et al. Effects of the phytoestrogen genistein on hot flushes, endometrium, and vaginal epithelium in postmenopausal women: a 1-year randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Menopause*. 2007; 14 (4): 648-55.
30. Tikhomirov A.L. Soy isoflavones in the treatment of climacteric syndrome. [Izoflavony soi v lechenii klimaktericheskogo sindroma]. *Ginekologiya*. 2008; 10 (2): 44-6 (in Russian).
31. Wuttke W., Seidlova-Wuttke D., Batzer I. Phytoestrogens: dangerous drugs or soft hormones? In: *Menopause. The State of Art – in research and management*. The Parthenon Publishing Group [Ed. H.P.G. Schntider]. Boca Raton, London, New York, Washington. 2003: 295-306.
32. Wuttke W., Jarry H., Seidlova-Wuttke D. Isoflavones – safe food additives or dangerous drugs? *Ageing Res Rev*. 2007; 6 (2): 150-88.
33. Radzinsky V.E., Khamoshina M.B., Shestakova I.G., Osmakova A.A. Menopausal syndrome – therapy and prevention: the proven possibilities of phytoestrogens. [Menopauzal'nyj sindrom – terapiya i profilaktika: dokazannye vozmozhnosti fitoehstrogenov]. *Doktor.Ru*. 2015; 14 (115): 32-7 (in Russian).
34. Lethaby A., Marjoribanks J., Kronenberg F. et al. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 10 (12): CD001395. DOI: 10.1002/14651858.CD001395.pub4.
35. Bryukhina E.V., Usoltseva E.N., Ivanova O.V. Life quality of women in menopause: the problem, the solutions: monograph. [Kachestvo zhizni zhenshchin v menopauze: problema, puti resheniya: monografiya]. *Chelyabinsk: Izd-vo YuUGMU*. 2013: 99 s (in Russian). ISBN 978-5-94507-184-1.
36. Li L., Lv Y., Xu L., Zheng Q. Quantitative efficacy of soy isoflavones on menopausal hot flashes. *Br J Clin Pharmacol*. 2015; 79 (4): 593-604. DOI: 10.1111/bcp.12533.
37. Ho S.C., Chan A.S., Ho Y.P. et al. Effects of soy isoflavone supplementation on cognitive function in Chinese postmenopausal women: a double-blind, randomized, controlled trial. *Menopause*. 2007; 14 (3): 489-99.
38. Kuznetsova I.V., Voichenko N.A., Akarachkova E.A. Phytoestrogens in the treatment and prevention of menopausal disorders. [Fitoehstrogeny v lechenii i profilaktike menopauzal'nykh rasstrojstv]. *Meditsinskij sovet*. 2010; 3-4: 42-3 (in Russian).
39. Udani J.K., Brown D.J., Tan M.O., Hardy M. Pharmacokinetics and bioavailability of plant lignan 7-hydroxymatairesinol and effects on serum enterolactone and clinical symptoms in postmenopausal women: a single-blinded, parallel, dose-comparison study. *J Am Coll Nutr*. 2013; 32 (6): 428-35. DOI: 10.1080/07315724.2013.849578.
40. Pruthi S., Qin R., Terstreich S.A. et al. A phase III, randomized, placebo-controlled, double-blind trial of flaxseed for the treatment of hot flashes: North Central Cancer Treatment Group N08C7. *Menopause*. 2012; 19 (1): 48-53. DOI: 10.1097/gme.0b013e318223b021.
41. Ghazanfarpour M., Sadeghi R., Latifnejad R. et al. Effects of Flaxseed and Hypericum perforatum on hot flash, vaginal atrophy and estrogen-dependent cancers in menopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Avicenna J Phytomed*. 2016; 6 (3): 273-83.
42. Ghazanfarpour M., Sadeghi R., Abdollahian S., Latifnejad Roudsari S.A. The efficacy of Iranian herbal medicines in alleviating hot flashes: A systematic review. *Int J Reprod Biomed (Yazd, Iran)*. 2016; 14 (3): 155-66.
43. Menopause. Biology and pathobiology. Eds. R.A. Lobo, J. Kelsey, R. Marcus. *Academic Press*. 2000: 657 p.
44. Shahnazi M., Nahaei J., Mohammad-Alizadeh-Charandabi S., Bayatipayan S. Effect of black cohosh (*cimicifuga racemosa*) on vasomotor symptoms in postmenopausal women: a randomized clinical trial. *J Caring Sci*. 2013; 2 (2): 105-13. DOI: 10.5681/jcs.2013.013.
45. Hajirahimkhan A., Dietz D.M., Bolton J.L. Botanical modulation of menopausal symptoms: Mechanisms of action? *Planta Med*. 2013; 79 (7): 538-53. DOI: 10.1055/s-0032-1328187.
46. Vikhlyayeva E.M. Postmenopausal therapy. Effect on menopausal related symptoms, the course of chronic diseases and quality of life. [Postmenopauzal'naya terapiya. Vliyanie na svyazannyye s menopauzoy simptomy, techenie hronicheskikh zabolevanij i kachestvo zhizni]. *Moskva: MEDpress-inform*. 2008: 448 s (in Russian). ISBN 5-98322-387-9.
47. Rafaelian I.V., Balan V.E., Kovaleva L.A. Efficacy and safety of the application of richemose cimicifuge extract in the treatment of climacteric syndrome during the year (results of own research. [Effektivnost' i bezopasnost' primeneniya ekstrakta cimicifugi racemozy v terapii klimaktericheskogo sindroma v techenie goda (rezul'taty sobstvennogo issledovaniya)]. *Meditsinskij sovet*. 2014; 7: 54-7 (in Russian).
48. Apaydin E.A., Maher A.R., Shanman R. et al. A systematic review of St. John's wort for major depressive disorder. *Syst Rev*. 2016; 5 (1): 148. DOI: 10.1186/s13643-016-0325-2.
49. Lee H.W., Choi J., Lee Y. et al. Ginseng for managing menopausal woman's health A systematic review of double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95 (38): e4914. DOI: 10.1097/md.0000000000004914.
50. Mirabi P., Mojab F. The effects of valerian root on hot flashes in menopausal women. *Iran J Pharm Res*. 2013; 12 (1): 217-22.
51. Zilber V.S. Place of homeopathy in the system of Russian public health. Part I. [Mesto gomeopatii v sisteme Rossijskogo zdravoothraneniya. Chast' I]. *Klinicheskaya medicina*. 2014; 92 (3): 74-8 (in Russian).

Сведения об авторах:

Мамонтова Александра Георгиевна – врач акушер-гинеколог акушерского отделения патологии беременности № 1 ГБУЗ «ОКБ № 3».

Усольцева Елена Николаевна – к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» МЗ РФ. Тел.: +7(912)4700092. E-mail: elena-usoltseva@yandex.ru.

About the authors:

Mamontova Alexandra Georgievna – Obstetrician-gynecologist, Department of Obstetrics and Pathology of Pregnancy № 1, RCH № 3. Usoltseva Elena Nikolaevna – PhD, Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Continuing Professional Education, SUSMU HM of RF. Tel.: +7(912)4700092. E-mail: elena-usoltseva@yandex.ru.

Гестационная трофобластическая болезнь: факторы риска, современные методы диагностики и лечения

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

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 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Россия, 117997, Москва, ул. академика Опарина, 4

Резюме

В статье представлены современные методы диагностики и лечения гестационной трофобластической болезни, а также проанализированы имеющиеся данные о факторах риска и их роли в развитии этой патологии.

Ключевые слова

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

Статья поступила: 16.10.2017 г.; в доработанном виде: 31.05.2018 г.; принята к печати: 26.06.2018 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., Солопова А.Е., Егорова Е.С., Москвичёва В.С. Гестационная трофобластическая болезнь: факторы риска, современные методы диагностики и лечения. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018; 12 (2): 48-54. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.2.048-054.

Gestational trophoblastic disease: risk factors, current methods of diagnostics and treatment

Solopova A.G.¹, Makatsariya A.D.¹, Solopova A.E.², Egorova E.S.¹, Moskvichyova V.S.¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Health Ministry of Russian Federation 62, str. 1, ul. Zemlyanoi Val, Moscow, 109004, Russia

² National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Health Ministry of Russian Federation 4, ul. akademika Oparina, Moscow, 117997, Russia

Summary

The article presents current data on diagnosis and treatment of patients with gestational trophoblastic disease, risk factors and their role in pathology development are also analyzed.

Key words

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

Received: 16.10.2017; in the revised form: 31.05.2018; accepted: 26.06.2018.

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

Solopova A.G., Makatsariya A.D., Solopova A.E., Egorova E.S., Moskvichyova V.S. Gestational trophoblastic disease: risk factors, current methods of diagnostics and treatment. Obstetrics, gynecology and reproduction [*Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*]. 2018; 12 (2): 48-54 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.2.048-054.

Corresponding author

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

Введение

Значительные успехи в лечении и общем понимании гестационной трофобластической болезни (ГТБ) произошли в течение последнего пятилетия. На данный момент это заболевание в большинстве случаев поддается лечению, а для пациенток, которым не подошли стандартные методы, появилось гораздо больше возможностей проведения резервной терапии.

Основная задача врача при лечении пузырного заноса (ПЗ) – не допустить развития злокачественного процесса. Для этого необходимо проведение гистологического исследования удаляемой ткани, курсов химиотерапии, а также регулярное наблюдение за пациенткой.

Все женщины, у которых подтвердился ПЗ, подлежат диспансерному наблюдению, которое включает определение уровня хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), регулярные гинекологические обследования, рентгенографию легких.

В некоторых случаях пациентки с ГТБ оказываются на операционном столе без должного обследования, и в результате неправильной оценки симптомов хирург

прибегает к абсолютно не нужной в большинстве ситуаций гистерэктомии – очень болезненной для женщины операции как в физическом, так и в эмоциональном отношении.

Факторы риска

Можно выделить 2 наиболее значимых фактора риска развития ПЗ – возраст матери и наличие ПЗ в предыдущих беременностях. И ранняя беременность и беременность женщины в возрасте после 40 имеют высокий риск развития полного ПЗ.

Риск повторного полного ПЗ составляет 1%, это примерно в 10-20 раз выше, чем риск ПЗ в общей популяции, а риск третичного ПЗ – 15-20% вне зависимости от смены партнера [1].

Семейная форма ПЗ – редкое заболевание с аутомно-рецессивным типом наследования, которое может приводить к повторным эпизодам ПЗ. Мутация происходит в гене NLRP7, локализованного в хромосоме 19q (в 70% случаев), или KHD3L (в 5% случаев), что приводит к диплоидному полному ПЗ, развивающемуся при слиянии нормальных материнской и

Таблица 1. Шкала оценки факторов риска для гестационной трофобластической болезни (FIGO/WHO).

Table 1. The risk factors of gestational trophoblastic disease (FIGO/WHO scale).

Фактор риска	0	1	2	4
Возраст, лет	< 40	≥ 40		
Предыдущая беременность	Пузырный занос	Аборт	Доношенная беременность	–
Время после предыдущей беременности, месяц	< 4	4 – <7	7 – <13	≥ 13
Уровень ХГЧ до лечения, мМЕ/мл	< 10 ³	10 ³ – < 10 ⁴	10 ⁴ < 10 ⁵	≥ 10 ⁵
Наибольший размер опухоли, включая матку, см	< 3	3 – <5	≥ 5	
Локализация метастазов	Легкие	Селезенка, почки	Желудочно-кишечный тракт	Печень, головной мозг
Количество метастазов	–	1–4	5–8	> 8
Отсутствие эффекта от предшествующей химиотерапии	–	–	Один препарат	Два и более препарата

отцовской гамет. Живорождение у этих пациенток является редкостью, однако донорские яйцеклетки здоровой женщины могут привести к успешному рождению здорового ребенка [2].

Клиническая картина

Полный пузырный занос. Наиболее распространенным симптомом является *маточное кровотечение*. Молярные ткани могут отделяться от децидуальной оболочки и разрушать материнские сосуды, а большие объемы задержавшейся крови способны расширять полость матки. Внутриматочные сгустки окисляются и сжижаются, как следствие – выделения из влагалища ржавого цвета, которые имеют вид «сливового сока». Так как маточное кровотечение может быть в большом объеме и длительное время, у половины из этих пациенток наблюдается анемия (гемоглобин менее 100 г/л), которая порой требует применения гемотрансфузионной терапии.

Чрезмерное *увеличение матки* относительно гестационного срока – один из наиболее классических признаков полного ПЗ, хотя обнаруживается только у половины пациенток. Полость матки может быть расширена как за счет ткани хориона, так и за счет оставшейся крови. Избыточный рост матки обычно связан со значительным увеличением уровня ХГЧ.

Клинически выраженный *гипертиреозидизм* обнаруживается лишь у 7% пациенток, но при яркой симптоматической картине может потребоваться медицинская помощь. У этих пациенток возможны тахикардия, гипертермия и тремор. Диагноз подтверждается при повышении уровня Т₃ (трийодтиронина) и Т₄ (тироксина) в плазме крови. Лабораторное подтверждение гипертиреозидизма часто встречается у пациенток с ПЗ при полном отсутствии симптоматики. V.A. Galton et al. сообщили об 11 пациентках с повышенным уровнем тиреоидных гормонов до удаления ПЗ с последующей резкой нормализации результатов анализов после эвакуации молярной

ткани [3]. При подозрении на гипертиреозидизм очень важно применение β-адреноблокаторов до проведения анестезии перед удалением ПЗ из-за риска развития тиреотоксического криза. При изучении функции щитовидной железы у 47 пациенток с полным ПЗ не выявлено корреляции между уровнем ХГЧ и повышением Т₃ и Т₄ плазмы [4].

Текалютеиновые кисты диаметром 6 см и более развиваются примерно у половины пациенток. Они представляют собой многокамерные образования, содержащие янтарную или серозно-геморрагическую жидкость, с двусторонней локализацией. Их образование связывают с повышением уровня ХГЧ и пролактина [5]. Увеличение яичников отмечается в основном у пациенток со значительным повышением уровня ХГЧ. В связи с тем, что размеры матки также могут быть увеличены, возможно затруднение пальпаторного обнаружения текалютеиновых кист яичников, но применение ультразвуковой диагностики может точно подтвердить их наличие и определить размер. После удаления ПЗ текалютеиновые кисты спонтанно регрессируют в течение 2–4 месяцев.

Текалютеиновые кисты часто вызывают симптомы сдавления органов в малом тазу, которые могут быть нивелированы с помощью лапароскопической декомпрессии или трансабдоминальной аспирации [6].

Преэклампсия развивается в 27% случаев. Нередко у пациенток наблюдаются гипертензия, протеинурия и гиперрефлексия, но экламптические судороги нехарактерны. Токсемия встречается в основном у пациенток с увеличенным размером матки и высоким уровнем ХГЧ.

Частичный пузырный занос. Частичный ПЗ значительно отличается от полного. У большинства пациенток наблюдаются признаки замершей беременности или неполного аборта, и диагноз устанавливается только на основании исследования тканей [7].

В одном из исследований было выявлено, что основным симптомом у 81 пациентки с частичным ПЗ было

маточное кровотечение, наблюдавшееся у 59 пациенток (72,8%). Сердцебиение плода не обнаруживалось у 12 пациенток (14,8%), но выявлена чрезмерно увеличенная матка у 3 (3,7%) и преэклампсия – у 2 (2,5%). У пациенток не были обнаружены текалютеиновые кисты и гипертиреозидизм. Уровень ХГЧ перед удалением молярных тканей был измерен у 30 пациенток и составлял более 100000 мЕд/мл только у 2 пациенток (6,7%) [8].

Диагностика

Хорионический гонадотропин человека – это характерный секреторный продукт трофобластической клетки. Возможна перекрестная реакция между ХЧГ и лютеинизирующим гормоном (ЛГ) за счет того, что они продуцируют неразличимые α -цепи. В то же время каждая из двух β -цепей биохимически уникальна и обладает биологической и иммунологической специфичностью. Поэтому одним из наиболее точных методов диагностики является радиоиммунный анализ на

определение фракции β -ХГЧ, имеющий особое значение при обследовании пациенток с гестационной трофобластической неоплазией (ГТН), а также в количественной оценке низких уровней ХГЧ без влияния физиологических показателей ЛГ.

Диагностика полного и частичного ПЗ также может включать гистологическое исследование выскабливаемой ткани, однако с диагнозом «пузырный занос», встречающимся на ранних сроках гестации, могут возникать сомнения. Гистопатологические характеристики полного ПЗ в I триместре различны.

Иммуногистохимические анализы также могут помочь в подтверждении диагноза ПЗ, в частности, экспрессия p57kip2 позволяет проводить дифференциальную диагностику между полным и частичным ПЗ. Флуоресцентная гибридизация может быть использована для дифференцировки p57kip2-положительного частичного ПЗ (триплоидного) и гидропического аборта (диплоидного) [9-11].

Таблица 2. Иммуногистохимические маркеры для дифференциальной диагностики гестационной трофобластической болезни [12].

Table 2. Immunohistochemical markers for the differential diagnosis of gestational trophoblastic disease [12].

Маркер	Применение
Ki-67, PCNA, p53	Выкидыш – отрицательный
	ГТБ – положительный
	Хорионэпителиома – 50% положительный
	ТОПЛ > 10% положительный
p63	ТОПЛ – отрицательный
	ЭТО – положительный
HLA-G	Безворсинчатый промежуточный трофобласт – положительный
	ТОПЛ (место имплантации промежуточного трофобласта) – положительный
	ЭТО (хорионо-подобный промежуточный трофобласт) – положительный
β -ХГЧ	Хорионэпителиома (синцитиотрофобласт) положительный
Ингбин- α	Хорионэпителиома (трофобласт и промежуточный трофобласт) – положительный
	ТОПЛ (диффузно) – положительный
	ЭТО (диффузно) – положительный
hPL	Хорионэпителиома (промежуточный трофобласт) – положительный
	ТОПЛ (диффузно) – положительный
Mel-CAM	ТОПЛ (диффузно) – положительный
Цитокератин	Хорионэпителиома (все клетки) – положительный
	ТОПЛ (диффузно) – положительный
	ЭТО (диффузно) – положительный
p57kip2	Полный пузырный занос – отрицательный
	Неполный пузырный занос – положительный
Циклин Е	ЭТО – окрашивание относительно ярче, чем узелок плацентарной площадки

Примечание: ТОПЛ – трофобластическая опухоль плацентарного ложа; ЭТО – эпителиоидная трофобластическая опухоль.

Note: ТОПЛ – trophoblastic tumor of the placenta bed; ЭТО – epithelioid trophoblastic tumor.

Лучевая диагностика и стадирование

Ультрасонография – надежный и чувствительный метод в отношении диагностики полного ПЗ. Диффузно увеличенные и отечные ворсинки хориона воссоздают характерную картину, которую обычно называют «швейцарским сыром». Данный метод успешно используется для обнаружения полного ПЗ в I триместре беременности [13].

УЗИ используется в диагностике частичного ПЗ, выявляя очаговые кистозные изменения в тканях плаценты и увеличение поперечного диаметра плодного яйца.

При инвазивных формах ГТБ (инвазивный ПЗ, хориокарцинома, трофобластическая опухоль плацентарного участка, эпителиоидная трофобластическая опухоль) ультразвуковые характеристики могут быть неспецифическими: солидные образования в миометрии с вариабельным эндометриально локализованным компонентом, в ряде случаев до серозной оболочки, с распространением в параметрий, шейку матки, влагалище, другие органы малого таза.

Магнитно-резонансная томография используется в качестве уточняющего метода диагностики при неоднозначных результатах УЗИ; необходимо отметить, что на ранних сроках беременности, с учетом уступающего пространственного разрешения, визуализация ПЗ при МРТ может быть затруднена. При прогрессировании беременности появляются характерные МР-признаки: преобладающее солидное образование с выраженной неоднородностью внутренней структуры в эндометрии, с множественными мелкими кистозными участками, часто – с признаками мелких участков кровоизлияний, ограниченное гипоинтенсивным венчиком переходо-соединительной зоны миометрия. Наибольшую информацию при МРТ можно получить при инвазивном варианте ГТБ благодаря высокой диагностической точности в оценке местного распространения опухоли, инвазии параметральной клетчатки, соседних органов и стенок таза, визуализации поражения лимфатических узлов. Кроме того, при диагностике злокачественных форм ГТБ метод является «золотым стандартом» визуализации метаста-

тического поражения головного мозга, свойственного данному типу опухолей [14].

Роль **мультиспиральной компьютерной томографии** в визуализации вариантов ГТБ ограничена, основное значение метод имеет в определении отдаленного метастазирования (легкие, органы брюшной полости) в рамках стадирования злокачественных вариантов.

Несмотря на значительные достижения в диагностике ГТБ, до настоящего времени для анализа распространенности процесса используются различные классификации. Наиболее широко применяются (табл. 3) системы TNM (2002) и совместно разработанная экспертами FIGO, ISSTD (International Society for the Study of Trophoblastic diseases) и IGSC (International Gynecologic Cancer Society) (2000) [14, 15].

Лечение

Вакуумная аспирация – наиболее подходящая методика для пациенток, желающих сохранить свою фертильность. Им необходимо пройти предоперационное обследование, включая диагностику всех жизненно важных функций, лабораторные анализы и ЭКГ, для того чтобы предупредить такие осложнения как анемия, преэклампсия и гипертиреозидизм. Также следует определить группу крови пациентки и уровень ХГЧ.

Процедура включает в себя следующие этапы:

1. инфузия окситоцина; проводится в операционной до введения анестезии;
2. расширение шейки матки. Некоторые клиники используют ламинарию или лекарственные средства, способствующие истончению стенки шейки матки. Во время расширения шейки хирург часто сталкивается с маточным кровотечением. Кровь, задержавшаяся в полости матки, может быть удалена во время расширения цервикального канала;
3. вакуумная аспирация. Удаление молярной ткани может быть облегчено благодаря использованию канюли большого диаметра. В течение нескольких минут от начала вакуумной аспирации матка будет значительно уменьшаться в размерах, а кровотечение замедляться;

Таблица 3. Стадирование трофобластических опухолей по системам TNM и FIGO.

Table 3. Staging of trophoblastic tumors by the TNM and FIGO criteria.

TNM	FIGO	Характеристика
Tx	X	Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
To		Первичная опухоль не выявлена
T1	I	Первичная опухоль ограничена маткой
T2	II	Опухоль распространяется на смежные органы: влагалище, яичники, широкую связку, маточную трубу (как метастатическое поражение или в рамках местного распространения)
M1a	III	Метастатическое поражение легких
M1b	IV	Другие локализации отдаленного метастатического поражения с вовлечением или без вовлечения легких

4. выскабливание. После завершения вакуумной аспирации легкое выскабливание проводится для удаления остаточной молярной ткани. Избыточное выскабливание может привести к образованию внутриматочных синехий, но УЗИ всегда позволяет обнаружить остаточные ткани.

Образцы, полученные при вакуумной аспирации и выскабливании, следует отправить отдельно на патологоанатомическое исследование.

Пациенткам с отрицательным резус-фактором необходимо ввести Rh-иммуноглобулин, так как Rh-D фактор экспрессируется трофобластическими клетками. Из-за возможной кровопотери необходимо иметь в запасе не менее 2 литров крови, причем риск кровопотери повышается пропорционально увеличению размера матки. У пациенток после хирургического вмешательства может развиваться послеоперационный респираторный дистресс-синдром, вызванный трофобластической эмболизацией, нерациональной инфузионной терапией или высокой дозой окситоцина. Наблюдение за показателями крови и своевременная заместительная терапия кристаллоидами снижает риск легочных осложнений; несмотря на это, всем пациенткам необходимо проводить пульсоксиметрию, как минимум, в течение 2 часов после операции. Наилучшие результаты достигаются при сочетании эффективной гемотрансфузионной терапии, правильном использовании оборудования, тщательного наблюдения за состоянием пациентки во время операции, предупреждения и лечения осложнений.

Пациенткам, не планирующим беременность, может быть проведена гистерэктомия. Она полностью устраняет риск локальной инвазии, однако не исключает отдаленную диссеминацию. Пациенткам с неметазирующими формами ГТН ранняя гистерэктомия позволяет сократить продолжительность и количество курсов химиотерапии, необходимых для достижения ремиссии. Гистерэктомию можно провести в течение первого курса, однако дальнейшее проведение химиотерапии является обязательным условием до нормализации уровня ХГЧ [16].

Профилактическая химиотерапия

В исследовании, в котором принимало участие 247 пациенток с полным ПЗ, получавших монокимиотерапию актиномицином D в качестве профилактики во время удаления ПЗ, локальная маточная инвазия впоследствии развилась только у 10 пациенток (4%), и ни в одном случае не было отмечено метастазирования. Все 10 пациенток с локальной инвазией достигли ремиссии после одного дополнительного курса химиотерапии. Профилактическая химиотерапия предотвращает развитие метастазов и уменьшает частоту смертности при локальной инвазии матки [17].

Дальнейшее наблюдение и прогноз

Клиническая картина после успешно проведенной операции включает быструю инволюцию матки,

уменьшение кисты яичника и прекращение кровотечений. Наблюдение после удаления ПЗ требует серии количественного измерения ХГЧ каждые 1-2 недели до тех пор, пока не будут определены 3 последовательных теста с нормальными значениями, и затем каждые 3 месяца в течение 1 года после нормализации. Более чем у 50% пациенток нормальные значения ХГЧ определяются в течение 2 месяцев после удаления ПЗ. В течение 6 месяцев после первого нормального результата ХГЧ рекомендована контрацепция; таким образом, повышение ХГЧ после удаления ПЗ не должно оставаться без наблюдения. Более предпочтительно использование оральных контрацептивов, так как они снижают уровень ЛГ и не искажают результатов анализов. Исследования также показали, что оральные контрацептивы не повышают риск развития ГТН после ПЗ [18].

Если у пациентки, перенесшей полный или частичный ПЗ, ХГЧ снижается до нормы, риск развития рецидива опухоли крайне незначителен, и в дальнейшем можно планировать беременность [19-22].

Пациенткам необходимо применять эффективную контрацепцию на протяжении всего наблюдения за уровнем ХГЧ. Использование внутриматочной спирали не рекомендовано до тех пор, пока пациентка не достигнет нормального уровня ХГЧ в связи с потенциальным риском развития маточной перфорации, инфекции и кровотечения. Рекомендуется использовать оральные контрацептивы или барьерные методы [18].

Отсутствие рецидивов и сохранение фертильности отмечается у 80% пациенток с ПЗ. Сознательные пациентки, придерживающиеся рекомендаций и проводящие серийное измерение уровня ХГЧ, достигают наиболее хороших результатов. Риск развития повторной молярной беременности после успешного лечения составляет около 1% [15], и ему больше подвержены женщины, у которых имел место полный ПЗ, а не частичный [23]. Через 6 месяцев в отсутствие рецидива женщина может планировать беременность.

Заключение

На данный момент ГТН являются самыми излечиваемыми онкогинекологическими заболеваниями. Показатель эффективности лечения пациенток с ГТН без метастазов приближается к 100%, и у большинства женщин имеется возможность обойтись без гистерэктомии и сохранить репродуктивную функцию. При проведении дополнительных 1-2 циклов химиотерапии после нормализации уровня ХГЧ частота рецидивов становится менее 5%.

Однако существует необходимость освещения вопросов, касающихся прогноза у пациенток со злокачественными формами ГТБ, исходов лечения и осложнений, улучшения качества жизни женщин, подвергающихся агрессивному лечению и перенесших гистерэктомию.

Литература / References:

1. Fulop V., Mok S.C., Berkowitz R.S. Molecular biology of gestational trophoblastic neoplasia: a review. *J Reprod Med.* 2004; 49 (6): 415-22.
2. Fisher R.A., Lavery S.A., Carby A. et al. What a difference an egg makes. *Lancet.* 2011; 378 (9807): 1974.
3. Galton V.A., Ingbar S.H., Jimenez-Fonseca J. et al. Alterations in thyroid hormone economy in patients with hydatidiform mole. *J Clin Invest.* 1971; 50: 1345-54.
4. Amir S.M., Osathanondh R., Berkowitz R.S. et al. Human chorionic gonadotropin and thyroid function in patients with hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol.* 1984; 150: 723-8.
5. Osathanondh R., Berkowitz R.S., de Cholnoky C. et al. Hormonal measurements in patients with teca lutein cysts and gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med.* 1986; 31: 179-83.
6. Berkowitz R.S., Goldstein D.P., Bernstein M.R. Laparoscopy in the management of gestational trophoblastic neoplasms. *J Reprod Med.* 1980; 24: 261-64.
7. Szulman A.E., Surti U. The clinicopathologic profile of the partial hydatidiform mole. *Obstet Gynecol.* 1982; 59 (5): 597-602.
8. Berkowitz R.S., Goldstein D.P., Bernstein M.R. Natural history of partial molar pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1985; 66 (5): 677-81.
9. Genest D.R., Dorfman D.M., Castrillon D.H. Ploidy and imprinting in hydatidiform moles. Complementary use of flow cytometry and immunohistochemistry of the imprinted gene product p57KIP2 to assist molar classification. *J Reprod Med.* 2002; 47 (5): 342-6.
10. Hussein M.R. Analysis of p53, BCL-2 and epidermal growth factor receptor protein expression in the partial and complete hydatidiform moles. *Exp Mol Pathol.* 2009; 87 (1): 63-9.
11. Halperin R., Peller S., Sandbank J. et al. Expression of the p53 gene and apoptosis in gestational trophoblastic disease. *Placenta.* 2000; 21 (1): 188-91.
12. 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.
13. Benson C.B., Genest D.R., Bernstein M.R. et al. Sonographic appearance of first trimester complete hydatidiform moles. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000; 16: 188-91.
14. Shaaban A.M., Rezvani M., Haroun R.R. et al. Gestational Trophoblastic Disease: Clinical and Imaging Features. *Radiographics.* 2017; 37 (2): 681-700.
15. Berkowitz R.S., Tuncer Z.S., Bernstein M.R., Goldstein D.P. Management of gestational trophoblastic diseases: subsequent pregnancy experience. *Semin Oncol.* 2000; 27 (6): 678-85.
16. Soper J.T. Surgical therapy for gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med.* 1994; 39: 168.
17. Goldstein D.P., Berkowitz R.S. Prophylactic chemotherapy of complete molar pregnancy. *Semin Oncol.* 1995; 22: 157-60.
18. Berkowitz R.S., Goldstein D.P., Marean A.R. et al. Oral contraceptives and postmolar trophoblastic disease. *Obstet Gynecol.* 1981; 58 (4): 474-7.
19. Felmate C.M., Batorfi J., Fulop V. et al. Human chorionic gonadotropin follow-up in patients with molar pregnancy: A time for reevaluation. *Obstet Gynecol.* 2003; 101: 732-6.
20. Wolfberg A.J., Felmate C., Goldstein D.P. et al. Low risk of relapse after achieving undetectable hCG levels in women with complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2004; 104: 551-4.
21. Growdon W.B., Wolfberg A.J., Felmate C.M. et al. Post evacuation hCG levels and risk of gestational trophoblastic neoplasia among women with partial molar pregnancies. *J Reprod Med.* 2006; 51: 871-4.
22. Schmitt C., Doret M., Massardier J. et al. Risk of gestational trophoblastic neoplasia after hCG normalization according to hydatidiform type. *Gynecol Oncol.* 2013; 130: 86-9.
23. Eagles N., Sebire N.J., Short D. et al. Risk of recurrent molar pregnancies following complete and partial hydatidiform moles. *Hum Reprod.* 2015; 30: 1168-71.

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. E-mail: gemostasis@mail.ru.

Солопова Алина Евгеньевна – д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ АГиП им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ. E-mail: dr.solopova@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. E-mail: eesdoctor@mail.ru.

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

About the authors:

Solopova Antonina Grigorievna – MD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Clinical 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 Clinical and Preventive Medicine, I.M. Sechenov FMSM HM of RF. E-mail: gemostasis@mail.ru.

Solopova Alina Evgen'evna – MD, Leading Researcher, Department of Radiology, V.I. Kulakov NMRC OGP HM of RF. E-mail: dr.solopova@mail.ru.

Egorova Elena Sergeevna – PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Clinical and Preventive Medicine, I.M. Sechenov FMSM HM of RF. E-mail: eesdoctor@mail.ru.

Moskvichyova Viktoria Sergeevna – Graduate Student, Faculty of Pediatrics, I.M. Sechenov FMSM HM of RF. E-mail: moskvicheva_viktoria@mail.ru.

Новые возможности дифференциального прогнозирования ранней и поздней преэклампсии

Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Ибрагимова С.М.,
Белоусова В.С., Мартиросян Я.О.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)
Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая 8, стр. 2

Резюме

В представленном обзоре обсуждается новый подход в изучении патогенеза и прогнозирования преэклампсии (ПЭ) – роль матричных металлопротеиназ (ММП). В настоящее время ведущей причиной ПЭ рассматривается неполная перестройка спиральных артерий вследствие недостаточного количества инвазирующих клеток цитотрофобласта или отсутствие/инактивация необходимых лизирующих ферментов – ММП. Рассмотрена роль ММП-1, ММП-2, ММП-3, ММП-7, ММП-9 в формировании плаценты, развитии оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции. Указано, что ММП в будущем могут быть использованы в качестве маркеров дифференциального прогнозирования ранней и поздней ПЭ.

Ключевые слова

Матричные металлопротеиназы, имплантация, трофобласт, эндотелиальная дисфункция, ранняя и поздняя преэклампсия.

Статья поступила: 06.03.2018 г.; в доработанном виде: 25.04.2018 г.; принята к печати: 05.06.2018 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

Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Ибрагимова С.М., Белоусова В.С., Мартиросян Я.О. Новые возможности дифференциального прогнозирования ранней и поздней преэклампсии. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018; 12 (2): 55-61. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.2.055-061.

A novel approach to the differential prognosis of early and late preeclampsia

Strizhakov A.N., Timokhina E.V., Ibragimova S.M., Belousova V.S., Martirosyan Ya.O.

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

8, str. 2, ul. Trubetskaya, Moscow, 119991, Russia

Summary

In the present review, a new approach to studying the pathogenesis and predicting the development of preeclampsia (PE) – namely, the determination of matrix metalloproteinases (MMPs) – is discussed. Currently, the major cause of PE is thought to be an incomplete remodeling of spiral arteries because of an insufficient number of invading cytotrophoblasts or the absence/inactivation of crucial lysing enzymes, i.e. matrix metalloproteinases. The role of MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-9 in the placenta formation, the development of oxidative stress and endothelial dysfunction is described. We propose that in the future, the MMPs may be used for differentially predicting early and late PE.

Key words

Matrix metalloproteinases, implantation, trophoblast, endothelial dysfunction, early and late preeclampsia.

Received: 06.03.2018; **in the revised form:** 25.04.2018; **accepted:** 05.06.2018.

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

Strizhakov A.N., Timokhina E.V., Ibragimova S.M., Belousova V.S., Martirosyan Ya.O. A novel approach to the differential prognosis of early and late preeclampsia. Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]. 2018; 12 (2) 55-61 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.2.055-061.

Corresponding author

Address: 8, str. 2, ul. Trubetskaya, Moscow, 119991, Russia.
E-mail: elena.timokhina@mail.ru (Timokhina E.V.)

Введение

Преэклампсия (ПЭ) – это осложнение беременности, занимающее лидирующую позицию в структуре материнской заболеваемости и смертности: ПЭ осложняет 8-10% всех беременностей, а в структуре материнской смертности, по данным ВОЗ, занимает 15,7% [1-5].

Современная **классификация** ПЭ выделяет 2 патогенетических варианта.

Ранняя ПЭ развивается и требует родоразрешения до 34 недель беременности. Причиной ранней ПЭ является плацентарный фактор – недостаточная перестройка спиральных артерий во время второй волны инвазии трофобласта, сниженная перфузия межворсинчатого пространства, ишемия плаценты с развитием оксидативного стресса.

Поздняя ПЭ возникает после 34 недель беременности как отдельный метаболический синдром, не связанный с формированием и функционированием плаценты, осложняющий вторую половину беременности, проявляющийся повышением АД, протеинурией, отеками и т.д. [2-7].

Этиология ПЭ на современном этапе развития клинического акушерства остается невыясненной. Это патологическое состояние, возникающее во второй половине беременности, обусловлено нарушением формирования маточно-плацентарного кровотока [7, 8].

Общепризнанным является положение, что ведущим патогенетическим звеном является недостаточная инвазия трофобласта и неполное remodelирование спиральных артерий, что приводит к нестабильной перфузии межворсинчатого пространства, ишемическому, а затем реперфузионному повреждению плацентарной ткани и далее – к системному оксидативному стрессу. Этот сложный процесс осуществляется за счет миграции вневорсинчатого трофобласта вглубь эндометрия – цитотрофобластической инвазии [3, 7, 8].

При физиологическом формировании хориона/плаценты плодовые клетки синцитиотрофобласта проникают сквозь эндометрий и погружаются на 1/3 вглубь миометрия, разрушая эти слои при инвазии. Такая проникающая способность обусловлена активностью специфических ферментов – матриксных металлопротеиназ (ММП). Принципиальным моментом при формировании маточно-плацентарного кровотока является разрушение эпителиальных мембран спиральных артерий и замещение в них клеток материнского эндотелия. Далее клетки вневорсинчатого трофобласта, имеющие плодовое происхождение, окружают спиральные артерии, замещая гладкомышечные клетки вокруг них. Так осуществляется гестационная перестройка спиральных артерий – remodelирование, что обеспечивает постоянный

приток крови в межворсинчатое пространство. Спиральные артерии утрачивают способность к спазмированию, а значит, при правильно сформированной маточно-плацентарной системе в различных ситуациях, несмотря на состояние системного кровотока, плацента всегда получает достаточный приток кислорода и нутриентов для развития эмбриона/плода [9].

В настоящее время ведущей причиной неполной перестройки спиральных артерий, приводящей к развитию ПЭ, рассматривается недостаточная активность необходимых лизирующих ферментов – ММП [10]. Изменение концентрации и оценка активности металлопротеиназ – предмет пристального внимания исследователей ПЭ.

ММП – семейство внеклеточных эндопептидаз, содержащих Zn^{+2} , которые могут расщеплять все типы белков внеклеточного матрикса, и, в частности, участвуют в ремоделировании спиральных артерий.

ММП продуцируются нейтрофилами, моноцитами, макрофагами, фибробластами и другими клетками [8, 11]. Для успешной имплантации большую роль играют ММП, продуцируемые клетками трофобласта [12].

Экспрессия и, соответственно, количество ММП зависят от активности кодирующих их генов, локализованных в трофобласте, т.е. в клетках, имеющих плодовое происхождение. Активность генов регулируется процессом метилирования. Показано, что у беременных, впоследствии развивающих ПЭ, гены, кодирующие ММП, инактивированы за счет метилирования ДНК [13].

По специфической активности ММП можно разделить на несколько групп: коллагеназы (ММП-1, ММП-8 и ММП-13), желатиназы (ММП-2 и ММП-9), стромелизины (ММП-3 и ММП-10) и матрилизин (ММП-7) [7, 14].

Регуляция активности ММП осуществляется на уровне транскрипции (количество), активации латентных форм и ингибирования тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМП). В физиологических условиях существует строгий баланс между ММП и их ингибиторами [7].

В настоящее время общепринята **концепция двух-стадийности развития ПЭ**.

Первая стадия (доклиническая, плацентарная) – неадекватная трансформация спиральных артерий, ишемия плаценты, являющаяся мощным стимулом для синтеза в ней вазоактивных веществ (в т.ч. и ММП, ростовых факторов), поступающих в системный кровоток.

На второй (клинической) стадии устремляющиеся в материнский кровоток биологические соединения (в т.ч. ММП) инициируют развитие системного воспалительного ответа, поражения эндотелия и эндотелиальной дисфункции с последующей гиперкоагуляцией [5] и патогномоничного для ПЭ клинического симптомокомплекса (артериальная гипертензия, протеинурия) [15].

При имплантации ведущую роль играют **ММП-2** и **ММП-9**, являющиеся ключевыми эффекторами этого процесса. В период адгезии и инвазии (6-8 недель) отмечается повышенная экспрессия ММП-2, в период гестационной перестройки спиральных артерий (8-11 недель) увеличивается экспрессия ММП-9. Снижение же экспрессии ММП-2 и ММП-9 нарушает инвазию трофобласта [16].

ММП-2, ММП-9, ММП-3 и ММП-13 непосредственно связаны с процессом ремоделирования кровеносных сосудов. При физиологическом течении беременности они участвуют в деградации эндотелина и адреномедуллина, что приводит к вазодилатации спиральных артерий.

В ряде исследований указано на роль **ММП-2** на втором этапе развития ПЭ – в поражении эндотелия и последующей вазоконстрикции [17].

ММП-3 активно участвует и в процессе инвазии трофобласта при физиологической беременности. Напротив, снижение экспрессии ММП-3 в клетках трофобласта вокруг спиральных артерий наблюдалось при беременности, осложненной ПЭ и ПЭ/СЗРП (синдром задержки развития плода) [18].

Во время физиологической беременности наблюдается постоянная экспрессия **ММП-7** в промежуточных трофобластных и децидуальных клетках на протяжении всего гестационного периода [19].

ММП-1, ММП-2 и ММП-9 реализуют свое влияние и на второй стадии ПЭ, вызывая повреждение эндотелия, повышая сосудистую реактивность и, в целом, вазоконстрикцию [20].

ММП как новые биомаркеры преэклампсии

Поскольку сегодня эффективного лечения ПЭ не существует, внимание всех исследователей направлено на прогнозирование данного осложнения.

В настоящее время прогностическими показателями ПЭ являются маркеры ангиогенеза – плацентарный фактор роста (PIGF) и fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1) [20]. Однако высокая частота ложноположительных и ложноотрицательных результатов наводит исследователей на поиск новых маркеров с большей чувствительностью и специфичностью.

Поскольку есть доказательства участия различных ММП в процессе формирования плаценты при физиологическом течении беременности и их отклонении при различных формах и стадиях ПЭ, то новым направлением в прогнозировании этого осложнения может быть использование ММП в качестве маркеров развития этого грозного осложнения. Так, А.С. Palei et al. указывают, что уровни и ММП-2 и ММП-9 аномально повышены уже с I триместра у беременных с последующим развитием ПЭ [21, 22]. Н. Feng et al. исследовали и предложили использовать отношение ММП-2/ММП-9 во II триместре как прогностический фактор развития ПЭ с высокой специфичностью и чувствительностью [23] (**рис. 1, 2**).

По данным M.L. Martinez-Fierro et al., ММП-2 следует тестировать в моче. Ее уровень повышается в моче уже на 12-16 неделе у беременных с последующим развитием ПЭ. Повышение концентрации ММП-2 в 12 недель предсказывает развитие ПЭ с чувствительностью 100% и специфичностью 62,5%, а после 16 недель – с чувствительностью 87,5% и специфичностью 74,1% [24].

Существует связь между ММП-2 и ММП-9 с эндотелиальной дисфункцией и вазоконстрикцией при

ПЭ [17] (рис. 1, 2). Так как указанные ММП-2 и ММП-9 циркулируют в плазме и вызывают вазоконстрикцию, они могут быть использованы как доклинические маркеры в прогнозировании развития и предполагаемой степени тяжести ПЭ.

Более того, в настоящее время находится в разработке новый подход в лечении ПЭ – это использование естественных и синтетических ингибиторов ММП (особенно ММП-2 и ММП-9), которые будут

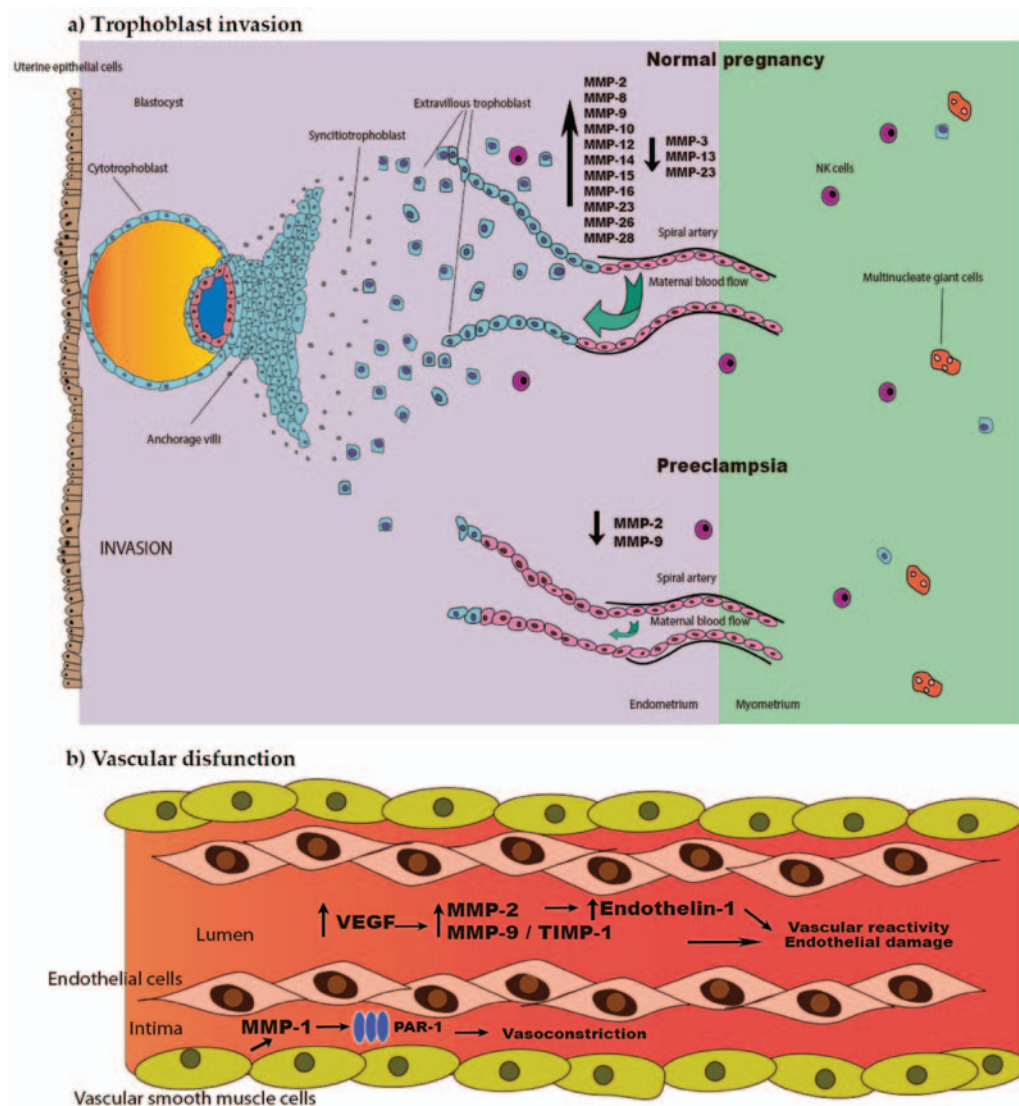


Рисунок 1. Роль матричных металлопротеиназ (ММП) в преэклампсии [9].

а) Нарушение инвазии трофобласта, наблюдаемое на первой стадии ПЭ, характеризуется снижением ММП-2 и ММП-9, что влияет на ремоделирование спиральных артерий, вызывая сниженную перфузию межворсинчатого пространства.

б) Сосудистая дисфункция, возникшая на второй стадии ПЭ, опосредуется несколькими ММП, включая ММП-1, ММП-2 и ММП-9, которые вызывают сужение сосудов, изменение сосудистой реактивности и повреждение эндотелия. PAR-1 – активируемые протеазами рецепторы; VEGF – сосудисто-эндотелиальный фактор роста; NK – естественные киллеры; TIMP – тканевые ингибиторы ММП-1.

Figure 1. The role of matrix metalloproteinases (MMPs) in preeclampsia [9].

a) Disturbance of trophoblast invasion observed at the first stage of PE, is characterized by a decrease in MMP-2 and MMP-9, which affects the remodeling of spiral arteries, causing a reduced perfusion of the intervillous space.

b) Vascular dysfunction developed at the second stage of PE, is mediated by several MMPs, including MMP-1, MMP-2 and MMP-9, which cause vasoconstriction, changes in vascular reactivity and endothelial damage. PAR-1 – protease-activated receptors; VEGF – vascular endothelial growth factor; NK – natural killers; TIMP – tissue inhibitors of MMP-1.

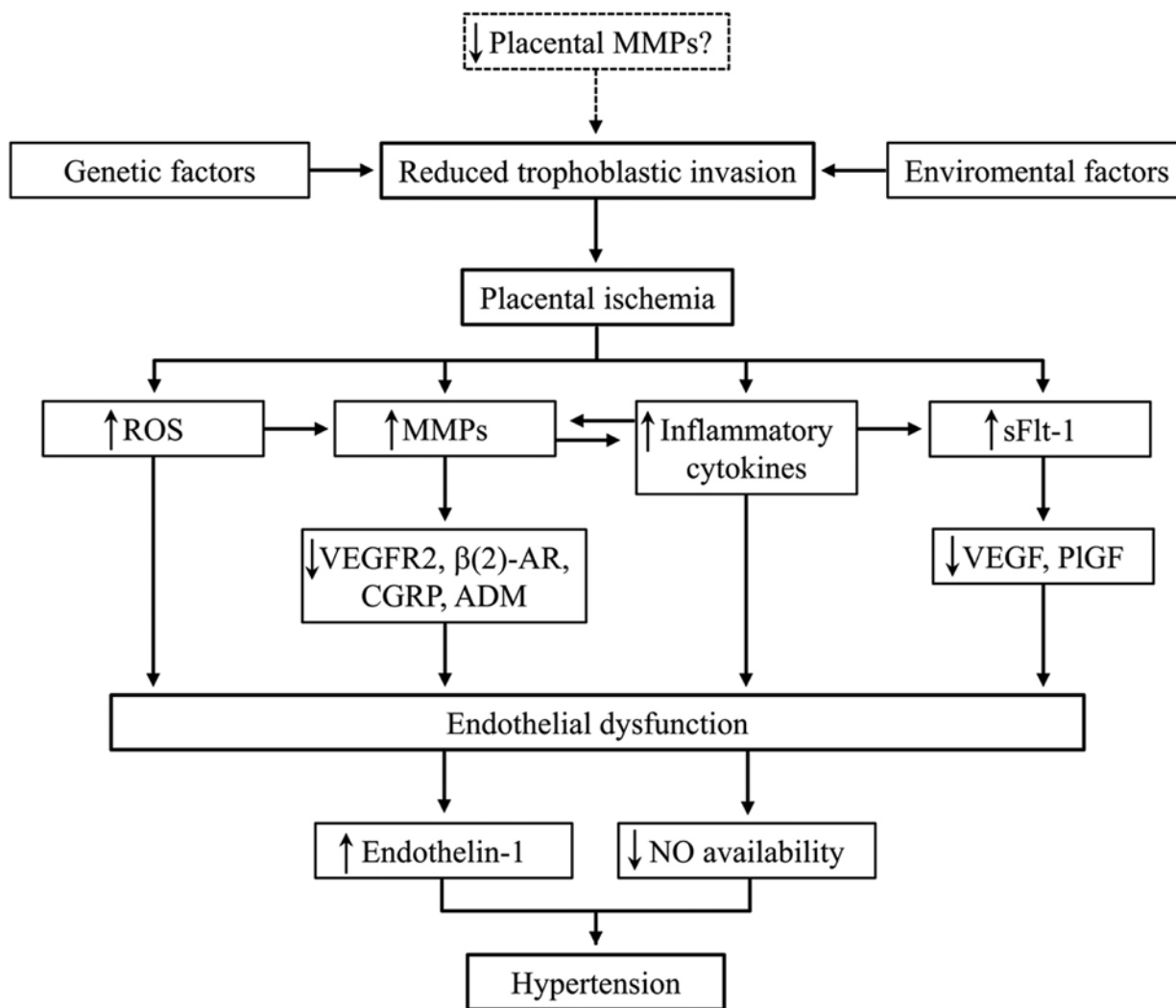


Рисунок 2. Возможное участие матриксных металлопротеиназ в патогенезе преэклампсии [9].

MMPs – матриксные металлопротеиназы; ROS – реактивные виды кислорода; sFlt-1 – растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1; VEGFR2 – рецептор фактора роста эндотелия сосудов-2; $\beta(2)$ -AR – $\beta(2)$ -адренергический рецептор; CGRP – ген, кодирующий синтез кальцитонина; ADM – адреномедуллин; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; PlGF – плацентарный фактор роста; NO – оксид азота.

Figure 2. Possible role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of preeclampsia [9].

MMPs – matrix metalloproteinases; ROS – reactive oxygen species; sFlt-1 – a soluble fms-like tyrosine kinase-1; VEGFR2 – receptor of vascular endothelial growth factor-2; $\beta(2)$ -AR – $\beta(2)$ -adrenergic receptor; CGRP is the gene that encodes for the synthesis of calcitonin; ADM – adrenomedullin; VEGF – vascular endothelial growth factor; PlGF – placental growth factor; NO is nitrogen oxide.

предупреждать и возможно контролировать течение ПЭ [20].

Предложенные на сегодня биохимические маркеры (PlGF и его растворимый тирозинкиназный рецептор sFlt) в сочетании с показателями резистентности в маточных артериях в I триместре работают в прогнозировании только ранней ПЭ.

Если говорить о поздней ПЭ, то на сегодняшний день не предложено ни одного прогностического метода этого осложнения. Однако, несмотря на относительно благоприятное течение, данная форма ПЭ сопровождается высокой частотой тяжелых форм,

осложнений и серьезной материнской заболеваемостью и летальностью.

В качестве одного из возможных предикторов поздней ПЭ можно предложить MMP-7. Так, O. Erez et al. показали, что повышенная концентрация MMP-7 уже в I-II триместрах беременности (8-22 недели) коррелирует с развитием поздней ПЭ (после 34 недель). После 22 недель увеличение уровня MMP-7 и низкий PlGF являются самыми сильными предикторами для поздней ПЭ. Следовательно, для пациенток высокого риска поздней ПЭ следует предложить двухэтапный диагностический подход с оценкой уровня и MMP-7 и PlGF [25].

Заключение

Таким образом, сегодня отмечена роль ММП в процессе инвазии цитотрофобласта, гестационной трансформации спиральных артерий и формировании маточно-плацентарно-плодового кровообращения. Сосудистая дисфункция, наблюдаемая на второй стадии развития ПЭ, может быть также опосредована несколькими ММП, вызывающими вазоконстрикцию,

изменения сосудистой реактивности и повреждения эндотелия.

По этим причинам ММП могут стать чувствительными биомаркерами для выявления женщин с высоким риском развития ПЭ, как с ранним, так и поздним дебютом, прогнозирования степени тяжести этого осложнения и в будущем – как перспективное направление в его лечении.

Литература:

- Lisonkova S., Sabr Y., Mayer C. et al. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2014; 124 (4): 771-81. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000472.
- World Health Organization – data and evidence. URL: <http://www.euro.who.int/ru>. [Accessed: 14.05.2018].
- Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Пицхелаури Е.Г. и др. Преэклампсия сегодня: патогенез и возможности прогнозирования и лечения. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2016; 15 (3): 24-31.
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Тяжелые формы преэклампсии как проявление тромботической микроангиопатии. *Акушерство и гинекология.* 2017; 4: 21-6.
- Ходжаева З.С., Коган Е.А., Клименченко Н.И. и др. Клинико-патогенетические особенности ранней и поздней преэклампсии. *Акушерство и гинекология.* 2015; 1: 12-7.
- Михалёва Л.М., Грачева Н.А., Бирюков А.Е. Клинико-анатомические аспекты преэклампсии: современные особенности течения. *Архив патологии.* 2018; 80 (2): 11-7.
- Maged A.M., Aid G., Bassiouny N. et al. Association of biochemical markers with the severity of pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017; 136 (2): 138-44.
- Дубовой А.А. Тяжелая преэклампсия: особенности ангиогенного статуса: Автореф дис. канд. мед. наук. *Волгоград.* 2016: 22 с.
- Espino Y., Sosa S., Flores-Pliego A. et al. New Insights into the Role of Matrix Metalloproteinases in Preeclampsia. *Int J Mol Sci.* 2017; 18 (7): pii: E1448. DOI: 10.3390/ijms18071448.
- Расстригина И.М., Милованов А.П., Фокина Т.В., Кадыров М. Интенсивность экспрессии металлопротеиназ 2-го и 9-го типов клетками инвазивного трофобласта при неосложненной беременности и преэклампсии. *Архив патологии.* 2014; 3: 24-9.
- Whitley G.S.J., Cartwright J.E. Cellular and molecular regulation of spiral artery remodelling: lessons from the cardiovascular field. *Placenta.* 2010; 31 (6): 465-74.
- Anacker J., Segerer S.E., Hagemann C. et al. Human decidua and invasive trophoblasts are rich sources of nearly all human matrix metalloproteinases. *Mol Hum Reprod.* 2011; 17 (10): 637-52.
- Rahat B., Sharma R., Bagga R. et al. Imbalance between matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in preeclampsia and gestational trophoblastic diseases. *Reproduction.* 2016; 152 (1): 11-22.
- Bonnans C., Chou J., Werb Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014; 15 (12): 786-801.
- Ветров В.В., Воинов В.А., Иванов Д.О. Неосложненная преэклампсия. *СПб.: Информ-Навигатор.* 2012: 168 с.
- Plaks V., Rinkenberger J., Dai J. et al. Matrix metalloproteinase-9 deficiency phenocopies features of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013; 110 (27): 11109-14.
- Su P., Tsai H., Tsai Y. et al. miR-346 and miR-582-3p-regulated EG-VEGF expression and trophoblast invasion via matrix metalloproteinases 2 and 9. *Biofactors.* 2017; 43 (2): 210-9.
- Reister F., Kingdom C.J., Ruck P. et al. Altered protease expression by periarterial trophoblast cells in severe early-onset preeclampsia with IUGR. *J Perinat Med.* 2006; 34 (4): 272-9.
- Nugent W.H., Mishra N., Strauss J.F., Walsh S.W. Matrix Metalloproteinase 1 Causes Vasoconstriction and Enhances Vessel Reactivity to Angiotensin II via Protease-Activated Receptor 1. *Reprod Sci.* 2016; 23 (4): 542-8.
- Мирошина Е.Д., Тютюнник Н.В., Храменко Н.В. и др. Диагностика преэклампсии на современном этапе. *Проблемы репродукции.* 2017; 23 (1): 96-101.
- Palei A.C., Sandrim V.C., Duarte G. et al. Matrix metalloproteinase (MMP)-9 genotypes and haplotypes in preeclampsia and gestational hypertension. *Clin Chim Acta.* 2010; 411 11-12): 874-7.
- Palei A.C., Granger J.P., Tanus-Santos J.E. Matrix metalloproteinases as drug targets in preeclampsia. *Curr Drug Targets.* 2013; 14 (3): 325-34.
- Feng H., Wang, L., Zhang M. et al. Ratio of matrix metalloproteinase-2 to -9 is a more accurate predictive biomarker in women with suspected preeclampsia. *Biosci Rep.* 2017; 37 (2): pii: BSR20160508. DOI: 10.1042/BSR20160508.
- Martinez-Fierro M.L., Perez-Favila A., Garza-Veloz I. et al. Matrix metalloproteinase multiplex screening identifies increased MMP-2 urine concentrations in women predicted to develop preeclampsia. *Biomarkers.* 2018; 23 (1): 18-24.
- Erez O., Romero R., Maymon E. et al. The prediction of late-onset preeclampsia: Results from a longitudinal proteomics study. *PLoS One.* 2017; 12 (7): e0181468. DOI: 10.1371/journal.pone.0181468.
- osobennosti rannej i pozdnej preeklampsiij]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2015; 1: 12-7 (in Russian).
- Mikhaleva L.M., Gracheva N.A., Biryukov A.E. Clinical and anatomical aspects of pre-eclampsia: modern features of the current. [Kliniko-anatomicheskie aspekty preeklampsiij: sovremennye osobennosti tekheniya]. *Arhiv patologii.* 2018; 80 (2): 11-7 (in Russian).
- Maged A.M., Aid G., Bassiouny N. et al. Association of biochemical markers with the severity of pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017; 136 (2): 138-44.

References:

- Lisonkova S., Sabr Y., Mayer C. et al. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2014; 124 (4): 771-81. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000472.
- World Health Organization – data and evidence. URL: <http://www.euro.who.int/ru>. [Accessed: 14.05.2018].
- Strizhakov A.N., Timokhina E.V., Pitshelauri E.G. et al. Pre-eclampsia today: pathogenesis and predictive and therapeutic options. [Preeklampsiya segodnya: patogenez i vozможности prognozirovaniya i lecheniya]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2016; 15 (3): 24-31 (in Russian).
- Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Akinshina S.V. Severe forms of pre-eclampsia as a manifestation of thrombotic microangiopathy. [Tyazhelye formy preeklampsiij kak proyavlenie tromboticheskoy mikroangiopatii]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2017; 4: 21-6 (in Russian).
- Khodzhaeva Z.S., Kogan E.A., Klimenchenko N.I. et al. Clinical and pathogenetic features of early and late preeclampsia. [Kliniko-patogeneticheskie osobennosti rannej i pozdnej preeklampsiij]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2015; 1: 12-7 (in Russian).
- Mikhaleva L.M., Gracheva N.A., Biryukov A.E. Clinical and anatomical aspects of pre-eclampsia: modern features of the current. [Kliniko-anatomicheskie aspekty preeklampsiij: sovremennye osobennosti tekheniya]. *Arhiv patologii.* 2018; 80 (2): 11-7 (in Russian).
- Maged A.M., Aid G., Bassiouny N. et al. Association of biochemical markers with the severity of pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017; 136 (2): 138-44.

8. Dubovoy A.A. Severe preeclampsia: features of angiogenic status. [Tyazhelaya preeklampsiya: osobennosti angiogenno statusa]. Avtoref dis. kand. med. nauk. Volgograd. 2016; 22 s (in Russian).
9. Espino Y., Sosa S., Flores-Pliego A. et al. New Insights into the Role of Matrix Metalloproteinases in Preeclampsia. *Int J Mol Sci.* 2017; 18 (7): pii: E1448. DOI: 10.3390/ijms18071448.
10. Rasstrigina I.M., Milovanov A.P., Fokina T.V., Kadyrov M. Intensity of expression of metalloproteinases of the 2nd and 9th types by invasive trophoblast cells in uncomplicated pregnancy and preeclampsia. [Intensivnost' ekspressii metalloproteinaz 2-go i 9-go tipov kletkami invazivnogo trofoblasta pri neoslozhnennoj beremennosti i preeklampsii]. *Arhiv patologii.* 2014; 3: 24-9 (in Russian).
11. Whitley G.S.J., Cartwright J.E. Cellular and molecular regulation of spiral artery remodelling: lessons from the cardiovascular field. *Placenta.* 2010; 31 (6): 465-74.
12. Anacker J., Segerer S.E., Hagemann C. et al. Human decidua and invasive trophoblasts are rich sources of nearly all human matrix metalloproteinases. *Mol Hum Reprod.* 2011; 17 (10): 637-52.
13. Rahat B., Sharma R., Bagga R. et al. Imbalance between matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in preeclampsia and gestational trophoblastic diseases. *Reproduction.* 2016; 152 (1): 11-22.
14. Bonnans C., Chou J., Werb Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014; 15 (12): 786-801.
15. Vetrov V.V., Voinov V.A., Ivanov D.O. Uncomplicated preeclampsia. [Neoslozhnennaya preeklampsiya]. *SPb.: Inform-Navigator.* 2012: 168 s (in Russian).
16. Plaks V., Rinkenberger J., Dai J. et al. Matrix metalloproteinase-9 deficiency phenocopies features of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013; 110 (27): 11109-14.
17. Su P., Tsai H., Tsai Y. et al. miR-346 and miR-582-3p-regulated EG-VEGF expression and trophoblast invasion via matrix metalloproteinases 2 and 9. *Biofactors.* 2017; 43 (2): 210-9.
18. Reister F., Kingdom C.J., Ruck P. et al. Altered protease expression by periarterial trophoblast cells in severe early-onset preeclampsia with IUGR. *J Perinat Med.* 2006; 34 (4): 272-9.
19. Nugent W.H., Mishra N., Strauss J.F., Walsh S.W. Matrix Metalloproteinase 1 Causes Vasoconstriction and Enhances Vessel Reactivity to Angiotensin II via Protease-Activated Receptor 1. *Reprod Sci.* 2016; 23 (4): 542-8.
20. Miroshina E.D., Tyutyunnik N.V., Khrumchenko N.V. et al. Modern diagnostic methods of preeclampsia (a review). [Diagnostika preeklampsii v sovremenno etape (obzor literatury)]. *Problemy reproduktivnoy.* 2017; 23 (1): 96-101.
21. Palei A.C., Sandrim V.C., Duarte G. et al. Matrix metalloproteinase (MMP)-9 genotypes and haplotypes in preeclampsia and gestational hypertension. *Clin Chim Acta.* 2010; 411 (11-12): 874-7.
22. Palei A.C., Granger J.P., Tanus-Santos J.E. Matrix metalloproteinases as drug targets in preeclampsia. *Curr Drug Targets.* 2013; 14 (3): 325-34.
23. Feng H., Wang, L., Zhang M. et al. Ratio of matrix metalloproteinase-2 to -9 is a more accurate predictive biomarker in women with suspected preeclampsia. *Biosci Rep.* 2017; 37 (2): pii: BSR20160508. DOI: 10.1042/BSR20160508.
24. Martinez-Fierro M.L., Perez-Favila A., Garza-Veloz I. et al. Matrix metalloproteinase multiplex screening identifies increased MMP-2 urine concentrations in women predicted to develop preeclampsia. *Biomarkers.* 2018; 23 (1): 18-24.
25. Erez O., Romero R., Maymon E. et al. The prediction of late-onset preeclampsia: Results from a longitudinal proteomics study. *PLoS One.* 2017; 12 (7): e0181468. DOI: 10.1371/journal.pone.0181468.

Сведения об авторах:

Стрижаков Александр Николаевич – академик РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. Тел.: +7(499)7823045.

Тимохина Елена Владимировна – д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. Тел.: +7(499)7823045. E-mail: elena.timokhina@mail.ru.

Ибрагимова Сапият Магомедалиевна – аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. Тел.: +7(499)7823045.

Белоусова Вера Сергеевна – доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. Тел.: +7(499)7823045.

Мартirosyan Яна Ованнесовна – студент ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. Тел.: +7(499)7823045.

About the authors:

Strizhakov Alexander Nikolaevich – Academician of RAS, MD, Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General and Preventive Medicine, I.M. Sechenov FMSM HM of RF. Tel.: +7(499)7823045.

Timokhina Elena Vladimirovna – MD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General and Preventive Medicine, I.M. Sechenov FMSM HM of RF. Tel.: +7(499)7823045. E-mail: elena.timokhina@mail.ru.

Ibragimova Sapiyat Magomedaliyeva – Postgraduate Student, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General and Preventive Medicine, I.M. Sechenov FMSM HM of RF. Tel.: +7(499)7823045.

Belousova Vera Sergeevna – Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of General and Preventive Medicine, I.M. Sechenov FMSM HM of RF. Tel.: +7(499)7823045.

Martirosyan Yana Ovannesovna – Medical Student, I.M. Sechenov FMSM HM of RF. Tel.: +7(499)7823045.

© Коллектив авторов, 2018

DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.2.062-067

Транзиторный дефицит антитромбина во время беременности у женщины с репродуктивными потерями в анамнезе

Бузян Л.О.¹, Чулков В.С.²

¹ ООО «МедИнСервис», центр репродукции и генетики «Нова Клиник»
Россия, 119048, Москва, ул. Усачева, д. 33, стр. 4

² ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64

Резюме

Дефицит антитромбина ассоциирован с высоким риском тромботических событий и акушерских осложнений. Нередко неблагоприятный исход беременности наступает даже на фоне применения антитромботической терапии. Мы представляем случай успешного завершения беременности на фоне впервые выявленного дефицита антитромбина у женщины с репродуктивными потерями в анамнезе без тромботического анамнеза. После родов уровень антитромбина восстановился до нормальных значений.

Ключевые слова

Беременность, дефицит антитромбина, невынашивание беременности.

Статья поступила: 12.04.2018 г.; в доработанном виде: 07.05.2018 г.; принята к печати: 04.06.2018 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

Бузян Л.О., Чулков В.С. Транзиторный дефицит антитромбина во время беременности у женщины с репродуктивными потерями в анамнезе. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018; 12 (2): 62-67. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.2.062-067.

Transient deficiency of antithrombin during pregnancy in a woman with a history of reproductive losses

Buzyan L.O.¹, Chulkov V.S.²

¹ LLC «MedInService», Center of Reproduction and Genetics «Nova Clinic»
33, str 4, ul. Usacheva, Moscow, 119048, Russia

² South-Ural State Medical University, Health Ministry of Russian Federation
64, ul. Vorovskogo, Chelyabinsk, 454092, Russia

Summary

Antithrombin deficiency is associated with a high risk of thrombotic events and obstetric complications. Even under an antithrombotic therapy, adverse pregnancy outcomes may occur. We present a case of successful pregnancy completion in a woman with newly diagnosed antithrombin deficiency and a history of miscarriages without thrombotic events. In the postpartum period, her antithrombin level restored to normal.

Key words

Pregnancy, antithrombin deficiency, miscarriage.

Received: 12.04.2018; **in the revised form:** 07.05.2018; **accepted:** 04.06.2018.

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

Buzyan L.O., Chulkov V.S. Transient deficiency of antithrombin during pregnancy in a woman with a history of reproductive losses. Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]. 2018; 12 (2): 62-67 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.2.062-067.

Corresponding author

Address: 33, str 4, ul. Usacheva, Moscow, 119048, Russia.
E-mail: liduhe@inbox.ru (Buzyan L.O.).

Введение

Антитромбин III (AT-III) – наиболее важный плазменный ингибитор активированных факторов коагуляции. Первичной мишенью является тромбин с последующим ингибированием свободных VII, IX, X факторов коагуляции. Известны как качественные дефекты, так и количественные дефициты AT-III. Частота наследственного дефицита является относительно редкой (1:10 000), чаще встречается приобретенная недостаточность.

Количественный дефицит AT-III наследуется по аутосомно-доминантному типу и впервые был описан O. Egeberg в 1965 г. Порядка 2–4% случаев тромботических эпизодов, случившихся в возрасте до 50 лет, коррелируют с генетическим дефицитом AT-III [1]. Большинство пациентов – гетерозиготные носители с количественными уровнями AT-III около 50% от нормальных значений. Гомозиготный тип несовме-

стим с жизнью (тяжелый венозный тромбоз сразу после рождения).

Выделяют следующие типы дефицита антитромбина [2].

Тип I – низкая активность в сочетании со снижением антигенного уровня:

- Ia – снижение синтеза/усиление распада нормального антитромбина (точечные мутации);
- Ib – снижение уровня нормальной молекулы антитромбина.

Тип II – сниженная функциональная активность при нормальном антигеном уровне антитромбина:

- IIa – снижение антитромбиновой и гепарин-связывающей активности (Про429Лей);
- IIb – нарушение антитромбиновой активности (Сер394Лей, Ала384Про);
- IIc – нарушение только связывания гепарина (Арг47Цис, Про41Лей).

У гетерозиготных пациентов с семейным дефицитом АТ-III типа I наблюдался рецидивирующий тромбоз, тогда как у пациентов с дефицитом II типа не было увеличенной частоты тромбоза, хотя в литературе были описаны случаи, когда потомки этих пациентов переносили тромбозы в возрасте до 20 лет [3].

Приобретенный дефицит АТ-III наблюдается при циррозе, раке печени, недоношенности, ДВС-синдроме, тромбозе глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), окклюзивных заболеваниях сосудов, оперативных вмешательствах, нефротическом синдроме, злокачественных опухолях, сепсисе, преэклампсии, заболеваниях желудочно-кишечного тракта (сосудистого, воспалительного генеза), недостатке питания, приеме L-аспарагиназы или комбинированных гормональных контрацептивов, химиотерапии, политравматизме, тяжелых интоксикациях, гепаринотерапии, плазмаферезе, гемодиализе [2].

Дефицит антитромбина считается одной из наиболее клинически значимых тромбофилий. Отношение шансов венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) по сравнению с пациентами без тромбофилии составляет 16,3 [4, 5].

У некоторых пациентов тромбоз глубоких вен и ТЭЛА возникают при уровне активности антитромбина 50–70%; однако в ряде случаев даже при более низком уровне тромбоз не развивается.

В акушерской практике, помимо риска тромботических событий, имеют высокую значимость невынашивание беременности и акушерские осложнения, ассоциированные с тромбофилией. Систематический обзор и метаанализ с включением более 41000 беременных показал: дефицит антитромбина занимает 3 место по величине относительного риска ВТЭО (9,5; ДИ 1,6–31,9) после гомозиготного носительства мутации Лейден (35,8; ДИ 0,4–137,8) и сочетания гетерозиготного носительства мутаций Лейден и протромбина G20210A (21,2; ДИ 1,6–89,0). Абсолютный риск ВТЭО у беременных с дефицитом антитромбина составляет 16,6% (ДИ 0–45,1%). Исследователи делают вывод о необходимости профилактики ВТЭО у таких пациенток во время беременности и в послеродовом периоде [6].

Риск невынашивания беременности при дефиците антитромбина остается высоким даже в случае применения антитромботической терапии [7]. Кроме того, для данной группы пациенток описан более высокий риск внутриутробной задержки роста плода, преэклампсии, отслойки плаценты [8].

Представляемый нами клинический случай интересен тем, что дефицит антитромбина был диагностирован у пациентки без личного и семейного тромботического анамнеза с историей невынашивания беременности, впервые подтвержденного только во время 5 беременности. С учетом отсутствия других подтвержденных причин невынашивания, в частности, иных значимых тромбофилических состояний, именно

дефицит антитромбина был интерпретирован нами как непосредственный причинный фактор репродуктивных потерь.

Клинический случай

Пациентка Д. впервые обратилась на консультацию в клинику ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» МЗ РФ в 2014 г. в возрасте 27 лет на этапе планирования беременности. В анамнезе: 2 неразвивающиеся беременности (в 2012 г. – на сроке 8 недель, в 2013 г. – на сроке 5–6 недель).

Гинекологически здорова. Сопутствующие заболевания: хронический вирусный гепатит В минимальной степени активности с 18 лет. Рост 161 см, масса тела 65 кг, индекс массы тела 23,4 кг/м². Вредные привычки отрицает, варикозного расширения вен не выявлено, комбинированные гормональные контрацептивы не принимала.

Семейный анамнез: бабушка по линии матери умерла от ТЭЛА в пожилом возрасте (после 70 лет); у двоюродной сестры по линии матери единственная беременность закончилась регрессом.

На прегравидарном этапе была обследована на предмет нарушений в системе гемостаза.

Скрининг на антифосфолипидный синдром: волчаночный антикоагулянт коагуляционным методом, антитела к кардиолипину (IgM, IgG), антитела к β_2 -гликопротеину (IgM, IgG) – в пределах референсных значений.

Анализ полиморфизмов генов: PAI-1 (675 4G/4G) – «мутантная» гомозигота, FGB 455 G/A – гетерозигота, MTRR Ile22Met – гетерозигота.

Содержание протеинов С и S – в пределах нормальных значений.

Уровень гомоцистеина – 12 мкмоль/л.

С целью коррекции гипергомоцистеинемии на прегравидарном этапе был назначен комбинированный препарат ангиовит (фолиевая кислота – 5 мг, пиридоксина гидрохлорид – 4 мг, цианокобаламин – 0,006 мг); после 1 месяца приема уровень гомоцистеина снизился до 8 мкмоль/л, после чего пациентка вступила в фертильный цикл.

Беременность наступила на второй месяц отсутствия контрацепции. Уровень гомоцистеина на фоне приема ангиовита в дозе 1 таблетка в сутки составил 6,5 мкмоль/л на ранних сроках беременности. На сроке 6 недель была выполнена гемостазиограмма, отклонений от гестационных норм выявлено не было (**табл. 1**). Однако с учетом отягощенного акушерского анамнеза было принято решение о назначении профилактических доз низкомолекулярных гепаринов (НМГ).

Пациентка получала надропарин кальция в дозе 2850 ЕД в сутки с 6 по 8 неделю беременности. Затем был назначен дезагрегант дипиридамол (25 мг по 1 таблетке 3 раза в день) с 8 по 14 неделю гестации, когда был проведен очередной контроль гемостазиограммы (**табл. 1**). Было диагностировано умеренно выраженное гиперкоагуляционное состояние: повышение содержания растворимых фибрин-мономер-

Таблица 1. Динамика показателей гемостазиограммы пациентки Д. во время первой успешно завершившейся беременности (2014 г.).

Table 1. Hemostatic parameters in patient D. during her first successfully completed pregnancy (2014).

Показатель / Parameter	Срок гестации (неделя) / Gestation age (week)			
	6	14	18-19	24-25
РФМК (мг%) / Soluble fibrin monomer complex (mg%)	< 3,5	11	9	11
Фибриноген (г/л) / Fibrinogen (g/l)	2,83	5,92	4,84	4,84
Активированное частичное тромбопластиновое время (с) / Activated partial thromboplastin time (s)	30,9	29,2	26,8	32,1
Антитромбин (%) / Antithrombin (%)	103,6	82,4	83,7	93,4
Агрегация тромбоцитов спонтанная (%) / Spontaneous platelet aggregation (%)	0,17	0,07	0,11	1,29
Агрегация тромбоцитов с АДФ (%) / ADP-induced platelet aggregation (%)	69,4	68,1	61,4	44
Агрегация тромбоцитов с коллагеном (%) / Collagen induced platelet aggregation (%)	56,7	74,6	56,4	43,4
Агрегация тромбоцитов с адреналином (%) / Adrenaline induced platelet aggregation (%)	68,4	78,9	68,4	70,5
Принимаемые препараты / Medications	Надропарин 2850 ЕД / Nadroparin 2859 IU	АСК 75 мг / ASA 75 mg	АСК 75 мг / ASA 75 mg	АСК 75 мг / ASA 75 mg

ных комплексов (РФМК) и фибриногена, незначительное снижение активности антитромбина. Дипиридамол был заменен на ацетилсалициловую кислоту (АСК) в дозе 75 мг в сутки, от назначения НМГ было решено воздержаться. Продолжалось динамическое наблюдение за течением беременности и состоянием гемостаза.

В дальнейшем гемостазиограмму исследовали на сроке 18-19 недель – содержание РФМК и фибриногена не выходило за рамки гестационных норм, тенденции к дальнейшему снижению уровня антитромбина не наблюдали. Пациентка продолжила прием АСК. Значение гомоцистеина на сроке 18-19 недель составило 6,5 мкмоль/л, после 20 недель – 4 мкмоль/л, ангиовит был отменен. На сроке 24-25 недель все показатели гемостазиограммы, включая антитромбин, были нормальными.

Течение беременности было физиологическим, в стандартные сроки выполняли ультразвуковые скрининги с доплерометрией. Отсутствовали признаки угрожающего выкидыша, плацентарной недостаточности и угрозы преждевременных родов (на фоне параллельного приема прогестагенов до 25-26 недель гестации). Суммарная прибавка массы тела за всю беременность составила 10 кг.

На сроке 41 неделя было выполнено кесарево сечение (первичная слабость родовой деятельности), рождена девочка массой 3770 г, 54 см, оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов.

Через год, в 2015 г., наступила следующая беременность. С малого срока (5 недель гестации) была начата профилактическая антикоагулянтная терапия –

надропарин кальция 2850 ЕД в сутки, которая продолжалась до 12 недели гестации. С 12 недель пациентка самостоятельно отменила надропарин, начала прием АСК 75 мг в сутки, контроль гемостазиограммы не был выполнен в назначенный срок. Исход – антенатальная гибель морфологически нормального плода на сроке 17 недель.

Были даны рекомендации повторить скрининг на антифосфолипидный синдром, проконтролировать на прегравидарном этапе уровень гомоцистеина, начать прием профилактических доз НМГ с ранних сроков беременности.

Очередная беременность наступила в 2017 г. С малого срока пациентка получала бемипарин 2500 ЕД в сутки, фолиевую кислоту в профилактических дозах (уровень гомоцистеина не превышал 6,5 мкмоль/л), прогестагены. На сроке 5 недель по результатам гемостазиограммы (табл. 2) была обнаружена тенденция к снижению уровня антитромбина до 79%, остальные показатели были в пределах нормы. Однако на сроке 13 недель уровень антитромбина составил 59%, а по результатам дублирующего обследования в другой лаборатории – 71,2%.

Был установлен диагноз: Беременность 13-14 недель. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез. Хронический вирусный гепатит В минимальной степени активности. Протромботическое состояние гемостаза на фоне дефицита антитромбина. Носительство генетических полиморфизмов (PAI-1 в гомозиготной форме).

Доза бемипарина была увеличена до 3500 ЕД в сутки, с 14 недель к лечению добавлена АСК 100 мг в сутки.

Таблица 2. Динамика показателей гемостазиограммы пациентки Д. во время второй успешно завершившейся беременности (2017 г.).

Table 2. Hemostatic parameters in patient D. during her second successfully completed pregnancy (2017).

Показатель / Parameter	Срок гестации (неделя) / Gestation age (week)							38 сутки после родов / 38 days postpartum
	5	13	14	20	24	32	35	
РФМК (мг%) / Soluble fibrin monomer complex (mg%)	3	5	10	5,5	6,5	10	13	7,5
Фибриноген (г/л) / Fibrinogen (g/l)	3,3	3,3	4,45	3,4	4,1	4,5	5,1	2,9
Активность протромбина по Квику (%) / Quick's prothrombin activity	82,4	74,1		87,8	85	78,6	81,3	92,9
Активированное частичное тромбопластиновое время (с) / Activated partial thromboplastin time (s)	30,1	26,4	29,5	29,6	28,2	28,6	27,5	28,6
Антитромбин (%) / Antithrombin (%)	79,5	59	71,2	62,4	68,1	65,1	66,5	68,1
Плазминоген (%) / Plasminogen (%)	105,3	122,3	–	125,4	170,3	184,3	195,1	85,6
Агрегация тромбоцитов спонтанная (%) / Spontaneous platelet aggregation (%)	2	2	0,67	4	4	2	0	3
Агрегация тромбоцитов с АДФ (%) / ADP-induced platelet aggregation (%)	75	73	84,1	61	63	71	67	66
Агрегация тромбоцитов с коллагеном (%) / Collagen induced platelet aggregation (%)	71	80	82,3	66	75	86	68	71
Агрегация тромбоцитов с адреналином (%) / Adrenaline induced platelet aggregation (%)	80	74	76,7	20	20	24	27	89
Д-димер (нг/мл) / D-dimer (ng/ml)	112	299	–	693	1032	733	924	
Принимаемые препараты / Medications	Бемипарин 2500 ЕД / Bemiparin 2500 IU			Бемипарин 3500 ЕД, АСК 100 мг / Bemiparin 3500 IU, ASA 100 mg				Бемипарин 2500 ЕД / Bemiparin 2500 IU

Примечание: дефицит антитромбина сохранялся на протяжении всей беременности и послеродового периода.

Note: antithrombin deficiency persisted throughout the entire pregnancy and postpartum period.

В дальнейшем лабораторный контроль был проведен на сроке 20 недель: уровень антитромбина составил 62%. С учетом физиологического течения беременности и отсутствия отклонений от нормы по результатам второго ультразвукового скрининга и доплерометрии лечение было продолжено в прежних дозах.

При дальнейшем мониторинге (табл. 2) до конца беременности уровень антитромбина не поднимался выше 68%. Беременность протекала без осложнений, не наблюдали признаков угрозы преждевременных родов, плацентарной недостаточности. Суммарная прибавка массы тела составила 12 кг. Пациентка получала АСК 100 мг в сутки до 36 недели гестации, бемипарин 3500 ЕД в сутки с отменой за 24 часа до планового кесарева сечения на сроке 39-40 недель. Был рожден мальчик массой 3870 г, 56 см, оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов, развивается нормально.

После родов через 12 часов был возобновлен прием бемипарина в профилактической дозировке 2500 ЕД в сутки. На 5 сутки после родов содержание антитромбина составило 68%. Пациентка была выписана с

рекомендациями продолжать прием бемипарина как минимум до 42 дня после родов.

На 38 сутки после родов (табл. 2) уровень антитромбина составил 68,1%. В связи с сохраняющимся тромботическим риском курс бемипарина был продлен (от назначения варфарина пациентка отказалась в связи с трудностями организации систематического лабораторного контроля).

Через 2,5 месяца после родов выполнен очередной контроль, уровень антитромбина составил 94%. Антикоагулянтная профилактика приостановлена, даны рекомендации повторить исследование через месяц. Пациентка остается под наблюдением.

Заключение

В представленном случае лишь во время 5-й по счету беременности было диагностировано значимое снижение уровня антитромбина. Однако тенденция к снижению прослеживалась еще во время 3-й беременности (завершившейся родами), хотя благоприятный исход в этом случае наступил, несмотря на отсутствие антикоагулянтной профилактики.

Известно, что снижение активности антикоагулянтов является вариантом нормы во время беременности, в связи с чем впервые диагностировать дефицит антитромбина на фоне беременности представляется затруднительным. Однако в случае, когда иные возможные причины невынашивания беременности исключены, в том числе другие формы тромбофилии, для таких пациенток мы считаем обоснованной тактику согласно рекомендациям по ведению беременных с подтвержденным дефицитом антикоагулянтов. Независимо от причины, вызвавшей снижение антикоагулянтной активности (наследственный дефицит или приобретенное состояние), столь значимый дефицит на уровне 58-68% может реализоваться клинически во время беременности как в виде акушерских осложнений, так и тромботических событий.

Возможно, имеет практический смысл выделение особой нозологической формы дефицита антикоагулянтов – транзиторный гестационно-обусловленный дефицит, при котором правомочным будет назначение, с учетом анамнеза, антикоагулянтной медикаментозной профилактики, несмотря на то, что снижение количественной активности протеинов впервые зафиксировано во время беременности. В случае отсутствия тенденции к нормализации уровня антикоагулянтов после родов допустимо преобразование формулировки в «наследственную тромбофилию, обусловленную дефицитом антикоагулянтов».

Также представляется целесообразным дополнительное обследование данной пациентки на предмет качественных дефектов антитромбина вследствие мутации гена.

Литература:

1. Gaman A.M., Gaman G.D. Deficiency of antithrombin III (AT III) – case report and review of the literature. *Curr Health Sci J.* 2014; 40 (2): 141-3.
2. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике: руководство для врачей [Под ред. А.Д. Макацария]. М.: МИА. 2011: 1056 с.
3. Lippi G., Favaloro E.J. Activated partial thromboplastin time: new tricks for an old dogma. *Semin Thromb Hemost.* 2008; 34: 604-11.
4. Долгушина В.Ф., Вереина Н.К., Чулков В.С. и др. Диагностическая и лечебная

тактика при акушерских осложнениях, ассоциированных с тромбофилией: учебное пособие для врачей и студентов мед. вузов. Челябинск. 2015: 47 с.

5. Di Minno M.N., Ambrosino P., Ageno W. et al. Natural anticoagulants deficiency and the risk of venous thromboembolism: a meta-analysis of observational studies. *Thrombosis Research.* 2015; 135 (5): 923-32.
6. Croles F.N., Nasserinejad K., Duvekot J.J. et al. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic

review and bayesian meta-analysis. *BMJ.* 2017; 359: j4452. DOI: 10.1136/bmj.j4452.

7. Sabadell J., Casellas M., Alijotas-Reig J. et al. Inherited antithrombin deficiency and pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010; 149 (1): 47-51.
8. James A.H., Jamison M.G., Brancaccio L.R. et al. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 194 (5): 1311-5.

References:

1. Gaman A.M., Gaman G.D. Deficiency of antithrombin III (AT III) – case report and review of the literature. *Curr Health Sci J.* 2014; 40 (2): 141-3.
2. Thrombohemorrhagic complications in obstetric-gynecological practice: a guide for doctors. [Trombogemorragicheskie oslozheniya v akushersko-ginekologicheskoy praktike: rukovodstvo dlya vrachej (Pod red. A.D. Makacariya)]. M.: MIA. 2011: 1056 s (in Russian).
3. Lippi G., Favaloro E.J. Activated partial thromboplastin time: new tricks for an old dogma. *Semin Thromb Hemost.* 2008; 34: 604-11.

4. Dolgushina V.F., Vereina N.K., Chulkov V.S. et al. Diagnostic and therapeutic tactics for obstetric complications associated with thrombophilia: a textbook for doctors and students of medical universities. [Diagnosticheskaya i lechebnaya taktika pri akusherskih oslozheniyah, associirovannyh s trombofiliej: uchebnoe posobie dlya vrachej i studentov med. vuzov]. Chelyabinsk. 2015: 47 s (in Russian).

5. Di Minno M.N., Ambrosino P., Ageno W. et al. Natural anticoagulants deficiency and the risk of venous thromboembolism: a meta-analysis of observational studies. *Thrombosis Research.* 2015; 135 (5): 923-32.

6. Croles F.N., Nasserinejad K., Duvekot J.J. et al. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis. *BMJ.* 2017; 359: j4452. DOI: 10.1136/bmj.j4452.

7. Sabadell J., Casellas M., Alijotas-Reig J. et al. Inherited antithrombin deficiency and pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010; 149 (1): 47-51.
8. James A.H., Jamison M.G., Brancaccio L.R. et al. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 194 (5): 1311-5.

Сведения об авторах:

Бузян Лидия Олеговна – врач-терапевт центра репродукции и генетики «Нова Клиник», ООО «МедИнСервис». Тел.: +7(977)4009277. E-mail: liduhe@inbox.ru.

Чулков Василий Сергеевич – д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» МЗ РФ. Тел.: +7(922)6982328. E-mail: Vschulkov@rambler.ru.

About the authors:

Buzyan Lydia Olegovna – General Practitioner, Center of Reproduction and Genetics «Nova Clinic», LLC «MedInService». Tel.: +7(977)4009277. E-mail: liduhe@inbox.ru.

Chulkov Vasily Sergeevich – MD, Associate Professor, Department of Unternal Medicine, SUSMU HM of RF. Tel.: +7(922)6982328. E-mail: Vschulkov@rambler.ru.

Клинический случай эктопической беременности в рубце на матке после операции кесарева сечения

Рыбалка А.Н.¹, Сулима А.Н.¹, Беглицэ Д.А.^{1,2},
Митрофанова О.А.², Латышев О.С.¹, Колесникова И.О.¹

¹ Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО
«Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»
Россия, 295006, Республика Крым, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

² ГБУЗ РК «Симферопольский клинический родильный дом № 1»
Россия, 295017, Республика Крым, Симферополь, ул. Воровского, 8

Резюме

В статье описан редкий клинический случай эктопической беременности в рубце на матке после операции кесарева сечения; демонстрируется сложность диагностики данной патологии, которая зачастую приводит к неправильному ведению таких пациенток и в большинстве подобных случаев – к гистерэктомии. Описанный в статье подход акушеров-гинекологов позволил диагностировать беременность в рубце на матке, избежать радикального лечения и сохранить репродуктивный орган пациентки.

Ключевые слова

Эктопическая беременность, кесарево сечение, рубец на матке.

Статья поступила: 01.02.2018 г.; в доработанном виде: 16.04.2018 г.; принята к печати: 06.06.2018 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

Рыбалка А.Н., Сулима А.Н., Беглицэ Д.А., Митрофанова О.А., Латышев О.С., Колесникова И.О. Клинический случай эктопической беременности в рубце на матке после операции кесарева сечения. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018; 12 (2): 69-75. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.2.069-075.

Ectopic pregnancy in the uterus scar left after cesarean section: a clinical case

Rybalka A.N.¹, Sulima A.N.¹, Beglitse D.A.^{1,2}, Mitrofanova O.A.², Latyshev O.S.¹, Kolesnikova I.O.¹

¹ Medical Academy named after S.I. Georgievsky,
Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky
5/7, bulvar Lenina, Simferopol, Republic of Crimea, 295006, Russia

² City Clinical Maternity Hospital № 1
8, ul. Vorovskogo, Simferopol, Republic of Crimea, 295017, Russia

Summary

The article describes a rare clinical case of ectopic pregnancy in the uterine scar left after a cesarean section. The case demonstrates the complexity of diagnosing this abnormality and managing such patients. The proposed approach allowed us to diagnose pregnancy in the uterus scar in due time, avoid hysterectomy, and preserve the reproductive organ.

Key words

Ectopic pregnancy, cesarean section, uterus scar.

Received: 01.02.2018; **in the revised form:** 16.04.2018; **accepted:** 06.06.2018.

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

Rybalka A.N., Sulima A.N., Beglitse D.A., Mitrofanova O.A., Latyshev O.S., Kolesnikova I.O. Ectopic pregnancy in the uterus scar left after cesarean section: a clinical case. *Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]*. 2018; 12 (2): 69-75 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.2.069-075.

Corresponding author

Address: 5/7, bulvar Lenina, Simferopol, Republic of Crimea, 295006, Russia.
E-mail: raa1939@yandex.ru (Rybalka A.N.).

Введение

Внематочная беременность (ВБ) – это имплантация оплодотворенной яйцеклетки вне полости матки [1, 2]. Хотя ВБ не относится к учитываемым репродуктивным потерям, она является одной из актуальных проблем репродуктологии, так как имеется тенденция к последующей фертильности женщины [2-4]. По данным мировой статистики, частота ВБ составляет около 1% от всех исходов беременности [2, 5, 6]. В Российской Федерации в 2014 г. смертность от ВБ составляла 1% с последующим увеличе-

нием показателя до 3,6% в 2015 г. [7]. По данным Росстата, в 2016 г. зарегистрировано 2 случая материнской смертности в результате ВБ.

Анатомическая классификация ВБ включает следующие локализации: в большинстве случаев – трубная (98-99%), яичниковая (0,1-0,7%), шейная и брюшная (по 0,2-0,4%), гетеротопическая беременность и беременность в рубце на матке (БРМ) после кесарева сечения, которая регистрируется крайне редко [8-10]. БРМ встречается с частотой 1 случай на 1800-2216 беременностей или 6,1% от всех ВБ [11], если учесть, что

проведение акушерских операций – кесарева сечения за период с 2005 по 2015 гг. увеличилось с 17,9 до 26,8 на 100 родов [2, 12].

Описание клинического случая

В стационар гинекологического отделения доставлена по скорой медицинской помощи пациентка К., 37 лет, с жалобами на тянущие боли внизу живота, сукровичные выделения из половых путей и повышение температуры тела до 37,8° С. На момент поступления состояние пациентки удовлетворительное. При исследовании сердечно-сосудистой системы: пульс – 78 ударов в минуту, АД – 110/70 мм рт. ст., тоны сердца ясные, ритмичные. Температура тела – 37,2° С.

Гинекологический анамнез: 5 беременностей, 2 родов путем операции кесарева сечения, 2 аборта и 1 самопроизвольный выкидыш. Последняя нормальная менструация отмечалась за 92 дня до госпитализации. За 1,5 месяца до поступления было произведено медикаментозное прерывание беременности (МПБ) на сроке 7-8 недель гестации в частной клинике. По данным предварительно проведенного УЗИ перед МПБ в частной клинике: в нижней трети полости матки визуализируется 1 плодное яйцо; в верхней трети полость матки расширена до 10 мм и выполнена неоднородным гипэхогенным содержимым. Спустя 2 недели после МПБ пациентка была госпитализирована в гинекологическое отделение с жалобами на обильные кровянистые выделения из половых путей, схваткообразные боли внизу живота. При проведенном УЗИ: М-эхо толщиной 9 мм; в области послеоперационного рубца визуализируется гиперэхогенное включение неоднородной структуры. На основании жалоб, анамнеза, объективного осмотра, данных УЗИ был выставлен диагноз: «Неполный аборт, осложнившийся длительным или чрезмерным кровотечением (после МПБ) (O04.1)». Пациентке было проведено выскабливание полости матки, материал отправлен на патогистологическое исследование, результат которого подтвердил диагноз. На момент выписки: М-эхо толщиной 3 мм с мелкими сгустками.

На момент повторного поступления: сукровичные умеренные выделения из половых путей; при пальпации – матка в антефлексии, нормальных размеров, безболезненна; правые и левые придатки при пальпации чувствительны, увеличены до 5×5 см. При УЗИ, проведенном в частной клинике, за день до поступления в стационар: матка в антефлексии, шаровидной формы; тело матки размерами 54×50×54 мм, контуры четкие, ровные; шейка матки длиной 48 мм, контуры четкие, ровные; цервикальный канал не расширен, в области внутреннего зева визуализируется неправильной овальной формы образование, размером 30×18 мм, неоднородной эхоструктуры, при цветном доплеровском картировании (ЦДК) – обильный кровоток; миометрий диффузно-неоднородной структуры, по передней стенке матки рубец; эндометрий толщиной 4,7 мм, однородной структуры; правые придатки

увеличены до 57×44 мм, левые – до 50×42 мм; яичники шаровидной формы с нечетким контуром, строма гипэхогенна с неоднородной структурой, фолликулы полноценно не визуализируются; толщина стенки маточных труб увеличена до 5 мм; косвенные признаки спаечного процесса органов малого таза. В позадиматочном пространстве свободная жидкость не определяется.

Учитывая жалобы, анамнез, гинекологический осмотр и заключение УЗИ, выставлен основной диагноз: «Острый двухсторонний сальпингоофорит (N70.0). Сосудистая мальформация в области внутреннего зева?»

Назначен план обследования и план лечения. В общем анализе крови наблюдалась гипохромная анемия легкой степени (RBC = $3,39 \times 10^{12}/л$; HCT = 28,7%; HGB = 96 г/л). Коагулограмма соответствовала норме. Биохимический анализ крови без патологии.

На 6 день госпитализации пациентка обратилась с жалобами на усиление кровянистых выделений из половых путей, при этом температура тела нормализовалась до 36,7° С. При проведении анализа на β -ХГЧ результат составил 240 мЕд/мл. Проведено трансвагинальное УЗИ: матка размерами 60×51×55 мм; миометрий диффузно неоднородной структуры; эндометрий толщиной 6 мм, однородной эхоструктуры; в области внутреннего зева визуализируется образование с неровными контурами, размерами 34×20 мм, при ЦДК – обильный кровоток; правые придатки размерами до 38×36 мм, левые – до 34×28 мм; яичники обычной эхогенности, фолликулярной структуры. В малом тазу визуализируется свободная жидкость до 8 мл. С целью диагностики внутриматочной патологии пациентка была подготовлена для гистероскопии.

Гистероскопия: при зондировании полости матки появились обильные кровянистые выделения, в связи с чем произведено расширение цервикального канала. В области внутреннего зева визуализируется опухолевидное образование, деформирующее цервикальный канал. Кровотечение приобрело профузный характер. Заподозрена шеечная беременность, в связи с чем пациентке была проведена экстренная лапаротомия. К началу операции кровотечение достигло 1000 мл. Интраоперационно: матка увеличена до 5-6 недель беременности. В области послеоперационного рубца на матке (после кесарева сечения) визуализировалось опухолевидное образование синюшно-багрового цвета размером 3×3 см (рис. 1). Пузырно-маточная складка вскрыта, низведена, образование вскрылось. В рану эвакуировались элементы хориальной ткани, что было расценено как эктопическая беременность в области послеоперационного рубца. Произведено иссечение измененных тканей до границы со здоровыми (рис. 2). Проведен кюретаж полости матки. На ткани матки были наложены гемостатические швы, целостность матки восстановлена, гемостаз был достигнут. Учитывая отсутствие кровотечения на данном этапе, от проведения гистерэктомии решено

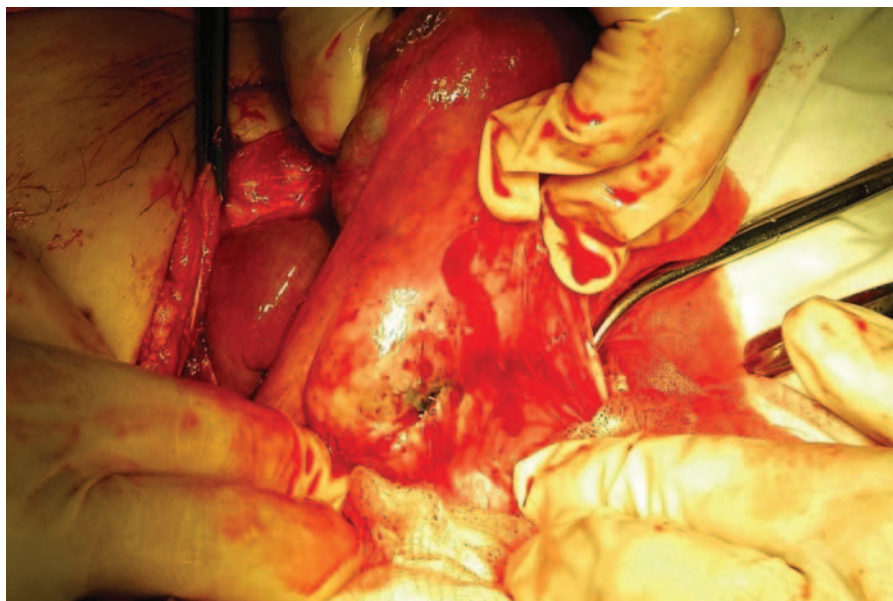


Рисунок 1. Опухолевидное образование в области послеоперационного рубца на матке (интраоперационная картина).

Figure 1. Tumor-like formation in the area of postoperative uterus scar (intraoperative view).

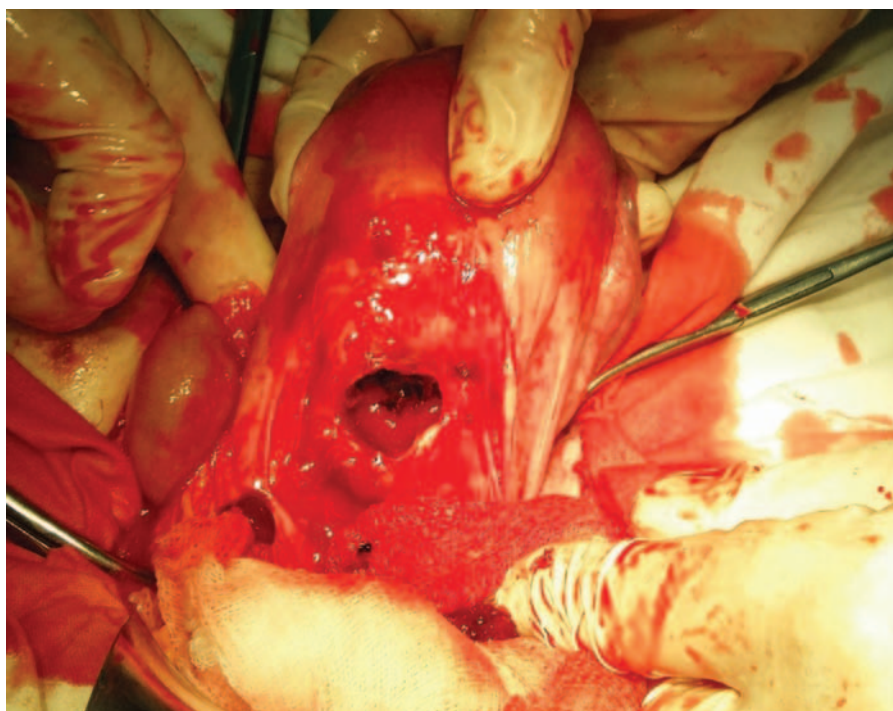


Рисунок 2. Иссечение измененных тканей до границы со здоровыми тканями.

Figure 2. Excision of the abnormal tissues through the boundaries of the normal tissues.

было воздержаться. Общая кровопотеря составила 1300 мл и была адекватно восполнена эритроцитарной массой, коллоидными и кристаллоидными растворами.

Содержимое образования в рубце после кесарева сечения отправлено на патогистологическое исследование, которое подтвердило интраоперационный диагноз: визуализируются элементы плодного яйца;

фрагменты эндометрия с начальной фазой обратного развития после прервавшейся беременности.

Послеоперационный клинический диагноз: «Другие формы внематочной беременности: эктопическая беременность в грыже послеоперационного рубца (000.8)».

В послеоперационном периоде отмечена положительная динамика на фоне проводимой терапии.

Результат анализа на β -ХГЧ через сутки после операции составил 8 мЕд/мл. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии на 10-е сутки послеоперационного периода под наблюдение врача женской консультации с рекомендациями.

Обсуждение

Описанный клинический случай демонстрирует сложную диагностику БРМ после кесарева сечения. На ранних сроках гестации БРМ плодное яйцо не контактирует с маткой и цервикальным каналом вследствие ограничения миометрием и фиброзной тканью [13].

У пациентки К. беременность наступила через 3 года после операции кесарева сечения. Риск внематочных беременностей возрастает в позднем репродуктивном периоде – у женщин старше 35 лет [14, 15], к которому относится больная.

Российские исследования доказали факт генетической предрасположенности к дефекту рубца и его несостоятельности после кесарева сечения вследствие особого развития соединительной ткани в рубце на матке [16].

По данным научной литературы отмечается зависимость между БРМ и кесаревым сечением, выполненным вследствие ягодичного предлежания плода. Толщина стенки матки увеличена в месте гистеротомии, как правило, вследствие неразвернутого нижнего сегмента, что встречается при незрелом типе шейки матки либо тазовом предлежании. Это, в свою очередь, не позволяет качественно ушить стенку матки и сопоставить ее края, что создает условия для формирования «ниши», в которую возможно внедрение яйцеклетки с дальнейшим развитием плодного яйца [17].

УЗИ является одним из главных методов диагностики беременности, в том числе и эктопической. Критерии распознавания эктопической беременности в послеоперационном шраме (ЭБПШ): визуализация гестационного мешка, который соединяется с пустой полостью матки и локализуется на уровне выполненного ранее кесарева сечения, т.е. в нижне-передних отделах миометрия. Следует учесть, что миометрий в рубце данного патологического процесса истончен или вовсе отсутствует. В пользу ЭБПШ свидетельствует отрицательный «симптом скольжения», проявляющийся при маточной беременности. При ЦДК регистрируется интенсивный перитрофобластический кровоток вокруг гестационного мешка [18, 19]. Основываясь на результатах УЗ-диагностики, БРМ можно классифицировать на 2 типа: тип I – амниотический мешок выступает в направлении шейно-истмического пространства и полости матки; тип II – имплантирующаяся яйцеклетка устремляется к серозной ткани матки, менее чем на 4 мм от стенки мочевого пузыря. При I типе беременность может развиваться до поздних сроков, но с высоким риском профузного кровотечения [20, 21].

В Российской Федерации отсутствует ранняя диагностика данной патологии, поэтому зачастую послед-

няя приводит к серьезным осложнениям. Редко встречающаяся БРМ ведет к низкой освещенности темы и редким описаниям клинических случаев в российских журналах [22].

Согласно научным исследованиям, сложно диагностируемые случаи эктопической беременности, в том числе и БРМ, приводят к ошибочным диагнозам. Самыми распространенными из них являются обострение хронической формы сальпингоофорита с нарушением менструального цикла, а также диагноз самопроизвольного аборта [23].

БРМ предполагает серьезные осложнения на поздних сроках беременности, а тем более при родоразрешении, вызывая жизнеугрожающие ситуации не только для плода, но и для женщины, такие как разрыв рубца матки, ДВС-синдром, массивное кровотечение. Следует учесть, что радикальный хирургический метод лечения – гистерэктомия требуется в 71% случаев с применением лапаротомического или лапароскопического доступа [24-26]. Объем операции может дополняться двухсторонним лигированием внутренних подвздошных артерий или эмболизацией маточных артерий, что существенно снижает объем кровопотери [27, 28]. Возможен органосохраняющий хирургический метод лечения с сохранением матки, направленный на эвакуацию эмбриональной ткани, и коррекцией рубца путем кюретажа полости матки под контролем гистероскопии. Однако следует учитывать высокую вероятность персистенции остатков трофобластической ткани [29].

Выводы

1. Данный клинический случай демонстрирует сложную диагностику патологии БРМ: по статистике, гистерэктомия требуется в 71% случаев. Однако своевременная и правильная тактика врачей акушеров-гинекологов привела к возможности сохранить орган женщине, и тем самым репродуктивную функцию.
2. В мире наблюдается тенденция к увеличению частоты операций кесарева сечения, что приводит к увеличению случаев БРМ. Данный вид эктопической беременности является патологическим состоянием, что в последующем может привести к жизнеугрожающим состояниям.
3. Достаточная оснащенность современным диагностическим оборудованием лечебных учреждений здравоохранения позволяет своевременно заподозрить БРМ на ранних сроках гестации, и, соответственно, предотвратить последующие осложнения. При этом следует учитывать, что в данном случае приоритетом является жизнь матери.
4. Врач акушер-гинеколог и врач функциональной диагностики должны владеть знаниями о данной патологии, что позволит безопасно прервать БРМ, а также подготовить пациенток к последующим беременностям.

Литература:

1. Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения. Клинические рекомендации (протокол лечения). Письмо Минздрава России от 07.06.2016 № 15-4/10/2-3482. М. 2016: 34 с.
2. Рыбалка А.Н., Памфамиров Ю.К., Заболотнов В.А., Кучеренко Ю.А., Аникин С.С. Внематочная беременность (Пособие для врачей и студентов) [Под ред. А.Н. Рыбалка]. Симферополь: ИЦ КГМУ. 2013: 94 с.
3. Аникин С.С., Сулима А.Н., Заболотнов В.А., Беглиц Д.А., Рыбалка А.Н. Особенности хирургического лечения женщин с внематочной беременностью и его влияние на репродуктивную функцию. Межрегиональная научно-практическая конференция «Бесплодный брак. Вспомогательные репродуктивные технологии»: тезисы докладов. Ростов-на-Дону. 2017: 13-20.
4. Фетищева Л.Е., Ушакова Г.А., Петрич Л.Е. Внематочная беременность: факторы риска, проблемы диагностики, лечения, восстановления фертильности. Обзор. *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2017; 1 (68): 16-24.
5. Сидоренко В.Н., Шкроб М.А., Подрезенко Е.Ф. и др. Эктопическая беременность в рубце на матке после операции кесарева сечения. *Медицинский журнал*. 2017; 2 (60): 134-40.
6. Comprehensive gynecology [Eds. G.M. Lentz, R.A. Lobo, D.M. Gershenson, V.L. Katz]. Philadelphia: Mosby Elsevier. 2012: 1128 p.
7. Основные показатели деятельности акушерско-гинекологической службы в Российской Федерации в 2015 году. Справочник Министерства здравоохранения Российской Федерации. М. 2016: 33 с.
8. Belinga E., Mbo A.J., Hanen C. et al. Grossesse sur cicatrice de césarienne: apport de l'échographie dans le diagnostic et la prise en charge. *Health Sci Dis*. 2014; 15 (2).
9. Birch Petersen K., Hoffmann E., Riffbjerg Larsen C., Svarre Nielsen H. Cesarean scar pregnancy: a systematic review of treatment studies. *Fertil Steril*. 2016; 105 (4): 958-67.
10. Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy (Green-top Guideline No. 21). *RCOG/AEPU Joint Guideline*. 2016: 41 p.
11. Winder S.R., Condous G. Ultrasound Diagnosis of Ectopic Pregnancy. *AJUM*. 2011; 14 (2): 29-33.
12. Здравоохранение в России. 2015. Статистический сборник. М.: Росстат. 2015: 174 с.
13. Fylstra D.L. Ectopic pregnancy not within the (distal) fallopian tube: etiology, diagnosis, and treatment. *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 206 (4): 289-8.
14. Лебедев В.А., Шахламова М.Н., Давыдов А.И. Редкие формы эктопической беременности. *Трудный пациент*. 2016; 14 (8-9): 13-8.
15. Рыбалка А.Н., Аникин С.С., Сулима А.Н. Репродуктивное здоровье женщин после эндохирургического лечения трубной беременности. *Таврический медико-биологический вестник*. 2015; 18 (1): 103-7.
16. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. *Status Praesens*. 2011: 688 с.
17. Rizk B., Holliday C.P., Owens S., Abuzeid M. Cervical and cesarean scar ectopic pregnancies: Diagnosis and management. *Middle East Fertil Society J*. 2013; 18 (2): 67-73.
18. Труфанов Г.Е., Фокин В.А., Иванов Д.О. и др. К вопросу об ультразвуковой диагностике эктопической беременности. *Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова*. 2013: 44-53.
19. Rajarshi A., Narayan S., Ketan K. et al. Ectopic Pregnancy in caesarean section scar: A case report. *Radiol Case Rep*. 2015; 10 (4): 68-71.
20. Elson C.J., Salim R., Rotdar N. et al. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *BJOG*. 2016; 123: e15-e55.
21. Kelly Collins, Alka Kothari. Catastrophic consequences of a caesarean scar pregnancy missed on ultrasound. *Australas J Ultrasound Med*. 2015; 18 (4): 150-6.
22. Макухина Т.Б. Особенности ультразвуковой диагностики и лечебной тактики при ведении пациенток с беременностью в рубце после кесарева сечения. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2012; 2 (3): 95-9.
23. Сазонова Е.О., Рамазанова С.С. Проблемы диагностики эктопической беременности. *Эндоскопическая хирургия*. 2014; 6: 38-41.
24. Osborn D.A., Williams T.R., Craig B.M. Cesarean scar pregnancy sonographic and magnetic resonance imaging findings, complications, and treatment. *J Ultrasound Med*. 2012; 31(9): 1449-56.
25. Timor-Tritsch I.E., Monteagudo A. Unforeseen consequences of the increasing rate of cesarean deliveries: early placenta accrete and cesarean scar pregnancy. A review. *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 207 (1): 14-29.
26. González de Jesús L.P., Barrera García A. Ectopic pregnancy in cesarean scar. *Ginecol Obstet Mex*. 2012; 80 (4): 295-9.
27. Чечнева М.А., Панов А.Е., Федоров А.А., Благина Е.И. Возможности ультразвуковой диагностики и ведения беременности в рубце на матке. *SonoAce Ultrasound*. 2015; 27: 3-10.
28. Lu H.Y., Zhang W.H., Shan J. et al. Study on 31 cases with cesarean scar pregnancy treated by transvaginal surgery. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2011; 46 (12): 917-22.
29. Seow K.M., Wang P.H., Huang L.W., Hwang J.L. Transvaginal sono-guided aspiration of gestational sac concurrent with a local methotrexate injection for the treatment of unruptured cesarean scar pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2013; 27: 59-62.

References:

1. Miscarriage in early pregnancy: diagnosis and tactics of reference. Clinical recommendations (protocol of treatment). [Vykidys v rannye sroki beremennosti: diagnostika i takтика vedeniya. Klinicheskie rekomendacii (protokol lecheniya)]. Pis'mo Minzdrava Rossii ot 07.06.2016 № 15-4/10/2-3482. Moskva. 2016: 34 s (in Russian).
2. Rybalka A.N., Pamfamirov Yu.K., Zabolotnov V.A., Kucherenko Yu.A., Anikin S.S. Ectopic pregnancy (Manual for doctors and students). [Vnematohnaya beremennost' (Posobie dlya vrachej i studentov) [Pod red. A.N. Rybalka]. Simferopol': IC KGMU. 2013: 94 s (in Russian).
3. Anikin S.S., Sulima A.N., Zabolotnov V.A., Beglitse D.A., Rybalka A.N. Features of surgical treatment of women with ectopic pregnancy and its effect on reproductive function. [Osobennosti hirurgicheskogo lecheniya zhenshchin s vnematohnoj beremennost'yu i ego vliyanie na reproduktivnyu funkciu]. Mezhregional'naya nauchno-prakticheskaya konferenciya «Besploдный брак. Vspomogatel'nye reproduktivnye tekhnologii»: tezisy dokladov. Rostov-na-Donu. 2017: 13-20 (in Russian).
4. Fetishcheva L.E., Ushakova G.A., Petrich L.E. Ectopic pregnancy: risk factors, problems of diagnosis, treatment, recovery of fertility. Review. [Vnematohnaya beremennost': faktory riska, problemy diagnostiki, lecheniya, vosstanovleniya fertil'nosti. Obzor.] *Mat' i Ditya v Kuzbasse*. 2017; 1 (68): 16-24 (in Russian).
5. Sidorenko V.N., Shkrob M.A., Podrezhenko E.F. Ectopic pregnancy in the rumen on the uterus after cesarean section [Ektopicheskaya beremennost' v rubce na matke posle operacii kesareva secheniya]. *Meditsinskij zhurnal*. 2017; 2 (60): 134-40 (in Russian).
6. Comprehensive gynecology [Eds. G.M. Lentz, R.A. Lobo, D.M. Gershenson, V.L. Katz]. Philadelphia: Mosby Elsevier. 2012: 1128 p.
7. The main indicators of the obstetric-gynecological service in the Russian Federation in 2015. [Osnovnye pokazateli deyatel'nosti akushersko-ginekologicheskoy sluzhby v Rossijskoj Federacii v 2015 godu]. Spravochnik Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii. Moskva. 2016: 33 s (in Russian).
8. Belinga E., Mbo A.J., Hanen C. et al. Grossesse sur cicatrice de césarienne: apport de l'échographie dans le diagnostic et la prise en charge. *Health Sci Dis*. 2014; 15 (2).
9. Birch Petersen K., Hoffmann E., Riffbjerg Larsen C., Svarre Nielsen H. Cesarean scar pregnancy: a systematic review of treatment studies. *Fertil Steril*. 2016; 105 (4): 958-67.
10. Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy (Green-top Guideline No. 21). *RCOG/AEPU Joint Guideline*. 2016: 41 p.
11. Winder S.R., Condous G. Ultrasound Diagnosis of Ectopic Pregnancy. *AJUM*. 2011; 14 (2): 29-33.
12. Health service in Russia. 2015. Statistical collection. [Zdravooohranenie v Rossii. 2015. Statisticheskij sbornik]. Moskva: Rosstat. 2015: 174 s (in Russian).
13. Fylstra D.L. Ectopic pregnancy not within the (distal) fallopian tube: etiology, diagnosis, and treatment. *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 206 (4): 289-8.
14. Lebedev V.A., Shakhilomova M.N., Davydov A.I. Rare forms of ectopic pregnancy. [Redkie formy ektopicheskoy beremennosti]. *Tрудный пациент*. 2016; 14 (8-9): 13-8 (in Russian).

15. Rybalka A.N., Anikin S.S., Sulima A.N. Reproductive health of women after endosurgical treatment of tubal pregnancy. [Reproduktivnoe zdorov'e zhenshchin posle endohirurgicheskogo lecheniya trubnoj beremennosti]. *Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik*. 2015; 18 (1): 103-7 (in Russian).
16. Radzinsky V.E. Obstetric aggression. [Akusherskaya agressiya]. *Status Praesens*. 2011; 688 s (in Russian).
17. Rizk B., Holliday C.P., Owens S., Abuzeid M. Cervical and cesarean scar ectopic pregnancies: Diagnosis and management. *Middle East Fertil Society J*. 2013; 18 (2): 67-73.
18. Trufanov G.E., Fokin V.A., Ivanov D.O. et al. About ultrasound diagnosis of ectopic pregnancy. [K voprosu ob ul'trazvukovoj diagnostike ektopicheskoj beremennosti]. *Byulleten' Federal' nogo centra serdca, krovi i ehndokrinologii im. V.A. Almazova*. 2013; 44-53 (in Russian).
19. Rajarshi A., Narayan S., Ketan K. et al. Ectopic Pregnancy in caesarean section scar: A case report. *Radiol Case Rep*. 2015; 10 (4): 68-71.
20. Elson C.J., Salim R., Rotdar N. et al. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *BJOG*. 2016; 123: e15-e55.
21. Kelly Collins, Alka Kothari. Catastrophic consequences of a caesarean scar pregnancy missed on ultrasound. *Australas J Ultrasound Med*. 2015; 18 (4): 150-6.
22. Makukhina T.B. Characteristics of ultrasound diagnosis and treatment tactics in the management of patients with pregnancy in the rumen after cesarean section. [Osobennosti ul'trazvukovoj diagnostiki i lechebnoj taktiki pri vedenii pacientok s beremennost'yu v rubce posle kesareva secheniya]. *Rossijskij elektronnyj zhurnal luchevoj diagnostiki*. 2012; 2 (3): 95-9 (in Russian).
23. Sazonova E.O., Ramazanov S.S. Problems in diagnosis of ectopic pregnancy. [Problemy diagnostiki ektopicheskoj beremennosti]. *Endoskopicheskaya hirurgiya*. 2014; 6: 38-41 (in Russian).
24. Osborn D.A., Williams T.R., Craig B.M. Cesarean scar pregnancy sonographic and magnetic resonance imaging findings, complications, and treatment. *J Ultrasound Med*. 2012; 31(9): 1449-56.
25. Timor-Tritsch I.E., Monteagudo A. Unforeseen consequences of the increasing rate of cesarean deliveries: early placenta accrete and cesarean scar pregnancy. A review. *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 207 (1): 14-29.
26. González de Jesús L.P., Barrera García A. Ectopic pregnancy in cesarean scar. *Ginecol Obstet Mex*. 2012; 80 (4): 295-9.
27. Chechneva M.A., Panov A.E., Fedorov A.A., Blagina E.I. Possibilities of ultrasound diagnosis and management of pregnancy in the rumen on the uterus. [Vozmozhnosti ul'trazvukovoj diagnostiki i vedeniya beremennosti v rubce na matke]. *SonoAce Ultrasound*. 2015; 27: 3-10 (in Russian).
28. Lu H.Y., Zhang W.H., Shan J. et al. Study on 31 cases with cesarean scar pregnancy treated by transvaginal surgery. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2011; 46 (12): 917-22.
29. Seow K.M., Wang P.H., Huang L.W., Hwang J.L. Transvaginal sono-guided aspiration of gestational sac concurrent with a local methotrexate injection for the treatment of unruptured cesarean scar pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2013; 27: 59-62.

Сведения об авторах:

Рыбалка Анатолий Николаевич – д.м.н., профессор, академик КАН, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФДПО Медакадемии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». E-mail: raa1939@yandex.ru.

Сулима Анна Николаевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФДПО Медакадемии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». E-mail: gsulima@yandex.ru.

Беглиц Дмитрий Анатольевич – к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФДПО Медакадемии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»; главный врач ГБУЗ РК «Симферопольский КРД № 1». E-mail: 9999da@gmail.com.

Митрофанова Ольга Александровна – врач акушер-гинеколог высшей квалификационной категории, заслуженный врач АРК, зав. гинекологическим отделением ГБУЗ РК «Симферопольский КРД № 1».

Латышев Олег Сергеевич – ординатор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФДПО Медакадемии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». E-mail: oleg.latyshhev.94@mail.ru.

Колесникова Инна Олеговна – ординатор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФДПО Медакадемии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». E-mail: 010296@mail.ru.

About the authors:

Rybalka Anatoliy Nikolaevich – MD, Professor, Member of CAS, Head of Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, S.I. Georgievsky Medical Academy, CFU n.a. V.I. Vernadsky. E-mail: raa1939@yandex.ru.

Sulima Anna Nikolaevna – MD, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, S.I. Georgievsky Medical Academy, CFU n.a. V.I. Vernadsky. E-mail: gsulima@yandex.ru.

Beglitse Dmitriy Anatolyevich – PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, S.I. Georgievsky Medical Academy, CFU n.a. V.I. Vernadsky; Chief Physician of CCMH № 1. E-mail: 9999da@gmail.com.

Mitrofanova Olga Aleksandrovna – Obstetrician-Gynecologist of the Highest Qualification Category, Honored Doctor, Head of Gynecological Department of CCMH № 1.

Latyshhev Oleg Sergeevich – Intern, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, S.I. Georgievsky Medical Academy, CFU n.a. V.I. Vernadsky. E-mail: oleg.latyshhev.94@mail.ru.

Kolesnikova Inna Olegovna – Intern, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, S.I. Georgievsky Medical Academy, CFU n.a. V.I. Vernadsky. E-mail: 010296@mail.ru.

Беременность как причина гастроэзофагеального рефлюкса после бариатрической операции – минижелудочного шунтирования (MGB-OAGB). Клинический случай

Самойлов В.С.¹, Новомлинский В.В.^{1,2}, Малкина Н.А.¹

¹ НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Воронеж-1

ОАО «Российские железные дороги»

Россия, 394000, Воронеж, переулок Здоровья, 2

² ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет

имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Россия, 394036, Воронеж, Студенческая ул., 10

Резюме

Число постбариатрических пациентов увеличивается от года к году; каждый специалист может встретиться в своей ежедневной практике с последствиями и иногда с осложнениями данных вмешательств. Несмотря на это, до сих пор нет достаточного количества информации о многих частных ситуациях и процессах, возникающих с подобными пациентами. Минижелудочное шунтирование (MGB-OAGB) как первичная или повторная бариатрическая операция занимает одно из лидирующих мест в современной хирургии ожирения. Билиарный рефлюкс (БР) входит в число наиболее значимых поздних осложнений данной операции. Повышение внутрибрюшного давления при беременности может приводить к развитию БР с его типичной клинической симптоматикой, с чем может столкнуться акушер-гинеколог. При этом имеются относительные ограничения в применении традиционных методов инструментальной диагностики и основных препаратов для консервативного лечения БР. В данном сообщении представлено клиническое наблюдение пациентки, перенесшей MGB-OAGB как повторное бариатрическое вмешательство при морбидном ожирении. При отсутствии признаков гастроэзофагеальной рефлюксной болезни до операции, после нее и в I триместре беременности наблюдалась типичная клиническая картина БР во II и III триместрах. Полное купирование клиники БР после родов, подтверждаемое при фиброэзофагогастроскопии, позволяет установить непосредственную связь его развития с повышением внутрибрюшного давления во время беременности.

Ключевые слова

Минижелудочное шунтирование, бариатрическая хирургия, билиарный рефлюкс.

Статья поступила: 28.02.2018 г.; в доработанном виде: 06.04.2018 г.; принята к печати: 11.06.2018 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

Самойлов В.С., Новомлинский В.В., Малкина Н.А. Беременность как причина гастроэзофагеального рефлюкса после бариатрической операции – минижелудочного шунтирования (MGB-OAGB). Клинический случай. Акушерство, гинекология и репродукция. 2018; 12 (2): 76-79. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.2.076-079.

Pregnancy as a cause of gastroesophageal reflux after mini-gastric bypass bariatric surgery (MGB-OAGB). A clinical case

Samoylov V.S.¹, Novomlinskiy V.V.², Malkina N.A.¹

¹ Road Clinical Hospital at the station Voronezh-1 JSC «Russian Railways»
2, pereulok Zdorovya, Voronezh, 394000, Russia

² Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko,
Health Ministry of Russian Federation
10, Studencheskaya ul., Voronezh, 394036, Russia

Summary

The number of post-bariatric patients is increasing from year to year; any medical specialist can see consequences and sometimes complications of these interventions. The variety of different scenarios associated with such patients is not well studied. Mini-gastric bypass (MGB-OAGB) is a major type of primary or recurrent bariatric surgery in obese patients. Biliary reflux (BR) is one of the most significant late complications of this operation. An increase in the intra-abdominal pressure during pregnancy can lead to the development of BR with its typical clinical symptoms, which may sometimes puzzle an obstetrician-gynecologist. In these cases, there are limitations in using traditional diagnostic approaches and regular medications for conservative treatment of BR. This report presents a clinical observation on a patient who underwent MGB-OAGB as a recurrent bariatric intervention for her morbid obesity. With no signs of gastroesophageal reflux before surgery, soon after it or in the I trimester of pregnancy, a typical clinical picture of BR developed in the II and III trimesters. A complete relief of the BR symptoms after the childbirth (confirmed by gastro-esophago-scopy) suggested a direct connection between the BR and the increase in intra-abdominal pressure during pregnancy.

Key words

Mini-gastric bypass, bariatric surgery, biliary reflux.

Received: 28.02.2018; **in the revised form:** 06.04.2018; **accepted:** 11.06.2018.

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

Samoylov V.S., Novomlinskiy V.V., Malkina N.A. Pregnancy as a cause of gastroesophageal reflux after mini-gastric bypass bariatric surgery (MGB-OAGB). A clinical case. *Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]*. 2018; 12 (2): 76-79 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.2.076-079.

Corresponding author

Address: 2, pereulok Zdorovya, Voronezh, 394000, Russia.
E-mail: nat76620664@mail.ru (Malkina N.A.).

Введение

Пандемия ожирения вовлекает в свои ряды все большее количество жителей планеты. По данным ВОЗ, основной прирост частоты ожирения происходит за счет тяжелых или морбидных форм, в большинстве случаев влекущих за собой множество нарушений и жизнеугрожающих состояний [1]. Бариатрическая хирургия доказано является наиболее эффективным, радикальным и стойким способом лечения тяжелых форм ожирения. Каждые 2 года число ежегодно прооперированных пациентов удваивается и в настоящее время составляет более полумиллиона человек. Россия не является исключением, поэтому все большему количеству медицинских специалистов разных

профилей приходится сталкиваться в своей ежедневной практике с людьми, перенесшими бариатрические вмешательства. Согласно Национальным клиническим рекомендациям по бариатрической хирургии, оперативному лечению подлежат пациенты с морбидным ожирением в возрасте от 18 до 60 лет [2]. По данным Российского национального бариатрического реестра, большинство оперированных пациентов находятся в возрасте 31-40 лет, далее следует возрастная категория от 21 до 30 лет, из них 3/4 – женщины [3]. Таким образом, преобладающее большинство постбариатрических пациентов – женщины репродуктивного возраста, которые с большой долей вероятности могут встретиться акушеру-гинекологу.

Одним из наиболее часто выполняемых видов бариатрических/метаболических оперативных вмешательств является минижелудочное шунтирование (MGB-OAGB). По частоте выполнения данная операция занимает 3 место в мире, а в ряде стран, в том числе Израиле, Индии и России находится на второй позиции [4]. Преимуществами MGB-OAGB являются относительная простота выполнения, хорошая переносимость, высокий процент снижения избыточной массы тела и ремиссии сахарного диабета 2 типа, стойкие отдаленные результаты, небольшая частота ранних и поздних осложнений [5]. Дискуссионным вопросом остается риск развития билиарного эзофагеального рефлюкса (БР) после MGB-OAGB, а так же его этиология. Предполагается, что одной из причин может быть повышение внутрибрюшного давления, в том числе во время беременности.

Клинический случай

Представляем вниманию клинический случай возникновения проявлений БР у пациентки с беременностью при ранее перенесенном MGB-OAGB по поводу морбидного ожирения.

Пациентка Ю., 28 лет, обратилась в хирургическое отделение НУЗ «ДКБ на ст. Воронеж-1 ОАО «РЖД» с целью проведения повторного бариатрического вмешательства. На момент обращения: страдает ожирением более 20 лет; при росте 162 см максимальная масса тела достигала 145 кг, индекс массы тела (ИМТ) при этом составлял 55,35 кг/м². В августе 2011 года в другой клинике выполнено первичное бариатрическое вмешательство – лапароскопическое регулируемое бандажирование желудка. За время стояния бандажа, несмотря на проводимые регулировки, масса тела снизилась всего лишь на 5 кг. В конце апреля 2016 года из-за возникшего позднего осложнения (слиппейдж-синдром), бандаж был вначале «распущен» – полностью удалена жидкость из системы. Затем, ввиду неэффективности работы системы, а так же развития слиппейдж-синдрома принято решение об удалении бандажа с одномоментной реконструкцией в минижелудочное шунтирование (MGB-OAGB) как один из предпочтительных вариантов повторного бариатрического вмешательства. На момент повторного вмешательства ИМТ равнялся 53,35 кг/м², вес пациентки составлял 140 кг, избыточная масса тела – 76,7 кг. Выполненный объем хирургического вмешательства: лапароскопическое удаление системы желудочного бандажа и реконструкция в MGB-OAGB. Техника вмешательства – традиционная для MGB-OAGB как ревизии после бандажирования: вмешательство произведено из 5 лапаропортов, введенных после предварительной инфильтрации точек установки 0,5% раствором наропина. Интраоперационно отмечено висцеральное ожирение, жировой гепатоз, умеренный рубцово-спаечный процесс в левом подпеченочном пространстве в области стояния бандажа. После вскрытия и рассечения соединительнотканной капсулы бандажа, а также дополнительной

мобилизации зоны угла Гиса и левой ножки диафрагмы произведено удаление системы желудочного бандажа, капсула его иссечена. Малый желудочек сформирован в виде трубки длиной 13 см на зонде 32 FR. Уровень начала формирования малого желудочка – «воронья лапка». В верхней трети малый желудочек формировался путем аппаратного прошивания интактной стенки желудка без прохождения линии степлерного шва через ложе бандажа. Наложен задний впередиободочный линейный аппаратный анастомоз между тонкой кишкой и малым желудочком протяженностью 3 см на расстоянии 250 см от угла Трейца. Технологическое отверстие анастомоза закрыто ручным непрерывным швом. Сформирована «антирефлюксная шпора» – приводящий отдел тонкой кишки подшит непрерывным швом к дистальному краю сформированного малого желудочка на протяжении 8 см. Ушито пространство Петерсона. Удалена система желудочного бандажа.

Несмотря на предупреждения о противопоказаниях к беременности в период интенсивного снижения массы тела, в марте 2017 года, менее чем через 1 год после операции наступила беременность при достижении пациенткой массы тела 107 кг. Обратилась 17.08.2017 с выраженной клиникой пищеводных и внепищеводных проявлений БР. На момент осмотра: срок беременности – 23-24 недели (II триместр), масса тела – 102 кг, ИМТ – 38,87 кг/м², потеря избыточной массы тела (Excess Weight Loss – EWL) – 44,9%. Известно, что до проведения оперативных вмешательств, как после первичной, так и повторной операции перед наступлением беременности и в I триместре, признаков гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) обнаружено не было. Менструации с 16 лет, через 28 дней, по 5 дней, умеренные, безболезненные. Последняя менструация 04.03.2017. Половая жизнь с 17 лет.Abortов и гинекологических заболеваний в анамнезе нет. Появившаяся симптоматика описана пациенткой как изжога, необильная рвота с желчным привкусом, отрыжка, периодические поперхивания, ощущение жжения на языке и жжение по ходу пищевода, повышенное слезообразование в гортани и дискомфорт в горле, боли жгучего характера в подложечной области. Данные симптомы присутствовали преимущественно в ночное время. Учитывая достаточно характерную клиническую картину послеоперационного БР, исключение конкурентной патологии, а так же срок беременности, от проведения фиброгастроскопии и рентгеноконтрастного исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта решено воздержаться и провести данные исследования после родов. Помимо ограничений в диагностике, имелись противопоказания к применению стандартной терапии, показанной в таких случаях, которая включает ингибиторы протонной помпы и препараты сукральфата. Таким образом, курация пациентки заключалась в динамическом наблюдении и рекомендациях по коррекции пищевого поведения и образа жизни для уменьшения проявлений ГЭРБ.

На протяжении беременности признаков гестоза и токсикоза не прослеживалось. Данных за питательную недостаточность не выявлено. Течение беременности и развитие плода происходило своевременно и соответствовало срокам.

После родов симптоматика БР полностью отсутствовала. Вышеописанных жалоб пациентка не предъявляла. При фиброгастроскопии наличия желчи в нижней трети пищевода, а так же явлений эзофагита не наблюдали, имелись умеренные признаки гастрита дистальных отделов малого желудка.

Заключение

Особенностью представленного случая является четкая связь развития одного из значимых и дискуссионных поздних осложнений MGB-OAGB – билиарного эзофагеального рефлюкса и его типичных клинических проявлений со второй половиной беременности. Наиболее вероятным аспектом в патогенезе данного состояния можно считать перера-

спределение градиента внутрибрюшного и внутрипросветного давления в системе «пищевод-малый желудочек». На единственную причину в виде повышения внутрибрюшного давления, связанного с беременностью, указывает временный характер проявлений БР с полным купированием симптоматики после родов.

В настоящее время большинством авторов признается, что важным фактором возникновения БР является несоблюдение хирургической техники во время проведения минижелудочного шунтирования, а именно, формирование короткого по протяженности малого желудка (менее 9 см) [6]. Однако в ряде случаев данное состояние возникает при правильном выполнении операции даже у разработчиков методики MGB-OAGB, что заставляет искать другие возможные причины БР [7]. Высказывается мнение о ведущей роли повышения внутрибрюшного давления [8], которое, на наш взгляд, достаточно наглядно подтверждает данное клиническое наблюдение.

Литература:

1. Deitel M., Gawdat K., Melissas J. Reporting weight loss. *Obes Surg.* 2007; 17: 565-8.
2. Лечение морбидного ожирения у взрослых. Национальные клинические рекомендации. *Ожирение и метаболизм.* 2011; 3: 75-83.
3. Российский национальный бариатрический реестр. URL: www.bareoreg.ru/charts. [Доступ только для зарегистрированных пользователей].
4. Kular K.S., Manchanda N., Rutledge R. A 6-year experience with 1,054 mini-gastric

- bypasses – first study from Indian subcontinent. *Obes Surg.* 2014; 24: 1430-5.
5. Jammu G.S., Sharma R. A 7-year clinical audit of 1107 cases comparing sleeve gastrectomy, Roux-en-Y gastric bypass, and mini gastric bypass, to determine an effective and safe bariatric and metabolic procedure. *Obes Surg.* 2016; 26: 926-32.
6. Carbajo M.A., Luque-de-León E., Jiménez J.M. et al. Laparoscopic One-Anastomosis Gastric Bypass: Technique,

- Results, and Long-Term Follow-Up in 1200 Patients. *Obes Surg.* 2017; 27: 1153-67. DOI: 10.1007/s11695-016-2428-1.
7. Rutledge R., Walsh W. Continued excellent results with the mini-gastric bypass: six-year study in 2,410 patients. *Obes Surg.* 2005; 15: 1304-8.
8. Mahawar K.K., Jennings N., Brown J. et al. «Mini» gastric bypass: systematic review of a controversial procedure. *Obes Surg.* 2013; 23 (11): 1890-8.

References:

1. Deitel M., Gawdat K., Melissas J. Reporting weight loss. *Obes Surg.* 2007; 17: 565-8.
2. Treatment of morbid obesity in adults. National clinical recommendations. [Lechenie morbidnogo ozhireniya u vzroslykh. Nacional'nye klinicheskie rekomendacii]. *Ozhirenie i metabolismm.* 2011; 3: 75-83 (in Russian).
3. Russian National Bariatric Register. [Rossijskij nacional'nyj bariatricheskij reestr]. URL: www.bareoreg.ru/charts (in Russian). [Access for registered users only].

4. Kular K.S., Manchanda N., Rutledge R. A 6-year experience with 1,054 mini-gastric bypasses – first study from Indian subcontinent. *Obes Surg.* 2014; 24: 1430-5.
5. Jammu G.S., Sharma R. A 7-year clinical audit of 1107 cases comparing sleeve gastrectomy, Roux-en-Y gastric bypass, and mini-gastric bypass, to determine an effective and safe bariatric and metabolic procedure. *Obes Surg.* 2016; 26: 926-32.
6. Carbajo M.A., Luque-de-León E., Jiménez J.M. et al. Laparoscopic

- One-Anastomosis Gastric Bypass: Technique, Results, and Long-Term Follow-Up in 1200 Patients. *Obes Surg.* 2017; 27: 1153-67. DOI: 10.1007/s11695-016-2428-1.
7. Rutledge R., Walsh W. Continued excellent results with the mini-gastric bypass: six-year study in 2,410 patients. *Obes Surg.* 2005; 15: 1304-8.
8. Mahawar K.K., Jennings N., Brown J. et al. «Mini» gastric bypass: systematic review of a controversial procedure. *Obes Surg.* 2013; 23 (11): 1890-8.

Сведения об авторах:

Самойлов Владимир Сергеевич – к.м.н., зав. отделением эндокринной, метаболической и висцеральной хирургии, бариатрический хирург НУЗ «ДКБ на ст. Воронеж-1 ОАО «РЖД». Тел.: +7(903)5416412. E-mail: vssamoylov@yandex.ru.

Новомлинский Валерий Васильевич – д.м.н., профессор, врач высшей категории, отличник здравоохранения, главный врач НУЗ «ДКБ на ст. Воронеж-1 ОАО «РЖД»; зав. кафедрой производственной медицины ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ.

Малкина Наталья Александровна – врач-хирург отделения эндокринной, метаболической и висцеральной хирургии НУЗ «ДКБ на ст. Воронеж-1 ОАО «РЖД». Тел. +7(930)4047236. E-mail: nat76620664@mail.ru.

About the authors:

Samoylov Vladimir Sergeevich – PhD, Head of Department of Endocrine, Metabolic and Visceral Surgery, Bariatric surgeon, RCH at the station Voronezh-1 JSC «Russian Railways». Tel.: +7(903)5416412. E-mail: vssamoylov@yandex.ru.

Novomlinskiy Valery Vasilievich – MD, Professor, Awarded Specialist in Healthcare Service, Chief Physician of RCH at the station Voronezh-1 JSC «Russian Railways»; Head of Department of Industrial Medicine, Voronezh SMU n.a. N.N. Burdenko HM of RF.

Malkina Natalia Alexandrovna – Surgeon, Department of Endocrine, Metabolic and Visceral Surgery, RCH at the station Voronezh-1 JSC «Russian Railways». Tel. +7(930)4047236. E-mail: nat76620664@mail.ru.

К 89-летию академика Георгия Андреевича Палади

Исполняется 89 лет со дня рождения Георгия Палади – крупного ученого в области акушерства, гинекологии и перинатологии, талантливого педагога, действительного члена Академии наук Республики Молдова, заслуженного деятеля науки.

Г.А. Палади родился 9 мая 1929 г. в Кишиневе. В 1951 г. окончил Кишиневский медицинский институт и в 1953 г. был зачислен в клиническую ординатуру.

В 1957 г. он защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. С 1955 г. Палади работал в Кишиневском государственном медицинском институте в качестве ассистента, затем доцента кафедры акушерства и гинекологии № 1.

В 1966 г. он защитил докторскую диссертацию на тему «Диагностика и лечение токсоплазмоза в акушерстве», в 1967 г. ему было присвоено звание профессора. В течение 32 лет Г.А. Палади возглавлял кафедру акушерства и гинекологии № 1 Государственного университета медицины и фармации имени Николая Тестемицану (Республика Молдова). В 1992 г. Г.А. Палади был избран действительным членом Академии наук Республики Молдова, он являлся академиком-секретарем медицинской секции Академии.

Одним из важнейших направлений деятельности академика Г.А. Палади является организация акушерско-гинекологической службы. Более 26 лет он возглавлял эту отрасль в Министерстве здравоохранения Республики Молдова, создал школу высококвалифицированных специалистов акушеров-гинекологов для Республики, позволившую оказать существенное влияние на состояние родовспоможения.

Являясь верным учеником известного академика Л.С. Персианинова, академик Г.А. Палади создал собственную школу акушерства-гинекологии. Провел фундаментальные исследования по проблемам врожденных инфекций, патологии, клиники и диагностики доброкачественных опухолей матки. Внедрил в практику гинекологическую эндоскопию в диагностике и лечении гинекологических заболеваний, методы трансвагинальных-трансцервикальных прерываний беременности, новые классификации поздних гестозов и ведения беременности и родов таких пациенток. Предложил новую классификацию маточных кровотечений и их лечения в период менопаузы путем термоабляции эндометрия.

Научные интересы академика Г.А. Палади охватывают широкий круг наиболее актуальных проблем акушерства, гинекологии и перинатальной медицины. Он внес значительный вклад в изучение физиологических и патологических состояний фетоплацентарной системы, эндокринологии плода, биохимии амниотической жидкости и др.

Научные разработки академика Г.А. Палади легли в основу концепции о родовом стрессе при физиологических родах и при операции кесарева сечения. Под его руководством успешно разрабатывались наиболее актуальные направления современного акушерства: вопросы патогенеза, диагностики, лечения и профилактики гестозов,

кровотечений, гнойно-септических заболеваний, переносимой беременности и др.

Значительный вклад внес Г.А. Палади и в гинекологию. Большое значение для практической медицины имеют его многочисленные научные работы, посвященные диагностике и лечению различных гинекологических заболеваний (гиперпластические процессы, миома матки, воспалительные заболевания женских половых органов, трубно-перитонеальное бесплодие, внематочная беременность и др.).

Впервые в Республике Молдова под руководством Г.А. Палади был внедрен эндоскопический метод диагностики и лечения гинекологических заболеваний, а также разработаны показания для широкого применения лапароскопии.

Итоги многолетней работы академика Г.А. Палади по широкому кругу проблем обобщены в монографиях: «Некоторые особенности гомеостаза в системе мать-плод», «Патогенез, клиника и лечение миомы матки», «Эпидемиология распространения опухолей женских половых органов в Молдавии», «Эндоскопия в гинекологии», «Глюкокортикоиды в системе мать-плацента-плод», «Гинекологическая эндокринология».

В 1998 г. Г.А. Палади был издан прекрасный учебник гинекологии, в котором с современных позиций и многолетнего опыта изложены все важнейшие разделы гинекологии. Это издание высоко оценено многими специалистами акушерами-гинекологами из разных стран.

С 1994 по 1999 г. Г.А. Палади являлся директором научного Центра по изучению медико-социальных и демографических проблем при Академии наук Республики Молдова, членом президиума Академии наук Республики Молдова, академиком-секретарем медицинского отделения Академии наук Республики Молдова, председателем ВАК при МЗ МССР. В настоящее время – консультант научного Центра по изучению медико-социальных и демографических проблем при Академии наук Республики Молдова и консультант клиники акушерства и гинекологии Государственного университета медицины и фармации имени Николая Тестемицану (Республика Молдова).

Является автором более 500 научных работ, в том числе 15 монографий и 5 учебников, принимал активное участие в работе 22 международных конгрессов (FIGO). Владеет 10 патентами инновации. Под непосредственным руководством академика Г.А. Палади были защищены 35 докторских диссертаций в медицине и в области демографии.

Академик Г.А. Палади стал лауреатом Государственной премии в области науки и технологии, награжден Орденом Республики, медалью «Н. Тестемицану», медалью президиума Академии наук «Дмитрий Кантемир». Является почетным членом Академии медицинских наук Румынии, награжден дипломом I степени правительства Молдавской Республики за высокий вклад, внесенный в область охраны здоровья матери и ребенка, дипломом президиума Академии наук за внесенный научный вклад в развитие демографических процессов в Республике Молдова.