

Регуляторные Т-клетки в фолликулярной жидкости у женщин с бесплодием

Е. А. Андреева¹, Н. А. Хонина¹,
М. А. Тихонова¹, Н. М. Пасман²,
Е. Р. Черных¹

¹ Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии, Новосибирск, Россия

² Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

Регуляторные Т-клетки (Т-рег) играют существенную роль в поддержании иммунного гомеостаза, участвуют в поддержании толерантности к собственным антигенам, а также к аллоантигенам, что имеет большое значение при беременности. В ряде работ показано, что физиологическая беременность сопровождается возрастанием численности Т-рег в сыворотке крови. Низкое содержание CD4+FoxP3+ в эндометрии связано с неудачами имплантации и ранними потерями плода. Однако работы по исследованию Т-рег в фолликулярной жидкости (ФЖ) в современной литературе отсутствуют.

Цель исследования. Исследовать содержание регуляторных Т-клеток в фолликулярной жидкости женщин, проходивших лечение бесплодия методом ЭКО, и их роли в овulatoryном процессе.

Материалы и методы. В исследование включены 53 женщины с бесплодием, проходившие лечение методом ЭКО. Средний возраст женщин составил $34,6 \pm 5,1$, длительность бесплодия составила $6,5 \pm 4,4$ лет. Пациенты подписывали информированное добровольное согласие на лечение бесплодия методом ЭКО. Индекс оплодотворения (ИО) рассчитывали по формуле: $\text{ИО} = \text{кол-во оплодотворенных ооцитов} / \text{кол-во зрелых ооцитов}$. Образцы ФЖ забирали во время трансвагинальной пункции яичников, центрифугировали (2 000 об./мин), затем полученные клетки криоконсервировали (-80°C). Относительное содержание CD4+CD25+FoxP3+ клеток определяли методом проточной цитофлуориметрии (FACSCalibur) с использованием меченых моноклональных антител. Статистическую обработку данных проводили при помощи программы Statistica 6.0.

Результаты. Проведенные исследования показали, что в ФЖ женщин содержатся

лимфоциты с фенотипом регуляторных клеток (CD4+CD25+FoxP3+). Содержание Т-рег в ФЖ варьировалось от 1 до 13 % и в среднем составляло $5,1 \pm 0,5$. Число Т-рег в ФЖ у женщин моложе 35 лет и старше достоверно не отличалось ($4,7 \pm 0,5$ vs $5,3 \pm 0,6$ %). Сравнительный анализ содержания CD4+CD25+FoxP3+ клеток в ФЖ у женщин с разными причинами бесплодия (трубно-перитонеальный фактор, эндометриоз, мужской фактор, сочетанное бесплодие) не выявил значимых отличий.

Важно отметить, что количество фолликулов у женщин при стимуляции суперовуляции в программе ЭКО существенно варьировалось. Анализ взаимосвязи между количеством фолликулов и Т-рег показал, что наибольшее содержание CD4+CD25+FoxP3+ клеток отмечалось у женщин с количеством от 6 до 12 фолликулов. Содержание Т-рег в этой группе значимо превышало таковое у женщин с количеством фолликулов более 12,0 ($5,7 \pm 0,8$ vs $3,2 \pm 1,6$ %; $p < 0,01$) и на уровне тренда в группе с количеством фолликулов менее 6 ($4,5 \pm 0,8$ %; $p = 0,15$).

Известно, что ооциты при стимуляции суперовуляции находятся на разных стадиях созревания. При этом степень зрелости ооцитов имеет ключевое значение для оплодотворения. Ретроспективный анализ показал, что у женщин с высоким индексом оплодотворения (от 1,0 до 0,75) содержание CD4+CD25+FoxP3+ достоверно ниже, чем у лиц с индексом оплодотворения от 0,74 до 0,55 ($2,7 \pm 0,6$ vs $5,1 \pm 0,5$ %; $p < 0,05$).

Заключение. Впервые показано, что в ФЖ женщин, проходивших стимуляцию суперовуляции методом ЭКО, содержатся регуляторные CD4+CD25+FoxP3+ клетки. Выявлена взаимосвязь между количеством Т-рег в ФЖ с содержанием фолликулов и количеством оплодотворенных ооцитов.

Портрет мужчины с бесплодием

Л. Э. Андреева

ООО «Клиника профессора Пасман»,
Новосибирск, Россия

Известно определение бесплодия, по данным ВОЗ – «это неспособность сексуально активной, не использующей контрацепцию пары добиться беременности в течение одного года». Если у женского бесплодия тоже есть четкое определение, то по

мужскому фактору только краткие рекомендации: «мужчина-партнер может быть проверен на бесплодие или субфертильность с помощью целого ряда клинических методов, а также с использованием лабораторного исследования спермы». На практике отправной точкой обследования мужчины являются количественно-качественные результаты спермограммы. А кто стоит за этими показателями?

Методика. Аналитический обзор имеющихся данных литературы и материалов клинических исследований, направленных на выявление патогенеза мужского бесплодия, развивающегося в том числе на фоне окислительного стресса, экологических факторов, соматических заболеваний.

Результаты. В исследовании группы авторов среди факторов, связанных с мужским бесплодием, на долю крипторхизма приходится 7,8 % случаев, урогенитальных инфекций – 8,0 %, нарушений семяизвержения – 5,9 %, варикоцеле – 15,6 %, гипогонадизма – 8,9 %, иммунологических факторов – 4,5 %, обструкций – 1,7 %, гинекомастии – 1,1 %, опухолей яичек – 0,3 %, криоконсервации спермы в связи со злокачественным заболеванием – 6,5 % случаев. В то время как идиопатическое бесплодие составляет 31,1 %, общие и системные заболевания – 3,1 %, другие нарушения – 5,5 % [1]. Но при распределении пациентов учитывался только ведущий фактор бесплодия, что не исключает наличие второго и последующих факторов у одного пациента. Например, распространенность дефицита витамина D составляет от 50 % до 80 % взрослого населения. В работе, посвященной влиянию витамина D на сперматогенез, показана взаимосвязь между низким уровнем метаболитов витамина D и снижением подвижности и морфологии сперматозоидов [2]. В 2009 г. в России проведен глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака (GATS). Установлено, что 60,7 % мужчин курили на момент проведения опроса, 55 % от общего количества мужчин курят ежедневно. А это означает, что как минимум каждый второй мужчина с бесплодием подвергается хронической интоксикации никотином. По данным ВОЗ, у мужчин заболеваемость сахарным диабетом составляет 8 %, ожирением – 31,0, избыточная масса тела выявлена у 62,8 %. Патологическое воздействие большей части факторов, снижающих фертиль-

ность мужчины, реализуется за счет процесса накопления свободных радикалов кислорода.

Заключение. Доля неосновных причин мужского бесплодия значительно выше, если учитывать их распределение в мужской популяции в целом. Сперматогенез – не изолированная функция организма. Патозооспермия может служить маркером окислительного стресса. Задача врача – выявить все заболевания и факторы, приведшие к нарушению репродуктивной функции, и назначить рациональную патогенетическую терапию, в том числе и антиоксидантное лечение.

Список литературы:

1. Nieschlag E., Behre H. M. Andrology (eds.). Male reproductive health and dysfunction. Springer Verlag, Berlin, 2010. Chapter 5: 83–87.
2. Blomberg J. M., Bjerrum P. J., Jessen T. E. et al. Vitamin D is positively associated with sperm motility and increases intracellular calcium in human spermatozoa // Human Reproduction. 2011; 26: 1307–1317.

Фотодинамическая терапия в лечении хронического эндометрита, ассоциированного с бесплодием

Е. И. Безденежных, Н. М. Пасман,
С. Д. Никонов

*ООО «Клиника профессора Пасман»,
Новосибирск, Россия
Межрегиональный научно-клинический
сибирский центр лазерной медицины,
Новосибирск, Россия*

Актуальность проблемы хронического эндометрита (ХЭ) имеет не только медицинское, но и социальное значение, так как данное заболевание часто приводит к нарушению репродуктивной функции, являясь причиной бесплодия и невынашивания беременности, неудачных попыток экстракорпорального оплодотворения, нарушения менструальной функции, гиперпластических процессов эндометрия и сексуальной дисфункции. Необходимость продолжения разработки более совершенных методов терапии хронического эндометрита диктуется его медицинской и социальной значимостью, поскольку большая часть пациенток с данной патологией – женщины активного репродуктивного возраста.

Цель исследования. Оценить лечебные возможности лазерной бактерицидной фотодинамической терапии (ФДТ) с локальной фотосенсибилизацией в терапии пациенток с хроническим эндометритом, ассоциированным с бесплодием.

Материалы и методы. Проведено комплексное наблюдение за 70 женщинами в возрасте от 27 до 45 лет с диагностированным бесплодием длительностью более 1,5 лет. Критерии включения в исследуемую группу были следующие: гистологическое подтверждение хронического эндометрита у пациенток фертильного возраста, страдающих бесплодием, наличие результатов контрольного гистологического исследования эндометрия (аспирационная биопсия) и/или данных о наступлении беременности в первые 6 месяцев после окончания лечения.

Проведено комплексное клиническое обследование пациентов, включающее гистероскопию с ЛДВ ($n = 49$, 70 %) , аспирационную биопсию эндометрия ($n = 21$, 30 %), а также микробиологические, цитологические, гистологические и ультразвуковые методы. УЗИ-признаки хронического эндометрита выявлены у 24 человек (34,3 %).

Лазерная ФДТ полости матки осуществлялась в первую фазу менструального цикла. Технология операции предусматривает предварительную локальную фотосенсибилизацию эндометрия за 60–90 минут до основного этапа терапии. В качестве фотосенсибилизатора применяли раствор радахлорина.

Основной этап ФДТ – облучение стенок полости матки – осуществляли с помощью диодного лазера «Латус» (ООО «Аткус», Россия) с длиной волны лазерного излучения 662 нм, что соответствует пику активации фотосенсибилизаторов из класса хлоринов. Лазерное световое воздействие проводили в непрерывном бесконтактном режиме до получения плотности световой энергии на облучаемых поверхностях в диапазоне 30–40 Дж/см².

Результаты. У больных с хроническим эндометритом эффективность ФДТ оценивали на основании данных гистологического исследования эндометрия, полученного пайпель-аспирацией, у 55 пациенток – после окончания лечения в следующем менструальном цикле, а также по конечному результату – наступлению беременности.

Анализ полученных данных показал, что ФДТ ХЭ оказалась эффективной в 64 слу-

чаях (91,4 %), причем у 30 пациенток в контрольном анализе ХЭ не выявлено, а в 19 – установлено уменьшение степени активности ХЭ. В 4 случаях изменений не выявлено (гистологически до и после лечения – минимальный неактивный хронический эндометрит), в 2 случаях – ухудшение (1 – обострение ХЭ и 1 – изменение степени активности с минимальной до умеренной).

Общая частота наступления беременности в ближайшие 6 месяцев после лечения составила 47 % (33 случая), из них 26 закончились благополучным родоразрешением. После первого переноса эмбрионов при ЭКО наступили 9 беременностей, 5 – после первой попытки искусственной инсеминации и 5 – после второй, 3 пациентки забеременели самостоятельно без применения ВРТ в первом же менструальном цикле после окончания лечения, еще в 11 случаях – также самостоятельно в течение ближайших 6 месяцев.

Побочные эффекты ($n = 7$) проявились непосредственно после проведения ФДТ в виде слабовыраженного болевого синдрома, который прекращался после однократного обезболивания ненаркотическим анальгетиком. Такого рода эффект расценивался нами как местная ответная реакция.

Выводы:

1. Внутриматочная фотодинамическая терапия больных с хроническим эндометритом зарекомендовала себя как безопасный, высокотехнологичный и достаточно перспективный способ санлирующего и противовоспалительного лечения хронических эндометритов, осложненных бесплодием.

2. Локальное введение бактерицидной дозы фотосенсибилизатора в полость матки лишено системных фототоксических эффектов и достаточно для устранения агентов, поддерживающих хроническое воспаление в слизистой оболочке матки.

3. В случаях бесплодия, обусловленного хроническим эндометритом, внутриматочная ФДТ больных целесообразна на завершающем этапе подготовки женщин к ВРТ.

Профилактика тромбоэмболических осложнений в послеродовом периоде при наследственных тромбофилиях

**Е. В. Быстрова, А. А. Степанова,
А. Н. Дробинская, Н. М. Пасман,
А. В. Шаклеин, С. М. Кустов**

Физиологическая беременность сопровождается гиперкоагуляцией, наиболее выраженной в III триместре. Возникающие гестационные осложнения, экстрагенитальная патология могут приводить к нарушениям в кровотоке (венозный тромбоз), сосудистой стенке (гипотония, повреждение эндотелия) и факторов свертывания, таких как повышенные уровни фактора VII, VIII, X, Виллебранда, и пониженные уровни активности естественных антикоагулянтов (протеин С и протеин S).

Кроме того, естественная гиперкоагуляция может сочетаться с наследственными или приобретенными дефектами в антикоагулянтной системе – тромбофилиями. Из наследственных дефектов, связанных с тромбозом, наибольшей тромбогенной активностью обладают мутации C1691A в гене фактора V, мутации G20210A в гене протромбина, мутации C677T и мутации A1298C в гене MTHFR, а также врожденные и приобретенные дефицит антитромбина III, протеина С и S.

Легочная эмболия остается основной причиной материнской смертности в странах Западной Европы, тромбоэмболические осложнения при беременности являются важной причиной материнской заболеваемости. Результаты многоцентровых когортных исследований показали, что частота тромбоэмболических осложнений (ТЭО) колеблется от 0,6 до 1,3 случаев на 1 000 родов. Хотя эта цифра достаточно низка, она представляет собой десятикратное увеличение риска развития ТЭО по сравнению с небеременными сопоставимого возраста. Мета-анализ показывает, что две трети тромбозов глубоких вен нижних конечностей происходят на дородовом этапе, причем риск его развития одинаков во время всех триместров беременности. Однако тромбоэмболия легочной артерии в 43–60 % случаев наблюдается в течение 4–6 недель после родов.

Риск повышенного тромбообразования после родоразрешения является общепринятым и составляет 6 недель.

В систематическом обзоре 9 исследований, которые оценивали риск развития ТЭО у беременных женщин с наследственной тромбофилией, показано, что у всех женщин

с наследственными тромбофилиями, за исключением гомозиготной мутации MTHFR (MTHFR C677T), выявляется статистически значимое увеличение риска ТЭО. При гомозиготной мутации фактора V Лейдена риск развития ТЭО варьируется от 9 % до 16 %, в то время как при сочетании гетерозиготной мутации фактора V Лейдена и протромбина G20210A составляет около 4 % случаев.

Значим риск развития венозной тромбоэмболии при наследственных тромбофилиях.

Распространенность тромбофилий, при которых риск развития ТЭО повышен, является чрезвычайно низкой, поэтому при их диагностировании следует тщательно подбирать терапию низкомолекулярными гепаринами (НМГ).

Разработаны рекомендации по профилактике тромбоэмболических осложнений на основе семейного анамнеза и персональных обследований. Согласно этим рекомендациям, женщины с АФС во время данной или предыдущей беременности должны получать профилактическую дозу НМГ в сочетании с низкими дозами аспирина. При гомозиготных мутациях в генах Фактор V Лейдена или протромбина 20210 и у имеющихотягощенный семейный анамнез проводится до- и послеродовая терапия лечебными дозами НМГ или варфарина, при отсутствии семейного анамнеза осуществляется профилактика только в течение 6 недель после родов профилактическими дозами НМГ. Женщинам с другими мутациями генов гемостаза необходимо проходить тщательный мониторинг, по результатам которого определяется необходимость профилактики тромбоэмболических осложнений.

В РФ имеются клинические протоколы (2014), по которым акушеры-гинекологи определяют необходимость и срок проведения профилактики тромбоэмболических осложнений низкомолекулярными гепаринами в послеродовом периоде. В некоторых случаях родильницам, которые не входят в группу риска развития ТЭО, назначение низкомолекулярных гепаринов не проводится.

В настоящем исследовании мы изучили, в каких случаях рекомендуется проведение профилактики ТЭО до 6 недель в послеродовом периоде при наследственных тромбофилиях и у пациенток, у которых диагностика тромбофилии не проводилась.

Цель исследования. Усовершенствовать тактику ведения родильниц с генетическими и приобретенными гематогенными

тромбофилиями с целью снижения тромбоэмболических осложнений в послеродовом периоде.

Материалы и методы. Обследовано 100 женщин в возрасте от 18 до 42 лет. Методы исследования плазменно-коагуляционного звена гемостаза включали следующие тесты: исследования уровня D-димера и РФМК.

При обследовании беременные были разделены на группы: основная группа – 50 родильниц с диагностированными наследственными тромбофилиями; контрольная группа – 50 родильниц, у которых обследование на наследственные тромбофилии во время беременности не проводилось. Критерием исключения из этой группы послужил отягощенный семейный тромбогенный анамнез и пациентки, которые во время беременности получали терапию НМГ по поводу гематогенной тромбофилии.

Критерием исключением из обеих групп явилось наличие многоплодной беременности в данное время.

Результаты. В основной группе первобеременные, первородящие составили 36 % ($n = 18$), повторобеременные, первородящие 34 % ($n = 17$), повторобеременные, повторнородящие 30 % ($n = 15$). Беременность в естественном цикле наступила у 76 % родильниц ($n = 38$), индуцированная в программе ВРТ – у 24 %, из них у 16 % методом ВРТ было ЭКО и ИКСИ, у 8 % – ИИСМ.

Родильницы основной группы родоразрешены через естественные родовые пути в 52 % случаев ($n = 26$), при этом в двух случаях проводилось ручное обследование стенок полости матки по поводу дефекта последа, в одном случае применена система родовспоможения Kiwi по поводу слабости потуг. Кесарево сечение выполнено в 48 % случаев ($n = 24$), плановые операции выполнены в 67 % случаев ($n = 16$), экстренные – в 33 % случаев ($n = 8$). Основными показаниями для выполнения операции кесарева сечения явились отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (бесплодие, беременность, индуцированная в программе ВРТ), наличие неполноценных рубцов на матке после операции кесарева сечения и консервативной миомэктомии, признаки внутриутробной гипоксии, по данным КТГ, первичная слабость родовой деятельности, неподдающаяся медикаментозной коррекции, клинически узкий таз II степени несоответствия по Колгановой, дисфункция лон-

ного сочленения и наличие тяжелой декомпенсированной соматической патологии (сахарный диабет 1 типа). Стоит отметить, что в основной группе ни одна беременная не родоразрешена по поводу прогрессирования симптомов тяжелой преэклампсии, что может косвенно указывать на то, что наличие мутации в системе генов гемостаза заставляет врачей женских консультации более внимательно обследовать и контролировать пациенток. Преждевременные роды произошли в 3 случаях (6 %).

Мультигенные наследственные тромбофилии в основной группе составили ровно 50 %. По частоте встречаемости полиморфизмов на 1-м месте отмечены мутации генов фолатного цикла, выявленные у 28 % лиц ($n = 14$), гомо- и гетерозиготные мутации в гене PAII – в 28 % ($n = 14$), значительно реже диагностировались мутации в гене фибриногена – 6 % ($n = 3$), в гене протромбина – 8 % ($n = 4$), фактора V Лейдена – 4 % ($n = 2$). Во время беременности терапию НМГ получали лишь 36 % ($n = 18$), три из них в лечебной дозировке в непрерывном режиме. У одной из этих пациенток выявлено привычное невынашивание беременности в анамнезе и гетерозиготная мутация в генах MTHFR и MTRR, у двух других – гомозиготные мутации в генах протромбина и PAII.

Семейный тромбогенный анамнез отягощен у 10 % родильниц ($n = 10$). Хотя факт отягощенного тромбогенного анамнеза установлен при постановке на учет в женскую консультацию, расширенного обследования на гемостаз, назначения НМГ во время беременности у этих пациенток не проводилось.

Кровопотеря в родах составила 310 ± 150 мл. Ранних и поздних гипотонических кровотечений в послеродовом периоде не отмечалось.

Наиболее частыми осложнениями гинекологического анамнеза во всех группах пациенток были медицинские аборт, инфекции, передающиеся половым путем, эндцервикоз, воспалительные заболевания матки и придатков.

В контрольной группе первобеременные, первородящие составили 36 % ($n = 18$), повторобеременные, первородящие – 14 % ($n = 7$), повторобеременные, повторнородящие – 50 % ($n = 25$). Беременность в естественном цикле наступила в 98 % случаев ($n = 49$). Беременность, индуцированная в программе ВРТ, в 2 % (ЭКО и ИКСИ), что

свидетельствует о том, что у пациенток, которые участвуют в программах ВРТ, чаще всего проводят полный комплекс обследования, в том числе на мутации генов гемостаза.

Через естественные родовые пути в контрольной группе родоразрешены 60 % ($n = 30$) родильниц, в одном случае выполнено ручное обследование стенок полости матки по поводу полного плотного прикрепления плаценты. Операция кесарева сечения произведена в 40 % случаев ($n = 20$), плановые и экстренные операции выполнены в одинаковом процентном соотношении. Показаниями для оперативного родоразрешения в большинстве случаев явилось наличие декомпенсированной соматической патологии, такой как cancer colli uteri, ангиома височной доли головного мозга, черепно-мозговая травма в анамнезе, миастения, эпилепсия, сахарный диабет. Прооперированы по поводу прогрессирования симптомов тяжелой преэклампсии три пациентки. Так же показаниями для оперативного родоразрешения явились наличие неполноценных рубцов на матке после операции кесарева сечения, и прогрессирование симптомов внутриутробной гипоксии у плода.

Преждевременные роды произошли в 2 % случаев.

Кровопотеря в родах составила 254 ± 129 мл. При сравнении двух групп отличия в кровопотере статистически незначимы ($p > 0,05$).

При сравнении гемостазиограммы определены следующие показатели.

В основной группе:

Показатель	До родоразрешения	После родоразрешения	p
D-димер, мг/дл	2,19 $\pm 0,13$	3,98 $\pm 0,24$	$< 0,05$
РФМК, мг/100 мл	12,32 $\pm 1,48$	14,68 $\pm 1,62$	$> 0,05$

В контрольной группе:

Показатель	До родоразрешения	После родоразрешения	p
D-димер, мг/дл	0,98 $\pm 0,14$	1,67 $\pm 0,23$	$< 0,05$
РФМК, мг/100 мл	6,44 $\pm 1,32$	8,67 $\pm 1,48$	$> 0,05$

Данные показатели свидетельствуют в пользу того, что после родоразрешения в обеих группах пациенток отмечена тромбоцитопения. Показатели D-димера могут служить отправной точкой для решения вопроса о назначении и длительности курса НМГ в послеродовом периоде, что в нашем исследовании и проводилось. В основной группе самые высокие показатели уровня D-димера выявлены у родильниц, у которых диагностированы гомозиготные мутации в генах протромбина, фактора V Лейдена или при сочетании гетерозиготных мутаций этих генов с мутациями в других генах гемостаза, и у родильниц, у которых отмечались случаи тромбозомболических осложнений у ближайших родственников. При сравнении групп до родоразрешения уровень D-димера в основной группе превышал 55,25 % по сравнению с контрольной ($p < 0,05$), после родоразрешения стал превышать 58,04 % ($p < 0,05$). Уровень РФМК также был выше в контрольной группе на 47,72 % и 40,94 % соответственно. В обеих группах родильниц при повышении уровня D-димера выше 2,0 мг/дл, ввиду высокого риска развития ТЭО, была назначена терапия НМГ в профилактической дозе на срок 6 недель послеродового периода.

Заключение. Риск развития тромбозомболических осложнений в послеродовом периоде повышается у абсолютно всех родильниц, несмотря на срок и метод родоразрешения. Критерием для назначения курса НМГ в послеродовом периоде является наличие семейного тромбозомбогенного анамнеза, мутации генов гемостаза (гомозиготные мутация в генах протромбина, фактора V Лейден или при сочетании гетерозиготных мутаций этих генов с мутациями других генов гемостаза) и при реологическом проявлении тромбоцитопенией. Исследование уровня D-димера является золотым стандартом определения риска развития ТЭО и может быть использовано как диагностический критерий назначения НМГ.

Органосохраняющая тактика при миоме матки

Л. Х. Бугабаева, Н. М. Пасман,
С. М. Кустов

Новосибирский государственный
университет, Новосибирск, Россия
ООО «Клиника профессора Пасман»,
Новосибирск, Россия

Миома матки – доброкачественная опухоль, состоящая из мышечной и соединительной ткани. Относится к широко распространенным заболеваниям и занимает одно из ведущих мест среди патологии репродуктивной системы. Миома диагностируется у 20–40 % женщин репродуктивного возраста. У женщин моложе 20–30 лет миома встречается в 0,9–1,5 % случаев [5; 6].

Миома матки обнаружена у 70 % женщин после гистерэктомии, среди которых множественные миомы присутствуют более чем в 80 % случаев. Миомы являются наиболее распространенными среди женщин негроидной расы и реже встречаются у женщин азиатской расы. Ряд авторов определяет следующую распространенность: 18 % – у афроамериканских женщин, 8 % – у белых женщин, 10 % – у латиноамериканских женщин и 13 % – в группе «другие», состоящей в основном из азиатских женщин [8; 9].

Несмотря на результаты многочисленных исследований, до сих пор не существует общепризнанного единого мнения о патогенезе миомы матки [5; 10].

Причины возникновения миомы матки до сих пор являются предметом дискуссий. По мнению многих авторов, они имеют многофакторную природу, в основе которой лежит суммарный эффект генных и средовых факторов [5].

Существует две теории происхождения клеток-предшественниц миомы матки: первая подразумевает возникновение дефекта клетки во время онтогенетического развития матки, то есть закладку зачатков миоматозных узлов еще на этапе эмбриогенеза, вторая предполагает возможность повреждения клетки в зрелой матке.

В морфогенезе миомы матки выделяют три стадии:

1. Образование активной зоны роста (зачатка) в миометрии обычно вблизи микрососудов. Такие зоны характеризуются высоким уровнем обмена и сосудисто-тканевой проницаемостью.

2. Рост опухоли без признаков дифференцировки.

3. Рост опухоли с дифференцировкой и созревaniem [1].

Основная роль в возникновении и развитии миомы принадлежит синергическому влиянию на миометрий эстрогенов, факторов роста, цитокинов, иммунореактивного инсулина. Это биологически активные со-

единения, которые за счет аутокринно-паракринного влияния изменяют пролиферативную активность гладкомышечных клеток.

Установлено, что прогрессированию миомы матки способствует выработка разных факторов роста: EGF – эпидермального фактора роста, 3-PDGFs – 3-тромбоцитарного растворимого фактора роста, IGF – инсулиноподобного фактора роста, FGF – фактора роста фибробластов и др. Через эффекты ростовых факторов, оказывающих локальное действие и обеспечивающих межклеточные взаимодействия, происходит гормональная стимуляция роста миоматозных узлов [1; 7; 11].

Лечение больных миомой матки в репродуктивном возрасте должно начинаться как можно раньше, сразу после постановки диагноза. Пассивное наблюдение за больными (3–5 лет и более) приводит к прогрессированию заболевания: росту миоматозных узлов, усугублению патологических маточных кровотечений, формированию хронической железодефицитной анемии, гиперпластических процессов эндометрия, системных нарушений в организме [3].

Консервативная терапия больных миомой матки имеет большое практическое значение, так как является органосохраняющей. Она предусматривает воздействие на различные звенья патогенеза миомы матки с целью торможения роста и усиления процессов атрофии в узлах миомы, а также уменьшения тяжести клинических симптомов. В результате консервативного лечения у многих больных наблюдаются стабилизация и уменьшение размеров миоматозных узлов, менструальной кровопотери и болевого синдрома [4].

Из опубликованных результатов рандомизированных клинических исследований известно, что лекарственными средствами, эффективно влияющими на размеры миоматозных узлов, являются агонисты рилизинг-гормонов гонадотропинов, антигестагены и внутриматочная система, содержащая левоноргестрел [4]. Необходимо учитывать, что существует ряд противопоказаний к применению гормональных средств: индивидуальная непереносимость, аллергические реакции, тромбозмболии, тромбозфлебиты в анамнезе, варикозное расширение вен, гипертония, операции по поводу злокачественных опухолей любой локализации в анамнезе [2].

Цель исследования. Оценить эффективность органосохраняющей тактики (консервативных и оперативных методов) лечения при миоме матки.

Материалы и методы. Проанализированы истории болезни и осмотрены 42 пациентки с миомой матки. Все пациентки прошли консервативное или оперативное лечение в медицинском центре «Клиника профессора Пасман» с 2011 по 2016 годы. Женщины отобраны методом случайной последовательной выборки. Возраст пациенток составил от 26 до 57 лет, в среднем – $42,2 \pm 8,1$, средний срок начала менархе – $13,8 \pm 0,7$ лет.

В план обследования входило изучение анамнеза, клинической картины заболевания, гинекологическое и лабораторное исследование, УЗИ органов малого таза в динамике лечения, гормональное исследование (ФСГ, ЛГ, пролактин, ТТГ, св. Т4, АТ к ТПО, тестостерон, ДЭАС).

В ходе исследования женщины разделены на три группы в зависимости от проводимой терапии (консервативное лечение, консервативное лечение с оперативным вмешательством, оперативное лечение без предшествующей консервативной терапии или при ее низкой эффективности).

В I группу включено 16 пациенток в возрасте от 32 до 57 лет, средний возраст $45,9 \pm 8,4$ лет, которым проведено консервативное лечение агонистами ГнРГ (бусерелин-депо, диферелин 3,75 люкрин-депо), с последующим введением левоноргестрел-рилизинг системы (ЛРС) – Мирена 6 пациенткам.

Во II группу включено 14 пациенток в возрасте от 26 до 52 лет, средний возраст – $42,7 \pm 1,0$ лет, у которых на фоне консервативной терапии отмечен рост миоматозных узлов, в связи с чем им произведена гистероскопия, ЛДВ и консервативная миомэктомия лапароскопическим доступом. Левоноргестрел-рилизинг система (ЛРС) – Мирена в течение 3–6 месяцев после операции установлена 4 пациенткам.

В III группу включено 12 пациенток в возрасте от 36 до 56 лет, средний возраст составил $44,2 \pm 8,8$ лет, которым проведено сразу оперативное лечение. Показаниями к оперативному вмешательству явились множественные миомы, быстрорастущие узлы, большие размеры миоматозных узлов. Левоноргестрел-рилизинг система (ЛРС) – Мирена установлена через 3–6 месяцев после операции 5 пациенткам.

Лечение, которое проведено пациенткам всех групп:

1. Антибактериальная терапия проводилась всем пациенткам с учетом результата бактериологического посева и мазков на заболевания, передающиеся половым путем.

2. Иммуномодуляторы для коррекции иммунологического статуса при сопутствующем хроническом эндометрите.

Реабилитационные мероприятия: КВЧ и гирудотерапия проводилась во всех случаях.

Для коррекции нарушения гемостаза 14 (33,3 %) женщинам I, II и III групп назначали антикоагулянты прямого действия – НМГ (эноксапарин натрия, надропарин кальция).

Гистероскопия, лечебно-диагностическое выскабливание произведено 32 (76 %) пациенткам I, II и III групп.

При клинически не проявляющих себя миомах матки или миомах малых размеров в сочетании с гиперплазией эндометрия или эндометриозом матки при диаметре узла 15–20 мм у 15 пациенток I, II и III групп (36,3 %) применяли рилизинг-систему «Мирена».

Гормонотерапия гестагенами (диеногест по 2 мг ежедневно 2 месяца, монофазные гестаген-эстрогенные препараты, содержащие диеногест).

Статистическая обработка материала проводилась с использованием базового пакета программ Microsoft Excel с расчетом средней арифметической и стандартной ошибки ($M \pm \sigma$). Статистическая значимость отличий оценивалась по критерию Манна – Уитни.

Объем узлов и достоверность отличия объемов в группах рассчитывались по данным УЗИ, расчет p -значения произведен с помощью онлайн-калькулятора: <http://ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>. Отличия между сравниваемыми величинами признавались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Знали о существовании у них миомы матки в течение 5–7 лет 18 женщин (41 %), 3 женщины (14 %) – в течение 8–10 лет и 2 (9 %) женщины – более 10 лет. Быстрый рост узлов установлен у 3 (14 %) обследуемых, симптомное течение миом наблюдалось у 86,1 % ($n = 19$) пациенток.

С 2005 по 2010 годы в анамнезе произведена консервативная миомэктомия у 12 (54,5 %) женщин, из которых одна (4,5 %) – с резекцией верхней доли правого легкого по поводу туберкулеза, одна (4,5 %) – с аднексэктомией справа.

Клинико-анамнестическая характеристика обследованных женщин представлена в табл. 1. Возраст пациенток составил от 26 до 57 лет (средний возраст – $42,2 \pm 8,1$ лет) срок начала менархе – $13,8 \pm 0,7$ лет. Основная часть пациенток, 72,2 % ($n = 16$), имела в анамнезе беременность и

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика
обследованных пациенток ($n = 22$)

Показатель	Кол-во пациенток	
	абс.	%
Средний возраст выявления миомы матки, лет	42,2 ± 8,1	
Возраст менархе, лет	13,8 ± 0,7	
Беременность	19	86,3
Роды	16	72,7
Аборты	6	27,2
2 аборта и более	8	36,3
Самопроизвольный выкидыш	4	18,1
Внематочная беременность	1	4,5
Бесплодие	3	13,6

Таблица 2. Локализация миоматозных узлов у обследованных пациенток ($n = 22$)

Локализация миоматозных узлов	Кол-во пациенток	
	абс.	%
Смешанная	12	54,5
Интерстициальная	5	22,7
Субсерозная	5	22,7
Субмукозная	3	13,6
Перешеечная	2	9,0

Таблица 3. Частота гинекологических заболеваний
у обследованных пациенток ($n = 22$)

Показатель	Кол-во пациенток	
	абс.	%
Хронические воспалительные заболевания	11	50,0
Фибромиома тела матки	10	45,5
Эрозия шейки матки	9	40,9
Внутренний эндометриоз 1–2 степени	7	31,8
Полип цервикального канала	2	9,0

роды, медицинские аборты – 63,6 % ($n = 14$). Самопроизвольный выкидыш, внематочную беременность и бесплодие имело 36,3 % ($n = 8$) из числа всех обследованных женщин.

Локализация миоматозных узлов в 54,9 % случаев оказалась смешанной, интерстициальная и субсерозная диагностирована у 22,7 %, на другие варианты локализации приходилось около 22,6 % наблюдений (табл. 2).

Проведенное нами исследование также показало, что помимо наличия миомы матки

обследованные пациентки имели высокую гинекологическую заболеваемость (табл. 3).

Каждая пациентка с миомой имела в среднем два сопутствующих гинекологических заболевания. Наиболее частыми в анамнезе обследованных пациенток были: эрозия шейки матки у 40,1 % ($n = 9$), фибромиома тела матки у 45,5 % ($n = 10$), хронические воспалительные заболевания у 50 % ($n = 11$), полип цервикального канала в 9,0 % ($n = 2$), внутренний эндометриоз 1–2 степени в 31,8 % ($n = 7$).

У обследованных пациенток с миомой матки зафиксирована относительно большая частота соматических заболеваний. Основной процент сопутствующих соматических заболеваний приходился на заболевания желудочно-кишечного тракта – 36,3 % ($n = 8$), гипертоническая болезнь – 27,2 % ($n = 6$), печени и почки – 18,1 % ($n = 4$), эндокринные заболевания – 13,6 % ($n = 3$), сердечно-сосудистой системы – 9,0 % и заболевания опорно-двигательной системы – по 9,0 % ($n = 2$). У 68,2 % ($n = 15$) из всех обследованных пациенток в анамнезе присутствовала анемия различной степени тяжести.

Нарушения в системе гемостаза выявлены у 54,5 % женщин ($n = 12$), из них наследственная тромбофилия – у 22,7 % ($n = 5$), полиморфизм генов гемостаза – у 13,6 % ($n = 3$), сочетанная тромбофилия – у 13,6 % ($n = 3$), мутации Лейдена – у 4,5 % ($n = 1$).

В итоге у пациенток I группы, по данным УЗИ, во время лечения (через 1–2 месяца и 7 месяцев после начала лечения) наблюдается стойкая тенденция к уменьшению узлов, к 3 году после начала консервативной терапии объем узлов достоверно уменьшился в 2,4 раза ($p < 0,05$).

У II группы пациенток на фоне начала назначенной консервативной терапии через 2–7 месяцев отмечен рост миоматозных узлов, произведено оперативное вмешательство, консервативная терапия продолжалась. Через 3 года рост малых узлов и возникновение новых узлов не отмечены. Достоверно уменьшение объема миоматозных узлов в динамике в 2,1 раза ($p < 0,01$).

У пациенток III группы на этапе первичного осмотра выявлены множественные быстрорастущие узлы, что являлось показанием к плановому оперативному лечению. После органосохраняющей операции остались малые узлы, дальнейшее лечение проводилось консервативно. Через 6 месяцев после оперативного лечения на фоне консервативной терапии отмечено уменьшение объема оставшихся узлов в 1,3 раза ($p < 0,05\%$), далее в динамике рост узлов не отмечается.

Заключение. В случае существования у пациенток множественных узлов небольших размеров показывает свою эффективность консервативная терапия. К 3 году после начала консервативной терапии объем узлов достоверно уменьшается в 2,4 раза

($p < 0,05$). При наличии узлов больших размеров с тенденцией к их быстрому росту на фоне проводимого лечения эффективным методом является консервативная миомэктомия (лапароскопическим доступом), с дальнейшим продолжением консервативной терапии. На фоне проводимого лечения у данных групп пациенток достоверно уменьшение объема оставшихся после оперативного лечения малых узлов и отсутствует рост новых узлов.

Список литературы:

1. Гриценко Я. В., Константинова О. Д., Черкасов С. В. Миома матки в современном мире. Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения // Бюл. Оренбургского научного центра УрО РАН. 2012. № 3. С. 2–3.
2. Кондратович Л. М. Современный взгляд на этиологию, патогенез и способы лечения миомы матки // Рос. мед. журн. 2014. Т. 5. С. 38–39.
3. Сидорова И. С., Унанян А. Л., Агеев М. Б. и др. Современное состояние вопроса о патогенезе, клинике, диагностике и лечении миомы матки у женщин репродуктивного возраста // Акушерство, гинекология и репродукция. 2012. № 4. С. 25–26.
4. Тихомиров А. Л., Олейник Ч. Г. Миома матки и гормональная контрацепция. М., 2016.
5. Штох Е. А., Цхай В. Б. Миома матки. Современные представления о патогенезе и факторах риска // Сибирское медицинское обозрение. 2015. № 1 (91). С. 22–27.
6. Olejek A., Olszak-Wąsik K., Czerwinska-Bednarska A. Long-term intermittent pharmacological therapy of uterine fibroids – a possibility to avoid hysterectomy and its negative consequences. 2016; 15(1): 48–51.
7. Sato K., Yuasa N., Fujita M., Fukushima Y. Clinical application of diffusion-weighted imaging for preoperative differentiation between uterine leiomyoma and leiomyosarcoma // Am. J. Obstet. Gynecol. 2014; 210(4): 368.e1–8.
8. Sparic R., Mirkovic L., Malvasi A., Tinelli A. Epidemiology of Uterine Myomas: A Review. 2016; 9(4): 424–435.
9. Zhang Y., Hua K.Q. Patients' age, myoma size, myoma location, and interval between myomectomy and pregnancy may influence the pregnancy rate and live birth rate after myomectomy // J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A. 2014; 24(2): 95.

10. Török P., Póka R. Orv Hetil. Diagnosis and treatment of fibroids. 2016; 157(21): 813–819.

11. Kim J. J., Kurita T., Bulun S. E. Progesterone Action in Endometrial Cancer, Endometriosis, Uterine Fibroids, and Breast Cancer // Endocr Rev. 2013; 34(1): 130–162.

Клинические аспекты формирования синдрома задержки развития плода

Н. Г. Бухтуева, Н. М. Пасман

*Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия
Городская клиническая больница № 1, Новосибирск, Россия*

Под термином «синдром задержки внутриутробного развития плода» (СЗРП) понимают патологию плода, проявляющуюся рождением новорожденного с малой массой тела по отношению к их сроку гестации, т. е. ниже 10 перцентиля при конкретном сроке беременности, и/или отставание морфологического индекса зрелости на две и более недель от данного гестационного возраста [1]. Синдром является результатом субкомпенсированного состояния плацентарного комплекса, на которое оказывают влияние материнские, плодовые факторы, а также баланс проангиогенных и антиангиогенных факторов роста и их рецепторов, уровень экспрессии микроРНК, регулирующих процессы ангиогенеза, миграции и дифференцировки трофобласта [2–4].

Цель исследования. Изучить основные предрасполагающие факторы формирования синдрома задержки развития плода.

Материалы и методы. Проведен проспективный анализ течения беременности, родов и постнатальных исходов у 150 женщин, поступивших на родоразрешение в родильный дом, и их новорожденных детей в период 2015–2016 гг. Все лица разделены на две группы: в основную группу ($n = 100$) включены женщины, беременность которых осложнилась формированием СЗРП; группу сравнения ($n = 50$) составили женщины с физиологическим неосложненным течением процесса. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Statistica 10.0. Минимальную вероятность справедливости нулевой гипотезы принимали при $p < 0,05$.

Результаты. Установлено, что значимую роль для формирования синдрома задержки развития плода у беременной играют тромбофилии, ожирение, хронические вирусные инфекции и резус-отрицательный тип крови. У женщин, беременность которых осложнилась незрелостью плода, чаще диагностировалось низкое расположение хориона и маловодие. Следует отметить, что рутинное ультразвуковое исследование, проведенное на 28–34 неделе гестации, позволило диагностировать СЗРП только в 28 % случаев, что неминуемо приводит к неэффективной профилактике этого осложнения. Выявлена обратная корреляционная связь между возрастом женщины и массой тела новорожденного, подтверждая, что основным фактором риска рождения маловесного ребенка является поздняя реализация репродуктивной функции.

Список литературы:

1. Казанцева Е. В., Долгушина Н. В. Современные аспекты патогенеза, диагностики и тактики ведения беременных с синдромом задержки роста плода // Забайкальский мед. вестн. 2012. № 2. С. 170–177.

2. Макаров О. В., Волкова Е. В., Лысюк Е. Ю., Копылова Ю. В. Фетоплацентарный ангиогенез у беременных с плацентарной недостаточностью // Акушерство, гинекология и репродукция. 2013. № 3. С. 13–19.

3. Laura M. R. S., Laura Y. G. T., Jose V. F. F., Andres O. C. G. Angiomirs: Potential Biomarkers of Pregnancy's Vascular Pathologies // J. Pregnancy. 2015; (2015): 1–10.

4. Ludvine D., Dorothée H., Harald G. et al. MiR-34a expression, epigenetic regulation, and function in human placental diseases // Prenatal Diagnosis. 2014; (9): 142–151.

Сочетание нарушений в системе протеина С с высокой активностью фактора Виллебранда при беременности

Ю. Н. Вагнер, Л. А. Скворцова

ООО «Клиника профессора Пасман», Новосибирск, Россия

Нарушения показателей гемостаза регистрируются со второго месяца беременности. Описано повышение концентрации фибриногена, активности восьмого и седьмого факторов. При патологическом течении беременности характерно непропорциональ-

ное повышение фактора VIII (ФVIII) по отношению к комплексу ФVIII: фактор Виллебранда (ФВ). При наличии дефекта в системе протеина С, выполняющей функцию протеолитической деградации восьмого фактора, указанное нарушение усугубляется.

Во втором и третьем триместре приобретает значимость угнетение фибринолиза. При патологии беременности повышение концентрации плазминогена, эндогенных и экзогенных активаторов фибринолиза непропорционально увеличению ингибиторов (ингибитор активатора плазминогена первого типа освобождается из эндотелиальных клеток, второго типа – нарабатывается плацентой).

При патологии беременности происходит постоянное «раздражение» эндотелия, о чем свидетельствует чрезмерная ристоцетин-индуцированная агрегация, развивается сенсбилизация тромбоцитов (гиперагрегация тромбоцитов на мембранные индукторы), повышается синтез тромбосана А₂ (чрезмерная тромбин-индуцированная агрегация тромбоцитов). Логично предположить вклад этого процесса в развитие претромботического состояния. Тромбогенный потенциал ФВ, находящегося в пулах хранения эндотелиоцитов и тромбоцитов выше плазменного. Высокомолекулярный ФВ из альфа-гранул тромбоцитов обнаруживается в плазме после сильной стимуляции тромбоцитов и эндотелиоцитов. При большом протяжении поврежденного эндотелия ситуация создания тромбогенного потенциала может превратиться из местной в системную.

Помимо опосредования адгезии тромбоцитов к субэндотелиальным структурам с последующей их агрегацией, функцией ФВ является связывание фактора VIII и защита его молекулы от преждевременной инактивации. Первая функция максимально реализуется при формировании тромба в мелких артериях, артериолах и артериальных капиллярах (через активацию пристеночного свертывания, где сила потока крови мешает формированию гемостатической пробки), второй механизм приводит к защите фактора VIII от протеолитической деградации системой протеина. При наличии любого дефекта в этой системе взаимоотношений завязывается порочный круг.

Избыток активного восьмого фактора, освобождающегося из комплекса ФVIII : ФВ после контакта с тромбином при поврежде-

нии сосуда, не подвергается протеолитической деградации ущербной системой протеина С и вносит свой вклад в тромбогенный потенциал плазмы. Аналогичная картина развивается при чрезмерном потреблении физиологических антикоагулянтов, в том числе протеина С. Активность ФВ во время беременности зависит от функциональной активности металлопротеиназы ADAMTS-13, выделяемой эндотелием.

Комплекс описанных нарушений побуждает включить в перечень рутинных методик оценки состояния системы гемостаза при беременности определение активности ФВ, ФVIII и протеина С.

Особенности ВРТ у пациенток с низким овариальным резервом

Н. В. Воронова, Н. В. Лученкова, Е. А. Андреева, С. В. Проничева, Н. М. Пасман

*ООО «Клиника профессора Пасман»,
Новосибирск, Россия
Новосибирский государственный
университет, Новосибирск, Россия*

Актуальность изучения особенностей стимуляции пациенток с низким овариальным резервом обусловлена увеличением доли женщин старшего репродуктивного возраста и женщин со сниженным овариальным резервом. В течение многих лет в стандартных длинных протоколах ЭКО с успехом применялись агонисты ГнРГ с последующим введением гонадотропинов. Однако для пациенток с бедным ответом сложилась практика применения протоколов с антагонистами ГнРГ, что обуславливается предпочтительно менее глубокой десенситизацией гипофиза и, соответственно, меньшим подавлением яичников. Ожидается, что в протоколах с антагонистами должен наблюдаться лучший выход ооцитов при стимуляции, но в протоколах с антагонистами часто отмечается асинхронный рост фолликулов. Для предотвращения этого эффекта мы используем прайминг с контрацептивами, эстрогенами или андрогенами.

Цель исследования. Оценить эффективность разных протоколов стимуляции у пациенток с низким овариальным резервом.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ течения и исходов ЭКО с 2015 по 2016 гг. Проанализированы резуль-

таты стимуляции овуляции яичников у пациенток с низким овариальным резервом на стимуляцию в возрасте от 36 до 43 лет. Критерии включения: наличие в анамнезе бедного ответа на стимуляцию и АМГ < 1,0 нг/мл. Стимуляция овуляции проводилась с использованием длинного протокола (агонисты ГнРГ с 21 дня МЦ, гонадотропины в дозе 225–300 МЕ со 2–3 дня МЦ, содержащие ФСГ и ЛГ(1-я группа, n=21). Группу сравнения (2-я группа, n=23) составили пациентки с низким овариальным резервом, проходившие стимуляцию овуляции в протоколе с антагонистами (со 2-го дня МЦ, гонадотропины ФСГ и ЛГ в дозе 225–300 МЕ и – с 6-го дня цикла – антагонисты ГнРГ. Дозу гонадотропинов в обеих группах корректировали с 6-го дня стимуляции в зависимости от ответа яичников. В качестве триггера вводили хорионический гонадотропин в дозе 10 000 МЕ при достижении как минимум двух лидирующих фолликулов 17 мм. Эффективность протокола оценивали по следующим параметрам: число фолликулов в день пункции, число полученных ооцитов, количество оплодотворенных ооцитов, индекс оплодотворения, наступление беременности (клиническая и биохимическая).

Результаты. Средний возраст пациенток в группах составил $39,6 \pm 2,3$ лет. Количество фолликулов в первой группе – $4,4 \pm 2,9$, во второй группе – $5,3 \pm 2,3$. Количество полученных ооцитов в первой группе – $4,0 \pm 2,2$, во второй группе – $4,9 \pm 2,1$. Количество оплодотворенных ооцитов в первой группе составило $2,8 \pm 2,16$, во второй – $3,0 \pm 1,0$. Индекс оплодотворения в первой группе – $0,7 \pm 0,28$, во второй группе – $0,68 \pm 0,25$. Наступление беременности (клиническая и биохимическая) в первой группе составило 40, во второй группе – 66 %.

Заключение. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о более высокой эффективности проведения протокола с антагонистами по сравнению с длинным протоколом у женщин с низким овариальным резервом на индукцию суперовуляции в программах ВРТ.

Актуальный аспект в исследовании физиологии и патологии шейки матки

О. В. Галачиев¹, С. В. Мураков¹,
О. В. Поликарпова¹, Д. И. Макеева¹,
Д. А. Отлыга², А. С. Тертычный²

¹ *Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А. И. Евдокимова, Москва, Россия*

² *Первый московский государственный
медицинский университет
им. И. М. Сеченова, Москва, Россия*

Работы, в которых описываются нейроэндокринные клетки (НЭК) шейки матки, представляют крайнюю редкость. Все они описывают НЭК в многослойном плоском эпителии, и для их выявления использован метод серебрения и иммуногистохимические реакции с антителами к хромогранину А и синаптофизину.

Цель исследования. Поиск и выявление нейроэндокринных клеток в слизистой оболочке эндоцервикальной части шейки матки.

Материалы и методы. Мы провели изучение 12 фрагментов ткани шейки матки, покрытых эндоцервикальным эпителием, у женщин в возрасте 27–51 года с отсутствием опухолевых и гиперпластических поражений шейки матки. Иммуногистохимическую реакцию с антителами к хромогранину А и синаптофизину проводили на автостейнере «Бонд» фирмы «Лейка» с обязательным положительным и отрицательным контролем. В случаях, в которых получено позитивное окрашивание, проведено повторное контрольное проведение реакции.

Результаты. В 2 из 12 образцов нами получено позитивное окрашивание клеток слизистой оболочки эндоцервикса в реакции с хромогранинном А. Положительная реакция отмечалась в одиночных железах. Окрашивание носило слабый характер, только в одном случае имела место умеренная интенсивность иммуногистохимической реакции. Результаты положительного окрашивания по своей интенсивности значительно уступали позитивному контролю – результатам окрашивания НЭК в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта. Реакция носила цитоплазматический характер. В цитоплазме клеток эндоцервикального эпителия обнаруживались мелкие гранулы. Железы при изучении их в препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, не имели каких-либо гистологических особенностей. Случаи с позитивным окрашиванием характеризовались очаговой лимфогистиоцитарной инфильтрацией. Однако железы с позитивным окрашиванием цитоплазмы локализовались вне зон с признаками хронического воспаления. Используемый для дополнительного подтверждения нейроэндокринный маркер

синаптофизин во всех исследованных случаях оказался негативным.

В отношении полученного позитивного окрашивания желез эндоцервикса в реакции с хромогрином А наши данные являются первыми в доступной нам литературе. Следует подчеркнуть, что иммуногистохимическая реакция с хромогрином А является 100 % специфичной. Что же касается синаптофизина, то его специфичность заметно уступает хромогрину А и не превышает 75 %.

Заключение. Учитывая широко распространенную концепцию полипотентности стволовых клеток, нельзя исключить, что эти обнаруженные нами изменения показывают возможность приобретения клетками эндоцервикса способности к синтезу нейроэндокринных гранул и появлению у них частичного фенотипа НЭК (гибридные слизисто-нейроэндокринные клетки).

Полученные данные согласуются с результатами клинко-лабораторных исследований слизистой пробки шейки матки, в которой выявлены отдельные гормоны, входящие в состав нейроэндокринных гранул НЭК.

Факторы риска развития первично-множественных злокачественных неоплазий с поражением яичников у женщин Новосибирской области

**А. В. Герасимов¹, А. В. Савкова²,
С. Э. Красильников¹, Л. Ф. Гуляева^{2,3}**

¹ *Новосибирский областной клинический онкологический диспансер, Новосибирск, Россия*

² *Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия*

³ *Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики, Новосибирск, Россия*

В последние годы отмечен рост как абсолютного количества первично-множественных злокачественных новообразований (ПМЗН), так и их доли среди впервые выявленных злокачественных новообразований (ЗН), 6,4 % – в 2014 г. Это связано с улучшением диагностики, применением агрессивных схем лучевой и лекарственной терапии опухолей с иммунодепрессивным и потенциально канцерогенным действием, увеличением продолжительности жизни онкоболь-

ных и общим старением населения. В Новосибирской области (НСО) заболеваемость ПМЗН (34,6 на 100 000) выше, чем в среднем по стране (24,8 на 100 000 населения). Это может быть обусловлено высоким природным радиационным фоном. В развитие ПМЗН вносят вклад герминальные мутации в генах онкосупрессоров. Как правило, при этом пациенты имеют семейный анамнез, отягощенный ЗН. Также велик вклад соматических мутаций, индуцированных неблагоприятными средовыми или внутренними факторами (гормональный фон, анамнез жизни пациента) или агрессивной терапией. Деление ПМЗН на синхронные (период между их обнаружением ≤ 6 месяцев) и метасинхронные (> 6 месяцев) удобно для изучения канцерогенеза при ПМЗН. При синхронных опухолях предполагают, что организм больного подвергся действию единого внешнего или внутреннего фактора риска, и это послужило толчком к развитию сразу нескольких опухолей. Одним из этих факторов является гиперэстрогения, которая характерна для таких частых локализаций ЗН у женщин, как эндометрий, молочная железа, толстая кишка и яичник. Для рака яичника (РЯ) это согласуется с основными факторами риска: раннее менархе и поздняя менопауза, отсутствие/малое количество родов, использование МГТ без прогестеронового компонента, наличие метаболического синдрома (предожирения/ожирения, нарушения метаболизма глюкозы, низкой физической активности). И подтверждается данными ИГХ: клетки РЯ более чем в 60 % случаев имеют рецептор к эстрогену и прогестерону. В целом в структуре ПМЗН до 75 % опухолей гормонозависимы. Таким образом, важно очертить группы риска возникновения ПМЗН среди пациенток, уже имевших ЗН.

Цель исследования. Выявить факторы риска ПМЗН с поражением яичников как с одной из самых проблемных локализаций опухолей.

Материалы и методы. Обследованы 73 пациентки гинекологического отделения с диагнозом ПМЗН с поражением яичников (из них 31 женщина имела первично-множественные синхронные опухоли (группа ПМСО) и 42 имели метасинхронные опухоли (группа ПММО)) и 160 женщин, не имевших ЗН. Все женщины проживали в НСО в течение 10 лет до исследования. Группы сравнивали по данным анамнеза и объективного осмотра. Для количественных признаков,

имеющих нормальное распределение (критерий Шапиро – Уилка), при равенстве дисперсий (тест Левена), проведен дисперсионный анализ и апостериорное сравнение критерием наименьшей значимой разности. При различии дисперсий или несоответствии распределения критериям нормального применяли метод Краскела – Уоллиса и попарное сравнение групп методом Манна – Уитни. Для качественных признаков использовали критерий χ^2 -квадрат для трех групп. Уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты. Не выявлено достоверных отличий между группами по возрасту, возрасту менархе, доле женщин, находящихся в менопаузе, и длительности постменопаузы у этих женщин, количеству беременностей и родов, доле женщин, имевших эрозию шейки матки, хронический аднексит, миому тела матки. Группы также не отличались по доле женщин с предожирением, СД 2 типа и заболеваниями сердечно-сосудистой системы, обусловленными дислипидемией.

Женщины с ПМЗН (как ПМСО, так и ПММО) с поражением яичника чаще занимались умственным трудом ($\chi^2 = 8,029$, $p = 0,012$), имелиотягощенный ЗН семейный анамнез ($\chi^2 = 10,581$, $p = 0,001$), имели более короткий менструальный цикл ($F = 21,082$, $p = 0,00002$) и большее количество хирургических абортс ($H = 11,219$, $p = 0,004$), чем женщины без ЗН. Женщины с ПМСО с чаще страдали ожирением ($\chi^2 = 10,679$, $p = 0,005$), имели более длительное менструальное кровотечение ($F = 3,783$, $p = 0,024$), более позднюю естественную менопаузу ($H = 9,832$, $p = 0,007$), более длительный репродуктивный период ($H = 8,908$, $p = 0,012$), чем женщины с ПММО и женщины без ЗН.

В группе женщин с ПМСО ЗН яичника сочеталось с раком тела матки (РТМ) в 74,2 %; с РМЖ – в 6,5 %; с саркомой матки – в 6,5 %; с колоректальным раком (КРР) – в 6,5 %; с раком почки (РП) – в 3,2 %; с раком желудка (РЖ) – в 3,2 % случаев. В группе женщин с ПММО - с РМЖ в 50,0 %; с РШМ – в 9,5 %; с раком щитовидной железы – в 2,4 %; с РЖ – в 4,8 %; с КРР – в 26,2 %, с РТМ – в 7,2 % случаев. По гистотипу ЗН яичников в группе с ПМСО представлены: серозной карциномой низкой степени злокачественности (СК НСЗ) – 22,6 %; серозной карциномой высокой степени злокачественности (СК ВСЗ) – 74,2 %; светлоклеточной карциномой (СКК) – 3,2 %. В группе с ПММО СК НСЗ – 11,9 %; СК

ВСЗ – 85,7 %, муцинозной карциномой – 2,4 %.

Морфофункциональная незрелость детей, рожденных в результате вспомогательных репродуктивных технологий

**М. Ю. Денисов^{1,2}, Н. М. Пасман^{1,2},
А. З. Карпова¹, А. С. Якушин¹,
О. Н. Морозова²**

¹ Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

² ООО «Клиника профессора Пасман», Новосибирск, Россия

Известно, что супружеские пары все чаще сталкиваются с проблемой бесплодия. Так, в Европе бесплодными считается около 10 % супружеских пар, в США – 8–15 %, в Канаде – около 17 %, в Австралии – 15,4 % семей. Частота бесплодных браков в России колеблется от 8 % до 17,5 % в разных регионах [1]. Разработаны способы лечения от бесплодия, широко применяемые в гинекологии и андрологии. Если в процессе лечения восстановить фертильность не удастся, единственным способом достижения желанной беременности остается применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), которые являются эффективным способом преодоления патологической ситуации.

Изучение состояния здоровья детей, родившихся в результате ВРТ, носят противоречивый характер. Одни исследователи утверждают, что показатели здоровья детей, рожденных от матерей с бесплодием, значительно отличаются от общепопуляционных [2–4], другие авторы считают, что физическое развитие не отличается от младенцев, зачатых естественным способом [5–7]. По мнению ряда специалистов, наиболее частой патологией у детей, рожденных от матерей с бесплодием, являются генетические нарушения, врожденные аномалии развития, недоношенность, отставание в дальнейшем развитии [8].

Известно, что состояние желудочно-кишечного тракта у новорожденных, детей грудного и раннего возраста – наиболее важный параметр здоровья наряду с физическим и психомоторным развитием. Незрелость органов системы пищеварения, их функциональная несостоятельность приво-

дят к нарушению переваривания и всасывания нутриентов (мальабсорбция), что, как следствие, определяет развитие ребенка в целом. Детально анализируя литературу, нами не установлено достоверных сведений о состоянии пищеварительной системы у младенцев, рожденных от бесплодных пар с применением методов ВРТ. Фрагментированные данные не позволяют оценить ситуацию полноценно, определиться с мерами профилактики и оптимального вскармливания.

Цель исследования. Оценить основные параметры состояния здоровья матерей и их детей, в том числе желудочно-кишечного тракта, рожденных в результате применения ВРТ.

Материалы и методы. В исследование включались женщины, страдавшие бесплодием, для лечения которых применены ВРТ, и их дети первого года жизни. В итоге нами проведено обследование 20 пар «мать и ребенок» (основная группа): 20 женщин и 23 ребенка, так как у трех матерей родилось по два младенца. Все дети зачаты с помощью ВРТ, из них 16 младенцев появились на свет с помощью экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в сочетании с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида в яйцеклетку (ИКСИ), 7 человек рождены благодаря применению искусственной инсеминации. В основной группе родилось 16 мальчиков (69,6 %) и 7 девочек (30,4 %). Средний возраст матерей составил $31,1 \pm 0,8$ лет. Длительность бесплодного периода пары составляла от 1 до 3 лет – у 11 пар (61,1 %), от 4 до 5 лет – у 2 (11,1 %) и от 6 до 8 лет – у 5 пар (27,8 %).

Группу сравнения составили 22 пары «мать – ребенок», из них 22 ребенка, зачатые естественным способом, которые отобраны методом целенаправленной выборки из базы данных, наблюдавшихся в тот же временной период, когда появились на свет лица основной группы. Группа сравнения подбиралась так, чтобы матери этой группы оказались сопоставимы по возрастному признаку. Средний возраст женщин в группе сравнения составил $31,2 \pm 0,5$ лет. В этой группе среди новорожденных оказалось 14 девочек (63,6 %) и 8 мальчиков (36,4 %).

Исследование проводилось в два этапа. На первом этапе проведен ретроспективный анализ историй болезни, обменных карт и выписок из родильного дома женщин, страдающих бесплодием, для лечения которого

применены методы ВРТ. На данном этапе осуществлялось выявление отягощающих факторов риска для новорожденных, которое включало в себя изучение причин бесплодия, акушерско-гинекологического анамнеза матери. Уточнялся порядковый номер беременности, исходы предыдущих беременностей, также анализировались осложнения настоящей беременности (преэклампсия, артериальная гипертензия, гестационный сахарный диабет, фетоплацентарная недостаточность, анемия и т. д.).

На втором этапе амбулаторно проводилось клиническое обследование детей, зачатых с помощью ВРТ и естественным способом из основной и сравнительной групп соответственно. Анамнез периода новорожденности собирался исходя из анализа выписки из родильного дома. Уточнялся гестационный возраст, способ родоразрешения, выявляли признаки внутриутробной гипоксии плода, травм в родах и т. д. Состояние новорожденных оценивалось по шкале Апгар, учитывались антропометрические показатели. Особое внимание уделялось течению неонатального периода, выявлению патологических состояний – длительная, патологическая желтуха, расстройства деятельности желудочно-кишечного тракта, пневмония, пиелонефрит и т. д. Выясняли характер вскармливания ребенка: естественное с рождения, естественное в течение недели-месяца жизни, смешанное или искусственное вскармливание. Уточняли причины перевода детей с естественного на искусственное вскармливание.

Для выявления патологии органов и систем у детей изучаемых групп проведено полноценное объективное клиническое обследование. Оценка пищеварительной системы включала не только активный опрос родителей, ориентированный на выявление скрытых жалоб, но и детальное объективное обследование, в том числе осмотр и пальпация живота, области пупка, ануса и промежности, перкуссию, аускультацию органов брюшной полости.

Статистическая обработка материала проводилась параметрическими и непараметрическими методами с использованием базового пакета Statistica 10.0. В исследовании использованы методы вариационной статистики: вычисляли среднее арифметическое, среднеквадратичное отклонение. Ввиду выборки с малым количеством наблю-

дений, ненормативного распределения, достоверность отличий показателей оценивали непараметрическим методом Мак-Немара.

Результаты. Установлено, что большинство (72,2 %) супружеских пар основной группы страдало бесплодием от 1 до 5 лет до применения ВРТ; средняя длительность бесплодного периода составила $3,7 \pm 0,5$ лет. Известно, что женщины старшего репродуктивного возраста (более 30 лет) имеют меньшую способность к зачатию по сравнению с лицами активного репродуктивного возраста, что связано с ухудшением качества ооцитов, нарушением рецепторной способности эндометрия, отрицательным влиянием сопутствующей гинекологической и экстрагенитальной соматической патологии [9].

При оценке акушерско-гинекологического анамнеза нами установлено, что из 20 человек, включенных в исследование, женское бесплодие наблюдалось у 12 лиц (60,0 %), из них первичное – у 7 (58,3 %), вторичное – у 5 пациенток (41,7%). Мужское бесплодие диагностировано у 2 пациентов (10,0 %). Смешанное (женское и мужское) бесплодие одновременно выявлено у 6 супружеских пар (30,0 %). Супруги длительное время проходили амбулаторное лечение, которое не приносило репродуктивного эффекта.

Основными показаниями для проведения ВРТ стали нарушение функции или органическое поражение маточных труб у женщин (55,0 % случаев), ановуляция (45,0 %), иммунологическая несовместимость с мужем (45,0 %), хронический эндометриоз (25,0 %).

По нашим данным, трубно-перитонеальный фактор явился преобладающей по частоте формой бесплодия у обследованных пациенток. Эти сведения аналогичны данным литературы [10]. Трубно-перитонеальное бесплодие наблюдалось в сочетании с эндокринными (ановуляция, синдром поликистозных яичников), иммунологическими факторами (наличие антиспермальных антител и др.) у 13 женщин (65,0 %).

В результате констатировано, что факторами риска неблагоприятного течения индуцированной беременности и преждевременных родов является отягощенный акушерско-гинекологический анамнез. У 19 из 20 женщин (95,0 %) основной группы диагностированы хронические заболевания половых путей (хронический оофорит, эндометрит), которые являются одной из причин невынашивания беременности. Гиперпластические

процессы выявлены у 8 (40,0 %), эндометриоз – у 6 пациенток (30,0 %). Известно, что данные виды патологии в значительной мере нарушают имплантацию эмбриона. Неполноценность имплантации способствует формированию первичной плацентарной недостаточности, невынашиванию, преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, синдрому внутриутробной задержки развития и даже антенатальной гибели плода [11].

Несомненно, определяющим фактором состояния детей, зачатых с помощью ВРТ, является здоровье родителей, в первую очередь женщин. Практически все пациентки страдали разнообразной экстрагенитальной патологией (табл. 1).

Таблица 1. Структура соматической патологии у обследованных женщин основной группы (n = 20)

Патология	Кол-во пациенток	
	абс.	%
Приобретенные и/или наследственные нарушения системы свертываемости крови	19	95,0
Заболевания эндокринной системы	17	85,0
Декомпенсированные очаги хронической инфекции ЛОР-органов и/или мочевыводящей системы	5	25,0
Приобретенные (ревматические) пороки сердца	4	20,0
Сосудистая и смешанная патология: вегето-сосудистая дистония варикозная болезнь нижних конечностей миопия высокой степени	4	20,0
	3	15,0
	2	10,0

При анализе соматической патологии матерей основной группы отмечен значимый удельный вес нарушений системы свертываемости крови (см. табл. 1). Так, антифосфолипидный синдром диагностирован у 2 женщин (10,0 %), тромбофилия – у 12 (63,0 %), патологическая мутация генов гемостаза – у

10 пациенток (50,0 %). По данным литературы, при тромбофилии, предшествующей беременности, риск тромбозмболических и акушерский осложнений увеличивается в десятки и даже сотни раз [11]. Данная патология является серьезным фактором риска развития осложнений беременности, таких как привычное невынашивание, выкидыш при сроке 10 и более недель гестации, тяжелая преэклампсия, синдром задержки развития плода и т. д.

Эндокринная патология выявлялась у большинства женщин (85,0 %) и представлена транзиторным гипотиреозом – у 6 матерей (30,0 %), надпочечниковой гиперандрогенией – у 3 (15,0 %), сахарным диабетом типа 2 – у 2 (10,0 %), анти-ХГЧ синдромом – у 2 (10,0 %), гиперпролактинемией – у 3 пациенток (15,0 %). Нарушения эндокринного гомеостаза проявляется сосудистыми нарушениями в организме беременной и плаценте, способствуют нарушению процессов закладки и формирования внутренних органов плода [12].

Учитывая возраст пациенток, длительность бесплодного периода, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, сопутствующую соматическую патологию, достижение желанной беременности оказалось осуществимо только благодаря применению ВРТ.

Основными показаниями для проведения ЭКО в сочетании с ИКСИ у обследованных лиц явилось стойкое трубное и трубно-перитонеальное бесплодие, обусловленное окклюзией маточных труб или спаечным процессом, связанным с операциями на малом тазу, эндометриоз-ассоциированное бесплодие, астенотератозооспермия, наличие антиспермальных антител. Для получения зрелых, жизнеспособных преовуляторных яйцеклеток проводилась стимуляция суперовуляции, используя агонисты гонадотропин-рилизинг гормонов. После введения хорионического гонадотропина осуществлялась трансвагинальная пункция фолликулов и получение преовуляторных фолликулов. Следующим этапом было инъектирование неподвижного сперматозоида в центральную часть ооцита. Затем в течение двух суток происходило культивирование эмбрионов и перенос в полость матки. Одновременно в матку подсаживали по два эмбриона. Поддержку лютеиновой фазы осуществлялось с помощью хорионического гонадотропина,

стимулирующего эндокринную активность желтого тела.

Поводом для проведения искусственной инсеминации у матерей, страдавших бесплодием, явились наличие у мужа олигозооспермии I–II степени, большие размеры гидроцеле, а также наличие высокого титра антиспермальных антител у женщины. С целью улучшения показателей спермы фракционировали эякулят, отделяя подвижные формы. При нормальном состоянии репродуктивной функции женщины применяли цервикальный метод введения спермы, при наличии антиспермальных антител – внутриматочный. Таким образом, методом ЭКО в сочетании с ИКСИ оплодотворено 14 женщин (70,0 %), искусственная инсеминация проведена 6 пациенткам (30,0 %).

Беременность является серьезной нагрузкой на организм женщины. Исходя из значимого преморбидного фона, установлено, что угроза прерывания беременности отмечалась у всех женщин. Характеристика осложнений беременности представлена в табл. 2.

Таблица 2. Структура осложнений беременности у обследованных женщин основной группы ($n = 20$)

Патология	Кол-во пациенток	
	абс.	%
Фетоплацентарная недостаточность	10	50,0
Преэклампсия	9	45,0
Истмико-цервикальная недостаточность	6	30,0
Краевое предлежание хориона	4	20,0
Плацентит	3	15,0
Суб- и декомпенсированная артериальная гипертензия	2	10,0
Гестационный сахарный диабет	2	10,0

Учитывая возраст матери, осложненный акушерско-гинекологический анамнез, сопутствующую патологию, половина женщин (55,0 %) планово родоразрешены путем кесарева сечения. У 4 пациенток (20,0 %) установлены показания к экстренному оперативному родоразрешению. Показаниями к данной операции явились слабость родовых

сил, преждевременное излитие околоплодных вод, преэклампсия тяжелой степени, отслойка нормально расположенной плаценты. Только у четверти беременных произошли самопроизвольные роды ($n = 5$). Отметим, что совокупность патологических состояний и болезней у матерей, несомненно, повлияло на состояние здоровья детей. Так, известно, что рождение плода оперативным путем в значительной степени нарушает становление первичной микробиоты кишечника младенца, является показанием для раннего применения пробиотических препаратов [15].

Как указано ранее, обследовано 23 ребенка, среди них 17 детей от одноплодной беременности и 6 детей после многоплодной беременности. Средняя масса тела при рождении составила 3156 ± 164 г, рост – $50,3 \pm 0,9$ см. Клиническое состояние новорожденных оценивалось по шкале Апгар. Данный показатель составил $7,6 \pm 0,1$ баллов на 5-й минуте после появления на свет. Подобная довольно низкая оценка новорожденных, по нашему мнению, связана с тем, что дети появлялись на свет с признаками недоношенности (34,8 %), незрелости, симптомами гипоксически-ишемического поражения нервной системы. Показатели доношенности представлены в табл. 3.

Таблица 3. Степень доношенности детей, родившихся от матерей основной группы ($n = 23$)

Степень доношенности	Кол-во новорожденных	
	абс.	%
Доношенные дети (38–41 нед. гестации)	15	65,2
Недоношенные дети, из них:	8	34,8
1-я степень (36–37 нед. гестации)	7	30,5
2-я степень (32–35 нед. гестации)	1	4,3

Нами изучен характер вскармливания у 18 из 23 младенцев (в остальных случаях сведения не получены). С первых дней после рождения на грудном вскармливании находилось 7 детей (38,8 %), смешанном – 8 (44,4 %), искусственном – 3 ребенка (16,8%). Известно, что «золотым стандартом» опти-

мального вскармливания, отработанного тысячелетней эволюцией, является грудное молоко. Проведены многочисленные исследования о значении грудного вскармливания для младенцев [13; 14]. Все исследователи сходятся во мнении, что материнское молоко имеет уникальный и динамичный состав питательных, биологически активных и функциональных элементов. Исследования демонстрируют, что известные компоненты грудного молока обладают противомикробным и иммуномодулирующим воздействием на младенца. По сути, грудное молоко является именно тем оптимальным лекарством, которое способствует процессу созревания и адаптации организма к внешним факторам воздействия [15].

Перевод ребенка на искусственное вскармливание является экологической катастрофой для организма ребенка – ключевого процесса дезадаптации развития органов и систем. У обследованных детей причиной перехода на смешанное и искусственное вскармливание явилась вторичная гипогалактия. Основными факторами ее развития, по нашему мнению, явились тяжелые заболевания матери, отягощающие течение беременности и родов.

У большинства детей (78,3 %) диагностированы основные признаки морфофункциональной незрелости, прежде всего органов системы пищеварения (табл. 4).

Наиболее информативным признаком незрелости явилась транзиторная лактазная недостаточность (ТЛН), проявляющаяся коликами, осмотической диареей и флатуленцией. Известно, что высокую активность лактазы к моменту рождения обеспечивают зрелые энтероциты, располагающиеся на вершине кишечных ворсин. Наши ранние исследования [16] свидетельствуют, что внутриутробная гипоксия плода является ведущим фактором, влияющим на процесс дифференцировки клеток, в частности энтероцитов. Установлено, что у всех матерей 18 детей, страдавших ТНЛ, диагностированы признаки хронической фетоплацентарной недостаточности, которая является одной из причин гипоксии плода. Доказательством кислородного голодания является тот факт, что неврологические нарушения гипоксически-ишемического генеза диагностированы у всех младенцев с ТЛН, вегето-сосудистый синдром установлен у 12 из 18 пациентов с ТНЛ (66,7 %), синдром двигательных нарушений – у 4 (22,2 %), синдром пирамидной

недостаточности – у 7 (38,9 %), синдром мышечной дистонии – у 5 (27,8 %), а также нейрогенная кривошея – у 6 детей (33,3 %).

Изучая состояние здоровья женщин, беременность которых наступила с помощью ВРТ, установлены факторы высокого риска развития гипоксии у плода. К ним мы отнесли поздний репродуктивный возраст (старше 30 лет), хронические воспалительные заболевания половых органов (эндометрит, аднексит и др.), наличие соматической патологии (нарушение в системе свертывания крови, эндокринные нарушения и др.), презклампсия легкой и средней степени и т. д. Мы считаем, что совокупное влияние этих факторов приводит к внутриутробной гипоксии плода, как следствие рождению детей в состоянии незрелости тех или иных органов и систем, перинатальному поражению неврологической сферы и др.

С целью сопоставления данных о состоянии здоровья детей основной группы с младенцами, зачатыми естественным способом, обследовано 22 пары «мать – ребенок» группы сравнения. При анализе медицинской документации установлено, что базовые параметры здоровья матерей оказались значимо лучше: отягощенный акушерско-гинекологический анамнез установлен у 7 из 22 матерей (31,8 против 95,0 % в основной группе, $p < 0,01$), экстрагенитальная патология выявлена у 11 женщин (50,0 против 95 % в основной группе, $p < 0,05$). В группе сравнения бесплодие не диагностировано ни у одной женщины или мужчины. Беременность, наступившая физиологически, протекала без осложнений у большей части матерей (86,4 %).

Данные о степени доношенности и антропометрические сведения получены у 13 из 22 лиц (59,0 %). Среди детей группы сравнения 11 из 13 родились доношенными (84,6 %), недоношенными – 2 (15,4 %), что достоверно меньше, чем в основной группе ($p < 0,05$). Средняя масса тела, рост не отличались от показателей детей основной группы и составили $3\,031 \pm 210$ г и $49,5 \pm 1,3$ см соответственно.

Оценка характера вскармливания проведена у 14 из 22 младенцев. На естественном вскармливании находилось 9 малышей (64,3 %), смешанном – 2 (14,3 %) и искусственном типе питания – 3 ребенка (21,4 %). По сравнению с основной группой, детей, вскармливавшихся грудным молоком, оказалось в 2 раза больше (38,8 и 64,3 % соответственно, $p < 0,05$). Данный статистический факт и результаты собеседования с женщинами, по нашему мнению, указывают не на сниженную мотивацию к грудному вскармливанию, а высокую долю декомпенсированных хронических заболеваний у женщин основной группы, не позволивших им кормить грудью.

Основные сравнительные данные о здоровье детей основной и сравнительной групп представлены в таблице 4.

Таким образом, признаки морфофункциональной незрелости у детей основной группы наблюдались достоверно чаще по сравнению с группой сравнения. Это, по нашему мнению, показывает отчетливую зависимость характера здоровья младенцев от характеристики преморбидного фона родителей, течения беременности и родов.

Таблица 4. Сравнительная характеристика некоторых параметров здоровья обследованных детей

Показатель	Основная группа ($n = 23$)		Группа сравнения ($n = 22$)		p
	абс.	%	абс.	%	
Недоношенность	8	34,8	2	15,4	$< 0,05$
Открытое овальное окно сердца и/или боталлов проток	6	26,1	1	4,5	$< 0,01$
Расширение чашечно-лоханочной части почек	7	30,4	3	13,6	$< 0,05$
Транзиторная лактазная недостаточность	18	78,3	5	33,3	$< 0,05$
Транзиторная конъюгационная желтуха	3	13,0	0	0	$< 0,05$
Незрелость тазобедренных суставов	4	17,4	1	6,6	$< 0,05$

Примечание: p – достоверность отличия показателей.

К сожалению, патология центральной нервной системы отмечалась одинаково часто – у 13 и 10 детей основной группы и лиц из группы сравнения соответственно. Это, очевидно, связано с неудачным ведением родов у детей как той, так и другой групп, однако точные сведения получить не удалось из-за фрагментированности научных данных и расхождения взглядов невропатологов на данную ситуацию. По нашему мнению, эта часть исследования требует тщательного дополнительного изучения.

Заключение. Обобщая полученные данные, отметим, что дети, рожденные от семейных пар с длительным бесплодным периодом при помощи вспомогательных репродуктивных технологий, достоверно чаще рождались недоношенными, имели многочисленные признаки морфофункциональной незрелости желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой, мочевыделительной и опорно-двигательной систем. Более чем у половины детей наблюдалось поражение центральной нервной системы травматического и/или гипоксически-ишемического генеза. Эти данные являются важными для планирования расширенного комплекса реабилитационных мероприятий в отношении новорожденных и детей грудного возраста, включающих охранительный режим, поддержку исключительного грудного вскармливания, оптимального назначения прикормов, заместительную и пробиотическую терапию, лечебную гимнастику и массаж.

Список литературы:

1. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / Под ред. В. И. Кулакова, В. Н. Прилепской, В. Е. Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 1029 с.
2. Hansen M., Kurinczuk J. J., Bower C. et al. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization // N. Eng. J. Med. 2002. Vol. 346, № 10. P. 725–730.
3. Koivurova S., Hartikainen A. L., Gissler M. et al. Neonatal outcome and congenital malformations in children born after in-vitro fertilization // Hum. Reprod. 2002. Vol. 17, № 5. P. 1391–1398.
4. Olson C. K., Keppler-Noreuil K. M., Romitti P. A. et al. *In vitro* fertilization is associated with an increase in major birth defects // Fertil. Steril. 2005. Vol. 84, № 5. P. 1308–1315.
5. Савельева Г. М., Курцер М. А., Карачунская Е. М. и др. Здоровье детей, рожденных после ЭКО // Акушерство и гинекология. 2010. № 5. С. 49–54.
6. Суслова С. С., Скачкова М. А., Харченко О. А. и др. Состояние здоровья новорожденных детей, рожденных с помощью вспомогательных репродуктивных технологий // Оренбург. мед. вестн. 2015. Т. 3, № 2. С. 39–42.
7. Черненко Ю. В., Нечаев В. Н., Стасова Ю. В. Оценка показателей здоровья детей, рожденных с помощью применения репродуктивных технологий // Саратов. науч.-мед. журн. 2014. Т. 10, № 4. С. 683–688.
8. Мансимова В. О. Современное состояние проблемы здоровья детей, рожденных в результате вспомогательных репродуктивных технологий // Педиатр. фармакол. 2011. Т. 8, № 2. С. 27–31.
9. Мишиева Н. Г. Бесплодие у женщин позднего репродуктивного возраста: принципы диагностики и лечения в зависимости от овариального резерва: Автореф. дис. ... докт. мед. наук, М., 2008. 24 с.
10. Гаспаров А. С., Волков Н. И., Корнеева И. Е. Трубно-перитонеальное бесплодие у женщин // Пробл. репродукции. 1999. № 2. С. 38–41.
11. Серов В. Н., Пасман Н. М., Стуров В. Г. и др. Наследственные и приобретенные тромбофилические состояния в акушерско-гинекологической практике. Новосибирск: Б. и., 2011. 180 с.
12. Куприянова Л. С., Марковский В. Д. Влияние эндокринной патологии матери на закладку и формирование внутренних органов плода // Запорож. мед. журн. 2015. № 1. С. 62–65.
13. Давыдовская А. А., Грибакин С. Г., Гаранкина Т. И. Скрытые опасности при введении искусственной смеси в рацион ребенка: пути минимизации негативных воздействий // Вопр. соврем. педиатрии. 2013. Т. 12, № 6. С. 53–60.
14. Пырьева Е. А. Вскармливание детей первого года жизни: новые возможности // Вопр. соврем. педиатрии. 2012. Т. 11, № 3. С. 83–86.
15. Pediatric Nutrition in Practice / Ed. by B. Koletzko. Munich: Karger, 2008. 306 p.
16. Денисов М. Ю., Алехно А. А., Шведкина Е. Ю. Натальные факторы в генезе функциональных заболеваний пищеварительного тракта у младенцев и меры по их профилактике // Вестн. Новосиб. гос. ун-та. Сер.: Биология, клиническая медицина. 2012. Т. 10, вып. 4. С. 102–111.

Геморрагический инсульт и беременность

**А. Н. Дробинская, Т. Ф. Попова,
А. А. Марущак, А. В. Шаклеин,
В. Б. Барбарич**

*Новосибирский государственный
университет, Новосибирск, Россия
Городская клиническая больница № 1,
Новосибирск, Россия
Региональный сосудистый центр № 1,
Новосибирск, Россия*

Инсульт является ведущей причиной смертности и инвалидности во всем мире. По результатам статистического анализа, в Российской Федерации частота инсульта является одной из самых высоких в мире и составляет 3–3,4 на 1 000 человек в год, т. е. более 490 тыс. новых инсультов в год [1]. Особую тревогу вызывает высокая распространенность цереброваскулярных заболеваний в трудоспособном возрасте – 20 % [2; 3]. Острые нарушения мозгового кровообращения в различные сроки беременности, во время родов и в послеродовом периоде являются важнейшей междисциплинарной проблемой для акушеров, неврологов, анестезиологов-реаниматологов, сосудистых хирургов и врачей других специальностей [4; 5].

Данные о частоте церебральных кровоизлияний во время беременности неоднозначны. По данным разных авторов, инсульт во время гестации представляет собой достаточно редкое явление, причем в разных источниках показатели колеблются от 4,2 до 210 на 100 тыс. родов [6]. Приблизительно от 12 до 35 % случаев инсультов у лиц в возрасте от 15 до 45 лет связано с беременностью [7].

Факторами риска развития острого нарушения мозгового кровообращения являются: артериальная гипертензия (АГ), заболевания клапанов сердца, протезированные клапаны сердца, васкулиты, наследственные заболевания соединительной ткани (синдромы Марфана, Элерса – Данло и др.) [8–10]. Артериальная гипертензия (АГ) – как существовавшая до беременности, так и гестационная – рассматривается многими исследователями в качестве значимого фактора риска геморрагического инсульта (ГИ) у беременных. Показано, что у женщин с беременностью, осложненной АГ, риск развития

инсульта в 6–9 раз выше по сравнению с пациентками, у которых артериальное давление (АД) находится в пределах нормы [11].

Основными причинами ГИ являются разрыв артериальных аневризм и артериовенозных мальформаций, кавернозных мальформаций – 4 и 5–7 % соответственно [4; 12; 13]. В числе редко встречающихся, но, тем не менее, важных причин ГИ у беременных также называют синус-тромбоз. Частота инсультов, связанных с данной патологией, не превышает 2 % [14; 15].

Кавернозные мальформации (каверномы, кавернозные ангиомы) центральной нервной системы представляют собой один из вариантов сосудистых мальформаций, которые могут формироваться в различных отделах головного и спинного мозга. Спектр клинических проявлений этой патологии достаточно широк – от бессимптомного носительства до тяжелых повторных кровоизлияний, приводящих к инвалидизации или смерти больного. Поскольку каверномы могут оставаться бессимптомными на протяжении всей жизни, данные об их истинной распространенности получены по данным аутопсий. Вторым, не менее точным при современном качестве нейровизуализации, методом может быть скрининговая МРТ. Опираясь на ряд серьезных исследований, можно свидетельствовать о том, что на 100 000 населения приходится примерно 500 носителей каверном (0,5 %) [16].

Клиническое наблюдение. Пациентка Г., 29 лет, госпитализирована в стационар 22 июня 2016 г. в 21:20 по экстренным показаниям, в тяжелом состоянии с общемозговыми нарушениями до уровня глубокого оглушения и правосторонней гемиплегией. Указанные симптомы развились за 2 часа до госпитализации на фоне полного благополучия после планового приема в женской консультации на сроке беременности 20 недель.

По данным обменной карты, беременность первая, на учете в женской консультации с 8–9 недель беременности, в анамнезе полип эндометрия, синдром поликистозных яичников, проводилась лечебно-диагностическая лапаротомия; отсутствовало указание на наличие у пациентки какой-либо соматической и неврологической патологии. Течение настоящей беременности без осложнений, артериальное давление фиксировалось в пределах нормальных значений до момента поступления.

Объективно: состояние на момент поступления тяжелое, обусловлено общемозговыми расстройствами и глубоким двигательным дефектом. Пациентка с момента поступления переведена на ИВЛ. Кожные покровы телесного цвета, дыхание везикулярное. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД 125 / 80 мм рт. ст. В неврологическом статусе: корковый парез взора, правосторонняя гемиплегия с повышением тонуса и рефлексов в руке и понижением в ноге (по NIHSS – 18, по шкале Рэнкина – 5 баллов).

По результатам компьютерной томографии (КТ), КТ-ангиографии выявлена внутримозговая гематома в левой лобно-височной области объемом 45 см³, подозрение на артерио-венозную мальформацию или венозную каверному (рис. А).

В экстренном порядке, в течение 1,5 часов от поступления в стационар проведено хирургическое вмешательство в объеме декомпрессивной трепанации черепа в левой лобно-височно-теменной области, удаление внутримозговой гематомы.

Интраоперационно установлено, что причиной для развития у пациентки геморрагического инсульта послужил разрыв кавернозной ангиомы подкорковых структур слева. В раннем послеоперационном периоде пациентка находилась на ИВЛ в режиме IPPV, с FiO₂ 35 %. Отмечался судорожный синдром, нивелированный приемом инъекционной формы леветирацетама в дозе 500 мг/сут с дальнейшим переходом на таблетированный прием препарата в аналогичной дозировке на 35 сут.

На седьмые сутки у пациентки отмечалось повышение температуры до фебрильных цифр. По данным рентгенограммы органов грудной клетки, в динамике выявляется правосторонняя полисегментарная пневмония. Лабораторно отмечался лейкоцитоз до 9,8 тыс., уровень С-реактивного протеина – 112 мг/л. Назначен меропенем 3,0 г/сут в течение 12 суток в комбинации с линезолидом 1 200 мг/сут с последующим назначением флуконазола на 7 дней. В этот же день проведена нижняя трахеостомия. На фоне интенсивной терапии достигнута нормализация температуры тела, лабораторных показателей. Длительность пребывания на ИВЛ составила 20 суток.

На 30 сутки вновь отмечалось нарастание уровня СРБ до 150 мг/л, параклинически – нормальный уровень лейкоцитов, нормотер-

мия, аускультативно – хрипов не выслушивалось. Проведена санационная бронхоскопия: из трахеобронхиального дерева удалено небольшое количество серозной мокроты. Заключение: выявлен двусторонний гнойный эндобронхит.

Выполнена компьютерная томография органов грудной клетки – признаки бронхопневмонии в S₁₀ обоих легких. Назначен цефоперазон и сульбактам 4 г/сут в сочетании с фосфомицином в аналогичной дозировке в течение 12 суток. В последующем дважды приводилась санационная бронхоскопия, мониторинг лабораторных анализов: отмечалось снижение уровня СРБ до нормативных значений к 42 суткам пребывания в ОРИТ. Остальные биохимические показатели сохранялись в пределах нормальных значений.

Изначально выбранная тактика пролонгирования беременности стала возможной благодаря ежедневному динамическому наблюдению акушера-гинеколога и ежедневному мониторингованию состояния плода методом УЗИ и КТГ.

При обследовании у пациентки выявлена гематогенная тромбофилия с полиморфизмом MTHFR, MTRR (гетерозигота), синдром тромбогенной готовности. С десятых суток после оперативного вмешательства и на протяжении всей беременности пациентка получала низкомолекулярные гепарины (фраксипарин) в профилактической дозировке с постоянным мониторингом показателей системы гемостаза, исследованием теста тромбодинамики [17].

Длительность лечения в ОРИТ составила 30 суток. В условиях реанимации пациентке проведены ранние реабилитационные мероприятия, включающие занятия с инструктором ЛФК и логопедом, элементы пассивной вертикализации, что позволило в течение 3 дней после перевода из реанимации удалить трахеостому и назогастральный зонд. При переводе в общую палату неврологического отделения пациентка была в ясном сознании, частично понимала обращенную речь, пыталась выполнять простейшие инструкции, на вопросы отвечала звуками. В неврологическом статусе сохранялся глубокий правосторонний гемипарез до 1 балла. Обращала на себя внимания сохраняющаяся анемия, степень которой колебалась от выраженной до среднетяжелой, гипопроотеинемия. Беременная переведена на 6-разо-



А



Б

Данные компьютерной томографии пациентки Г., 29 лет,
в момент поступления в стационар (А) и в динамике наблюдения (Б)

вое питание, разработанное совместно с диетологом, проведен курс лечения препаратами железа.

Проводимые реабилитационные мероприятия (массаж, ЛФК, физиолечение), ежедневные занятия с афазиологом, применение препаратов нейрорепаративного действия: с 15 суток назначен актовегин в дозе 800 мг в/в, капельно в течение 20 суток, далее кортексин 10 мг/сут на протяжении 10 дней с проведением повторного курса после десятидневного перерыва. Все это способствовало частичному регрессу неврологической симптоматики – увеличилась сила в правых конечностях до 3,5–4 баллов, уменьшились афатические нарушения, что дало возможность перейти к частичному самообслуживанию (сумма неврологического дефицита по шкале NIHSS составила 8, по шкале Рэнкина – 3 балла).

При сроке гестации 32 недели, по УЗ-скринингу, выявлена задержка внутриутробного развития плода 1-й степени, асимметричный вариант. Принято решение о пролонгировании беременности до 34 недель с последующим принятием решения о сроках родоразрешения. На сроке 33 недели пациентка пожаловалась на боли в поясничном отделе, в связи с угрозой преждевременных родов переведена в родильный дом, 14.09.2016 г. в 12:35 выполнена операция экстренного кесарева сечения. Родилась незрелая, недоношенная девочка с массой 1 790 г и ростом 44 см, по шкале Апгар – 7 / 7 баллов. В дальнейшем ребенок был переведен на второй этап выхаживания. На шестые сутки после операции кесарева сечения пациентка переведена в неврологическое отделение.

Разработанная программа реабилитации продолжалась в течение 30 дней после родов в условиях неврологического отделения, что позволило расширить двигательные и речевые возможности. На момент выписки из стационара имеющийся неврологический дефицит составлял 7 баллов по шкале NIHSS, 80 баллов – индекс Бартела и 3 балла – по шкале Рэнкина. По данным проведенного в динамике МРТ головного мозга, отмечено формирование ликворной кисты в теменной-височной области слева диаметром до 6 см (рис. Б).

Длительность пребывания в стационаре составила 102 дня. Пролонгирование беременности в течение 84 суток, из них 40 суток в условиях ОРИТ.

Динамическое наблюдение показало, что девочка развивается соответственно возрастным показателям, в 6 месяцев ее масса, рост и эмоциональное развитие не отличаются от доношенных сверстников, а мать ребенка стремится к восстановлению, ежедневно занимается лечебной физкультурой, посещает еженедельные занятия с афазиологом, старательно выполняя домашние задания.

Данное клиническое наблюдение представляет значимый интерес, демонстрируя важность комплексного и мультидисциплинарного подхода к ведению пациентки, у которой в первой половине беременности развилась серьезная мозговая катастрофа. Госпитальная летальность при мозговом инсульте, по данным статистики за 2015 г., составила 43 % [18]. Коллективное участие нейрохирурга, реаниматолога, акушер-гинеколога, клинического фармаколога, невролога, афазиолога, врача ЛФК, инструктора-методиста ЛФК, диетолога, физиотерапевта, среднего медицинского персонала в комплексе мероприятий, направленных на спасение жизни и восстановление утраченной функции в условиях регионального сосудистого центра, позволило не только сохранить молодой женщине жизнь, но и беременность, которая благополучно завершилась рождением ребенка.

Список литературы:

1. Бакунц Г. О. Эндогенные факторы церебрального инсульта. М., 2011.
2. Дзяк Л. А., Цуркаленко Е. С. Инсульт у молодых пациентов // Здоровье Украины. 2009. № 5-1. С. 12–15.
3. Евтушенко С. К. От этиологии и подвидов инсультов у лиц молодого возраста – к их эффективному лечению и профилактике // Актуальные направления в неврологии: сегодня и будущее: Матер. XII междунар. конф. Судак, 2010. С. 12–18.
4. Акушерство. Справочник Калифорнийского университета / Под ред. К. Нисвандера, А. Эванса: Пер. с англ. М., 1999.
5. Верткин А. Л. Национальное руководство по скорой помощи. М., 2012.
6. Davie C. A., O'Brien P. Stroke and pregnancy // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2008; 79(3): 240–245.

7. Kuklina E. V., Tong X., Bansil P. et al. Trends in pregnancy hospitalizations that included a stroke in the United States from 1994 to 2007: reasons for concern? // *Stroke*. 2011; 42(9): 2564–2570.
8. Khan M., Wasay M. Haemorrhagic strokes in pregnancy and puerperium // *Int. J. Stroke*. 2013; 8(4): 265–272.
9. Ласков В. Б. Факторы риска, механизмы развития и виды инсульта при беременности. Возможности медикаментозной терапии // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013. № 3. С. 71–77.
10. Астапенко А. В., Гончар И. А. Этиологические факторы инсульта при беременности // *Мед. журн*. 2006. № 1. С. 105–107.
11. James A. H., Bushnell C. D., Jamison M. G. et al. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium // *Obstet. Gynecol*. 2005; 106(3): 509–516.
12. Tang C. H., Wu C. S., Lee T. H. et al. Preeclampsia-eclampsia and the risk of stroke among peripartum in Taiwan // *Stroke*. 2009; 40(4): 1162–1168.
13. Moatti Z., Gupta M., Yadava R. et al. A review of stroke and pregnancy: incidence, management and prevention // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 2014; 181: 20–27.
14. Saposnik G., Barinagarrementeria F., Brown R. D. Jr. et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association // *Stroke*. 2011; 42(4): 1158–1192.
15. Munira Y., Sakinah Z., Zunaina E. Cerebral venous sinus thrombosis presenting with diplopia in pregnancy: a case report // *J. Med. CaseRep*. 2012; 6: 336.
16. Белоусова О. В., Окишев Д. Н. Кавернозные мальформации центральной нервной системы. М., 2014.
17. Мельник А. А. Инновационный тест тромбодинамики – принципиально новый метод исследования системы гемостаза // *Здоровье Украины*. 2015. № 23. С. 3–4.
18. Шетова И. М. Реализация сосудистой программы на территории Российской Федерации. М., 2016.

Овариальный резерв девочек. Возможности его сохранения

С. И. Елгина

Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия

Одной из главных целей «Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 г.» является «...укрепление репродуктивного здоровья населения, здоровья детей и подростков».

Цель исследования. Изучить основные показатели репродуктивного здоровья девочек Кемеровской области.

Материалы и методы. Показатели репродуктивного здоровья изучены на основании отчетной документации службы детской и подростковой гинекологии Кемеровской области, данных профилактических осмотров. Для оценки овариального резерва определяли концентрации гормонов: фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола (E_2), антимюллерового гормона (АМГ) и ингибина В методом иммуноферментного анализа и набора тест-систем ELISA и исследование ультразвуковых маркеров – объема яичников и числа антральных фолликулов в срезе, аппаратом «Aloka 630» (Япония) с использованием трансабдоминального датчика.

Результаты. В Кемеровской области отмечены неблагоприятные демографические тенденции: снижение рождаемости (13,6 – в 2013 г., 13,3 – в 2014 г., 12,5 на 100 000 населения – в 2015 г.) и численности детского подросткового населения в возрасте 15–17 лет (78,1 – в 2013 г., 76,03 – в 2014 г., 75,0 на 100 000 населения – в 2015 г.). Общее количество девочек-подростков в 2015 г. составило 75 000 человек.

Отмечается ухудшение соматического здоровья и физического развития детей и подростков. Соматическая заболеваемость в общей популяции девочек-школьниц Кемеровской области составляет 217 468,5. В структуре заболеваемости преобладают заболевания дыхательной системы (20,7 %), инфекционные и паразитарные болезни (4,26 %). Инфекционный индекс в общей популяции составляет 4,8. На момент обследования I группу здоровья имели

17,9 % девочек, II – 30,7, III – 51,4 % подростков. При исследовании физического развития девочек-подростков обращает внимание астенизация телосложения, отсутствие тенденции к акселерации.

Гинекологическая заболеваемость девочек-подростков области, по результатам обращаемости, в 2015 г. составила 19,3 %. В структуре гинекологической заболеваемости преобладают воспалительные заболевания половых органов (40,7 %), расстройства менструации (20,8 %), кисты яичников (4,3 %), нарушения полового развития (2,5 %), болезни молочных желез (2,1 %), травмы (0,7%).

Стационарное лечение в 2015 г. получило 460 девочек-подростков. Структура заболеваемости по стационару: воспалительные заболевания внутренних половых органов (51,2 %), нарушения менструальной функции (41,2 %), опухоли и опухолевидные образования придатков матки (4,4 %), врожденные аномалии развития половых органов (1,4 %).

Особую тревогу приобретает проблема беременности в юном возрасте. Абсолютное число родов у подростков составило 477. Отмечено уменьшение доли родов у детей и подростков от общего числа родов – 1,4 % (в 2014 г. – 1,8 %). Абсолютное число аборт и количество повторных аборт у девочек-подростков также снизилось на 27,7 %. Аборты у детей и подростков составили 1,27 % от общего количества аборт в Кемеровской области (в 2014 г. – 1,4 %). Абсолютное количество повторных аборт у подростков также снизилось на 27,8 %, однако их доля от общего числа аборт у детей и подростков сохранилась на прежнем уровне – 35 %.

Патология репродуктивной системы у девочек чаще формируется на фоне патологического антенатального и неонатального периодов. Наиболее значимые перинатальные факторы риска: гипоксия плода, асфиксия новорожденного, ишемия головного мозга гипоксически-ишемического генеза и инфекции, специфичные для перинатального периода. Данные факторы чаще встречаются у недоношенных детей.

Изучение гормонального профиля овариального резерва доношенных и недоношенных девочек показало, что между ними выявлены различия в концентрации всех половых гормонов. АМГ (1,67 и 0,67 нг/мл соответственно, $p = 0,000$), ингибин В (116,95 и 79,18 МЕ/л соответственно, $p = 0,015$), эстрадиол (3 566,47 и 2 990,45 пг/мл соответственно, $p = 0,027$) ниже у недоношенных новорожденных девочек, а ФСГ (0,08 и 1,47 мМЕ/мл соответственно, $p = 0,000$) и ЛГ (0,05 и 0,40 мМЕ/мл соответственно, $p = 0,002$) – выше.

По данным ультразвукового исследования, объем яичников у недоношенных новорожденных девочек был в 2,6 раза меньше по сравнению с доношенными – 0,39 и 1,00 см³ соответственно ($p = 0,000$). Число антральных фолликулов в срезе также было статистически значимо меньшим: 1,6 – в правом яичнике, 1,8 – в левом против 3,9 и 4,5 соответственно ($p = 0,000$).

Таким образом, выявлены неблагоприятные тенденции в состоянии репродуктивного здоровья современной популяции девочек, в том числе новорожденных. С учетом этого профилактику нарушения репродуктивной функции у девочек необходимо проводить, начиная в антенатальном периоде, с особым акцентом на подростковый возраст.

Частота нарушений сперматогенеза при проведении комплексного анализа эякулята у инфертильных мужчин Новосибирска

**Е. А. Епанчинцева^{1,2}, В. Г. Селятицкая¹, В. Г. Артюхова³, Е. М. Лебедева²,
Е. А. Галустьян², Е. Ю. Кирс²**

¹ Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск, Россия

² ООО «Новосибирский центр репродуктивной медицины», Новосибирск, Россия

³ ООО «Красноярский центр репродуктивной медицины», Красноярск, Россия

Проведение комплексного анализа эякулята позволяет дать прогноз в отношении оплодотворяющей способности сперматозоидов и дальнейшего развития эмбрионов.

Цель исследования. Выявить частоту, степень выраженности и сочетанность нарушений сперматогенеза при комплексном анализе эякулята у мужчин из бесплодных пар.

Материалы и методы. Проанализированы результаты комплексного анализа эякулята 237 мужчин, обратившихся за период с 2014 по 2015 годы с проблемой бесплодия в браке. Критерии исключения: крипто- и азооспермия. Критерии включения: проведение из одной порции эякулята спермограммы, исследования морфологии сперматозоидов по строгим критериям Крюгера; МАР-теста, НВА-теста (индекс зрелости сперматозоидов); анализа фрагментации ДНК сперматозоидов.

Результаты. При анализе образцов эякулята ($n = 237$) отсутствие нарушений в изученных параметрах зафиксировано всего в 4,6 % случаев (контроль); в 95,4 % случаев выявлены нарушения (группа 0), из них в 17,7 % – нарушения в одном параметре (группа 1); в 22,4 % – в двух параметрах (группа 2); в 23,2 % – в трех параметрах (группа 3); в 16,5 % – в четырех параметрах (группа 4); в 8,0 % – в пяти параметрах (группа 5); в 3,8 % – нарушения в шести и более параметрах (группа 6); в 3,8 % – технически невозможно проведение анализов.

Выявлено превалирование сочетанных нарушений: в двух или более параметрах – 73,9 % случаев. В структуре сочетанных нарушений в группе 0 ($n = 217$) наиболее часто встречались астенозооспермия (65,4 %), фрагментация ДНК сперматозоидов (62,7 %), реже тератозооспермия (47,0 %) или снижение значения НВА-теста (37,3 %); положительный МАР-тест или изменения жидкой части спермы составили 19,8 и 24,9 % соответственно; частота остальных видов нарушений – 5 % и менее. Необходимо отметить, что МАР-тест рекомендован экспертами ВОЗ в 2010 г. для анализа эякулята. Результаты нашего исследования указывают, что встречаемость нарушений фрагментации ДНК в 3,2 и снижение значений НВА-теста в 1,9 раз выше, чем частота положительного МАР-теста. Наиболее частые сочетания нарушений указаны в табл. 1.

Результаты демонстрируют максимальную частоту сочетания астенозооспермии и фрагментации ДНК. Важно отметить, что в группе 1 распространенность фрагментации ДНК в 1,6 раз выше, чем снижение подвижности (см. табл. 1). Современные данные указывают, что именно повышение фрагментации ДНК способствует нарушению раннего эмбриогенеза и снижает частоту наступления беременности и родов.

Результаты анализа выраженности нарушений сперматогенеза при увеличении их общего количества показали повышение уровня фрагментации ДНК и снижение показателей величины НВА-теста вплоть до критических значений в группе 6 (табл. 2).

Заключение. При комплексном анализе эякулята частота нормозооспермии составляет 4,6%. Множественные нарушения эякулята значимо преобладают над единичными. Нарушения в нескольких параметрах пропорционально увеличивают риск выявления высокого уровня фрагментации ДНК и низкого значения НВА-теста вплоть до критических значений, что требует их включения в спектр обязательного обследования эякулята.

Таблица 1. Сочетания нарушений в комплексном анализе эякулята

Вид нарушений и их сочетаний	n	Кол-во наблюдений, %				
		Группа 0 ($n = 217$)	Группа 1 ($n = 42$)	Группа 2 ($n = 53$)	Группа 3 ($n = 55$)	Группы 4–6 ($n = 67$)
Фрагментация ДНК	18	8,3	42,9			
Астенозооспермия и фрагментация ДНК	14	6,5		26,4		
Астено-, тератозооспермия и фрагментация ДНК	14	6,5			25,5	
Астено-, тератозооспермия, фрагментация ДНК и снижение НВА-теста	11	5,1				16,4
Астенозооспермия	11	5,1	26,2			
Тератозооспермия и фрагментация ДНК	9	4,1		17		
Астено- и тератозооспермия	9	4,1		17		

Таблица 2. Выраженность нарушений сперматогенеза

Тест	Контроль (n = 11)	Группа 1 (n = 42)	Группа 2 (n = 53)	Группа 3 (n = 55)	Группа 4 (n = 39)	Группа 5 (n = 19)	Группа 6 (n = 9)
МАР-тест, N: менее 10 %	3,0 ± 2,1	3,6 ± 8,4	6,0 ± 11,5	11,0 ± 20,0	11,0 ± 16,5	7,0 ± 11,0	14,0 ± 12,9*
НВА-тест, N: более 80 %	87,0 ± 4,3	86,9 ± 7,2	83,0 ± 10,0	80,0 ± 12,8	72,0 ± 18,7*	69,0 ± 13,4*	58,0 ± 20,8*
Фрагментация ДНК, N: менее 15 %	12,0 ± 2,4	16,2 ± 9,4*	18,9 ± 10,7*	19,0 ± 9,5*	20,0 ± 9,2*	23,0 ± 9,0*	28,0 ± 12,9*

Примечание: данные представлены в виде «среднее ± стандартное отклонение, $M \pm SD$;

* – $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Новые направления в ВРТ: программы «отсроченное материнство и отцовство»

Е. А. Казак, Е. А. Андреева,
А. К. Ядрихинский, Н. В. Лученкова,
Н. В. Воронова, С. В. Проничева

ООО «Клиника профессора Пасман»,
Новосибирск, Россия

Витрификация эмбрионов является надежным методом криоконсервации. Во многих клиниках этот метод постепенно вытеснил протоколы контролируемой программной криоконсервации. Появление эффективного метода криоконсервации позволяет снизить количество переносимых эмбрионов, повысить кумулятивную частоту наступления беременности, снизить риск развития гиперстимуляции, внедрить новейшие методы преимплантационной генетической диагностики эмбрионов и т. д.

Последнее десятилетие в репродуктивной медицине ознаменовалось стремительным усовершенствованием метода криоконсервации биологического материала, в результате чего стала возможна заморозка яйцеклеток. Кроме того, разрабатываются надежные протоколы для витрификации овариальной ткани. Благодаря всему вышеперечисленному все чаще пациентам предлагаются программы отсроченного материнства.

Отсроченное родительство – это современная технология криоконсервации репродуктивного материала, которая дает возмож-

ность родителям отложить вопрос о рождении ребенка до более подходящего момента. Благодаря этой методике возможности лечения бесплодия существенно расширились. В настоящее время возможно криоконсервирование ооцитов, эмбрионов на разных стадиях развития, якулята, тестикулярной и овариальной ткани.

Программы отсроченного родительства могут быть реализованы в следующих случаях: необходимость длительного лечения перед наступлением беременности, при риске СГЯ в протоколах ЭКО, сохранение фертильности онкопациентов.

Цель исследования. Проанализировать результативность программ отсроченного материнства и отцовства в клинике.

Материалы и методы. Нами проанализировано 68 программ отсроченного материнства за 2014–2016 гг., средний возраст пациенток составил $33,13 \pm 4,57$ лет. Причины бесплодия – сочетанные факторы: патология эндометрия и матки, хроническая ановуляция, трубно-перитонеальный и/или мужской фактор. В 52 случаях в последующем произведен криоперенос. Показаниями к отсроченному материнству являлись: патология матки, требующая длительного лечения – миома, эндометриоз, гиперпластические процессы ($n = 14$), терапия пограничных опухолей яичника, требующих последующего комбинированного лечения ($n = 2$), риск СГЯ ($n = 42$), криоконсервация в позднем репродуктивном возрасте ($n = 7$), лечение экстрагенитальной патологии ($n = 1$), желание пациентов отложить наступление беременности для более подходящего времени

($n = 2$). Также в клинике проведена криоконсервация эякулята по следующим показаниям: перед проведением химиотерапии по воду рака яичка, гонадотоксичным лечением экстрагенитальной патологии, а также в случаях, когда партнер не может присутствовать в клинике на момент оплодотворения. Впоследствии проведены ИИСМ и циклы ЭКО.

Результаты. Наступление беременности при реализации программ отсроченного материнства наблюдалось у 23 пациенток, что составило 44,2 % случаев.

Заключение. Благодаря программам отсроченного родительства, проведенным в клинике, пары получили возможность получить беременность в наиболее благоприятное по состоянию здоровья время, что значительно улучшает прогноз течения беременности и увеличивает вероятность ее благоприятного исхода.

Исходы беременностей, осложненных аномальным расположением плаценты, в условиях стационара третьего уровня

**А. В. Колесникова, А. В. Шаклеин,
Е. В. Тархова, А. Н. Дробинская,
Н. М. Пасман, С. М. Кустов**

*Городская клиническая больница № 1,
Новосибирск, Россия
Новосибирский государственный
университет,
Новосибирск, Россия*

Кровотечения являются одним из основных осложнений в акушерской практике, определяющих уровень материнской смертности и требующих у медицинского персонала максимального напряжения сил и ресурсов. Акушерские кровотечения занимают второе место в структуре материнской смертности, 18,3 % случаев – в 2012 г., уступая только экстрагенитальной патологии, на долю которой приходится 23,3 % [3–5].

Аномальное расположение плаценты (АРП) встречается в 1–2 % беременностей и относится к условно немодифицируемым факторам, приводящим к кровотечениям, однако в последнее время их частота неуклонно увеличивается. Так, в Российской Федерации в 2005 г. частота кровотечений по причине АРП составила 1,84, в 2013 г. – 2,16 на 1 000 родов [3].

К аномальному расположению плаценты относят предлежание и вращение плаценты. Предлежание характеризуется расположением плаценты, которая частично или полностью перекрывает внутренний зев, данная патология достаточно успешно диагностируется при ультразвуковом исследовании уже на ранних сроках [1; 5]. Известно, что в 18 недель гестации предлежание плаценты встречается до 25 % случаев, когда к концу беременности сохраняется только в 7 %, что позволяет своевременно определить тактику родоразрешения [1].

Вращение плаценты, характеризующееся проникновением ворсин хориона в миометрий при частичном или полном отсутствии губчатого слоя децидуальной оболочки в результате атрофических процессов в эндометрии, является основной причиной массивных кровотечений в акушерской практике, приводящих к летальности или инвалидизации женщины [2]. Для подтверждения вращающейся плаценты помимо ультразвукового исследования широко применяют магнитно-резонансные технологии (МРТ).

Этиология АРП достаточно не изучена, среди основных причин выделяют возраст беременной и число родов, кесарево сечение в анамнезе, атрофические изменения эндометрия вследствие перенесенных воспалительных заболеваний и аборт, сосудистые изменения в области прикрепления плаценты, многоплодная беременность и др. [1; 4].

При поступлении в стационар беременной с АРП важно определить срок родоразрешения, объем операции, а также подготовить инфузионно-трансфузионные ресурсы для обеспечения достаточного восполнения кровопотери. Остается наиболее дискуссионным вопрос возможности сохранения репродуктивной функции у женщины и определение объема оперативного вмешательства.

Цель исследования. Проанализировать течение беременностей и родов у женщин с аномальным расположением плаценты.

Материалы и методы. Нами проведен ретроспективный и проспективный анализ течения беременности и родов у женщин, гестация которых осложнилась аномальным расположением плаценты.

В исследуемую группу включено 25 женщин: у 7 лиц беременность осложнилась вращением плаценты, у 18 – центральным предлежанием плаценты.

Всем беременным проведено общеклиническое обследование: сбор жалоб и анамнеза, исследование общесоматического и акушерского статуса, проведена лабораторная диагностика (общеклинические анализы крови, мочи, биохимическое исследование сыворотки крови, коагулограмма, определение группы крови и резус-фактора). Особое внимание уделялось инструментальным методам диагностики: ультразвуковое исследование плода и плаценты, доплерометрическое сканирование кровотока, кардиотокография, при подозрении на наличие участков вращающейся плаценты – МРТ. Консультации специалистов и проведение дополнительных клинико-инструментальных обследований осуществлялись по индивидуальным показаниям.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Statistica 10.0. Результаты представлены как среднее арифметическое величины показателя и его среднеквадратичное отклонение ($M \pm SD$). Для оценки межгрупповых отличий использовали непараметрические критерии Краскела – Уоллиса и Манна – Уитни, χ^2 Пирсона. Минимальную вероятность справедливости нулевой гипотезы принимали при $p < 0,05$.

Результаты. Средний возраст обследованных пациенток составил $32,9 \pm 5,0$ с индивидуальными колебаниями от 22 до 43 лет. Женщины в группах с предлежанием и вращением вели преимущественно малоподвижный образ жизни: 86 и 66 % случаев соответственно.

Массо-ростовые показатели, общая прибавка массы тела во время гестации в группах с предлежанием и вращением плаценты достоверно не отличались (табл. 1).

Таблица 1. Антропометрические показатели в исследованных группах

Показатель	Предлежание без вращающейся	Предлежание с вращением
Масса тела до беременности, кг	$67,7 \pm 14,2$	$71,3 \pm 8,8$
Рост, см	$165,5 \pm 5,5$	$166,8 \pm 6,8$
Общая прибавка массы тела, кг	$10,3 \pm 5,5$	$8,0 \pm 5,0$

В группе с предлежанием плаценты количество беременностей в анамнезе составило

$3,8 \pm 2,6$, с вращением $4,5 \pm 2,1$ случаев соответственно. Достоверных отличий по данному признаку не выявлено, однако мы отметили тенденцию к большему количеству беременностей, что может служить потенциальным фактором риска аномального расположения плаценты. Первородные в группе с предлежанием без вращающейся составили 11, когда в группе с признаками вращающейся – 0 %.

Особое внимание мы уделили анализу исходов предыдущих беременностей (табл. 2). Достоверно установлено, что у женщин, беременность которых осложнилась вращением плаценты, предыдущие беременности закончились операцией кесарева сечения, в то время как в группе женщин с предлежанием плаценты без признаков вращающейся – самопроизвольными родами. Наличие в анамнезе абортов, выкидышей как факторов риска вращающейся плаценты достоверно не установлено. Следует отметить, что у 28 % женщин с вращением плаценты в анамнезе выявлен рубец на матке в сочетании с медицинским абортом, что послужило дополнительным фактором риска атрофических процессов в миометрии.

Таблица 2. Исходы предыдущих беременностей, %

Показатель	Предлежание без вращающейся	Предлежание с вращением
Самопроизвольные роды	61 *	28
Кесарево сечение	28	57 *
Аборт	57	57
Выкидыш	22	14

Примечание: * – $p < 0,05$.

Нами не установлено достоверных отличий при анализе соматической патологии в исследованных группах, что, вероятно, не имеет ключевого значения в патологии расположения плаценты.

При анализе течения беременности угроза прерывания беременности наблюдалась в 52 %, повышение АД и вызванные беременностью отеки – в 16 % случаев.

По данным УЗИ, предлежание плаценты установлено во всех случаях с 1-го триместра. В группе пациенток с вращением плаценты, по данным

УЗИ, выставлено в 1 из 7 случаев. Для подтверждения диагноза женщинам производилось МРТ: в группе без вставания выполнено у 2 пациенток – данных по вставанию нет, в группе с вставанием выполнено в 3 случаях – вставание также подтверждено.

Сроки родоразрешения в группах пациенток с вставанием и без него существенно не отличались и составили $36,4 \pm 1,7$ нед. В 28 % женщины прооперированы в экстренном порядке по поводу кровотечения.

Достоверно отличалась продолжительность операции кесарева сечения в группе женщин с вставанием плаценты и составила $73,7 \pm 28,1$, без вставания плаценты – $39,2 \pm 26,5$ мин ($p < 0,05$), что обусловлено техническими трудностями и большим объемом кровопотери. Достоверно отличались объемы общей кровопотери в группе с вставанием и без него: $1\ 900 \pm 880$ и 653 ± 396 мл соответственно ($p < 0,05$).

С целью уменьшения объема инфузии плазмы и компонентов крови в 10 случаях произведена реинфузия крови на аппарате «Autolog Medtronic», плазмо-, гемотрансфузия – в 6 случаях.

Оперативное родоразрешение было направлено на возможное сохранение репродуктивной функции. После извлечения плода в 36 % случаев произведена перевязка внутренних подвздошных артерий до отделения плаценты в независимости от наличия вставания плаценты. При расположении плаценты по задней стенке с признаками вставания проводился кюретаж задней стенки и прошивание плацентарной площадки Z-образным швом (28 % случаев), перевязка маточных артерий и крестцово-маточной связки. При расположении плаценты по передней стенке (трансплацентарное вхождение в полость матки) после кесарева сечения проводилось отделение плаценты, отсекарование *plica vesicouterinae* и низведение мочевого пузыря до границы нормального миометрия, иссечение участка вставания в пределах здоровых тканей размером 9×10 см, ушивание двухрядным викариальным швом – метропластика (57 % случаев). В одном случае вследствие продолжающегося кровотечения проведение органосохраняющей операции оказалось невозможным, выполнена экстирпация матки без придатков.

Выводы:

1. В результате проведенного исследования установлено, что основным фактором

риска аномального прикрепления плаценты являются оперативное родоразрешение в анамнезе и медицинские аборт.

2. Ультразвуковая диагностика уже в конце первого триместра позволяет выявить группу риска по предлежанию плаценты, однако для диагностики вставания плаценты метод ультразвуковой диагностики не является достоверным. Требуются методы с более высокой разрешающей способностью, например, МРТ.

3. В нашем стационаре успешно применяются тактика родоразрешения у женщин с предлежанием плаценты, что позволяет сохранить дальнейшую репродуктивную функцию в 96 % случаев.

Список литературы:

1. Бадалова О. Особенности ведения беременности у пациенток с предлежанием плаценты и тромбофилией // Врач. 2011. № 8. С. 78–80.

2. Войтюк Э. Г., Алтынник Н. А., Медведев М. В. Клиническое наблюдение истинного приращения плаценты при ультразвуковой диагностике // Саратов. научн.-мед. журн. 2015; № 2. С. 156–159.

3. Зайнулина М. С., Корнюшина Е. А., Кривонос М. И. Стратегия преодоления материнской смертности, обусловленной кровотечением // Журн. акушерства и женских болезней. 2015. № 2. С. 33–41.

4. Минкин Р. И., Минкина Э. Р., Юнусова А. З. Влияние аномалий расположения плаценты на течение беременности и исход родов // Мед. альманах. 2008. № 4. С. 63–65.

5. Dazhi Fan, Song Wu, Wen Wang, Lihong Xin et al. Prevalence of placenta previa among deliveries in Mainland China // Medicine (Baltimore). 2016; 40: e5107.

Комплексная реабилитация женщин после позднего индуцированного аборта при врожденных пороках развития плода

Е. Н. Кравченко, О. О. Фальковская, Е. В. Коломбет

Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

Цель исследования. Оценить эффективность комплексного подхода к реабилитации женщин после позднего индуцированного аборта при врожденных пороках развития плода (ВПП), несовместимых с жизнью.

Материалы и методы. Проведена реабилитация 60 женщинам после прерывания беременности при ВПРП, несовместимых с жизнью, в сроки до 21 нед. 6 дней. Женщины были разделены на две группы: в основной группе проводилась разработанная комплексная реабилитация, в группе сравнения – реабилитация ограничивалась регламентирующими документами. Комплекс мероприятий включал следующее: при наличии факторов риска назначали антибиотики широкого спектра действия; для женщин, не обследованных на хламидийную инфекцию, – доксициклин 100 мг перорально 2 раза 7 дней со дня аборта, метронидазол 800 мг перорально до аборта и во время его проведения. Контрольный осмотр акушера-гинеколога при отсутствии жалоб проводился через 9–15 дней. Оптимальным интергенетическим интервалом считали 3 месяца, назначались комбинированные оральные контрацептивы с содержанием фолатов. Наиболее целесообразным методом торможения лактации считали применение средств ингибиторов пролактина, являющимися агонистами рецепторов дофамина и стимулирующих выработку пролактин-ингибирующего фактора – каберголин 1 мг однократно. По показаниям с восстановительной целью использовали преформированные факторы, обладающие выраженным противовоспалительным, противоотечным, противоболевым, утеротоническим, десенсибилизирующим, иммуномодулирующим и седативным эффектами.

Результаты. Показано, что осложнения позднего индуцированного аборта наблюдались у 4 (13,3 %) и 12 (40,0 %; $p = 0,00$) женщин соответственно исследуемым группам, отдаленные последствия наблюдались у 4 (13,3 %) женщин основной группы и у 16 (53,3 %; $p = 0,00$) группы сравнения.

Заключение. Тактика ведения пациенток после искусственного прерывания беременности, особенно в поздние сроки при ВПРП, должна включать не только стандартную терапию лечения осложнений, но и предусматривать профилактическое применение КОК, подавление лактации, дотацию фолиевой кислоты, физиотерапевтическое воздействие.

Эффективность лечения вагинальных инфекций препаратом гелевой формы

**Е. Н. Кравченко, М. В. Набока,
В. А. Охлопков, Л. В. Куikliна**

Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

Цель исследования. Оценить эффективность лечения вагинальных инфекций новым препаратом гелевой формы у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы. В исследование включено 150 женщин с вагинальными инфекциями: 75 женщин составили основную группу, получали лечение новым гелевым препаратом «Метрогил плюс» (метронидазол 10 мг и клотримазол 20 мг) в течение 5 дней; группу сравнения – 75 пациенток, которым проводили лечение препаратом «Клион-Д 100». Препарат назначали по 1 таб. (метронидазол 100 мг и миконазола нитрат 100 мг) интравагинально в течение 10 дней.

Методы исследования: анамнез, осмотр в зеркалах, расширенная кольпоскопия, микроскопическое исследование отделяемого влагалища, бактериологическое исследование отделяемого цервикального канала. Для расширенной характеристики состояния микрофлоры влагалища использовали наборы реагентов серии «Флороценоз», основанные на применении мультиплексной ПЦР в реальном времени. Результаты указанного теста позволяли количественно охарактеризовать общее содержание бактерий, а также содержание лактобацилл, *G. vaginalis*, *A. vaginae*.

Результаты. Обнаружено 8 биотопов влагалища: бактериальный вагиноз (18,7 %), неспецифический вагинит (17,3 %), неспецифический вагинит и кандидоз (14,7 %), кандидозительство (12,0 %), хронический вагинальный кандидоз (10,7 %), неспецифический вагинит и бактериальный вагиноз (9,3 %), бактериальный вагиноз и кандидоз (8,0 %). Эффективность лечения оценивалась в динамике сразу после окончания лечения и в динамике через 3 месяца, составила в основной группе 98,7 %, в группе сравнения – 86,7 % ($p = 0,00$), рецидивы после лечения – 1,3 и 13,3 % соответственно исследуемым группам ($p = 0,00$).

Заключение. Лечение вагинальных инфекций новым препаратом гелевой формы (Метрогил плюс) у женщин репродуктивного возраста является высокоэффективным (98,7 %). Количество рецидивов после лечения комбинированным препаратом в виде геля составляет лишь 1,3 % случаев.

Современные возможности выявления хромосомных аномалий в абортивном материале

Е. В. Кудрявцева¹, В. В. Ковалев¹,
И. В. Канивец², С. А. Коростелев²

¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

² Медико-генетический научный центр, Москва, Россия

Исследования последних 50 лет иллюстрируют существенную роль хромосомных aberrаций у эмбриона и плода в генезе невынашивания беременности. Доля хромосомных аномалий при невынашивании в первом триместре составляет 50–65 %. При этом исследование кариотипа эмбриона и плода при этой патологии проводится лишь спорадически. При проведении данного исследования возникает ряд технических проблем: невозможна транспортировка материала из отдаленных регионов, часто возникает контаминация материнскими клетками, в значительной части случаев имеют место неудачи культивирования, не определяются субмикроскопические структурные перестройки.

На сегодняшний день вместо стандартного цитогенетического анализа есть возможность использовать хромосомный микроматричный анализ (ХМА). Это исследование имеет ряд преимуществ: возможна транспортировка материала, определяется контаминация материнскими клетками (что значительно снижает риск ложноотрицательного результата), сокращены сроки проведения анализа, возможно выявление микроструктурных перестроек.

Цель исследования. Установить долю нормального и патологического хромосомного набора при исследовании абортивного материала при невынашивании беременности, определить структуру хромосомных перестроек, выявленных методом хромосомного микроматричного анализа.

Материалы и методы. Исследован абортивный материал, полученный в 525 случаях невынашивания беременности в сроке до 12 недель. Исследование проводилось на базе медико-генетического центра «Геномед». Хромосомные аномалии в абортивном материале определялись методом хромосомного микроматричного анализа.

Результаты. В 40 случаях (7,6 %) исследование провести не удалось из-за дефектов

забора материала и невозможности идентифицировать генетический материал. Таким образом, хромосомный микроматричный анализ проведен в 485 случаях.

Хромосомные аномалии выявлены в 275 случаях (56,7 %). Чаще всего выявлялись анеуплоидии аутосом (60 % случаев). При этом значительное число случаев составили мозаичные формы (18,1 %). Числовые аномалии половых хромосом составили 15,6 % случаев. Среди них лидировала моносомия X-хромосомы (13 % от всех выявленных хромосомных aberrаций). В 19 случаях (6,9 %) отмечались множественные анеуплоидии. Триплоидия обнаружена в 27 образцах (9,8 %).

Количество структурных перестроек составило 7,3 % случаев. Обнаружение несбалансированной микроструктурной перестройки в абортивном материале является прямым показанием для обследования родителей. Хромосомный микроматричный анализ точно определяет размер выявленной перестройки, что позволяет подобрать оптимальный метод для исследования хромосомного набора супругов (цитогенетическое исследование, или FISH-диагностика).

Заключение. Хромосомный микроматричный анализ абортивного является информативным и доступным методом исследования и может быть рекомендован для широкого использования в клинической практике с целью оптимизации алгоритма обследования супружеской пары после невынашивания беременности.

Анализ дополнительных факторов риска массивных акушерских кровотечений

Г. А. Кузукеева, Н. М. Пасман, А.Н. Дробинская, А.В. Шаклеин

Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия
Городская клиническая больница № 1, Новосибирск, Россия

По данным Федеральной службы государственной статистики в период с 2005 по 2015 гг., материнская смертность снизилась почти в 2,5 раза с 22,4 ($n = 370$) до 10,1 ($n = 210$) на 100 000 родившихся живыми. В то же время смертность от кровотечений в связи с отслойкой и предлежанием плаценты, а также от кровотечений в родах и по-

слеродовом периоде остается высокой, составляя в структуре причин 24,8 %. (2014). Данный факт указывает на необходимость тщательного изучения проблемы акушерских кровотечений, выявления факторов риска, причин, диагностики и современных методов лечения.

Цель исследования. Изучить факторы риска возникновения массивных акушерских кровопотерь (МАК).

Материалы и методы. Проведен проспективный анализ случаев острой массивной кровопотери за период 2015-2016 гг. на базе городской клинической больницы № 1. В исследование вошли 23 пациентки с МАК (более 20 мл/кг), осложнившими оперативное родоразрешение. Возраст пациенток варьировался от 22 до 44 лет (медиана – 34,0 ± 4,7 лет). Согласно исходу операций, пациентки разделены на две группы с МАК: группа 1 – 10 родильниц, которым произведена тотальная гистерэктомия (экстирпация матки); группа 2 – 13 родильниц с сохраненной маткой.

Проводилась оценка данных при помощи клиничко-анамнестического метода, физикального обследования и результатов лабораторно-инструментального исследования пациентов.

Результаты. В исследовании женщины позднего репродуктивного возраста в группах составили 52,2 % ($n = 12$), преобладающим контингентом оказались повторнородящие (39,2 %) и многобродящие пациентки (21,7 %).

Более половины случаев из всех МАК отмечено у пациенток с доношенной беременностью, срочными родами (73,9 %). Преждевременные роды зафиксированы в 26,1 % случаев. В плановом порядке родоразрешено 60,9 % беременных. Наличие рубца на матке после кесарева сечения преобладало у второй группы исследуемых – 61,5 % случаев. В обеих группах выявлено наличие в анамнезе внутриматочных вмешательств в 52,2 %, ожирение, гипертензивные расстройства / преэклампсия и тромбофилия – по 21,7 % случаев соответственно. Миома матки (30,8 %) осложнила родоразрешение у пациенток второй группы, приведшее к гипотоническому кровотечению в 17,4 % случаев.

Доминирующей причиной МАК в обеих группах явилась аномалия расположения плаценты – полное предлежание, выявленное у 52,2 % ($n = 12$), из них у 21,7 % ($n = 5$)

отмечено сочетание предлежания с различными степенями врастания плаценты, а у двух пациенток (8,7 %) диагностировано предлежание плаценты с врастанием и ее преждевременной отслойкой.

На долю преждевременной отслойки плаценты как на самостоятельную причину кровотечения в обеих группах приходится по 4,3 %. Травматические повреждения матки вследствие разрыва матки по рубцу после консервативной миомэктомии либо при разрыве рудиментарного рога матки составили в группах 8,6 % случаев.

Таким образом, выявление факторов риска следует начинать на уровне пренатального скрининга, что предоставит возможность для заблаговременной диагностики и выбора метода родоразрешения и корректной маршрутизации. По умолчанию все беременные женщины входят в группу риска по кровотечениям.

Заключение. В ходе исследования обнаружены дополнительные комбинированные формы факторов риска острой массивной кровопотери, которые ранее не были описаны в литературе: предлежание плаценты в сочетании с рубцом на матке после кесарева сечения и консервативной миомэктомии, внутриматочные вмешательства в анамнезе, гипертензивные расстройства, преэклампсия, тромбофилия.

Аспекты ведения беременных с преждевременным излитием околоплодных вод

А. С. Курганова

*Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия
Городская клиническая больница № 1,
Новосибирск, Россия*

Снижение как материнской, так и детской заболеваемости и смертности в значительной степени зависит от правильного ведения беременности и выбора метода родоразрешения при различных осложнениях. Одним из наиболее распространенных осложнений при беременности и родах является преждевременное (дородовое) излитие околоплодных вод (ПИОВ), частота которого составляет 7,8–19,6 % и не имеет тенденции к снижению. Акушеры-гинекологи отмечают, что данная патология способствует росту осложнений в родах и послеродовом периоде со стороны матери, плода и новорожденного.

Тактика ведения беременности и родов доношенного срока при ПИОВ по-прежнему является дискуссионной.

Наиболее распространенным является мнение о необходимости родовозбуждения через несколько часов после излития околоплодных вод с целью предотвращения длительного безводного периода. Однако данный подход не всегда является оптимальным, особенно на фоне отсутствия биологической готовности к родам, так как часто приводит к аномалиям родовой деятельности, гипоксии плода и, как следствие, увеличение частоты оперативного родоразрешения и акушерского травматизма. В связи с этим активно-выжидательная тактика ведения беременности и родов при доношенном сроке на фоне ПИОВ является весьма актуальной, позволяя развиваться родовой деятельности без применения утеротонических средств или достигать оптимальную биологическую готовность к родам перед родовозбуждением.

Цель исследования. Изучить методы ведения беременности и родов, осложненной преждевременным излитием околоплодных вод при доношенном сроке беременности.

Материалы и методы. Обследовано две группы женщин: I группа – 17 беременных с преждевременным излитием околоплодных вод на фоне незрелой шейки матки, по шкале Бишопа. В данной группе использовалась активно-выжидательная тактика с применением препарата «Мифепристон» (первый прием 200 мг при поступлении в стационар, второй – через 6 часов при отсутствии регулярной родовой деятельности); II группа – 15 беременных с преждевременным излитием околоплодных вод при отсутствии биологической готовности к родам, у которых проводилось родовозбуждение утеротониками через 4–6 часов после излития околоплодных вод. В исследование включены только первородящие пациентки в возрасте 21–36 лет со сроком гестации от 38 до 41 нед., одноплодной беременностью и головным предлежанием плода. Всем беременным проведено акушерское, клинико-лабораторное обследование.

Результаты. Проведенное исследование показало, что у 10 пациенток (58,8 %) первой группы родовая деятельность развивалась самопроизвольно через 4–11 часов после излития вод и применения мифепристона. Самопроизвольные роды в первой группе произошли у 13 пациенток (76,4 %). Во второй

группе самопроизвольные роды произошли у 10 пациенток (66,6 %). Во второй группе достоверно чаще развивалась дискоординация родовой деятельности и слабость родовой деятельности в сравнении с первой группой ($40,0 \pm 6,3$ и $23,1 \pm 4,2$ % соответственно, $p < 0,01$). Частота оперативных родов в первой группе была достоверно реже, чем во второй ($23,5 \pm 4,4$ и $33,3 \pm 3,7$ % соответственно, $p < 0,05$). Основными показаниями к операции в обеих группах явились упорная слабость родовой деятельности, не поддающаяся медикаментозной коррекции, клинически узкий таз, хроническая прогрессирующая внутриутробная гипоксия плода. При сравнении групп по частоте родового травматизма достоверно значимых отличий не получено ($17,6 \pm 2,9$ и $20,0 \pm 1,3$ % в группах).

Достоверных отличий в развитии гнойно-воспалительных заболеваний после родов в обеих группах не установлено. При изучении перинатальных исходов установлено, что большинство детей в обеих группах родились в удовлетворительном состоянии: так, средняя оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минутах составила 8–9 баллов.

Заключение. Активно-выжидательная тактика у беременных с доношенным сроком позволяет снизить частоту оперативного родоразрешения, уменьшить частоту аномалий родовой деятельности, не приводит к увеличению гнойно-септических заболеваний матери и плода.

Опыт применения ПГД/ПГС с помощью NGS

**А. Л. Левинсон, Ю. П. Маралова,
М. А. Свиридова, Е. Ю. Кирс,
Е. М. Лебедева**

*ООО «Новосибирский центр
репродуктивной медицины», Новосибирск,
Россия*

В настоящее время ВРТ становятся все более востребованными в лечении лиц с бесплодием. Одной из причин бесплодия, а также невынашивания беременности, является носительство хромосомных аномалий. Кроме того, несбалансированный хромосомный набор у эмбриона является одной из ведущих причин неудач ВРТ. В связи с этим возможность отбора эмбриона для переноса с нормальным количеством хромосом является крайне актуальной. По данным литера-

туры, перенос эуплоидного эмбриона в полость матки позволяет повысить эффективность цикла ВРТ до 70–80 % в расчете на перенос и существенно снизить частоту прерывания беременности в ранних сроках.

Ранее доимплантационная диагностика осуществлялась с помощью метода FISH и выполнялась при биопсии бластомера у трехсуточного эмбриона. Для определения было доступно от 3 до 9 хромосом, что, безусловно, позволяло выявить самые частые отклонения, но все же оставляло много отклонений недиагностированными. В настоящее время появилась более совершенная методика для выполнения ПГС/ПГД, позволяющая определять отклонения по всем хромосомам – секвенирование следующего поколения, NGS.

В 2016 году в нашей клинике проведено 6 лечебных циклов (5 пар) с ПГС/ПГД. Пары обратились в клинику в связи с бесплодием, невынашиванием беременности, неудачными попытками ВРТ в анамнезе. В первом лечебном цикле биопсия эмбрионов отменена в связи с отсутствием эмбрионов хорошего качества, в двух циклах, по результатам диагностики, получены эуплоидные эмбрионы, в трех циклах эмбрионов со сбалансированным хромосомным набором не получено.

При выполнении лечебных циклов с применением ПГД нам пришлось столкнуться со следующими сложностями: бедный ответ на стимуляцию суперовуляции, отсутствие эмбрионов для биопсии, отсутствие эмбрионов, пригодных к переносу по результатам исследования. Безусловно, все эти ситуации являются проявлением технических сложностей, которые неизбежно возникают при проведении любого цикла ВРТ, но представляют собой иногда непреодолимое препятствие для достижения цели – наступления желанной беременности.

Мировой опыт работы и данные литературы по проведению ВРТ с использованием ПГС/ПГД являются крайне убедительными и не позволяют сомневаться в том, что за доимплантационной диагностикой эмбрионов – будущее ВРТ. Однако возникающие в процессе ВРТ технические сложности (в первую очередь, бедный ответ и малое количество эмбрионов), на данный момент являются сдерживающим фактором для использования этого метода для пациентов, по крайней мере, в нашей клинике. Для пациентов, как правило, является неожиданностью, что в

цикле ВРТ эмбрионы, пригодные для переноса, могут быть не получены. Любой специалист в области ВРТ понимает, что в этом нет вины методики экстракорпорального оплодотворения и доимплантационной диагностики. Стоит отметить, что многие пациенты обратились к ВРТ, имея достаточно длительный стаж бесплодия, при этом кариотипирование не выполнено при предыдущем обследовании и паре проводилось длительное лечение заведомо малоэффективными методами. Поэтому для внедрения современных технологий в практику требуется активная работа по информированию населения и медицинских работников первичного звена о методах вспомогательных репродуктивных технологий, их возможностях и ограничениях.

Ведение беременности и родов у больных с гестационным сахарным диабетом

С. А. Маркдорф

*Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия
Городская клиническая больница № 1,
Новосибирск, Россия*

Гестационный сахарный диабет (ГСД) – это заболевание, характеризующееся нарушением толерантности к углеводам и проявляющееся повышением уровня глюкозы в крови, впервые выявленное во время беременности. Для России патологическим значением уровня глюкозы плазмы крови натощак считается 5,1 ммоль/л. Степень распространения в популяции варьирует от 1 до 28 %. Например, в России частота встречаемости ГСД составляет 18–20 %, а в США – до 14 % случаев.

Патогенез развития ГСД обусловлен отсутствием компенсаторного увеличения инсулина в крови, вследствие чего гормона становится недостаточно для того, чтобы метаболизировать глюкозу. В результате повышения уровня глюкозы происходит ее диффузия через гематоплацентарный барьер, что оказывает отрицательное влияние на развивающийся плод.

Нарушение метаболизма глюкозы вызывает осложнения как у плода, так и матери. Женщины, которые перенесли ГСД, относятся к группе высокого риска по развитию гестационной артериальной гипертензии и преэклампсии. По данным литературы,

также возрастает вероятность родоразрешения путем кесарева сечения. Дети, рожденные от матерей с ГСД, являются, как правило, крупными и проявляют признаки диабетической фетопатии. В результате макросомии возникает риск дистонии плечиков и увеличивается процент родового травматизма (переломы костей, неврологические осложнения).

К сожалению, диагностика ГСД часто бывает ретроспективной, и беременные не знают о своем состоянии, не получая соответствующей терапии. Доказано: чем выше значения глюкозы в плазме крови, тем выше риск осложнений вследствие ГСД. Однако даже после коррекции уровня глюкозы доля осложнений у беременных женщин и детей остается достаточно высоким.

Цель исследования. Выявить особенности течения беременности и родов у больных с ГСД.

Материалы и методы. Исследование проводилось с использованием клиничко-анамнестического (осмотр, сбор анамнеза, анализ историй болезней), лабораторного (значения глюкозы венозной плазмы, тиреотропного гормона, гликированного гемоглобина) и инструментальных методов.

Критериями вхождения в исследование выбраны репродуктивный возраст беременных женщин, наличие верифицированного ГСД во время текущей беременности, а также лечение методом диетотерапии или инсулинотерапии. Из исследования исключены женщины с многоплодной беременностью, пациенты, страдающие СД1 или СД2 до беременности, а также беременные женщины с манифестным СД, диагностированным во время текущей беременности.

Результаты. Все пациентки поделены на две части, представляющие физиологически протекавшую гестацию (контрольная группа) и беременность, осложнившуюся ГСД. Из пациентов, страдавших ГСД, сформировано две подгруппы, в зависимости от используемого метода коррекции (диетотерапия или инсулинотерапия). По предварительным результатам, вне зависимости от способа лечения у 50 % детей наблюдались признаки диабетической фетопатии. Показано, что частота родоразрешения методом операции КС у пациентов с ГСД выше по сравнению со здоровыми беременными.

Заключение. Частота осложнений, возникающих в течение беременности и родов у

пациенток с ГСД, достаточно высокая, несмотря на проводимое лечение и контроль уровня глюкозы в плазме крови. Возрастает частота родоразрешения путем операции кесарева сечения, риск развития преэклампсии и угрожающего самопроизвольного выкидыша на ранних сроках беременности. Среди детей, рожденных от матерей, страдавших ГСД во время беременности, отмечается наличие признаков диабетической фетопатии и неврологические нарушения, несмотря на проводимое лечение.

Неполноценный рубец на матке после кесарева сечения: причины формирования, особенности течения и ведения беременности

Ю. К. Масалова

*Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия
Городская клиническая больница № 1,
Новосибирск, Россия*

Расширение показаний к абдоминальному родоразрешению в интересах плода увеличило частоту встречаемости рубца на матке. В последнее время наметилась тенденция увеличения числа повторнородящих женщин, поэтому становится актуальным изучение особенностей течения и ведения беременных с рубцом на матке. Повторное КС является технически более сложной операцией, а также увеличивается частота послеродовых осложнений.

Цель исследования. Изучить особенности течения беременности и родов у женщин с неполноценным рубцом на матке.

Материалы и методы. Обследовано 26 пациенток, перенесших в прошлом КС. В зависимости от характера послеоперационного рубца на матке все пациентки разделены на две группы. Основную группу (I) составили беременные, у которых, по данным УЗИ-признакам, рубец на матке был признан неполноценным, в нее вошло 20 беременных. В контрольную группу (II) включено 6 женщин с полноценным рубцом на матке. Возраст обследованных беременных колебался от 28 до 44 лет и в среднем составил для пациенток основной группы $34,3 \pm 5,3$,

контрольной – $30,1 \pm 3,4$ лет, т. е. по возрастному составу пациентки обеих групп были сопоставимы.

Критерии включения: женщины репродуктивного возраста с неполноценным рубцом на матке, наличие информированного согласия пациента. Критерии исключения: тяжелые соматические заболевания и неопластические процессы. При выполнении работы проводили общеклиническое обследование, которое включало сбор общего и акушерского анамнеза. У беременных определяли положение, предлежание и предполагаемые размеры плода, зрелость родовых путей, оценку размеров таза и клинические признаки состоятельности рубца на матке при доношенном сроке беременности. Особое внимание уделялось изучению рубца на матке, учитывали жалобы женщины при пальпации, оценивали состояние послеоперационного рубца на передней брюшной стенке: его размеры, плотность, подвижность тканей, наличие участков деформации. Клиническая оценка состояния рубца проводилась параллельно с ультразвуковым исследованием.

Результаты. При изучении акушерско-гинекологического анамнеза выявлено, что общее количество беременностей в обеих группах обследуемых было от 2 до 10 и в среднем составило для пациенток основной группы $4,2 \pm 2,9$, контрольной – $3,0 \pm 1,15$ ($p > 0,10$). Две беременности имели 10 пациенток (38,4 %), три и четыре беременности – по 6 женщин (23,1 %) соответственно, пять и более беременностей – 4 женщины (15,3 %) обследуемых обеих групп. У 65 % женщин II группы, а также 66,7 % пациенток контрольной группы выявлены хронические соматические заболевания. Наряду с этим, отмечалась высокая частота миопии разной степени у пациенток исследуемых групп, в контрольной группе эта патология встречалась больше чем в половине случаев.

Также исследован интервал между предшествующим КС и настоящей беременностью. У 45 % пациенток в первой группе интервал между операциями составил 1–2 года, в группе контроля на этот интервал пришлось 16,7 % женщин, что достоверно чаще ($p < 0,05$), однако у 38,4 % исследуемых пациенток с рубцом на матке интервал между предшествующим КС и настоящей беременностью составлял более 5 лет.

Одним из наиболее частых осложнений беременности у женщин с КС в анамнезе являлась угроза прерывания беременности, которая отмечалась в 3 раза чаще, чем в контрольной группе. Показаниями к первому кесареву сечению в 23,1 % случаев послужили аномалии родовой деятельности, в 11,5 % случаев – преждевременное излитие околоплодных вод, в 7,6 % случаев – отслойка плаценты и клинически узкий таз соответственно.

Заключение. На основании проведенного анализа выделили факторы риска по формированию неполноценного рубца на матке: интервал между операциями менее 2 лет, аномалии родовой деятельности среди показаний к первому КС, воспалительные заболевания органов малого таза перед наступлением беременности.

Патология гемостаза в генезе репродуктивных потерь

А. П. Момот

Алтайский филиал
Гематологического научного центра,
Барнаул, Россия

Несмотря на современные достижения, частота развития беременности при экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО) все еще остается сравнительно низкой и составляет 25–30 %, причем за последние годы этот показатель значительно не изменился. Это связано с большим числом разнообразных факторов, влияющих на репродуктивный процесс. Неудачи ЭКО обуславливаются многими факторами, в том числе тромбогенностью самой медицинской технологии в связи с эстроген-гестагенной нагрузкой и частым наличием у женщин, нуждающихся в ЭКО, факторов тромбогенного риска и склонности к внутрисосудистому свертыванию крови.

Цель исследования. Изучить сдвиги в системе гемостаза и фибринолиза и оценить их значение для исходов ЭКО.

Материалы и методы. В рамках проспективного исследования получены данные о 327 женщинах, обратившихся в Центр сохранения и восстановления репродуктивной функции при Краевой клинической больнице г. Барнаула в период с 2010 по 2012 гг. для прохождения программы ЭКО в связи с бесплодием. Представленное исследование одобрено Региональным этическим комитетом Алтайского медицинского университета, и все участники дали свое информированное согласие.

Критерием отбора пациенток в исследование стало бесплодие любой формы, не поддающееся традиционной терапии. Все пациентки принадлежали к европеоидной расе, их возраст составил от 21 до 42 лет. Проведено обследование 163 женщин в цикле ЭКО, отобранных произвольно, методом случайной выборки. Исследование показателей гемостаза и фибринолиза проводилось трижды: за 1–2 дня до начала управляемой гиперстимуляции яичников и вступления в программу ЭКО (1-я точка наблюдений), за 2–3 дня до пункции фолликулов яичника (2-я точка наблюдений) и на 12–14 день после переноса эмбрионов (3-я точка наблюдений), когда исход в части наступления беременности был определен с помощью

оценки уровня β -ХГЧ. Пациентки разделены на две группы: первая – неудача в цикле ЭКО ($n = 107$) и вторая группа – наступление беременности в цикле ЭКО ($n = 56$).

Динамику образования и инактивации тромбина определяли методом калиброванной тромбографии с использованием планшетного флюориметра Fluoroskan Ascent «ThermoFisher SCIENTIFIC» (Финляндия). Учитывали следующие показатели: эндогенный тромбиновый потенциал (ETP, Endogenous Thrombin Potential) и пиковая концентрация тромбина (Peak Thrombin). Определение активности тканевого активатора плазминогена (t-PA) и ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1) осуществлялось методом иммуноферментного анализа с наборами реагентов «t-PA Combi Actibind ELISA Kit» и «Actibind PAI-1 ELISA» («Technoclone», Австрия). По полученным данным рассчитывался индекс активирующей фибринолиз способности эндотелия (индекс АФСЭ, %) по формуле:

$$\text{Индекс АФСЭ} = \frac{\text{Активность t-PA, ед/мл}}{\text{Активность PAI-I, ед/мл}} \times 100 \%$$

При определении времени лизиса сгустка использовался модифицированный метод по Kowarzyk и Buluk (1954). Определение концентрации D-димеров в плазме крови проводилось с помощью набора реагентов «D-dimer Red-700» («Helena Bioscience»).

Результаты. При неудаче в цикле ЭКО ($n = 107$) ETP был достоверно выше на протяжении всего периода наблюдений: 1-я точка – $1\,655,0 \pm 39,2$ нмоль/мин, 2-я – $2\,060,5 \pm 52,7$, 3-я – $1\,853,9 \pm 55,6$ нмоль/мин. В то же время при наступлении беременности после ЭКО ($n = 56$) этот показатель оказался равен $1\,574,8 \pm 36,9$, $1\,723,0 \pm 54,2$ и $1\,632,7 \pm 56,4$ нмоль/мин соответственно ($p < 0,001$). Не выявлено достоверных отличий уровня D-димеров – известного маркера образования фибрина и фибринолиза при наступлении беременности и неудачах ЭКО. Отметим, что средние значения этого показателя у практически здоровых женщин фертильного возраста в условиях нашего центра составили $205,3$ ($148,5$ – $262,1$) нг/мл.

Анализ динамики изменения активности t-PA и PAI-1, индекса их интегральной оценки АФСЭ и времени лизиса сгустка также выявил более значительные и отчетливые сдвиги при неудачах ЭКО.

Коррекция системы гемостаза при избыточной генерации тромбина предусматривала проведение профилактики низкомолекулярными гепаринами (НМГ) путем введения надропарина кальция по 0,3 мл два раза в сутки или бемипарина натрия по 3 500 МЕ один раз в сутки подкожно на протяжении 12–14 дней. Решение о начале терапии основывалось на установлении факта сверхпорогового увеличения основных показателей генерации тромбина – ЕТР (свыше 1 900 нмоль/мин) и/или Peak Thrombin (более 360 нмоль/л), определенных на 2-й точке наблюдений. С целью повышения активности фибринолиза при гипофибринолизе проводилось воздействие на сосудистую стенку с помощью перемежающейся пневматической компрессии (ППК). Использовался прибор «Пневмомассажер ПМ-01» (Россия), с наложением семикамерной компрессионной шины в область плеча в режиме волновой компрессии со следующими характеристиками: время поддержания давления в камерах манжеты от 5 до 90 с, давление сжатого воздуха, подаваемого в камеры от 30 до 150 мм рт. ст., 45 циклов волновой компрессии с запоминанием на протяжении 30 мин. Компрессия выполнялась в виде курса из 8 сеансов (два раза в неделю) с 30-минутным наложением манжеты аппарата на левую или правую руку.

По результатам проведенных исследований терапевтическое воздействие на систему гемостаза привело в целом к увеличению частоты наступления беременности на 7,1 %.

Выводы:

1. Проведение процедуры ЭКО сопровождается повышением интенсивности генерации тромбина.

2. У пациенток с гипофибринолизом отмечается снижение частоты наступления беременности после ЭКО.

3. Коррекция гемостаза и фибринолиза путем назначения НМГ и ППК позволяет увеличить частоту наступления беременности при проведении ЭКО.

Фенотипическая реализация гена фактор V Лейдена в акушерской практике

**К. С. Момот¹, М. Г. Николаева²,
Г. В. Сердюк³**

¹ Краевая клиническая больница, Барнаул, Россия

² Алтайский государственный медицинский университет

³ Алтайский филиал

Гематологического научного центра, Барнаул, Россия

В литературе накоплен опыт исследовательских работ, направленный на определение ассоциации аномалии генов гемостаза с рядом акушерских осложнений. Мнение разных авторов о степени тромбогенности генотипов гена фактор V Лейдена (FVL), феномена резистентности FVL к активированному протеину С (АПС-резистентность) и вероятности фенотипической реализации в виде тромбоза и/или акушерских осложнений не является однозначной.

Цель исследования. Изучить связи феномена АПС-резистентности при носительстве мутации гена FVL с клиническими фенотипическими проявлениями.

Материалы и методы. Проспективное когортное исследование 285 беременных: основная группа – 135 женщин с генотипом FVL (1691) GA / AA и контрольная группа – 150 пациенток с генотипом FVL (1691) GG.

В исследуемых группах пациентки были сопоставимы по возрасту ($30,4 \pm 2,3$ и $30,6 \pm 4,2$ лет). Лабораторный фенотип – АПС-резистентность устанавливалась с учетом ранее опубликованных нами данных о референтных диапазонах значений нормализованного отношения (НО) на прегравидарном этапе и в разные сроки физиологически протекающей беременности. Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладной программы SPSS 16.0.

Результаты. Личный репродуктивный анамнез в основной группе достоверно чаще отягощен репродуктивными потерями и бесплодием: 94,1 % (127 из 135) против 28,7 % (43 из 150) соответственно, $p < 0,05$. Личный тромботический анамнез отягощен только у пациенток, носительниц мутации FVL (13,0 % от 135). Тромботический семейный анамнез у родственников до 45 лет пациенток основной группы отягощен достоверно чаще (57,8 % от 150), чем в группе контроля (12,7 % от 135), $p < 0,05$. Репродуктивные потери у матерей пациенток, носительниц мутации FVL встречались достоверно чаще (21,5 % от 135) по сравнению с контрольной группой (8,7 % от 150), $p < 0,05$.

По данным локальных тестов гемостаза, в группах не выявлено статистически значимых отличий в содержании D-димеров,

РФМК. Средние показатели АПС-резистентности на разных сроках беременности в контрольной группе колебались по НО от 0,86 до 0,61. У беременных с мутацией FVL этот показатель в группе был достоверно выражен ($p < 0,05$): НО 0,53 $\rightarrow$ 0,52, а при генотипе A/A НО от 0,34 до 0,38. У 66 пациенток основной группы при АПС-резистентности по НО в диапазоне 0,58 $\rightarrow$ 0,5, беременность протекала без гестационных осложнений и завершилась срочными родами. Клинические фенотипические проявления осложнений гестации наблюдались у 69 беременных основной группы: преэклампсия (ПЭ) умеренная / тяжелая степень у 34 (25,2 % от 135), при этом АПС-резистентность по НО была в диапазоне 0,48 $\rightarrow$ 0,43; внутриутробная задержка развития плода (ВЗРП) у 35 (25,9 % от 135), показатель АПС-резистентности – 0,49 $\rightarrow$ 0,45. Досрочно абдоминальным путем родоразрешены 10 пациенток (7,4 % от 135): тяжелая ПЭ – 7 случаев, преждевременная отслойка плаценты – 3 эпизода, при этом АПС-резистентность по НО была 0,43 $\rightarrow$ 0,4. Фенотипическая реализация в виде венозного тромбоза проявилась во время беременности и раннем послеродовом периоде у 9 женщин (6,7 % от 135) и только в основной группе. В группе контроля осложнения гестации определены достоверно реже ($p < 0,05$): умеренная / тяжелая ПЭ – в 9,3 % (14 из 150), ВЗРП – в 8,7 % (13 из 150) случаев; досрочно абдоминально родоразрешены 2 пациентки (1,4 % от 150).

Выводы:

1. Мутация фактор V Лейдена является постоянным, не модифицируемым фактором тромбогенного риска и имеет различную пенетрантность в формировании тромбозов и гестационных осложнений.

2. АПС-резистентность $\leq 0,5$ FVL может быть использована в качестве критерия состояния тромботической готовности и необходимости назначения антитромботической терапии.

Оценка фертильности после лечебно-реабилитационных мероприятий у пациенток, ранее имевших внематочную беременность

**Ж. Е. Муханова, Н. М. Пасман,
В. Г. Швайко, Е. И. Безденежных**

Новосибирский государственный

*университет, Новосибирск, Россия
ООО «Клиника профессора Пасман»,
Новосибирск, Россия*

Внематочная беременность (ВБ) является распространенным гинекологическим, острым абдоминальным осложнением, которое на сегодняшний день остается главным фактором, угрожающим жизни пациенток, а также является одной из главных причин бесплодия трубно-перитонеального генеза.

Важным вопросом является фертильность женщин, имевших ранее внематочную беременность, так как после оперативного лечения ВБ у пациенток часто наблюдается вторичное бесплодие, повышается угроза повторной внематочной беременности, эндокринных расстройств, развития спаечного процесса в малом тазу, что существенно уменьшает вероятность наступления последующей маточной беременности. Таким образом, разработка комплекса методов лечения на основе фактических данных, повышающих вероятность наступления последующей маточной беременности, является актуальной проблемой и требует дальнейшего изучения.

Цель исследования. Оценить эффективность современных методов диагностики и лечебно-реабилитационных мероприятий, а также фертильность пациенток, ранее имевших внематочную беременность.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациенток медицинского центра за 2014–2015 гг. Оценивался комплекс диагностических и лечебно-реабилитационных мероприятий, проводимых в клинике. Анализировались результаты исследования крови на содержание бета-субъединицы хорионического гонадотропина (ХГЧ) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа, ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза и брюшной полости, гистологическое исследование, а также результаты диагностической лапароскопии, проводимой в сомнительных случаях.

Результаты. Обследовано 43 пациентки репродуктивного возраста от 26 до 40 лет, в среднем – $31,9 \pm 1,2$ лет. Репродуктивная функция женщин с ВБ: 65,1 % лиц – ранее не имели беременности, 55,8 % – с первичным и 25,6 % – с вторичным бесплодием. Артифициальные аборты в анамнезе выполнены у 39,5 %. Повторная ВБ в противоположной трубе выявлена у 11,6 % пациенток. Воспа-

лительные заболевания внутренних половых органов имели 90,7 % пациенток. Среди наиболее часто встречающихся заболеваний отмечены: хронический сальпингоофорит – у 51,2 %, эндометриоз – у 30,2 %, эрозия шейки матки – у 44,2 %, хронический эндометрит – у 27,9 %, операции на придатках матки – у 25,6 % пациенток. Основными жалобами при поступлении в клинику являлись маточные кровотечения – у 74,4 %, боли в нижних отделах живота – у 67,4 %, задержка менструации – у 53,5 % женщин. Следует отметить, что явной клиники не имела почти треть пациенток, что характеризует течение ВБ как стертое. Средний уровень β -ХГЧ в сыворотке крови пациенток при поступлении составлял $1\,101,53 \pm 249,96$ МЕ/л. При проведении УЗИ размер плодного яйца варьировался в пределах от 1,3 до 7,5, в среднем – $3,6 \pm 0,5$ см. В сомнительных случаях применялся метод диагностической лапароскопии для постановки окончательного диагноза и определения локализации плодного яйца – у 14 лиц (32,6 %).

При лапароскопии сальпингэктомия выполнена у 74,4 % пациенток, милкинг (выдавливание плодного яйца) – у 23,8 %, лапаротомия (резекция правого яичника) – у одной пациентки по поводу яичниковой беременности. Решение о сохранении или удалении маточной трубы принималось на основе результатов визуального осмотра во время операции: при выраженных макроскопических изменениях трубы органосохраняющая тактика не применялась, во всех случаях нарушение функциональных свойств маточных труб и грубые анатомические изменения подтверждены морфологическими методами исследования.

После оперативного лечения назначалась антибактериальная терапия, комбинированные оральные контрацептивы со дня удаления маточной трубы в течение 3–6 мес., ранние физиотерапевтические мероприятия – КВЧ, гирудотерапия, озонотерапия со 2–3 дня после хирургического лечения, а также фотодинамическая терапия. В прегравидарной подготовке проводились скрининг половых гормонов, обследование на перинатальные инфекции, фолликулометрия для определения овуляции, эхогистеросальпингоскопия.

В результате после проведенных лечебно-реабилитационных мероприятий маточная беременность наступила после органосохраняющей операции – у 90,1, после

сальпингэктомии – у 57,1 % женщин. Повторная ВБ в оперированной трубе наступила у 4,7 % пациенток в естественном цикле.

Заключение. При реабилитации пациенток после хирургического лечения внематочной беременности обоснованными методами лечения являются рациональная контрацепция, лечение хронических персистирующих воспалительных заболеваний, физиотерапия, которые приводят к полному восстановлению репродуктивной функции, проходимости маточных труб, а также обеспечивают высокую частоту наступления беременности.

Вакцины и антивакцинаторство

С. В. Нетесов

*Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия
Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», Новосибирск, Россия*

По заключению Всемирной организации здравоохранения, основными причинами увеличения продолжительности и улучшения качества жизни населения мира являются:

1. Разработка вакцин и успешных методов вакцинопрофилактики инфекционных болезней, в результате чего средняя продолжительность жизни увеличилась как минимум на 20 лет.

2. Разработка и внедрение в практику ремней безопасности резко снизили смертность и травматичность в автомобильных авариях.

3. Самым недавним, но очень важным достижением является разработка и начало широкого применения статинов, что снизило смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и риска их развития.

Помимо этого, применение вакцинопрофилактических стратегий уже сейчас снижает встречаемость некоторых видов рака: вакцинация против гепатита В предотвращает вызываемую этим вирусом гепатоцеллюлярную карциному, а вакцина против папилломавирусов предохраняет от рака шейки матки и некоторых видов рака гор-тани.

Вакцины бывают живыми и инактивированными. Живые вакцины разрабатывают на основе аттенуированных (ослабленных и непатогенных для людей) штаммов вирусов.

Таковыми являются вакцины против кори, паротита, полиомиелита, краснухи, оспы, гриппа. При получении инаktivированных вакцин живой вирус инаktivируют либо химически (формальдегид или бета-пропиолактон), либо физическими методами (прогревание, облучение ультрафиолетом или рентгеновскими лучами). Примеры: вакцины против клещевого энцефалита, против гепатита А, против гриппа. Наконец, некоторые вакцины являются субъединичными, состоящими из одного-двух компонентов вируса – белка-антигена. Белки для этого либо выделяют из вирусного препарата, либо получают рекомбинантным способом; примерами таких вакцин являются вакцины против гепатита В и папилломавирусов. Кроме того, в состав инаktivированных вакцин входят добавки: буферный раствор для стабилизации рН и ионной силы, мертиолят – противобактериальный препарат, белок – для стабилизации окислительно-восстановительного потенциала (раньше добавляли очищенный альбумин из донорской крови), окись алюминия или органические полимеры – для повышения иммуногенности, немного инаktivирующего агента (до 1 % формалина). В препаратах живых вакцин также есть буферные компоненты и белки-стабилизаторы.

Проводимая в течение многих десятилетий вакцинация против инфекций доказала, что страдания и смерти от инфекций во много раз превышают редко встречающиеся побочные эффекты от вакцинаций. Несмотря на это, споры и разногласия по поводу вакцинаций существовали даже еще до появления самих слов «вакцина» и «вакцинация» и продолжают по сей день. Эти аргументы периодически уменьшают степень вакцинированности населения в некоторых регионах и сообществах, приводя к значительным вспышкам инфекций и смертности от них, чего не было бы в случае вакцинации.

Обычно вспышка антивакцинаторства выглядит в виде следующей цепи событий: провозглашается пока еще недоказанный побочный эффект или единичный случай заболевания, как правило, как позднее выясняется, вне связи с вакцинацией; затем этот недоказанный еще эффект широко рекламируется в печати, падкой на сенсации; потом гипотеза не подтверждается, но требуется несколько лет для того, чтобы население поверило, что это была ложная информация. Типичным примером такой истории являлась вышедшая в журнале *Lancet* в 1998 г. статья

английского врача Э. Уэйкфилда. В этой статье (признанной в наше время лживой), он утверждал, что имеется взаимосвязь между вакцинацией против кори, паротита и краснухи (MMR) и явлением аутизма и болезни воспаленного кишечника. Множество других исследователей в Великобритании и за рубежом не смогли воспроизвести его результаты и подтвердить его гипотезу. Комиссия Главного Британского медицинского совета 28 января 2010 г. подтвердила, что более тридцати пунктов обвинения в его адрес, включая четыре обвинения в нечестности и двенадцать обвинений в том, что он использовал в своих целях умственно неполноценных детей, справедливы, и лишила его права заниматься врачебной деятельностью.

Начались же попытки противодействовать вакцинациям намного раньше. Причем в целом ряде случаев священнослужители порой были инициаторами вакцинации. Так, священник, преподобный Коттон Мэзер, предложил вариоляцию (прививку от оспы) в Бостоне, Массачусетс во время эпидемии в 1721 г. Многие жители Бостона тогда не хотели прививаться по религиозным причинам, но Мэзер убедил врача Забдиела Бойлстона поставить эксперимент. Доктор это сделал на своем сыне, своем рабе и его сыне. Все заболели, но не тяжело, и выздоровели. После этого Бойлстон провел вариоляцию тысячам жителей, и в результате множество мест в городе названо в его честь.

Позднее религиозные противодействия инокуляции начали усиливаться. К примеру, в 1772 г. в проповеди с названием «*The Dangerous and Sinful Practice of Inoculation*», английский священник Эдмунд Масси писал, что все болезни посланы нам Богом для наказания за грехи и что любые попытки предотвратить оспу через инокуляцию являются «происками дьявола». В то время было обычным для популярных священников публиковать свои проповеди для того, чтобы они достигали максимума прихожан. В случае с Масси было как раз именно это, а его главным оппонентом был доктор Джон Уильямс.

Из современных случаев стоит упомянуть случай Дженни Маккарти, известной американской актрисы, которая объявила несколько лет назад, что у ее ребенка – аутизм и что он является следствием вакцинации против кори. Она тут же стала одной из ярых противниц вакцин, несмотря на то, что врачами и учеными в области вакцин таких

утверждений в отношении ее ребенка сделано не было. Что удивительно, 7 июля 2014 г. вышла публикация, в которой она же сказала, что у ее ребенка аутизма не было.

Целый ряд случаев антивакцинаторства связан с тиомерсалом (мертиолят), который является органическим соединением ртути и используется в качестве консерванта в вакцинах, кожных пробах на аллергию. Он содержится в этих препаратах в ничтожно малых количествах, но в принципе может аккумулироваться в организме. На основе тщательно проведенных исследований он в настоящее время признан безопасным и наилучшим консервантом в производстве вакцин и широко применяется в производстве мультидозных вакцин (вакцина АКДС, антигриппозная вакцина, вакцина против гепатита В).

Вакцинация не является конечной целью разработки и применения вакцин. Глобальной целью вакцинопрофилактики является искоренение инфекционных заболеваний человека с помощью вакцин. Первое искорененное инфекционное заболевание человека – натуральная оспа. Ее искоренение стало возможным потому, что была эффективная вакцина, эффективная стратегия ее применения и тот факт, что человек – единственный природный резервуар этого патогена. Кроме оспы есть целый ряд заболеваний, которые можно искоренить в связи с тем, что они антропонозные и не имеют другого природного резервуара кроме человека. Сейчас идет программа искоренения полиомиелита, завершение которой планируется к 2020 г. К сожалению, противодействие со стороны антивакцинаторов сильно замедляет эти процессы. Весьма заметно такое противодействие и в России. Так, целый ряд публикаций российских антивакцинаторов на закате советской власти спровоцировал массовый отказ от прививок, который привел к эпидемии дифтерии в 1992–1995 г., унесшей около тысячи жизней, и эпидемии кори в те же годы, также приведшей к десяткам смертей.

Антивакцинаторство – реалия нашей жизни. Оно существует в нескольких видах по степени радикальности: от крайне радикальных до умеренных. К сожалению, практически все аргументы антивакцинаторов не имеют научных оснований, и поэтому дискуссии с большинством из них бесполезны. Вред при этом для населения весьма велик.

Между тем научно доказаны многочисленными исследованиями в разных странах нижеперечисленные утверждения.

Существующие вакцины против вирусных инфекций эффективны как в медицинском, так и в экономическом аспектах и предотвращают огромное число заболеваний и смертей. Результатом их применения является увеличение средней продолжительности жизни людей как минимум на 20 лет (существенно выше 60 лет), тогда как в странах Африки, не поддерживающих вакцинацию, средняя продолжительность жизни – не более 40 лет.

- Побочные реакции при вакцинациях весьма редки, а их последствия незначительны. Тем не менее, такие случаи изучаются, и вакцины и методы их введения продолжают совершенствоваться.

- Подозрения на связь вакцинаций против кори, паротита и краснухи с аутизмом и кишечными заболеваниями признаны несостоятельными.

- Подозрения на ассоциацию вакцинации против гепатита В с рассеянным склерозом не подтвердились при массовых специальных исследованиях в нескольких странах.

- Показано, что ранняя вакцинация против краснухи снижает количество случаев диабета у детей.

- Завершается всемирная программа искоренения полиомиелита, и продолжают разрабатываться программы искоренения таких антропогенных инфекций, как корь и гепатит В.

Интегральная оценка системы гемостаза при беременности

**М. Г. Николаева, Г. В. Сердюк,
Н. Н. Ясафова, Д. Е. Белозеров,
Е. И. Лебедева, А. П. Момот**

*Алтайский филиал Гематологического
научного центра, Барнаул, Россия
Алтайский государственный медицинский
университет, Барнаул, Россия
Краевая клиническая больница,
Барнаул, Россия*

Состояние беременности, учитывая современные знания, рассматривается как «гематологический парадокс», проявленный разнонаправленными сдвигами в системе гемостаза и фибринолитической активности крови. Беременность – это состояние повы-

шенной тромботической готовности, при которой риск венозных тромбозмболических осложнений увеличивается в 4–5 раз, а третий триместр беременности относится к наиболее опасным в этом отношении периодам.

Для предупреждения нежелательных клинических событий используются новые методы лабораторной диагностики нарушений в системе гемостаза – методы, позволяющие отбирать пациентов в группы риска по тромботическим и геморрагическим осложнениям, а также патологии беременности. Несомненный интерес в данном отношении представляет сравнительно новый метод интегральной оценки реализации реакций системы гемостаза – тест генерации тромбина (ТГТ, синоним – калиброванная автоматизированная тромбография), предусматривающий учет способности плазмы крови продуцировать эндогенный тромбин.

Цель исследования. Установить динамику и референтные диапазоны показателей генерации тромбина в плазме крови у практически здоровых женщин вне и при физиологически протекающей беременности.

Материалы и методы. В рамках проспективного исследования получены данные о 301 женщине, обследованной в женских консультациях и родильном доме. Представленное исследование одобрено Локальным этическим комитетом Алтайского государственного медицинского университета (протокол № 14 от 11.12.2013), и все участники дали свое информированное согласие.

Отобраны следующие контрольные точки для исследования системы гемостаза, учитывающие волны инвазии трофобласта и отражающие критические сроки беременности: прегравидарный период, 6–8, 12–13, 22–24, 34–36 недель и 2–3-е сутки после родоразрешения. В критерии исключения вошли: возраст младше 18 или старше 35 лет; отягощенный акушерский и гинекологический анамнез; осложненное течение настоящей беременности; отягощенный личный геморрагический или тромботический анамнез; прием комбинированных оральных контрацептивов в течение 3 последних месяцев до наступления настоящей беременности; вспомогательные репродуктивные технологии в анамнезе или при настоящей беременности; оперативное родоразрешение в анамнезе или при настоящей беременности; наличие экстрагенитальной патологии, уро-

вень гомоцистеина в сыворотке крови (до беременности) выше 15 мкм, гемоглобин выше 140 г/л вне беременности и выше 135 г/л во время беременности, количество тромбоцитов в крови ниже 150 или выше $450 \times 10^9/\text{л}$, количество лейкоцитов в крови более $12 \times 10^9/\text{л}$; носительство мутаций FV Лейдена (1691G>A) и/или FII (20210G>A), редкой гомозиготы MTHFR (677C>T), а также трех и более полиморфизмов генов MTHFR (677C>T), PAI 1 (–675 5G>4G) фибриногена-FGB (–455G>A), рецепторов тромбоцитов GP IIIA (1565T>C) и GP IA (807C>T); антифосфолипидный синдром и другие аутоиммунные состояния.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием программ Microsoft Excel, Statistica 6.1 и Medcalc.

Для выполнения ТГТ использовался планшетный флюориметр Fluoroskan Ascent «ThermoFisher SCIENTIFIC» (Финляндия), оснащенный диспенсером, с программным обеспечением «Thrombinoscope 3.0.0.26».

Результаты. При беременности определено изменение двух основных параметров, использующихся для оценки генерации тромбина – Peak Thrombin и ETP (Endogenous Thrombin Potential). Уже с ранних сроков беременности (6–8 недель) эти показатели резко возрастали (по медиане, в сравнении с прегравидарным периодом, по Peak Thrombin на 55,1 и ETP на 39,6 %), хорошо коррелировали между собой ($r = 0,797$; $p < 0,001$) и создается впечатление, что наступление беременности носит роль «трамплина», формируя условия для избыточного тромбообразования.

Усиление способности к образованию тромбина наблюдалось не только до поздних сроков беременности, но и в первые 2–3 суток после родоразрешения, когда интенсивность этой реакции была максимальной (в сравнении с прегравидарным периодом, по Peak Thrombin в 2,02 и ETP в 1,47 раза). Данный факт объясним с позиций подготовки организма матери к минимизации кровопотери при родоразрешении, но не вполне понятно, почему эта подготовка начинается так рано, ведь роды и, соответственно, ограничение объема кровопотери в первой половине беременности не запрограммированы природой.

Можно предположить, что длительное по времени, но постепенное повышение тром-

богенности крови беременных женщин позволяет не только достичь необходимого уровня гиперкоагуляции перед родами, но и избежать возникновения системных и фатальных проявлений сосудистой ишемии в зоне маточно-плацентарного и системного кровотока.

Следующий показатель ТГТ – ttPeak, характеризующий время достижения пика тромбина, в наших наблюдениях динамично менялся (как Peak Thrombin и ЕТР), причем значимое укорочение этого показателя (в сравнении с данными на прегравидарном этапе) имело место уже с 6–8 недели беременности.

Отметим, что наибольший сдвиг в сторону ускорения тромбинообразования определен в первые дни после родоразрешения, когда время наступления пика укоротилось на 32,7 % (по медиане). Причем была установлена корреляционная связь между максимальной, пиковой концентрацией тромбина и временем ее достижения – ttPeak и Peak Thrombin ($r = 0,454$; $p < 0,001$).

Последний из числа рассматриваемых параметров генерации тромбина – время запаздывания, или Lagtime при беременности – менялся крайне слабо, наблюдалась лишь тенденция к его уменьшению.

Выводы:

1. Представленные данные свидетельствуют о высокой готовности плазмы крови беременных женщин к образованию тромбина, начиная с ранних сроков гестации.

2. Установленные верхние значения референтного диапазона показателей теста генерации тромбина (Peak Thrombin и ЕТР) на разных сроках физиологической беременности имеют самостоятельное значение при принятии решения о гепаринопрофилактике.

3. Низкие показатели генерации тромбина у беременных женщин, особенно перед родоразрешением, способны стать важным фактором риска развития тяжелых геморрагических осложнений, в том числе послеродовых кровотечений.

Преимущества амбулаторной фотодинамической терапии заболеваний вульвы и шейки матки с применением гелевых форм хлориновых фотосенсибилизаторов и светодиодных техник

**С. Д. Никонов^{1,2}, Н. М. Пасман^{1,2},
Е. И. Безденежных¹**

¹ ООО «Клиника профессора Пасман»,
Новосибирск, Россия

² Новосибирский государственный
университет, Новосибирск, Россия

Актуальность проблемы обусловлена неудовлетворенностью клиницистов результатами лечения дистрофических заболеваний вульвы и вирус-ассоциированных диспластических заболеваний шейки матки.

Многообразие в симптоматическом лечении плоскоклеточной гиперплазии и склеротического лишая не избавляет пациенток от изнурительного зуда, жжения, расчесов и депрессивных состояний. Криодеструкция и лазерная вапоризация пораженной вульвы обрекают на рубцовую деформацию с гиперкератозом, но не предотвращают дальнейшую дистрофию, а вульвэктомия травматична и не радикальна. Всеобщее признание механизма вирусного канцерогенеза в развитии патологии шейки матки вызывает поиск новых эффективных методов органосохраняющего лечения цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN).

Современное лечение диспластических и начальных опухолевых изменений цервикального эпителия предусматривает применение локально-деструктивных методов, среди которых распространена диатермо-электроэксцизия, которая не избавляет от риска дальнейшей персистенции онкогенной ВПЧ-инфекции, послеоперационной восходящей инфекции, рубцовой атрезии цервикального канала, невынашивания беременности.

Остается актуальной проблема разработки и внедрения методов лечения дистрофических заболеваний вульвы и дисплазии шейки матки способных излечить заболевание, избавить от онкогенных вирусов и обеспечить анатомическую целостность пораженного органа. Наиболее перспективным считается новый метод – фотодинамическая терапия (ФДТ).

Метод основан на фотохимической реакции, катализатором которой является кислород, активированный фотосенсибилизатором (ФС) и воздействием светового, в частности, лазерного излучения. Доказано, что ФДТ вызывает избирательную гибель патологических клеток, бактерий, вирусов без повреждения здоровых тканей. Появление ге-

левых форм фотосенсибилизаторов для локального нанесения сделало ФДТ доступной для амбулаторной практики. Появление медицинских сверх ярких светодиодных облучателей, пришедших на смену дорогостоящим лазерным генераторам 4-го класса опасности, сделало ФДТ доступной для большинства лечебных учреждений.

Цель исследования. Разработать технологии амбулаторного лечения дистрофических заболеваний вульвы и ВПЧ-ассоциированных дисплазий шейки матки светодиодной ФДТ.

Материалы и методы. Проведено лечение 47 пациенткам в возрасте от 18 до 68 лет с дистрофическими заболеваниями вульвы (ДЗВ), верифицированными гистологически. Средняя длительность заболевания составила 6,5 лет. В 14 случаях предпринята одна процедура ФДТ, а в 33 случаях исполнено от 2 до 4 процедур ФДТ с интервалом 2–4 мес. Фотосенсибилизация препаратом «Радагель» 0,5 % – 1–2 г в виде локальной аппликации с экспозицией 3 ч. Флуоресцентная диагностика прибором «Флуовизор» подтвердила мультифокусность вульварной и периаанальной дистрофии в 63,8 % случаев ($n = 30$). ФДТ исполнена светодиодным генератором «Латус Маска» ($\lambda = 650\text{--}675$ нм; $D = 0,1$ Вт/см²/с; $T = 35\text{--}40$ мин) на всю площадь вульвы и промежности.

Методом ФДТ пролечено 60 пациенток с CIN 1 в возрасте 18–48 лет. Радагель апплицировали на шейку матки и инстиллировали в цервикальный канал с экспозицией 60 мин, затем проводили ФДТ излучением лазерных генераторов «Латус» или «Лахта Милон» ($\lambda = 662$ нм) через кварц-полимерный световод дистантно-контактным полипозиционным способом до плотности световой дозы 200–250 Дж/см².

Результаты. Лечебные эффекты светодиодной ФДТ дистрофических заболеваний вульвы зарегистрированы в 100 %. Лечение комфортно, безболезненно. Ремиссия после 1-го сеанса составляла 2–12 мес., после 2-го сеанса – 4–18 мес. Стойкая ремиссия более 2–3 лет зарегистрирована в тех 45,5 % случаев, которым проведены плановые 2–4 сеанса ФДТ с интервалом 2–3 мес., не дожидаясь возобновления жалоб.

Эффективность ФДТ дисплазии шейки матки контролировали через 4 недели при цервикокольпоскопии. К этому сроку зарегистрирована полная эпителизация в 96,6 % случаев при нормализации цитологической

картины мазков в 90,5 % исследований. ФДТ шейки матки в условиях CIN 1 избавила от инфицированности высоко онкогенными типами ВПЧ 58 пациенток (96,6 %), что доказано эрадикацией ВПЧ, по данным ПЦР.

В двух случаях через 2 мес. после ФДТ сохранилась персистенция онкогенного ВПЧ 16, 18 типов, что потребовало иссечения измененных участков методом радиоволновой биопсии с повторной ФДТ шейки матки, что обеспечило излечение.

Выводы:

1. Амбулаторная светодиодная ФДТ дистрофических заболеваний вульвы эффективна при локальной фотосенсибилизации препаратом «Радагель» и плотности световой дозы 180–240 Дж/см² при условии применения 2–4 процедур с интервалом от 2 до 4 месяцев.

2. ФДТ с локальной фотосенсибилизацией Радагелем при ВПЧ-ассоциированной дисплазии шейки матки 1 степени является достаточно радикальным и органосохраняющим лечением, сохраняющим анатомо-функциональную полноценность шейки матки и архитектуру цервикального канала.

Светодиодная фотодинамическая терапия увядающей кожи у женщин в перименопаузе

С. Д. Никонов, И. Г. Сергеева

Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

Хроностарение кожи сопряжено с неизбежным гравитационным птозом, появлением морщин и складок на лице. Лазерная фотодинамическая терапия (ФДТ) стала эффективным методом коррекции возрастных изменений кожи, пока малоразвитым в амбулаторной дермато-косметологической практике. Для широкого внедрения данной технологии в практику обосновывается применение малозатратных и надежных светодиодных излучателей и хлоринсодержащих гелей «Радагель» и «Revixan-Derma».

Цель исследования. Разработать оптимальные режимы светодиодной фотодинамической ревитализации кожи при локальной фотосенсибилизации хлоринсодержащими гелями.

Материалы и методы. В исследование включены женщины-добровольцы в возрасте 50–75 лет, имеющие возрастные изменения кожи лица и шеи и мотивированные к

профилактике и коррекции старческой атрофии (вялости) кожи лица ($n = 40$). Критерии исключения: тяжелые соматические и онкологические заболевания, а также наличие косметических операций в анамнезе.

Проводили фотосенсибилизацию кожных покровов лица и шеи косметическим гелем – фотосенсибилизатором «Revixan-Derma» – 1 мл (ООО «Ареал», Россия), а в 25 наблюдениях – лекарственным препаратом «Радагель» 0,5 % – 1 мл (ООО «Рада-Фарма», Россия). Период фотосенсибилизации составлял 1 час.

Светодиодный аппарат для ФДТ «Латус-Маска», генерирующий световое излучение в диапазоне длин волн 665 ± 10 нм при плотности мощности 0,1 Вт/см² и флуоресцентная диагностическая установка «Флуовизор» (ООО «Аткус», Россия), снабженная излучателем в диапазоне 660–670 нм для объективного мониторинга амплитуды флуоресценции в ходе ФДТ и времени до исчезновения флуоресценции.

Полный курс ревитализации составлял 4 процедуры с интервалами 10–14 дней. Эффективность оценивали по Международной шкале оценки результатов ФДТ – Global Aesthetic Improvement Scale (GAIS) и фотодokumentированию.

Результаты. Мониторинг амплитуды флуоресценции в условиях плотности мощности светового излучения 0,1 Вт/см²/с документировал ее исчезновение при достижении дозы 90 Дж/см² для косметического геля – фотосенсибилизатора «Revixan-Derma» ($T = 15$ мин) и 180 Дж/см² для «Радагеля» ($T = 30$ мин). Эффективность ревитализации по шкале GAIS свидетельствует об объективном оптимальном и значительном косметическом результате в 90 % случаев вне зависимости от примененного фотосенсибилизатора. Субъективно пациентки признали фотоомоложение состоявшимся в 73,3 % случаев после курса ФДТ с гелем «Revixan-Derma» и в 80 % случаев с препаратом «Радагель».

Заключение. Светодиодная фотодинамическая ревитализация кожи лица хлоринсодержащими гелевыми фотосенсибилизаторами при курсовом четырехкратном применении обеспечивает выраженные объективные и субъективные клинические, косметологические и эстетические эффекты при плотности мощности светового воздействия 0,1 Вт/см² при продолжительности сеанса от 15 до 30 мин.

Оценка эффективности применения плацентарного экстракта алтайского марала при лечении пациенток с бесплодием, обусловленным низким овариальным резервом.

**С. К. Панагбеева, Н. М. Пасман,
Н. В. Лученкова, Н. В. Воронова,
С. В. Проничева**

*ООО «Клиника профессора Пасман»,
Новосибирск, Россия
Новосибирский государственный
университет, Новосибирск, Россия*

Получение положительного результата в программах вспомогательных репродуктивных технологий напрямую зависит от овариального резерва пациенток. Основными факторами, влияющими на данный показатель, являются возраст пациентки и оперативные вмешательства на яичниках в анамнезе. Препарат «Лутаин» представляет собой лиофилизированный экстракт плаценты алтайского марала, который содержит в себе биологически активные вещества, факторы роста и незаменимые аминокислоты и применяется при лечении различных гинекологических заболеваний, в том числе и бесплодия, обусловленного сниженным овариальным резервом. Обнаруженная ноотропная и нейрометаболическая активность лутаина связана с присутствием в нем большого количества гамма-аминомасляной кислоты, которая является основным нейромедиатором. Этим объясняется центральное действие лутаина на нормализацию гипоталамо-гипофизарной системы и создание благоприятных условий функционирования психонейроиммунно-эндокринной регуляции женской и мужской репродуктивной функции.

Цель исследования. Оценить эффективность препарата «Лутаин» при лечении пациенток со сниженным овариальным резервом.

Материалы и методы. Проанализировано 29 историй болезни, среди которых 17 пациенток проходили комплексное лечение бесплодия с использованием лутаина, 16 пациенток – контрольная группа без использования данного препарата.

Критерием включения в исследование являлось бесплодие, обусловленное низким яичниковым резервом. Согласно определению ВОЗ, бесплодием считается отсутствие беременности в течение года при регулярной половой жизни без контрацепции. Сниженный овариальный резерв определяется

по уровню антимюллера гормона (АМГ) менее 1,0 нг/мл и числу антральных фолликулов (ЧАФ) – менее трех в каждом яичнике. Критериями исключения были наличие тяжелой экстрагенитальной патологии, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) в крови более 20 МЕд/л.

Лечение лутаином производилось как этап прегравидарной подготовки в циклах, предшествующих стимуляции овуляции (за 1–2 мес.). Осуществлялся прием препарата в дозировке: 1 капсула 2 раза в день в течение месяца. В цикле контролируемой индукции овуляции наиболее часто применялся короткий протокол с антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась при помощи программы STATISTICA 6.0

Результаты. В группе подвергшихся лечению лутаином средний возраст пациенток составил $36,0 \pm 4,4$, возраст полового партнера / мужа – $36,4 \pm 8,9$ лет, в контрольной группе – $36,4 \pm 4,1$ и $36,8 \pm 5,8$ лет соответственно.

В исследуемой группе в 23 % выявлено первичное бесплодие, в группе контроля – в 31 %. Стаж бесплодия – 6,4 года (от 3 до 18 лет) и 5,2 года (от 2 до 11 лет) соответственно.

Уровень АМГ в основной группе составил $0,44 \pm 0,33$ нг/мл, число антральных фолликулов 1,19 – в правом яичнике, 2,0 – в левом яичнике. Уровень ФСГ на 2–3 день менструального цикла в исследуемой группе был повышен до 13,4 МЕд/л. В группе контроля уровень АМГ составил $0,48 \pm 0,35$ нг/мл, число антральных фолликулов 2,2 – в правом яичнике, 2,8 – в левом яичнике. Уровень ФСГ на 2–3 день менструального цикла – 11,4 МЕд/л.

У большинства пациенток наряду со сниженным овариальным резервом присутствовали и другие факторы бесплодия: трубно-перитонеальный фактор (в 39 % и 44 % в основной и контрольной группах соответственно), при этом в 31 % случаев была проходима одна маточная труба в обеих группах; в 8 % случаев обе трубы были непроходимы в основной группе и в 13 % – в группе контроля. В обеих группах отмечен высокий процент мужского фактора бесплодия, диагностированного соответственно в 54 % – в основной и в 44 % – в контрольной группе, иммунологического бесплодия (у 38 и в 25 % соответственно) маточного фактора, включающего в себя хронический эндометрит,

внутренний эндометриоз, аномалии развития матки, гипоплазию эндометрия, (в 54 и 56 % случаев соответственно). Кроме того, у некоторых из наблюдаемых пациенток присутствовал шеечный фактор и эндокринный в виде гиперпролактинемии (23 и 15 % соответственно), а также наружный эндометриоз. Операции на яичниках и маточных трубах как один из основных факторов риска снижения овариального резерва в анамнезе имели 54 % пациенток основной группы и 31 % пациенток группы контроля.

Таким образом, исследуемые группы по ряду анализируемых причинных факторов бесплодия являлись относительно однородными. Следует подчеркнуть многофакторность и полиэтиологичность развития нарушений репродуктивной функции.

В результате исследования отмечено достоверное ($p < 0,05$) увеличение ЧАФ в исследуемой группе до $1,7 \pm 0,7$ – в правом яичнике и до $2,2 \pm 0,7$ – в левом яичнике, в группе контроля ЧАФ осталось примерно такое же. Увеличение числа антральных фолликулов сопровождалось также более активным функционированием гипопластичного эндометрия, что подтверждалось достоверным нарастанием М-эхо в исследуемой группе ($8,4 \pm 1,1$ против контрольного $6,2 \pm 1,3$ мм, $p < 0,05$). Кроме того, по результатам цикла стимуляции овуляции в исследуемой группе получено 3 прогрессирующих беременности (18,4 %) и 2 биохимические (11,8 %), 4 – достигнуто в программах ЭКО-ИКСИ, 1 – КИО и ИИСД; в группе контроля – 1 биохимическая (6,2 %) и 1 – прогрессирующая (6,2 %).

Закключение. Первые результаты продолжающегося исследования показывают, что включение препарата «Лутаин» в комплексное лечение пациенток с бесплодием, обусловленным низким овариальным резервом, является безопасным и эффективным методом, оказывающим активизирующее влияние на функцию яичников, что доказывается повышением ЧАФ, увеличением М-эхо и повышением частоты наступления беременности. Полученные результаты требуют проведения дальнейшего исследования.

Анализ исходов беременностей и родов после применения сочетанных методов коррекции истмико-цервикальной недостаточности

**Н. М. Пасман, В. Г. Швайко,
Е. В. Люфт, Е. И. Безденежных,
Н. Ю. Жукова, Е. Н. Сержантова,
В. В. Попова**

*ООО «Клиника профессора Пасман»,
Новосибирск, Россия
Новосибирский государственный
университет, Новосибирск, Россия*

Проблема невынашивания беременности и преждевременных родов чрезвычайно актуальна в современном акушерстве и перинатологии ввиду ее лидирующей роли в структуре перинатальных потерь. Одной из основных причин невынашивания является истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), на долю которой приходится от 14,3 % до 65 % поздних аборт и преждевременных родов. Сроки прерывания беременности при ИЦН варьируются от 10 до 28 недель, преобладающими является срок гестации 16–20 недель.

ИЦН выявляется с высокой частотой от 1 до 15 % беременных женщин и определяется как патологическое состояние перешейка и шейки матки, при котором они не способны противостоять внутриматочному давлению и удерживать увеличивающееся плодное яйцо в полости матки до срочных родов. В настоящее время с целью коррекции ИЦН используются консервативные и хирургические методы. К консервативным относятся использование акушерского пессария и вагинального прогестерона, к хирургическим – трансвагинальный и трансабдоминальный серкляж. С целью улучшения исходов беременностей чаще всего сочетают консервативные и хирургические методы коррекции ИЦН.

Цель исследования. Проанализировать особенности течения беременностей и их исходов после применения сочетанных методов коррекции ИЦН.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациенток медицинского центра «Клиника профессора Пасман», которым применялись сочетанные методы коррекции ИЦН за 2014–2016 гг. Оценивалось наличие факторов риска, сопутствующей экстрагенитальной и

акушерской патологии, сроки развития ИЦН, ультразвуковые и клинические признаки патологии, методы коррекции, особенности течения беременности после коррекции, а также исходы беременностей.

Результаты. С целью изучения исходов беременностей и родов после применения сочетанных методов коррекции ИЦН проведен анализ историй 82 беременных, которые распределились по возрасту следующим образом: в возрасте 20–24 лет – 3 пациентки (3,6 %), 25–29 лет – 21 (25,6 %), 30–34 лет – 24 (29,2 %), 35–39 лет – 28 (34,1 %), в возрасте 40–45 лет – 6 женщин (7,3 %). Таким образом, преобладали беременные в возрасте от 30 до 38 лет.

Основными экстрагенитальными заболеваниями были хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, выявленные у 38,4 % беременных, хронические заболевания мочевыделительной системы (хронический пиелонефрит) – у 9,7, аутоиммунный тиреоидит – у 8,5, узловой зоб – у 7,3, ожирение – у 7,3, артериальная гипертензия – у 6,1, варикозная болезнь вен нижних конечностей – у 5,7, первичный гипотиреоз – у 1,2 % лиц. У 97 пациенток (81,7 %) выявлены различные полиморфизмы генов гемостаза.

Из гинекологических заболеваний у обследуемых пациенток преобладали воспалительные заболевания органов малого таза: хронический сальпингоофорит, диагностированный у 26 (31,7 %), хронический эндометрит – у 29 женщин (35,4 %). Кроме того, у 32 пациенток (39,0 %) имелся хронический цервицит, у 11 (13,4 %) – дисплазия шейки матки. Обращает на себя внимание то, что 14 пациенток (17,1 %) ранее перенесли конизацию шейки матки, причем одна из них выполнена во время текущей беременности в связи с CIN III. У 8 женщин (9,8 %) имелась миома тела матки, у 29 (35,4 %) – эндометриоз различной локализации, 23 пациентки (28,0 %) длительно страдали бесплодием. У 15 пациенток (18,3 %) имелись указания на наличие гиперандрогении: в 60 % – надпочечникового генеза, в 13,3 % – яичникового и 26,7 % – смешанного генеза, что является дополнительным фактором риска развития ИЦН.

В анамнезе беременность была первой у 15 пациенток (18,3 %), повторной – у 67 женщин (81,7 %). Среди повторнобеременных 42 были нерожавшими (27 %), одни роды имели 22 пациентки (32,8 %), 2 – 14 (20,9 %), 3 – 3 (4,5 %), более 3 родов – 1 человек

(1,5 %). Более чем половина женщин (52,2 %), имевшая беременности ранее, прерывала беременность по желанию: 14 пациенток (40 %) имели в анамнезе один медицинский аборт, 21 (60 %) – 2 и более. Самопроизвольные аборты имели 28 пациенток (41,8 %). Внематочные беременности перенесли 4 женщины (6 %). Отмечен высокий процент неразвивающихся беременностей в анамнезе у 25 пациенток (37,3 %). У 7 пациенток (10,4 %) предыдущие беременности закончились преждевременными родами. На наличие ИЦН при предыдущих беременностях указывало 18 беременных (26,9 %).

Беременность наступила самостоятельно у 57 пациенток (69,5 %), у 11 (13,4 %) – в результате искусственной инсеминации, у 14 (17,1 %) – с использованием процедуры ЭКО. В 57 случаях (69,5 %) беременности были одноплодными, в 12 (14,6 %) – многоплодными (дихориальные диамниотические двойни). У 40 обследованных (48,8 %) в первом триместре беременности развивалась клиника угрожающего самопроизвольного выкидыша.

Истмико-цервикальная недостаточность развивалась в сроке 12–14 недель у 4 беременных (4,9 %), 15–17 недель – у 22 (26,8 %), 18–20 недель – у 21 (25,6 %), 21–23 недель – у 20 (24,4 %), 24–26 недель – у 15 обследованных (18,3 %).

При постановке диагноза и определений показаний к коррекции учитывалось следующее: указание на наличие ИЦН, поздние выкидыши и преждевременные роды в анамнезе; состояние шейки матки (ее размягчение, укорочение, проходимость наружного зева); данные ультразвуковой цервикометрии. Ультразвуковыми критериями ИЦН считалась длина сомкнутой части цервикального канала менее 25 мм и расширение внутреннего зева. В большинстве случаев на момент коррекции длина цервикального канала составляла 21–25 мм у 39 пациенток (47,6 %). У 24 лиц (29,3 %) ДЦК была 15–20 мм, у 3 (3,7 %) – менее 10 мм. У 16 женщин (19,5 %) коррекция выполнена при ДЦК более 25 мм. В этих случаях все пациентки имели ИЦН при предыдущих беременностях, и серкляж выполнен профилактически.

Противопоказаниями к хирургической коррекции ИЦН при отборе пациенток были заболевания и состояния, являющиеся противопоказанием к сохранению беременности (тяжелые заболевания сердечно-сосудистой

системы, печени, почек, инфекционные, психические и генетические заболевания), повышенная возбудимость матки, беременность, осложненная кровотечением, пороки развития плода, III–IV степень чистоты влагалищной флоры и наличие патогенной флоры в отделяемом из канала шейки матки. При необходимости предварительно проводилась антибактериальная, токолитическая терапия, санация влагалища и серкляж выполнялся при нормализации лабораторных показателей и отсутствии выраженного гипертонуса матки.

Всем пациенткам коррекция ИЦН проводилась путем наложения кругового шва на шейку матки по MacDonald нитью Ethibond 2 под ингаляционным наркозом севораном. Дополнительно использовались разгрузочные акушерские pessaries с целью уменьшения нагрузки на швы и профилактики их прорезывания. Следует отметить, что четырем пациенткам выполнен трансвагинальный серкляж в связи с прогрессированием ИЦН на фоне уже применяемого pessaria. На момент развития ИЦН 85 % обследованных получали терапию вагинальным прогестероном, которая была продолжена после проведения операции. Остальным также назначался вагинальный прогестерон в дозе 200 мг в сутки. Все пациентки в периоперационном периоде получали антибактериальную терапию в курсовых дозах. Препаратом выбора являлся амоксициллин/клавуланат. При сроке беременности более 22 недель проводилась профилактика респираторного дистресс-синдрома. Средняя продолжительность госпитализации составила 2 койко-дня.

В дальнейшем каждые 2–3 недели проводилась УЗ-цервикометрия, также регулярно контролировалась степень чистоты влагалищной флоры и бактериологическое исследование отделяемого канала шейки матки.

В течение третьего триместра беременности отмечались следующие особенности: у 3 обследованных (3,7 %), по данным доплерометрии, выявлено нарушение маточно-плацентарного кровотока 1А степени, у 5 (6,1 %) – 1Б степени и у 2 лиц (2,4 %) – 2 степени. Задержка внутриутробного развития плода 1–2 степени развивалась в 4 случаях (4,9 %). Маловодие отмечалось у одной пациентки (1,2 %), многоводие неиммунного генеза – у 2 лиц (2,4 %). Течение беременности осложнилось развитием умеренной преэклампсии у 5 обследованных (6,1 %), тяжелой преэклампсии – у 4 (4,9 %), что потребовало

досрочного родоразрешения в сроках 26–27 (2 случая) и 32–34 нед. (2 случая).

При анализе исходов беременностей получены следующие результаты: срочными родами закончилось 68 беременностей (83 %), преждевременными родами в сроках 33–36 недель – 8 (9,8 %), 28–32 недель – 1 (1,2 %), 24–27 недель – 4 беременности (4,9 %). Помимо этого, одна беременность закончилась поздним выкидышем в сроке 18 недель. Родоразрешены через естественные родовые пути 46 женщин (56,8 %), остальные 35 (43,2 %) – путем кесарева сечения. Столь высокий процент кесаревых сечений обусловлен количеством многоплодных беременностей, рубцов на матке после предшествующих беременностей, а также высоким перинатальным риском среди обследованных женщин. От 81 беременности, закончившейся родами, родилось 93 живых ребенка, один из которых с экстремально низкой массой тела умер на 2-е сутки.

Заключение. Комбинированная терапия ИЦН с использованием хирургической коррекции наложением циркулярного шва с последующим введением разгружающего акушерского pessaria для профилактики прорезывания швов позволяет в большинстве случаев успешно пролонгировать беременность до доношенного срока. Всем беременным в пери- и послеоперационном периоде целесообразно проведение парентеральной антибиотикотерапии и назначение пролонгированного применения вагинального прогестерона.

Иммуногистохимические аспекты органосохраняющего лечения начального рака эндометрия в репродуктивном возрасте

**А. И. Пашов¹, Е. Н. Сивова²,
А. В. Букреев²**

¹ *Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Калининград, Россия*

² *Красноярский государственный медицинский университет им. В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия*

За последние годы наметилась тенденция к увеличению числа больных с начальной формой рака эндометрия (РЭ) репродуктивного возраста, что требует поиска современных консервативных методов терапии, позволяющих сохранить детородную функцию,

таким образом решить вопросы социального здоровья.

Цель исследования. Разработать научно-обоснованный алгоритм комбинированной гормональной терапии в виде совместного применения агонистов гонадолиберина и внутриматочной левоноргестрел-релизинг системы.

Материалы и методы. Нами проанализированы результаты лечения 52 пациенток репродуктивного возраста, которым поставлен диагноз сложной атипической гиперплазии (АГЭ) ($n = 40$, 76,9%) и РЭ ($n = 12$, 23,1%). Критериями включения для проведения самостоятельной гормонотерапии были: нереализованная репродуктивная функция и молодой возраст; морфологическое заключение – сложная АГЭ или высокодифференцированная аденокарцинома эндометрия (ВДА) IA стадии без инвазии миометрия; а также информированное добровольное согласие пациентки о планируемом лечении. В своем исследовании мы использовали для иммуногистохимического исследования показатели экспрессии ER, PR, Ki-67, Bcl-2, p53, E cadherin.

Комбинированная гормональная терапия сложной АГЭ заключалась в сочетанном применении агониста гонадолиберина бусерелина-депо 3,75 мг № 6 внутримышечно один раз в четыре недели на фоне негормональной add-back терапии с последующим введением внутриматочной левоноргестрел-релизинг системы, содержащей 52 мг левоноргестрела с лечебной целью на срок не менее 6 месяцев. Гормональное лечение ВДА IA стадии без инвазии миометрия заключалось в комплексном применении агониста гонадолиберина – бусерелина-депо 3,75 мг внутримышечно № 9 один раз в четыре недели на фоне однотипной негормональной add-back терапии. После третьей инъекции агонистов гонадолиберина также вводили внутриматочную левоноргестрел-релизинг систему с лечебной целью, но на срок не менее 12 месяцев.

Результаты. Прямая корреляционная связь отмечалась в отношении экспрессии Ki-67, Bcl-2, p53, обратная корреляционная связь наблюдалась относительно экспрессии E-cadherin. Статистически значимых результатов значений экспрессии ER, PR на время достижение атрофии эндометрия нами не выявлено ($p > 0,05$). В шестнадцати случаях (32 %) наступила желанная спонтанная беременность, которая в одиннадцати

случаях (22 %) закончилась срочными родами через естественные родовые пути (у одной пациентки – рождение второго ребенка), в одном случае (2 %) – операцией КС (в анамнезе рубец на матке) и один случай (2 %) замершей беременности в сроке 9–10 недель. В двух случаях (4 %) на данный момент беременность прогрессирует (6–7 и 19–20 нед.).

Заключение. Исследование иммуногистохимических маркеров соскобов эндометрия Ki-67, Bcl-2, p53 на этапе диагностики / дифференциальной диагностики является высокоинформативным методом. В ходе исследования полученные нами данные пограничных значений Ki-67 – 75 %, Bcl-2 – 45 % и p53 – 45 % характеризуют высокие показатели специфичности и чувствительности ($p < 0,001$), что позволяет определить схему комбинированного лечения у женщин с АГЭ и ВДА с нереализованной репродуктивной функцией.

Наличие в анамнезе таких заболеваний, как эндометриоз, миома матки не влияет на эффективность комбинированного лечения ($p > 0,05$). Таким образом, наличие у пациенток с простой и сложной АГЭ сопутствующих гинекологических заболеваний (миома матки и внутренний эндометриоз), а также ожирения не является противопоказанием к проведению комбинированного гормонального лечения и не влияет на сроки излечения.

Анализ случаев развития спонтанного пневмоторакса у новорожденных

Ю. В. Перегудова, О. И. Петрусенко, А. В. Шаклеин

Городская клиническая больница № 1, Новосибирск, Россия

Пневмоторакс – один из видов синдрома утечки воздуха, характеризующийся проникновением воздуха в плевральную полость вследствие нарушения целостности висцеральной плеврой [1].

По данным различных авторов, частота развития спонтанного пневмоторакса изменчива. В национальном руководстве «Неонатология» описывается, что спонтанный пневмоторакс диагностируют у 0,07–1 % всех новорожденных, причем в 90 % случаев он протекает бессимптомно [1].

По данным других источников, частота развития спонтанного пневмоторакса различается в зависимости от способа родоразрешения и составляет 1 % случаев влагалищных родов и 1,5 % – кесаревых сечений.

Две трети всех односторонних пневмотораксов развиваются справа. Двухсторонний пневмоторакс наблюдается в 15–20 % случаев. Частота встречаемости пневмоторакса возрастает в зависимости от уровня респираторной терапии: дети, получающие кислород, – до 4 %, СРАР – до 16, пациенты, находящиеся на ИВЛ, – до 34 % [1]. Летальность у новорожденных с пневмотораксом, осложнившимся течением РДС, – от 14 до 31 %, причем чем меньше масса тела ребенка, тем выше летальность [1].

По данным исследований M. Watkinson, I. Tiron, 8,7 % новорожденных, находившихся на искусственной вентиляции легких, развили по крайней мере один пневмоторакс в течение первых двух недель жизни [3].

О более высокой частоте пневмоторакса сообщалось в исследованиях из Великобритании (10–13,4 %) и Ирана (26 %) [4].

Также существуют данные о 9 % частоте развития спонтанного пневмоторакса на фоне проведения вспомогательной вентиляции легких методом СРАР [4].

Исследователи R. Bhat, V. Ramdas показали, что частота развития спонтанного пневмоторакса составила 0,27 % среди всех новорожденных детей, а среди доношенных и недоношенных – 0,13 и 0,79 % соответственно. Среди детей, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии, частота развития пневмоторакса составила 1,86 % [5].

Механизм развития. Спонтанный пневмоторакс у новорожденного – результат перерастяжения и разрыва альвеол из-за сильного повышения внутрилегочного давления во время первых нескольких вдохов [1].

Неравномерная вентиляция легкого вследствие частичного нарушения проходимости дыхательных путей, особенно на фоне ИВЛ, приводит к перерастяжению и разрыву субплеврально расположенных альвеол. Через поврежденную плевроу воздух поступает в плевральную полость [2].

Легкие недоношенных детей менее воздушны, наблюдается недостаточное развитие эластической ткани, которое предрасполагает к возникновению эмфиземы, формированию «воздушных ловушек» и, как следствие, синдрому утечки воздуха.

При аспирации околоплодными водами, задержке жидкости в легких (транзиторное тахипноэ новорожденных) происходит нарушение проходимости дыхательных путей, а на уровне легочной ткани формируются участки разной степени растяжимости и проницаемости, что также предрасполагает к разрыву альвеол.

Факторы риска. Спонтанный пневмоторакс новорожденного относится к вторичным пневмотораксам, которые развиваются на фоне легочной патологии.

Достоверно предсказать развитие спонтанного пневмоторакса у новорожденного пока не представляется возможным. По данной проблеме ведется большое количество исследований с результатами, которые иногда противоречат друг другу. Так, известно, что искусственная вентиляция легких у новорожденного ребенка достоверно связана с увеличением риска пневмоторакса, однако нет единого мнения о непосредственной причине повреждающего фактора.

Описано, что высокие уровни давления (PIP, PEEP, MAP), избыточный дыхательный объем, укороченное время выдоха, низкая температура газовой смеси, отсутствие синхронизации – все это увеличивает риск развития пневмоторакса [2; 6]. Однако есть работы, в которых показано, что нет достоверной корреляции развившегося пневмоторакса с высоким PIP (пиковое давление на вдохе) более 20 и гипервентиляцией (CO₂ менее 30), а также с высоким MAP (средним давлением в дыхательных путях) [4].

Заболевания органов дыхания заметно повышают риск пневмоторакса. Так, при преходящем тахипноэ пневмоторакс наблюдается у 10 %, при болезни гиалиновых мембран – у 5–20 %, а при аспирации мекония – у 20–50 % новорожденных [2].

Фоновая патология легких новорожденного ребенка, развившего пневмоторакс, широко изучается исследователями во всем мире.

В работах L. Ji и соавт. показано, что частота развития пневмоторакса у новорожденных детей, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии, составила 1,57 % и была выше в группе доношенных детей. Предрасполагающими факторами риска являлись РДС (респираторный дистресс-синдром), синдром «влажных легких» (транзиторное тахипноэ новорожденных), пневмония. Также показано, что кесарево се-

чение достоверно увеличивает риск пневмоторакса, что, скорее всего, связано с увеличением риска развития транзиторного тахипноэ новорожденных, по сравнению с детьми от самопроизвольных родов. Эндогенное введение препаратов сурфактанта, в свою очередь, достоверно уменьшало риск развития пневмоторакса [7].

Также показано, что достоверно увеличивали риск спонтанного пневмоторакса болезнь гиалиновых мембран (респираторный дистресс-синдром), синдром аспирации меконием и пневмония новорожденных [5].

Boo N. Y. и Cheah I. G. продемонстрировали связь спонтанного пневмоторакса с синдромом аспирации меконием и проведением ИВЛ в принудительном режиме, а также с очень тяжелым состоянием, вызванным сепсисом новорожденного. Проведение вспомогательной вентиляции легких в режиме СРАР в исследовании снижало риск развития спонтанного пневмоторакса [6].

По данным некоторых других исследователей, кроме таких легочных патологий, как пневмония, транзиторное тахипноэ, респираторный дистресс синдром, синдром аспирации меконием, к увеличению риска спонтанного пневмоторакса может приводить асфиксия при рождении и проведение сердечно-легочной реанимации в родильном зале, что связано с использованием масочной вентиляции, а следовательно, с повышением давления в дыхательных путях [8].

В структуре заболеваний легких новорожденных, развивших пневмоторакс, исследователи также выделяют транзиторное тахипноэ, синдром аспирации меконием, проведение ИВЛ, пневмонию и респираторный дистресс синдром. Однако кроме того, в развитии спонтанного пневмоторакса отводится роль использованию препаратов сурфактанта и проведение вспомогательной вентиляции легких в режиме СРАР [9].

Анализируя различные источники, можно сказать, что нет единого мнения о том, является ли использование препаратов сурфактанта предрасполагающим фактором развития спонтанного пневмоторакса [7; 9; 10]. Однако существуют достоверные данные о том, что использование препаратов сурфактанта значительно увеличивает выживаемость недоношенных детей, сокращает сроки проведения респираторной поддержки и длительность пребывания в стационаре.

Duong H. H. и соавт. провели сравнительное исследование по выявлению риска развития спонтанного пневмоторакса в группах новорожденных, разделенных по сроку гестации и массе при рождении. Для детей из группы с экстремально низкой и очень низкой массой тела (менее 1 500 г) фактором риска спонтанного пневмоторакса был хориоамнионит в родах. В группе умеренно недоношенных детей (более 1 500 г) выявлены такие факторы риска, как большая масса при рождении для данного срока гестации, что может быть обусловлено фетопатией как диабетического, так и инфекционного характера. Также среди достоверных факторов риска отмечались мужской пол и разрыв плодных оболочек давностью более 24 ч. В группе доношенных детей были выделены факторы мужского пола и синдром аспирации меконием [10].

Вид родоразрешения, как известно, во многом определяет состояние новорожденного ребенка и по некоторым данным кесарево сечение так же может быть риском развития спонтанного пневмоторакса новорожденного.

Исследователи из Италии проанализировали частоту пневмотораксов среди доношенных новорожденных, извлеченных путем операции кесарева сечения до и после 39 недель беременности. Обнаружено, что в группах доношенных детей, рожденных в сроке до 39 недель, в которых проводилось экстренное кесарево сечение или самопроизвольные роды, риск развития спонтанного пневмоторакса был достоверно ниже, чем у детей, извлеченных путем планового кесарева сечения [11].

Среди детей, извлеченных путем планового кесарева сечения, риск развития спонтанного пневмоторакса достоверно ниже в группе детей с гестационным возрастом 37 недель 6 дней, чем в группе детей 37 недель 0 дней. То есть риск спонтанного пневмоторакса уменьшается по мере созревания ребенка, что связано с созреванием легочной ткани новорожденного [11].

Группа исследователей из Испании рассматривала выборку новорожденных, родившихся путем кесарева сечения, наложением щипцов и самопроизвольно в сроке гестации 40 недель и более [12]. Риск развития спонтанного пневмоторакса был достоверно выше для детей, рожденных путем кесарева сечения и наложением щипцов [12].

Результаты. Нами изучены 1 323 истории развития новорожденных, наблюдавшихся в отделении реанимации и интенсивной терапии за 2014, 2015 и 9 месяцев 2016 г. Среди них спонтанный пневмоторакс имел место у 22 детей (1,6 %).

Среди общего числа новорожденных за этот период частота развития пневмоторакса составила 0,24 %. Данный показатель коррелирует с данными литературы.

Среди детей, находившихся на респираторной поддержке (699 детей), пневмоторакс зарегистрирован у 20 новорожденных (2,86 %). Среди детей на ИВЛ пневмоторакс развился в 10,9 % случаев, на респираторной поддержке в режиме NCPAP – у 4,4 %.

Распределение по полу: 59 % составили мальчики, 36 % – девочки и один новорожденный менее 22 недель гестации.

По сроку гестации: среди диагностированных пневмотораксов доношенные новорожденные составили 36,4 %, недоношенные – 63,6 %. Среди доношенных детей 75 % составили новорожденные 37–39 недель гестации и 25 % – 39 недель и более.

По массе тела: спонтанный пневмоторакс наиболее часто развивался у детей с массой тела более 2 500 г (36,4 %), на втором месте по частоте – с массой тела от 1 000 до 1 500 г (27,3 %), в группе детей с массой тела от 1 500 до 2 000 и от 2 000 до 2 500 г – случаи пневмоторакса составили по 13,6 % в каждой группе. Среди новорожденных, родившихся менее 500 г, зарегистрирован один случай спонтанного пневмоторакса (4,5 %), среди детей от 500 до 750 г случаев пневмоторакса не наблюдалось и среди детей от 750 до 1 000 г также установлен один случай (4,5 %). То есть наиболее часто пневмоторакс развивался в группе детей с массой тела более 2 500 г, низкой и очень низкой массой тела. Среди новорожденных с экстремально низкой массой тела случаи пневмоторакса были единичными.

Среди детей, развивших спонтанный пневмоторакс, 13,6 % детей – после самопроизвольных родов и 86,4 % – после кесарева сечения.

В умеренной асфиксии родились 2 детей, один новорожденный – после тяжелой асфиксии в сроке гестации менее 22 недель, остальные дети с зарегистрированными случаями пневмоторакса родились без асфиксии с оценкой по Апгар 7 и более баллов на первой минуте жизни.

Респираторная поддержка проводилась у 20 детей (90,9 %), развивших пневмоторакс, 2 детей (9,1 %) со спонтанным пневмотораксом находились на самостоятельном дыхании.

На фоне проведения ИВЛ пневмоторакс развился у 11 детей (55 %), 9 новорожденных (40,9 %) получали респираторную поддержку с помощью НСРАР. Все дети, требовавшие проведения ИВЛ, находились на синхронизированной вентиляции. Непосредственно до развития пневмоторакса новорожденные в 72,7 % случаев получали кислород 30–40 % или находились в режиме общей оксигенации, 2 детей (9,1 %) потребовали 40–50 % кислорода и 2 детей (9,1 %) – более 50 %.

При рождении у 72,7 % новорожденных, развивших пневмоторакс, выставлен диагноз респираторного дистресс-синдрома, у 27,3 % – транзиторного тахипноэ новорожденных. Диагноз пневмонии выставлен 20 новорожденным (90,9 %), у 2 – диагноз врожденной генерализованной инфекции и сепсиса.

У одного ребенка (4,5 %) при рождении диагностирован порок развития – гипоспадия. У новорожденного менее 22 недель гестации диагностирован врожденный порок сердца – дефект межжелудочковой перегородки.

Нестабильная гемодинамика, потребовавшая назначения инотропной поддержки (дофамин), наблюдалась у 6 новорожденных (27,3 %).

Терапия сурфактантом проводилась у 7 детей (31,8 %).

Правосторонний пневмоторакс наблюдался в 59,1 % случаев, левосторонний – в 31,8 %, двусторонний – у 2 детей (9,1 %).

Во всех случаях лечение пневмоторакса было консервативным: в 2 случаях (9,1 %) потребовалась пункция плевральной полости, у 19 детей (86,4 %) установлен плевральный дренаж и у одного ребенка (4,5 %) произошло самостоятельное разрешение пневмоторакса.

Длительность стояния плеврального дренажа составляла от 1 до 17 суток, в среднем составила 6 суток.

Анамнез матери. Средний возраст женщин составил 28 лет. Хроническая урогенитальная инфекция наблюдалась у 21 женщины (95,5 %). У 5 лиц (22,7 %) выставлен диагноз хронической инфекции мочевыделительной системы – как в стадии активного

или латентного воспаления, так и в стадии ремиссии. В 4 случаях (18,2 %) у женщины выставлен диагноз инфекции дыхательной системы, в 4 случаях (18,2 %) произошла отслойка плаценты.

Летальность в группе детей, развивших спонтанный пневмоторакс, составила 4,7 % (1 ребенок). В данном случае смерть наступила от тяжелой врожденной пневмонии. Ребенок родился первый из двойни, в сроке 31 неделя, в очень тяжелом состоянии, умер на 2-е сутки жизни, второй из двойни родился мертворожденным с множественными пороками развития.

Также один новорожденный с массой тела менее 500 г, у которого развился спонтанный пневмоторакс в первый час жизни, умер от генерализованной инфекции на фоне глубокой морфофункциональной незрелости.

Заключение. Несмотря на то, что частота спонтанного пневмоторакса в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных коррелирует с описываемыми данными литературы, следует стремиться к снижению данного показателя, поскольку он связан с повышенной летальностью, увеличивает длительность респираторной поддержки и срок пребывания в отделении реанимации. Пути снижения риска спонтанного пневмоторакса включают в себя мероприятия антенатального периода: проведение профилактики РДС плода, строгое соблюдение показаний к кесареву сечению для новорожденных менее 39 недель гестации, лечение инфекций и сопутствующих заболеваний беременной женщины. В раннем неонатальном периоде необходима адекватная респираторная поддержка с минимальными параметрами давления и объема, которые требуются новорожденному ребенку, а также лечение фоновых патологий органов дыхания по протоколам, утвержденным для каждой патологии.

Список литературы:

1. Неонатология. Национальное руководство / Под ред. Н. Н. Володина. М., 2008. Ч. I.
2. Хан Дж., Кароткин Э. Отдельные случаи патологии новорожденных. М., 2002.
3. Watkinson M., Tiron I. Events before the diagnosis of a pneumothorax in ventilated neonates // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2001; 85(3): F201–203.
4. Bhat R. Y., Ramdas V. Frequency and Intensive Care Related Risk Factors of Pneumothorax in Ventilated Neonates // Pulm Med. 2014; 2014: 727323.

5. Bhat R. Y., Ramdas V. Predisposing factors, incidence and mortality of pneumothorax in neonates // *Minerva Pediatr.* 2013; 65(4): 383–388.

6. Boo N. Y., Cheah I. G. Risk factors associated with pneumothorax in Malaysian neonatal intensive care units // *J Paediatr Child Health.* 2011; 47(4): 183–190.

7. Ji L., Huang N. N., Chen D. Etiology and prevention of neonatal pneumothorax // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2013; 15(8): 623–626.

8. Zenciroğlu A., Aydemir C., Baş A. Y., Demirel N. Evaluation of predisposing and prognostic factors in neonatal pneumothorax cases // *Tuberk Toraks.* 2006; 54(2): 152–156.

9. Shaireen H., Rabi Y., Metcalfe A. et al. Impact of oxygen concentration on time to resolution of spontaneous pneumothorax in term infants: a population based cohort study // *BMC Pediatr.* 2014; 14: 208.

10. Duong H. H., Mirea L., Shah P. S. et al. Pneumothorax in neonates: Trends, predictors and outcomes // *J Neonatal Perinatal Med.* 2014; 7(1): 29–38.

11. Zanardo V., Padovani E., Pittini C. et al. The influence of timing of elective cesarean section on risk of neonatal pneumothorax // *J Pediatr.* 2007; 150(3): 252–255.

12. García-Muñoz-Rodrigo F., Diez Recinos A. L., Aponte Contreras O. et al. Influence of gestational age, type of delivery, and resuscitation, on the incidence of pneumothorax in term neonates // *An Pediatr (Barc).* 2014; 80(3): 138–143.

Подготовка к вспомогательным репродуктивным технологиям при низком овариальном резерве

**С. В. Проничева, Н. В. Воронова,
Н. В. Лученкова**

*ООО «Клиника профессора Пасман»,
Новосибирск, Россия*

Наблюдается стойкая тенденция обращения в клинику пациентов с бесплодием старшего репродуктивного возраста и со сниженным овариальным резервом по различным причинам (оперативное лечение в анамнезе, преждевременная недостаточность яичников), с неудачными попытками ВРТ. В большинстве случаев донорство ооцитов может считаться единственным методом оказания помощи данной группе. Такое решение дан-

ной проблемы принимается не всеми парами, поэтому улучшение ответа на стимуляцию и повышение результативности программ ВРТ является актуальным для современной репродуктологии.

Количество необходимого числа ооцитов для получения одного ребенка отличается в зависимости от возраста: 25–34 лет – 8 ооцитов, 35–37 лет – 10, 38–40 лет – 14, 41–42 лет – 50 ооцитов. Поэтому каждый дополнительный ооцит, полученный в программе ВРТ, увеличивает шансы на зачатие. Доля пациентов старше 35 лет в циклах ЭКО, проведенных в клинике, составила в 2014 г. 37,7 %, в 2015 – 41 %, в 2016 г. – 44 % случаев. При бедном ответе у лиц до 40 лет частота наступления беременности может достигать 20–27 %, а после 40 лет – 2,8–4,2 %. Критериями снижения овариального резерва являются уровень АМГ менее 0,5–1,0 нмоль/л, повышение уровня ФСГ более 15, снижение числа антральных фолликулов менее 3. В клинике ведущей тактикой является сохранение овариального резерва, проведение оперативного лечения строго по показаниям и максимально щадящее отношение к яичникам, профилактика рецидивов кист со дня проведения операции. При невозможности минимальной резекции яичников предлагается программа отсроченного материнства с предварительным забором ооцитов.

Основными задачами подготовки к программам ВРТ при снижении резерва являются следующие: добиться получения максимального количества зрелых ооцитов, адекватной трансформации эндометрия в ответ на стимуляцию. На этапе подготовке в клинике используются следующие методы и средства:

- лечение в отделении физиотерапии (КВЧ, озono-, гирудотерапия, ИРТ);

- применение андрогенов, играющих важную роль в росте фолликула и пролиферации гранулезных клеток. Избыток андрогенов стимулирует ранние стадии роста фолликула и количество пре- и антральных фолликулов на гормоннезависимом этапе фолликулогенеза. Снижение уровня андрогенов в интраовариальном окружении приводит к снижению экспрессии рецепторов ФСГ в гранулезных клетках, чувствительности яичников к ФСГ.

При низком овариальном резерве нами используются следующие методы подготовки к ВРТ:

- тестостерон-гель 10–12,5 мг/сут за 15–20 дней до начала стимуляции;

- применение эстрогенов в лютеиновую фазу МЦ (эстрадиол 4 мг с 20–21 дня МЦ до периода 24–48 чч перед введением гонадотропинов (предполагается, что эстрогеновый прайминг позволяет улучшить ответ и выровнять когорту рекрутируемых фолликулов, возможно, по принципу обратной связи за счет подавления секреции ФСГ, тем самым повышая чувствительность яичников к последующей стимуляции);

- витамин D влияет на стероидогенез, и при диагностированном дефиците рекомендуется назначение 600–1 200 МЕ/сут;

- миоинозитол (нормализует чувствительность тканей яичников к инсулину и ФСГ) – 1–2 г в сутки;

- КОК применяются для предупреждения образования фолликулярных кист;

- гестагены, препараты ЗГТ используются для секреторной трансформации эндометрия.

В последнее время для подготовки к программе ВРТ стал использоваться порошок из эмбрионов и плацент алтайского марала. Препарат использовала группа из 17 пациенток в возрасте от 28 до 45 лет. Основные показания к назначению: подготовка к ВРТ, гипоплазия эндометрия, в том числе и на фоне хронического эндометрита. Препарат назначался по 1 капсуле 2 раза в день в течение 30 дней на этапе комплексной подготовки за 1–2 месяца до вступления в протокол. При приеме отмечено снижение формирования фолликулярных кист, нормализация менструального цикла, уменьшение болевого синдрома и увеличение толщины эндометрия, отсутствие существенных побочных эффектов. У 5 пациенток наступила беременность: 4 – в программе ЭКО-ИКСИ, 1 – при стимуляции овуляции с ИИСД. У одной пациентки 44 лет при пункции в ЕЦ после неоднократных неудачных попыток получен ооцит, эмбрион витрифицирован на 5 сутки, планируется перенос суррогатной матери.

Заключение. Комплексная подготовка пациентов со сниженным овариальным резервом увеличивает вероятность наступления беременности

Диагностика и терапия кислотозависимых заболеваний у беременных

Г. С. Солдатова

Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

Причиной неблагоприятного течения и исхода беременности для женщины и будущего ребенка часто является не акушерская, а экстрагенитальная патология. Одно из них – группа кислотозависимых заболеваний (КЗЗ), включающих хронический гастрит, дуоденит, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), язвенную болезнь двенадцатиперстной кишки и желудка с развитием воспалительных и дистрофических изменений различной степени выраженности и разнообразной клинической картины.

КЗЗ широко распространены в популяции и встречаются более чем у 50 % взрослого населения. Частота КЗЗ у беременных не установлена. Страдают от изжоги ежедневно 25 % беременных. ГЭРБ развивается впервые во время беременности в 21–80 % случаев. Риск развития ГЭРБ/изжоги во время беременности не зависит от ИМТ и возраста беременных, возрастает при увеличении числа родов. Обострение рефлюкс-эзофита во время беременности наблюдается у 63 % больных: у 11% возникает в I триместре (причем обострению способствует осложнение беременности ранним токсикозом), у 34 % – во II триместре, у 54 % – в III триместре. После родов изжога почти сразу исчезает. Дуоденит выявляют у 19,4% взрослого населения, а по отношению ко всем желудочно-кишечным заболеваниям он составляет до 30 %. Женщины болеют в 3 раза реже мужчин, чаще его выявляют у людей в возрасте до 40 лет. У 8–10 % населения выявляют язвенную болезнь, у 1 из 4 000 беременных. Риск язвенной болезни во время беременности снижается.

Основное значение в возникновении КЗЗ у беременных имеет нерациональное питание, алкоголь, курение, горячая пища, плохо пережеванная пища, лекарства с раздражающим действием на слизистую оболочку желудка; наследственная предрасположенность, для ГЭРБ – заброс желудочного содержимого в пищевод из-за нарушения моторики пищевода и желудка, агрессивность желудочного содержимого, бактерия *Helicobacter pylori*.

Часто беременные жалоб не предъявляют, и лечение не требуется. Необходи-

мость в лечении возникает, когда воспалительный процесс в слизистой оболочке пищевода или желудка углубляется.

Клиническая картина болезни отличается разнообразием. В большинстве случаев бывают боли в подложечной области различной степени выраженности после еды, реже – натощак, ночью или же вне зависимости от приема пищи, может быть диспепсия – тошнота, рвота, отрыжка, расстройство стула, метеоризм, урчание в животе. При ГЭРБ больные жалуются на жжение в горле и неприятный вкус во рту. Периодически беспокоит боль за грудиной, признаки дисфагии в виде комка в горле (90 % таких «комков в горле» купируются при приеме антисекреторных лекарственных средств).

Как правило, у беременных, страдающих КЗЗ, развивается ранний токсикоз (рвота), который часто затягивается до 14–17 нед. и может протекать тяжело.

Диагностика КЗЗ во время беременности затруднена, опирается на данные анамнеза, может быть указание на их наличие в прошлом. При присоединении рвоты беременных в анализе мочи может быть положительная реакция на ацетон, белок и цилиндры. В анализах крови определяются гипо- и диспротеинемия, гипербилирубинемия, повышение содержания креатинина. Эндоскопические методы для диагностики применяют на любом сроке беременности, использовать их следует по особым показаниям. Рентгенологическое исследование для диагностики КЗЗ не проводится из-за малой информативности и вредно для плода. УЗИ используется для дифференциальной диагностики. По показаниям у беременных проводят рН-метрию, манометрию, билиметрию.

Целью лечения является уменьшение агрессивного воздействия кислого желудочного содержимого путем нормализации режима питания и использования медикаментозных средств. Лечение КЗЗ во время беременности должно быть комплексным, дифференцированным и строго индивидуальным. При обострении заболевания показан полупостельный режим, дробное питание (5–6 раз в день). Устранение хеликобактерной инфекции во время беременности не проводят, поскольку основные препараты, используемые с этой целью противопоказаны.

Безопасной для беременных группой препаратов для лечения изжоги являются:

- антациды, которые нейтрализуют соляную кислоту, не влияя на ее продукцию, оказывают обволакивающее и адсорбирующее действие (рени, маалокс, альмагель, магал-фил); альгинаты (топалкан, гевискон); их применяют около 30–50 % беременных;

- антагонисты H_2 -рецепторов в стандартных дозах: ранитидин, фамотидин и циметидин; возможно их применение у беременных в случае неэффективности антацидов;

- ингибиторы протонной помпы; должны применяться беременными женщинами в случаях серьезных признаков изжоги, а также теми пациентками, организм которых не реагирует на прием антацидных средств;

- прокинетики (метоклопрамид) менее эффективны, обладают побочными эффектами: седация и экстрапирамидные реакции, но вредного воздействия на плод не доказано.

Возможность применения большинства препаратов в период беременности не доказана, так как не проводилось специальных исследований по изучению их тератогенности.

Лечение беременных с легкой формой заболевания можно проводить амбулаторно. При средней тяжести и тяжелой степени лечение осуществляют в стационаре. Родоразрешение проводят через естественные родовые пути с использованием адекватного обезболивания. Кесарево сечение проводят по акушерским показаниям.

Комплексная сонография в диагностике рецидива рака яичников

Н. С. Сысоева^{1, 2}, С. Э. Красильников², Л. А. Коломиец³

¹ ООО «Здоровье», Новосибирск, Россия

² Новосибирский областной онкологический диспансер, Новосибирск, Россия

³ Томский научно-исследовательский институт онкологии, Томск, Россия

Несмотря на применение современных схем химиотерапии различных объемов расширенных оперативных вмешательств у 74,1 % женщин в течение 5 лет после лечения развивается рецидив первичной опухоли рака яичников. Причем в 30–36 % случаев они развиваются в течение первых 2 лет, при этом одногодичная выживаемость составляет 39,4 % случаев. Одним из факторов

риска рецидива рака яичников является объем остаточной опухоли при циторедуктивных операциях. Данные литературы о связи возникновения рецидивов рака яичников и объема остаточной опухоли разнообразны. При размере остаточной опухоли более 20 мм рецидив заболевания возникал в 44,4 % случаев, чаще за пределами малого таза. При отсутствии остаточной опухоли или опухоли размером до 20 мм рецидив заболевания возникает в 39,1 % преимущественно в области малого таза в виде единичных образований.

К сожалению, в 30–65 % наблюдений образования малого таза при двуручном влагалищно-абдоминальном обследовании, особенно при размерах менее 50 мм, не диагностируются.

Ультразвуковое исследование занимает одно из ведущих мест в диагностике рецидивных опухолей рака яичников благодаря доступности и неинвазивности метода. Важным преимуществом сонографии является возможность обнаружения непальпируемых образований. К другим методам визуализации, которые могут повысить эффективность диагностики рецидивов рака яичников, относятся магнитно-резонансная томография (МРТ) и компьютерная томография (КТ), но в силу длительности обследования, необходимости использования внутривенного контрастирования при МРТ, а так же, выраженной лучевой нагрузки при КТ данные методы имеют ограниченное применение.

Цель исследования. Повышение эффективности диагностики рецидива рака яичников после комбинированного лечения путем совершенствования методики комплексной сонографии.

Материалы и методы. В основу работы положены результаты наблюдения за 115 больными с морфологически верифицированным рецидивом серозного рака яичников II–III стадии, проходившие обследование и лечение в Новосибирском областном клиническом онкологическом диспансере за период 2008–2014 гг. (средний возраст больных составил 51 ± 8 лет). Все пациенты получили первичное комбинированное лечение, включающее циторедуктивную операцию и не менее 6 курсов платиносодержащей химиотерапии. У 93 больных лечение начиналось с хирургического вмешательства, у 22 больных с неоадъювантной полихимиотерапии с последующим хирургическим лечением.

Результаты. Выделены 3 формы экзоскопического проявления рецидива рака яичников после комбинированного лечения вне зависимости от объема остаточной опухоли: перитонеальный канцероматоз, образования малого таза и смешанная форма.

1. Срок возникновения рецидива рака яичников после комбинированного лечения зависит от объема остаточной опухоли.

2. Перитонеальный канцероматоз у больных с оптимальной циторедуктивной операцией характеризовался асимптомным течением, безасцитной формой. Особенностью смешанной формы явилась локализация рецидивной опухоли за пределами малого таза и инвазивный характер роста.

3. Ультразвуковым признаком раннего рецидива рака яичников в виде перитонеального канцероматоза как при оптимальных, так и неоптимальных циторедуктивных операциях, было наличие диссеминатов в виде напластований или папиллярных солидных разрастаний гипозохогенной однородной структуры аваскулярные при ЦДК с наличием асцита.

Заключение. Комплексное ультразвуковое исследование при наличии минимального количества асцитической жидкости, включающее стандартное исследование с применением доплерографии и высокочастотного сканирования позволяет выявлять рецидив в виде перитонеального канцероматоза при асимптомном течении рецидива рака яичников.

Возможности пролонгирования беременности при преждевременном излитии околоплодных вод в сроке беременности менее 28 недель

**Е. В. Тархова, А. В. Шаклеин,
А. Н. Дробинская, Ю. В. Перегудова,
Н. М. Пасман**

*Городская клиническая больница № 1,
Новосибирск, Россия
Новосибирский государственный
университет, Новосибирск, Россия*

Преждевременные роды и рождение недоношенных детей является важнейшей проблемой, затрагивающей не только медицинские вопросы, но и социальные и экономические. В мире примерно каждый десятый ребенок рождается раньше срока (11,1 % по данным исследования «Born Too Soon»

(«Рожденные слишком рано»), проведенного в 2012 г.). При этом около 40 % преждевременных родов начинаются с преждевременного излития околоплодных вод. Из всех преждевременных родов около 5 % происходит на сроке до 28 недель, с 29 до 34 недели – от 33 до 42 %, по разным источникам, и 50–60 % преждевременных родов происходит при сроке 34–37 недель беременности. Чем раньше прерывается беременность, тем более неблагоприятны исходы для плода – как ближайшие, так и отдаленные. В настоящее время широко применяются токолитические средства, на фармацевтическом рынке появляются новые токолитики, однако частота преждевременных родов не имеет тенденции к снижению во всем мире.

После преждевременного разрыва плодных оболочек клиническая картина, а следовательно, и тактика врача определяется многими факторами: количеством околоплодных вод в матке, числом плодов, и главное, сроком беременности. Основные осложнения, возникающие при преждевременном излитии околоплодных вод, ведущие к неблагоприятным перинатальным исходам, – это восходящая инфекция и выпадение пуповины.

В настоящее время тактика ведения недоношенной беременности при преждевременном излитии околоплодных вод может быть активной – родоразрешение – и консервативно-выжидательной. Активная тактика оправдана в тех случаях, когда риск возможных осложнений для матери и плода (инфицирование, отслойка плаценты, выпадение пуповины) выше, чем риск развития осложнений, связанных с рождением недоношенного незрелого ребенка. Цель же консервативно-выжидательной тактики – это пролонгирование беременности до максимальной морфофункциональной зрелости плода – обычно до срока 34 недель. Ясно, что при этом должен проводиться постоянный мониторинг состояния внутриутробного плода, количества околоплодных вод и оцениваться вероятность гнойно-септических осложнений – как для матери, так и для плода. С целью предупреждения респираторного дистресс-синдрома, внутрижелудочковых кровоизлияний и некротически-язвенного колита у новорожденных используются кортикостероиды – дексаметазон или бетаметазон в курсовой дозе 24 мг в обоих случаях. Для профилактики хориоамнионита и внутриутроб-

ного инфицирования плода проводится эмпирическая антибактериальная терапия с применением антибиотиков широкого спектра действия.

Цель исследования. Оценить возможности пролонгирования беременности недоношенного срока при преждевременном излитии вод на примере клинического случая.

Материалы и методы. Проведен проспективный анализ течения беременности, родов и постнатального исхода у беременной, поступившей в родильное отделение в сроке беременности 22–23 недели с клиникой угрозы очень ранних преждевременных родов и преждевременным излитием околоплодных вод при сроке беременности 23 недели.

Проведено общеклиническое обследование: сбор жалоб, анамнеза, обследование общего и акушерского статуса, клинико-лабораторный мониторинг (общий анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови, коагулограмма, обследование на ВИЧ и сифилис в декретированные сроки, определение группы крови и резус-фактора, бактериологическое исследование отделяемого из цервикального канала, мазки на флору), инструментальные методы обследования (КТГ, УЗИ плода, доплерометрия МППК, измерение ИАЖ), консультация смежных специалистов (терапевт, офтальмолог, гематолог).

Клинический случай. Беременная С., 38 лет, поступила в родильное отделение переводом из гинекологической больницы 05.11.2015 с диагнозом: Беременность II, 22–23 недели. ОАГА. Роды 1. Бихориальная биамниотическая двойня. Продольное положение головное предлежание первого плода. ИЦН. Шов на шейке матки по Мак-Дональду. Пессарий Арабин. Угрожающие преждевременные роды. Первичный субклинический гипотиреоз, медикаментозная компенсация. Хронический пиелонефрит, ремиссия. Хроническая урогенитальная инфекция. Хроническая вторичная компенсированная плацентарная недостаточность.

Из анамнеза: менархе в 15 лет, менструальный цикл без нарушений. Контрацепция до 2014 г. – КОК («Ярина плюс»). В 2014 г. – самопроизвольный выкидыш в сроке 17–18 недель с выскабливанием полости матки, без осложнений.

Настоящая беременность наступила в естественном цикле. По УЗИ в 6–7 недель

диагностирована дихориальная диамниотическая двойня. УЗИ-скрининг выполнен. В 13 недель выявлена низкая плацентация. При втором скрининге в 19–20 недель диагностирована ИЦН (длина цервикального канала 15 мм, внутренний зев воронкообразно расширен, пролабирование плодного пузыря). С диагнозом «угрожающий поздний самопроизвольный выкидыш» беременная госпитализирована в гинекологическую больницу. Проводилась магнезиальная терапия, антибактериальная терапия (амписид), токолитическая терапия. Произведен серкляж шейки матки по Мак-Дональду 28.10.2015, установлен пессарий.

В связи со сроком беременности 22–23 недели беременная 05.11.2016 переведена в родильный дом для дальнейшего пролонгирования беременности.

При осмотре шейка матки в пессарии, швы на шейке состоятельный. Наружный зев пропускает один поперечный палец. Плодный пузырь цел.

Назначена антибактериальная терапия (амписид 4,5 г/сут), магнезиальная терапия. Проведено УЗИ плодов, доплерометрия МППК – беременность 23–24 недели. Биохориальная биамниотическая двойня. Недиссоциированное развитие плодов. Пролабирование плодного пузыря до наружного зева. Нарушений МППК нет.

Произошло преждевременное излитие околоплодных вод 08.11.2015. Учитывая отсутствие признаков хориоамнионита (нормотермия, отсутствие воспалительных изменений в крови – лейкоциты $10,77 \times 10^9/\text{л}$, без сдвига лейкоцитарной формулы, СРБ – 0,77) решено продолжить пролонгирование беременности в условиях родильного отделения.

Проводился клинико-лабораторный мониторинг: ежедневный контроль общего анализа крови с лейкоцитами и лейкоформулой, термометрия каждый час, контроль бакпосевов из цервикального канала через 10 дней, контроль доплерометрии МППК и индекса амниотической жидкости ежедневно, биофизический профиль плодов через 10 дней. С 26 недель дважды в сутки проводился КТГ-мониторинг. Дважды с перерывом в 6 недель проведена профилактика РДС плода бета-метазоном.

Уровень лейкоцитов за все время наблюдения от $8,3$ до $12,36 \times 10^9/\text{л}$, без сдвига лейкоцитарной формулы. ИАЖ 1 плода от 80 до 120 мм, II плода – от 130 до 170 мм. При УЗИ прирост плодов каждые 10 суток адекватный,

развитие плодов недиссоциированное, нарушений МППК нет. За время наблюдения повышение температуры тела не отмечено. Из цервикального канала высевалась условно-патогенная флора в умеренном количестве, в разное время – *E. coli*, *Enterococcus faecalis et faecium*, *Staph. epidermidis*. В течение месяца роста флоры из цервикального канала не было. Антибактериальная терапия проводилась с перерывами курсами по 10 суток в соответствии с чувствительностью флоры: амписид – 4,5 г/сут, цефотакс – 4,0 г/сут, хемотримол – 500 мг/сут внутривенно.

На 74-е сутки пребывания в родильном доме при сроке беременности 33 недели (17.01.2016) развилась родовая деятельность. Учитывая срок беременности, высокий риск перинатальных потерь, а также рекомендации офтальмолога по исключению потужного периода (в анамнезе – отслойка сетчатки), проведено родоразрешение путем операции кесарева сечения в экстренном порядке. Извлечены живые недоношенные дети мужского пола с оценкой по Апгар 7/7 баллов, первый с массой 2 240 г и длиной 46 см, второй – 1 840 г и 44 см соответственно, с ЗВУР легкой степени. Операция проведена без технических сложностей. Общая кровопотеря 600 мл.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Проведен УЗИ-контроль на 6-е сутки, матка соответствует суткам послеродового периода. Проводился лабораторный мониторинг: в общем анализе крови не выявлено воспалительных изменений, лейкоциты $8,69 \times 10^9/\text{л}$. Весь период наблюдения после родоразрешения – нормотермия.

Дети находились в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Дыхание самостоятельное, без дотации кислорода. На 7-е сутки в стабильном состоянии переведены на второй этап выхаживания в детскую больницу.

Выводы:

1. Консервативно-выжидательная тактика при преждевременном излитии вод в недоношенном сроке беременности оправдана в случае, если отсутствуют признаки активного воспалительного процесса в материнском организме, состояние внутриутробного плода удовлетворительное, его биофизический профиль соответствует сроку беременности, и нет показаний для экстренного родоразрешения (например, отслойка плаценты, выпадение пуповины и т. п.). При постоянном

наблюдении и клинико-лабораторном мониторинге, а также мониторинге КТГ и УЗИ возможно пролонгирование беременности до сроков максимально возможной морфофункциональной зрелости плода.

2. На данном примере прослеживается, что исходы беременности для матери и ребенка (в данном случае для двойни) благоприятны, несмотря на длительное пролонгирование беременности – с 22 до 33 недель беременности.

Роль ангиогенных факторов и их взаимодействия с иммунной системой при неосложненной беременности и преэклампсии

**Е. А. Ташкина^{1,2}, Е. Р. Черных¹,
Н. М. Пасман³**

¹ Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии, Новосибирск, Россия

² Городская клиническая больница № 1, Новосибирск, Россия

³ Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

Значение проангиогенных факторов, к которым относят VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) и PlGF (плацентарный фактор роста), связывают с их важной ролью в регуляции фетоплацентарного ангиогенеза. Недостаточность этих факторов и повышенная продукция антиангиогенных факторов, к которым относится эндоглин (sENG) и рецептор васкуло-эндотелиального фактора роста (sVEGF-R1, также известный как sFlt1 – fms-подобная тирозинкиназа), связывают с развитием фетоплацентарной недостаточности и преэклампсии [1]. Повышенный уровень тирозинкиназы и низкий уровень плацентарного фактора роста доказанно являются предикторами развития преэклампсии в течение 5 последующих недель.

Исследования последних лет показали, что наряду с ангиогенными свойствами VEGF и PlGF обладают выраженной иммуномодулирующей активностью. В частности, данные факторы вовлечены в формирование иммуносупрессии при опухолевом росте [2]. Показано, что VEGF способен угнетать созревание дендритных клеток, усиливать экспрессию на Т-клетках ингибиторных молекул (PD1, CTLA4, Tim3), индуцировать генерацию регуляторных Т-клеток и миелоид-

ных супрессорных клеток. Данные об иммуномодулирующей активности PlGF, в отношении этого фактора с компартментом регуляторных клеток и экспрессией Т-лимфоцитами ингибиторных молекул отсутствуют. Тем не менее, учитывая, что CD4 Т-клетки с высокой экспрессией рецептора к PlGF (VEGFR1) обладают супрессорной активностью (и PlGF поддерживает поляризацию M2 макрофагов, имеются основания полагать, что PlGF также обладает способностью активировать супрессорные механизмы [3].

Ангиогенные факторы также могут взаимодействовать с цитокинами, влияя на биологическую активность и биодоступность последних. Например, sENG, уровень которого повышен при преэклампсии, способен связывать и подавлять активность TGF- β (трансформирующий фактор роста), необходимого для генерации регуляторных Т-клеток [4].

С другой стороны, у беременных с преэклампсией повышенный уровень TNF- α может активировать высвобождение sFlt1 [5]. Аналогичным образом связывание антител к рецептору ангиотензина при эклампсии усиливает секрецию sENG и sFlt1 через TNF- α зависимый механизм и, соответственно, снижает уровень проангиогенных факторов [6].

Имеющиеся в литературе данные позволили сформулировать рабочую гипотезу, согласно которой проангиогенные факторы при физиологической гестации участвуют в индукции и поддержании гестационной иммуносупрессии. Соответственно, снижение их продукции может ослаблять супрессорные механизмы и способствовать развитию фетоплацентарной недостаточности. Одним из аргументов в пользу данной гипотезы являются полученные нами ранее данные о том, что повышенная частота ПЭ при вынашивании беременности у женщин с риском самопроизвольного прерывания беременности ассоциировалось со снижением количества регуляторных Т-клеток в 1 триместре. Исследование клеточно-молекулярных механизмов гестационной иммуносупрессии на основе исследования ангиогенных факторов, различных субпопуляций регуляторных клеток и экспрессии Т-лимфоцитами ингибиторных молекул (PD1, CTLA-4, Tim3) при неосложненной беременности и преэклампсии позволят проверить данную гипотезу.

Список литературы:

1. Uzan J., Carbonnel M., Piconne O. et al., Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management // Vasc Health Risk Manag 2011; 7: 467–474.

2. Ohm J. E., Carbone D. P. VEGF as a mediator of tumor-associated immunodeficiency // Immunol. Res. 2001; 23: 263–272.

3. Laresgoiti-Servitje E. A leading role for the immune system in the pathophysiology of preeclampsia // J Leukoc Biol. 2013; 94(2): 247–257.

4. LaMarca B., Cornelius D., Wallace K. Elucidating immune mechanisms causing hypertension during pregnancy // Physiology (Bethesda). 2013; 28(4): 225–233.

5. Levine R. J., Thadhani R., Qian C. et al. Urinary Placental Growth Factor and Risk of Preeclampsia // JAMA. 2005; 293: 77–85.

6. Molvarec A., Szarka A., Walentin S. et al. Circulating angiogenic factors determined by electrochemiluminescence immunoassay in relation to the clinical features and laboratory parameters in women with preeclampsia // Hypertens Res. 2010; 33: 892–898.

Исследование системы гемостаза у беременных повышенного риска по возникновению преэклампсии

**М. С. Трошина, Н. М. Пасман,
Ю. Н. Вагнер, А. Н. Дробинская,
А. В. Шаклеин, С.М. Кустов**

*Новосибирский государственный
университет, Новосибирск, Россия
ООО «Клиника профессора Пасман»,
Новосибирск, Россия
Городская клиническая больница № 1,
Новосибирск, Россия*

Преэклампсия (осложнение, возникающее у беременных женщин после 20 недель гестации) занимает третье место в структуре причин материнской смертности в Российской Федерации и является одной из главных причин преждевременного родоразрешения [2; 7].

Доказано, что в основе преэклампсии лежит дисфункция эндотелия, начинающаяся в бассейне маточно-плацентарного кровотока, а затем распространяющаяся по всей сосудистой системе [7; 15].

Единственным методом лечения преэклампсии является родоразрешение [7]. Но выдвигаются предположения о применении низкомолекулярных гепаринов (НМГ) во время беременности для профилактики ее

возникновения. Наличие такого превентивного эффекта НМГ объясняется их антикоагулянтными свойствами и антиапоптогенным воздействием на развитие трофобласта [10; 12]. В нескольких исследованиях показано, что применение НМГ у всех беременных женщин, имеющих риски возникновения тромботических осложнений, снижает частоту возникновения преэклампсии, HELLP-синдрома, эклампсии, улучшает показатели гемостаза и показатели маточно-плацентарного кровообращения [1; 13; 16]. При этом не зарегистрировано никаких геморрагических осложнений. Применяемая монотерапия аспирином для профилактики преэклампсии не доказала свою эффективность [4].

Кроме исследований, показывающих успешное применение НМГ, есть данные, которые свидетельствуют об отсутствии каких-либо значительных улучшений течения беременности при приеме НМГ [9; 11; 14].

Отметим, что снижение активности противосвертывающей системы особенно ярко выражено при тяжелой преэклампсии, так как тогда увеличивается потребление антикоагулянтных факторов в условиях активации коагуляционной системы [3; 6]. У беременных, страдающих преэклампсией, зарегистрированы более высокие значения D-димера, значительно повышается уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), наблюдается снижение активности антитромбина III, замедление XIIa-зависимого фибринолиза и эуглобулинового фибринолиза [5; 6]. При развитии преэклампсии также выявлено увеличение фактора Виллебранда и увеличение стимулированной (АДФ, адреналином, коллагеном) агрегации тромбоцитов [8].

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 174 историй болезни женщин за 2014–2016 гг. При этом 73 истории рассмотрены в рамках основной группы, 101 история – в качестве контрольной группы.

В основную и контрольную группы отбирались истории пациенток, имеющих факторы риска развития преэклампсии: первая беременность, преэклампсия в анамнезе или синдром потери плода неясной этиологии, избыточная масса тела (ИМТ > 25), хроническая артериальная гипертензия и другие экстрагенитальные заболевания.

В основную группу вошли пациентки со средним возрастом $32,6 \pm 4,4$ лет. Данная группа женщин получала НМГ (надропарин

или эноксапарин) с ранних сроков беременности, то есть с момента выявления тромбозных нарушений гемостаза. У 35,6 % женщин (26 пациенток) терапия НМГ проводилась постоянно до наступления срока родов (в связи с наличием мутаций Лейдена, протромбина, множественных полиморфизмов генов фолатного цикла, с замершими беременностями в анамнезе), у остальных пациенток (64,4 %) терапия НМГ осуществлялась курсами по 10 дней в профилактической дозе надропарин по 0,3 мл подкожно один раз в сутки или эноксапарин 40 мг подкожно один раз в сутки с 14-дневным перерывом под контролем показателей фибриногена, РФМК и/или D-димера.

В контрольную группу вошли пациентки со средним возрастом $31,4 \pm 6,7$ лет. Эта группа женщин не получала терапию НМГ с ранних сроков беременности, однако также имела факторы риска возникновения преэклампсии. Из них у 12,9 % пациенток уже были предыдущие беременности, осложненные тяжелой преэклампсией.

Результаты. Течение настоящей беременности в контрольной группе без терапии НМГ у 98 % женщин осложнилось тяжелой преэклампсией. Причем у 4 пациенток состояние усугубилось появлением HELLP-синдрома. Еще у 2 % беременных развилась умеренная преэклампсия. При этом тяжелая преэклампсия сопровождалась появлением отеков у 69,3 % женщин, возникали они в среднем на 30-й неделе (отеки по типу анасарки – у 11,6 %, отеки голеней, стоп и кистей рук – у 88,4 %).

Течение настоящей беременности в основной группе, получающей терапию НМГ, осложнилось умеренной преэклампсией в 1,4 %, тяжелой преэклампсией – в 5,5 % (на 34 неделе, беременность пролонгировалась до 36 недель). При этом отеки появлялись у 34,2 % пациенток на 30-й неделе, однако с проведением терапии они регрессировали и являлись временными.

В контрольной группе синдром задержки развития плода в третьем триместре зарегистрирован у 37,6 % пациенток, в основной группе – у 8,2 % беременных. При этом средняя масса родившегося ребенка в основной группе составила 3 113 г, рост – 50 см, в контрольной группе эти показатели были ниже: масса – 2 638 г, рост – 47 см ($p < 0,001$).

Оперативное родоразрешение в основной группе проведено у 65,5 % (причины – несо-

стоятельный рубец после предыдущих операций кесарева сечения на матке, острая преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты в двух случаях, слабость родовой деятельности). Родоразрешение в сроке до 37 недель (преждевременное) было у 15,9 % женщин.

В контрольной группе оперативное родоразрешение проведено у 89,1 % пациенток в связи с ухудшением симптомов тяжелой преэклампсии, появлением острой гипоксии плода, а также несостоятельностью рубца после предыдущих операций кесарева сечения на матке. Родоразрешение в сроке до 37 недель (преждевременное) – у 36,6 %.

У пациенток контрольной группы выявлены лейкоцитоз, увеличение лейкоцитарного индекса интоксикации, увеличение содержания аланиновой и аспарагиновой трансаминаз и уровня креатинина. Исследование свертывающей системы крови выявило повышение РФМК и D-димеров (показатели лизиса свежих тромбоцитарных масс) в контрольной группе с тяжелой преэклампсией. При анализе данных клинического анализа мочи отмечено, что в контрольной группе чаще наблюдалась протеинурия (41,9 %) и лейкоцитурия в третьем триместре (20,9 %).

Для исследования показателей гемостаза отобраны 42 пациентки из группы, получавшей НМГ. У них оценивалась стимулированная агрегация тромбоцитов с графической регистрацией процесса на агрегометре «Chrono-log», определялась активность фактора Виллебранда полуколичественным методом, на автоматическом коагулометре «Sysmex CA-560» определялись плазминоген, активность VIII фактора, антитромбин III. Повышенное значение факторов Виллебранда и VIII фактора говорит о том, что у пациенток, несмотря на применение НМГ, не удалось избежать возникновения эндотелиальной дисфункции. Остальные показатели находились в пределах нормы, что говорит об успешном применении НМГ в предотвращении возникновения преэклампсии.

Так как у нас не было возможности оценить показатели расширенного гемостаза в контрольной группе, то остается неясным, насколько сильно могут они измениться под влиянием тяжелой преэклампсии, не купируемой терапией НМГ.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что применение низкомолекулярных гепаринов с ранних сроков беременности у беременных с высоким

риском возникновения осложнений предотвращает появление тяжелой преэклампсии. Фактор Виллебранда и VIII фактор повышаются у беременных группы высокого риска возникновения преэклампсии. Показатели расширенного гемостаза остаются в пределах нормальных значений у беременных группы высокого риска возникновения преэклампсии, получающей терапию НМГ.

Список литературы:

1. Баркаган З. С., Sanson B. J., Lensing A. W. A. и др. Применение низкомолекулярных гепаринов при беременности // Клиническая фармакология и терапия. 1998. № 7. С. 21–24.
2. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия: Клинические рекомендации. М., 2013.
3. Преэклампсия: руководство / ред. Г. Т. Сухих, Л. Е. Мурашко. М., 2010.
4. Пюрбеева Е. Н., Зайнуллина М. С., Зубицкая Л. Б. Эффективность применения фраксипарина у беременных с врожденной тромбофилией и синдромом задержки внутриутробного развития плода // Журн. акушерства и жен. болезней. 2008. № 3. С. 12–17.
5. Савельева Г. М. Некоторые актуальные вопросы акушерства. Новые подходы // Матер. 7-го Российского форума «Мать и дитя». М., 2005. С. 222–223.
6. Haddad B., Winer N., Chitrit Y. et al. LB1: Prevention of maternal and perinatal complications by enoxaparin in women with previous severe preeclampsia (hepere): an open-label, multicenter, prospective, randomized, controlled trial // Am J Obstet Gynecol. 2016; 214(1): S452.
7. Hills F. A., Abrahams V. M., Gonzalez-Tim B. et al. Heparin prevents programmed cell death in human trophoblast // Mol Hum Reprod. 2006; 12(4): 237–243.
8. Martinelli I., Ruggenenti 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): 3269–3275.
9. Quenby S., Mountfield S., Cartwright J. E. et al. Effects of low-molecular-weight and unfractionated heparin on trophoblast function // Obstet Gynecol. 2004; 104(2): 354–361.13. Rey E., Garneau P., David M. et al. Dalteparin for the prevention of recurrence of placental-mediated complications of pregnancy in women without

thrombophilia: a pilot randomized controlled trial // J Thromb Haemost. 2009; 7(1): 58–64.

10. 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 randomised trial // Lancet. 2014; 384(9955): 1673–1683.

11. Uzan J., Carbonnel M., Piconne O. et al. Preeclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management // Vasc Health Risk Manag. 2011; 7: 467–474.

12. Vries J. I. de, Pampus M. G. van, 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(1): 64–72.

Сравнительная клиническая характеристика пациенток с наружным генитальным эндометриозом и бесплодием, ассоциированным с ним

К. П. Фоминская

Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

Цель исследования. Определить клиническую характеристику женщин с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ), а также бесплодием, ассоциированным с ним.

Материалы и методы. В исследовании, основанном на сборе анамнеза, принимали участие 53 пациентки с лапароскопически подтвержденным НГЭ, среди которых у 32 было сочетание с бесплодием. Средний возраст пациенток в исследуемой группе составил $30,3 \pm 7,9$ лет.

Результаты. По степеням тяжести НГЭ было следующее распределение: II – 40 %, III – 45 %, IV – 15 %, III и IV были диагностированы только у пациенток с бесплодием ($p < 0,01$). При оценке влияния факторов риска обращает на себя внимание наследственная предрасположенность у 34 %, среди которых в группе с бесплодием 28 % ($p < 0,05$). Основные жалобы пациенток были на бесплодие (60 %), боли внизу живота (40 %), мажущие выделения (21 %), обильные менструации (15 %). В анамнезе болевой синдром присутствовал у 93 %, в т. ч. у женщин с высокими степенями НГЭ в 100 % ($p <$

0,05), мажущие выделения – у 59 %, обильные менструации – у 87 %, в т. ч. у женщин с высокими степенями НГЭ – в 100% ($p < 0,01$). После лечения удалось забеременеть 78 % пациенткам, в т. ч. 56 % с помощью методов ВРТ, в 43 % случаев были неудачные попытки ВРТ, в 72 % беременности закончились родами. Среди другой гинекологической патологии ведущую роль занимают воспалительные заболевания – у 93 %, среди пациенток с бесплодием – у 100 % ($p < 0,05$), а также заболевания шейки матки – у 51 %, кисты яичников – у 47 % и полипы эндометрия – у 40 %.

Заключение. Заболевание встречается в молодом возрасте, диагностируется не на ранних этапах, большинство симптомов присутствует с самой первой менструации, основной симптом – боль, встречается у 9 из 10 женщин с НГЭ, бесплодие встречается у каждой шестой больной. Несмотря на раннее появление клинических симптомов у большинства пациенток отмечена поздняя диагностика эндометриоза, на III–IV стадиях, что ухудшает прогноз течения заболевания и вероятность реализации репродуктивной функции. Важным этапом является поиск наиболее информативных неинвазивных методов для более ранней диагностики заболевания, а также более качественное обследование подростков.

Оценка роли полиморфизма генов системы гемостаза и генов, отвечающих за формирование дисфункции эндотелия, в развитии гестационных осложнений

**О. В. Чуманова², Н. М. Пасман²,
Е. Н. Воронина¹, М. Л. Филипенко¹**

¹ *Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия*

² *Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия*

Согласно данным литературы, наследственные формы тромбофилии и генетически обусловленная дисфункция эндотелия отмечаются в патогенезе более 30 % всех акушерских осложнений [1; 2]. В эту группу попадают наиболее грозные, определяющие четверть в структуре материнской смертно-

сти в РФ: преэклампсия, эклампсия и отслойка плаценты [3]. Кроме того, такие осложнения, как тяжелая плацентарная недостаточность, самопроизвольные выкидыши, замершая беременность, приводят к снижению рождаемости, оставляя семьи без желанных детей.

Все описанные состояния являются следствием снижения кровотока в маточно-плацентарных сосудах, приводя к нарушению имплантации, плацентации и дальнейшего развития плодного яйца.

Цель исследования. Определить роль следующих полиморфизмов в развитии осложненного течения беременности: G20210A FII, G1691A FV, 5G/4G 675 PAI-1, C677T MTHFR, G634C VEGF, Glu298Asp eNOS.

Материалы и методы. Для проведения исследования выбраны следующие группы: экспериментальная ($n = 257$) и контрольная ($n = 190$). В первую группу включались женщины с патологией беременности (преэклампсия, преждевременная отслойка плаценты, декомпенсированная фетоплацентарная недостаточность, синдром потери плода). Для устранения других причин развития гестационных осложнений установлены критерии исключения из экспериментальной группы: врожденные пороки развития репродуктивной системы, тяжелая урогенитальная инфекция, декомпенсация хронических экстрагенитальных заболеваний, эндометриоз, миома матки, аномалии хромосомного набора плода при проведении кариотипирования.

В группу контроля вошли здоровые женщины, родившие живого доношенного ребенка с оценкой по шкале Апгар 8–10 баллов и не имеющие акушерской патологии. Предпочтение отдавалось женщинам, имеющим двух и более детей.

В обеих группах проводился забор венозной крови. ДНК выделяли методом фенол-хлороформной экстракции с последующим осаждением этанолом [4].

Типирование полиморфных локусов G20210A FII, G1691A FV, 5G/4G 675 PAI-1, C677T MTHFR, G634C VEGF, Glu298Asp eNOS проводили методом ПЦР в режиме реального времени с использованием технологии конкурирующих TaqMan-зондов. Общий объем реакционной смеси составлял 25 мкл, содержащей 40–100 нг ДНК, 300 нМ прямого и обратного праймера (табл. 1); по 100 нМ TaqMan-зондов, конъюгированных с FAM

или HEX; 200 мкМ dNTP, амплификационный буфер, термостабильную Taq-полимеразу – 1 ед. акт./реакц. Амплификация проводилась с помощью амплификатора CFX-96 («Bio-Rad», США) в следующих условиях: начальная денатурация 3 мин при 96 °С; затем 50 циклов, включающих денатурацию при 96 °С – 8 с, отжиг праймеров и последующую элонгацию при 60 °С – 40 с [5; 6]. Интерпретацию результатов проводили с помощью анализа графиков накопления флюоресценции по соотношению значений флюоресценции в диапазонах эмиссии красителей FAM и HEX.

Соответствие частот генотипов равновесию Харди – Вайнберга проверяли с помощью критерия χ^2 . Достоверность отличий частот аллелей и генотипов в исследуемых группах оценивали с помощью критерия χ^2 с учетом поправки Йетса. Статистически значимыми считались отличия при $p < 0,05$. Для оценки величины относительного риска использовали отношение шансов (OR) с его доверительным интервалом (С. I.) при уровне доверия 95 %. Вычисления производили с помощью программы DeFinetti на сайте Института генетики человека (Мюнхен, Германия, http://ihg.gsf.de/ihg/index_engl.html).

Результаты. Частоты встречаемости генотипов всех исследуемых полиморфизмов соответствуют закону Харди – Вайнберга и представлены в табл. 2.

Мутация гена протромбина G20210A. Для гена II фактора нами обнаружены статистически значимые отличия между контрольной и экспериментальной группой в частотах встречаемости аллелей ($\chi^2=6,09$; $p = 0,01357$). Риск развития акушерской патологии при наличии аллеля А, приводящего к возрастанию концентрации протромбина в крови в несколько раз, увеличивается в 3,3 раза (OR = 0,179; С. I. = 0,056–0,569) [7]. Частоты встречаемости мутации протромбина в обеих группах выше среднепопуляционных. Это может быть обусловлено тем, что в популяционных исследованиях используется смешанная выборка из мужчин и женщин, и не проводится какой-либо отбор по наличию или отсутствию заболеваний.

Мутация Лейдена G1691A гена V фактора свертывания крови заключается в точечной замене гуанина на аденин в позиции 1691. Она приводит к резистентности V фактора к расщепляющему действию протеина С, в результате чего уменьшается скорость инактивации протромбиназного комплекса и воз-

растает количество тромбина [8]. Ассоциаций между наличием этой мутации и развитием гестационных осложнений выявлено не было. В данной работе исследуемая группа состояла из женщин с различными нарушениями протекания беременности. При выделении подгруппы с преэклампсией, состоящей из 98 женщин, было показано, что при наличии мутации Лейдена риск развития преэклампсии возрастает в 3,4 раза ($\chi^2 = 5,94$; $p = 0,01478$; OR = 3,351; С. I. = 1,200–9,362).

Полиморфный локус C677T гена MTHFR. MTHFR является ключевым ферментом фолатного цикла, приводя к образованию активной формы фолиевой кислоты. Аллель Т локуса C677T гена MTHFR, наличие которого приводит к снижению активности фермента метилентетрагидрофолат-редуктазы, вызывает повышение уровня гомоцистеина в крови, что приводит к повреждению эндотелия и нарушению микроциркуляции [9; 10]. Однако в нашем исследовании было показано, что полиморфный локус C677T гена MTHFR не приводит к развитию акушерской патологии.

Полиморфный локус 675 5G/4G гена

PAI-1. Для гена PAI-1 статистически значимые различия между группами наблюдались в распределении как аллелей ($\chi^2 = 11,68$; $p = 0,00063$), так и генотипов ($\chi^2 = 8,34$; $p = 0,00387$). Для женщин, имеющих генотип 4G/4G, риск развития осложнений по сравнению с генотипом 5G/5G увеличивается в 2,6 раз (OR = 2,586; С. I. = 1,424–4,696), в то время как у гетерозигот – в 1,8 раза. Развитие осложнений связывают с тем, что присутствие аллели 4G сопровождается повышением экспрессии гена и увеличением концентрации PAI-1 в крови, что приводит к снижению активности системы фибринолиза и увеличению содержания фибрина в сосудистом русле, в том числе и в маточно-плацентарных сосудах [11].

Полиморфный локус G634C гена VEGF. Для гена сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) было показано наличие ассоциаций аллели С с развитием патологического течения беременности ($\chi^2 = 4,49$; $p = 0,03402$). Это наблюдается за счет развития вазоконстрикции, повышения сосудистой проницаемости и нарушения процессов неопластического ангиогенеза [12; 13].

Полиморфный локус Glu298Asp гена eNOS. Полиморфизм гена эндотелиальной

НО-синтазы приводит к уменьшению содержания оксида азота, являющегося основным вазодилататором, что сопровождается усилением вазоконстрикции. В литературе описаны ассоциации этого полиморфизма с развитием ишемической болезни сердца, гипертонической болезни [14; 15]. Нами не выявлено ассоциаций полиморфизма гена eNOS с развитием патологии беременности.

Заключение. Выявлены ассоциации аллелей 20210A гена протромбина, 634C гена VEGF, аллели 4G полиморфного локуса 5G/4G 675 гена PAI-1 с развитием осложненных беременности, обусловленных развитием тромбофилии и дисфункции эндотелия, в популяции женщин Новосибирска. Обнаружение генетических маркеров позволяет определить группу женщин с высокой вероятностью развития акушерской патологии и вовремя начать соответствующую терапию, включающую применение низкомолекулярных гепаринов, избегая патологического течения беременности [16].

Описанные полиморфизмы генов MTHFR, eNOS, FV не приводят к развитию гестационных осложнений.

Список литературы:

1. Simcox L. E., Ormesher L., Tower C., Greer I. A. Thrombophilia and Pregnancy Complications // *Int J Mol Sci*. 2015; 16 (12): 28418–28428.
2. Блинецкая С. Л. Основные наследственные тромбофилии и их роль при привычном невынашивании беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009.
3. Агеева Л. И., Александрова Г. А., Зайченко Н. М. Здравоохранение в России. 2015: Стат. сб. М., 2015.
4. Бондарь И. А., Филипенко М. Л., Шабельникова О. Ю. Ассоциация полиморфных маркеров rs7903146 гена TCF7L2 и rs1801282 гена PPARG (Pro12Ala) с сахарным диабетом 2 типа в Новосибирской области // *Сахарный диабет*. 2013. № 1. С. 22–24.
5. Березина О. В., Вайнер А. С., Воронина Е. Н., Филипенко М. Л. Ассоциация полиморфных вариантов генов фолатного цикла с риском развития агрессивных и индолентных лимфом // *Сибирский научн. медицинский журн*. 2011. Т. 2, вып. 2. С. 38–41.
6. Воронина Е. Н., Пикалов И. В., Хрипко Ю. Н., Филипенко М. Л. Исследование мутаций гена фактора гемостаза V и гена протромбина в популяции г. Новосибирска // *Консилиум*. 2004. № 4. С. 39–41.
7. Poort S., Rosendaal F., Reitsma P. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis // *Blood*. 1996; 88: 3698–3703.
8. Aparicio C., Dahlback B. Molecular mechanisms of activated protein C resistance. Properties of factor V isolated from an individual with homozygosity for the Arg 506 to Gln mutation in the factor V gene // *Biochem J*. 1996; 313: 467–472.
9. Трифонова Е. А., Габидулина Т. В., Агаркова Т. А. Гомоцистеин, полиморфизмы гена MTHFR и осложнения беременности // *Акушерство и гинекология*. 2011. № 2. С. 13–16.
10. Бицадзе В. О., Макацария А. Д. Тромбофилические состояния в акушерской практике. М., 2001. С. 89–92.
11. Пизова Н. В. Тромбофилии: генетические полиморфизмы и сосудистые катастрофы. М., 2013.
12. Arroyo J. A., Winn V. D. Vasculogenesis and angiogenesis in the IUGR placenta // *Semin. Perinatol*. 2008; 32: 172–177.
13. Makris A., Thornton C., Thompson J. et al. Uteroplacental ischemia results in proteinuric hypertension and elevated sFLT-1 // *Kidney Int*. 2007; 71(10): 977–984.
14. Кузнецова Т. Ю., Гаврилов Д. В., Самоходская Л. М. Влияние полиморфизма Glu298Asp гена эндотелиальной NO-синтазы на развитие поражений органов – мишеней при установлении артериальной гипертензии в молодом возрасте // *Сибирский медицинский журн*. 2010. № 25. С. 33–36.
15. Куба А. А., Никонова Ю. М., Феликсова О. М. Ассоциация генетического полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота с сердечно-сосудистой патологией // *Современные проблемы науки и образования*. 2015. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=17352> (дата обращения: 30.03.2017).
16. Бицадзе В. О., Макацария А. Д. Применение низкомолекулярных гепаринов в акушерской практике // *Рус. мед. журн*. 2000. Т. 8, № 18. С. 775–778.

Таблица 1. Структуры праймеров для проведения генотипирования

Ген	Полиморф- ный локус	Последовательность праймеров	
		прямой	обратный
FII	G20210A	5'-GGTTCCCAA- TAAAAGTGA CTCTCATC-3'	5'-CATCTTTAATGCCTG- TAAATTCGAC-3'
FV	G1691A	5'-GTAAGAGCAGATCCCTG- GACAGTC-3'	5'-GCAGTGATGGTACTG- ATAAAAATCG-3'
MTHFR	C677T	5'-GTTACCCCAAAGGCC- ACCC-3'	5'-GGAAGAATGTGTCAGCCT- CGAAG-3'
PAI-1	5G/4G 675	5'-TGCAGCCAGCCACGAC- GTGATTGTCTA-3'	5'-AAGCTTTTACCATG- GTAACCCCTGGT-3'
VEGF	G634C	5'-CTTGCCTTGCTGCTC- TACC-3'	5'-CACACAGGATGGCTTGAAG-3'
eNOS	Glu298Asp	5'-TGGCTGGTACATGAGCAC- TGAGAT-3'	5'-CACGTTGATTTCCAC- TGCTGCCTT-3'

Таблица 2. Частоты встречаемости аллелей и генотипов исследуемых полиморфизмов в экспериментальных и контрольных группах

Группа	Частота встречаемости аллеля (n)		Частота встречаемости генотипа (n)			p
Полиморфный локус G20210A гена II фактора						
	G	A	G/G	G/A	A/A	
Контроль	0,989 (376)	0,011 (4)	0,979 (186)	0,021 (4)	0,005 (0)	0,883417
Группа риска	0,963 (495)	0,037 (19)	0,934 (240)	0,058 (15)	0,0078 (2)	0,3862
Полиморфный локус G1691A гена V фактора						
	G	A	G/G	G/A	A/A	
Контроль	0,984 (374)	0,016 (6)	0,968 (184)	0,032 (6)	0 (0)	0,824988
Группа риска	0,965 (496)	0,035 (18)	0,934 (240)	0,062 (16)	0,004 (1)	0,206190
Полиморфный локус C677T гена MTHFR						
	C	T	C/C	C/T	T/T	
Контроль	0,679 (258)	0,321 (122)	0,468 (89)	0,421 (80)	0,111 (21)	0,63749
Группа риска	0,621 (319)	0,379 (195)	0,389 (100)	0,463 (119)	0,148 (38)	0,788879
Полиморфный локус 675 5G/4G гена PAI-1						
	5G	4G	5G/5G	5G/4G	4G/4G	
Контроль	0,684 (260)	0,316 (120)	0,474 (90)	0,421 (80)	0,105 (20)	0,723761
Группа риска	0,572 (294)	0,428 (220)	0,337 (87)	0,465 (120)	0,194 (50)	0,457141
Полиморфный локус G634C гена VEGF						
	G	C	G/G	G/C	C/C	
Контроль	0,792 (301)	0,208 (79)	0,621 (118)	0,342 (65)	0,037 (7)	0,593425
Группа риска	0,731 (377)	0,269 (139)	0,531 (137)	0,399 (103)	0,070 (18)	0,819370
Полиморфный локус Glu298Asp гена eNOS						
	Glu	Asp	Glu/Glu	Glu/Asp	Asp/Asp	
Контроль	0,721 (274)	0,279 (106)	0,521 (99)	0,400 (76)	0,079 (15)	0,937961
Группа риска	0,679 (349)	0,321 (165)	0,444 (114)	0,471 (121)	0,085 (22)	0,199454

Использование гидрокинезотерапии (гимнастики в воде) в составе комплексной профилактики осложнений течения беременности

Е. Л. Шамова

*Медицинский центр «Мать и дитя»,
Санкт-Петербург, Россия*

На сегодняшний день нужно говорить о комплексной психопрофилактической подготовке, которая включает в себя:

1. Теоретическую часть: подробный рассказ о течении беременности и родов, причем акцент делается на практических рекомендациях (сюда входят рекомендации по питанию во время беременности и кормлению грудью, по профилактике возможных осложнений, по уходу за новорожденным).

2. Практическую часть: обучение основам правильного дыхания, расслабления и методам обезболивания во время родов.

3. Занятия с психологом в виде тренингов.

4. Занятия гимнастикой, в том числе в воде – гидрокинезотерапией.

Использование комплексной психопрофилактической подготовки в Санкт-Петербургском институте акушерства и гинекологии им. Д. Отта позволило снизить частоту gesto-зов, рождения детей с большой массой тела, уменьшить число родоразрешений путем кесарева сечения, количество осложнений у женщин в послеродовом периоде и детскую заболеваемость.

Комплекс физических упражнений во время беременности имеет свои особенности. Поскольку по мере увеличения живота меняется центр тяжести, увеличивается подвижность суставов, повышается вероятность травм, что должно обязательно учитываться при построении занятий. Исключаются упражнения, увеличивающие поясничный лордоз. Обязательно включаются дыхательные и расслабляющие упражнения для самых разных групп мышц (особенно важны тренировки мышц промежности).

Особое значение имеет ЛФК при экстрагенитальных заболеваниях, в первую очередь сердечно-сосудистых и бронхолегочных, которые протекают с ограничением физической работоспособности.

ЛФК в бассейне имеет ряд особенностей и преимуществ. Выполнение плавных, медленных движений в воде не требует значительных физических усилий и способствует

полному расслаблению мышц тазового дна, промежности, ног. В воде уменьшается статическое напряжение мышц. Водные процедуры в бассейне при температуре 27–28 градусов оказывают закаливающее, общеукрепляющее и тонизирующее действие. Вода также обладает легким массирующим действием, что приводит к улучшению трофики мышц и других тканей, уменьшению отеков нижних конечностей. При гидрокинезотерапии уменьшается статическая масса тела, снижается нагрузка на позвоночник, кости таза и нижние конечности, что способствует отдыху группы мышц, несущих усиленную нагрузку при беременности.

Специальные дыхательные упражнения повышают снабжение кислородом матери и ребенка и облегчают расслабление мышц. Погружение в воду с кратковременной задержкой дыхания помогает отработать типы дыхания, которые будут использоваться во время родов. За счет давления воды на грудную клетку затрудняется вдох и углубляется выдох, что тренирует дыхательную мускулатуру. Интенсивное дыхание стимулирует производство эндорфинов, которые повышают границу толерантности к боли, что очень важно в родах. Движения в воде успокаивают вегетативную нервную систему, снимают психический стресс, повышают чувство самооценки и за счет этого – общее самочувствие.

При выборе двигательного режима необходимо оценить функциональные резервы и физическую работоспособность женщины. Контроль над уровнем нагрузки при групповом занятии осуществляется по шкале индивидуальной оценки нагрузки (ИОН), позволяющей оценить степень нагрузки по возможности поддержания разговора во время занятия.

Цель исследования. Изучить клиническое течение беременности, родов и послеродового периода при регулярных (2 раза в неделю) занятиях гидрокинезотерапией в течение не меньше 8 недель перед родами.

Материалы и методы. Работа проводилась с 2010 по 2015 гг. Была набрана группа беременных из 126 человек. Занятия в бассейне посещали 64 пациентки, из них 30 дополнительно – занятия в школе для беременных. Контрольная группа (62 человека) получала традиционное лечение различных осложнений беременности.

Возраст беременных составил 28–33 лет, беременность – первая, наступила в цикле спонтанной овуляции.

Соматический и гинекологический анамнезы, социальное положение женщин всех групп не имели существенных отличий.

Мы выделили пациенток, получающих комплексную психопрофилактическую и физическую подготовку в отдельную группу – 30 человек.

Анализ производился по обменным картам и ретроспективно по историям родов.

Оценивались следующие параметры: наличие патологической прибавки массы тела до начала занятий и перед родами, общая продолжительность родов, применение обезболивания в родах, применение родостимуляции, вес и оценка состояния новорожденных по шкале Апгар.

Длительность лактации оценивалась путем анкетирования пациенток через год после родов.

Результаты. Все женщины, занимавшиеся в бассейне, доносили беременность до срока, отмечалось снижение частоты ППВ по сравнению с контрольной группой. У пациенток, занимающихся гидрокинезотерапией, ППВ отмечалась в 9 случаях, у непосещающих бассейн – в 24 случаях. Установлено, что у пациенток, занимающихся гидрокинезотерапией, наблюдалось снижение частоты слабости родовой деятельности в 2 раза, использование медикаментозного обезболивания применялось в 2,25 раза реже, чем в контрольной группе. Послеродовые осложнения в первых двух группах наблюдались реже, чем в контрольной группе.

Проведенная работа указывает на то, что включение лечебной гимнастики в воде позволяет нормализовать течение беременности, уменьшить патологическую прибавку массы тела. Комплексная психопрофилактическая подготовка беременных женщин, с включением в нее гидрокинезотерапии, позволяет уменьшить необходимость медикаментозной коррекции родов. Отмечается отсутствие как маловесных, так и крупных плодов. Несмотря на статистически недостоверную разницу в оценке по шкале Апгар на первой минуте, новорожденные из первой группы получили более высокую оценку по шкале Апгар на 5-й минуте.

Заключение. Беременные, получившие подготовку методом гидрокинезотерапии, лучше переносят родовой стресс, реже требуют медикаментозного обезболивания и

быстрее восстанавливаются после родов. Психопрофилактическая подготовка позволяет подготовить женщину к послеродовому периоду, настроить на лактацию, что обеспечивает здоровье и нормальное развитие малыша.

Случаи экстрагенитального эндометриоза

В. Г. Швайко, Н. М. Пасман, А. В. Гатилов

*ООО «Клиника профессора Пасман»,
Новосибирск, Россия
Новосибирский государственный
университет, Новосибирск, Россия*

В последние годы число заболевших эндометриозом неуклонно увеличивается: заболевание встречается у каждой десятой женщины. Из этого числа около 4 % составляют пациентки, у которых выявляется наружный генитальный эндометриоз. Вторая половина заболевших женщин имеет экстрагенитальный эндометриоз. Экстрагенитальный эндометриоз поражает все органы и ткани, кроме половых, однако чаще всего расположенных рядом с ними.

В соответствии с местом локализации данного вида эндометриоза, он может быть причислен к следующим подвидам по наименованию конкретного органа: мочевого пузыря и мочеиспускательного канала, брюшины, кишечника, пупка, аппендикса, легких, плевры, диафрагмы, печени, почек, послеоперационных рубцов.

Частота поражения кишечника эндометриозом составляет приблизительно 50 человек из 100. Чаще всего поражение слизистой кишечника локализовано в прямой и сигмовидной кишках. Эндометриоз толстой кишки является крайне тяжелым заболеванием, которое в 99 % клинических случаев при отсутствии необходимого лечения приводит к раку кишечника. Если у пациента диагностируется поражение кишечника эндометриозом, то это означает, что яичники и другие органы малого таза уже вовлечены в этот патологический процесс.

Такой диагноз, как «первичное поражение кишечника эндометриозом» ставится крайне редко. Причина этого явления – патологическое проникновение пораженного эндометрия в стенки тонкой кишки. К сожалению, специфических симптомов эндометриоза кишечника нет, внешние признаки очень об-

ширны и не всегда относятся именно к эндометриозу кишечника. Больной может в течение длительного времени не обращаться к врачу, полагая, что у него обычное расстройство кишечника.

Мы наблюдали трех пациенток, страдавших эндометриозом кишечника. Особенности течения заболевания являлись проявлениями в молодом возрасте; отягощенная наследственность (у родственников диагностированный и оперированный эндометриоз); случайное выявление эндометриоза кишечника; распространенность (поражение кишечника и брюшины, яичников). Во всех трех случаях пациентки страдали бесплодием, консервативное лечение было малоэффективно.

Клинические примеры:

Пациентка Т., 40 лет, эндометриоз кишечника выявлен впервые при проведении лапароскопии в 2014 г. по поводу первичного бесплодия (20.06.14). Далее направлена к хирургам в связи с высоким показателем СА 125 (250 ед.). Оперирована 20.07.15, выполнена лапаротомия, правосторонняя гемиколэктомия. После операции: диферелин 11,25 мг, далее принимала «Визанну» 3 мес. На фоне 6 месяцев медикаментозной аменореи отмечалось стабильное состояние, после возобновления менструации отмечено вновь ухудшение, по поводу прогрессирования процесса 09.08.16 вновь оперирована, произведен лапароскопический адгезиолизис, энуклеация эндометриоидной кисты яичника.

Пациентка М., 28 лет. Болеет с 23 лет (отмечала нарушение овариально-менструального цикла по типу альгоменореи, появления мажущих выделений до и после менструации, кишечные расстройства, связанные с менструацией).

Впервые эндометриоз кишечника выявлен при диагностической лапароскопии в 2013 г., далее проводилось гормональное лечение КОК. В 2014 г. осуществлена хирургическая лапароскопия, энуклеация эндометриоидных кист яичников, рассечение спаек. На фоне регулярных болезненных менструаций выявлен инфильтрат в правой подвздошной области, проводилась дифференциальная диагностика в условиях стационара с острым аппендицитом.

В марте 2016 г. на фоне беременности (после ЭКО) резкое ухудшение состояния в связи с прогрессированием эндометриоза кишечника. Наблюдалась клиника острого

живота, вновь госпитализирована в хирургический стационар с подозрением на острую кишечную непроходимость.

После самопроизвольного выкидыша малого срока (2–3 нед.) отмечено улучшение состояния, исчезновение болей. Назначены гестагены (диеногест 2 мг в сутки на 3 мес.) для предоперационной подготовки и уменьшения размера образования. По данным МРТ малого таза, на границе нижнего и среднего этажа брюшной полости справа под прямой мышцей живота латерально определялся конгломерат размерами 68 × 30,5 × 56,5 см, состоящий из петель кишечника, рубцовой ткани и кистозных включений.

СА 125 в динамике составило: 122, 354, 315, 137, 238 ед. Была прооперирована совместно с хирургом 19.07.16, выполнена лапароскопически ассистированная резекция кишечника. Гистологический результат: эндометриоз толстой кишки, минимальный поверхностный колит.

После операции назначен препарат «Визанна» 2 мг на 3 мес. В ноябре при проведении УЗИ патологии малого таза не выявлено, визуализировалось 3–4 фолликула в левом и правом яичнике. Отмечала значительное улучшение состояния. Жалоб не предъявляла.

Заключение. Экстрагенитальный эндометриоз с поражением кишечника относится к серьезной хирургической патологии, успешное лечение которой требует междисциплинарного подхода и взаимодействия не только хирургов, но и гинекологов, гинекологов-эндокринологов. Комбинированное хирургическое лечение и гормональная терапия в длительном режиме позволяют добиваться стойкого регресса заболевания, нивелирования болевого синдрома и значительного улучшения качества жизни.

Тактика ведения пациенток с неполноценным рубцом на матке

В. Г. Швайко, Е. И. Безденежных, Н. М. Пасман

*ООО «Клиника профессора Пасман»,
Новосибирск, Россия
Новосибирский государственный
университет, Новосибирск, Россия*

В настоящее время все большее число женщин имеет рубец на матке, что связано с ростом числа оперативных вмешательств по

поводу миом матки у женщин репродуктивного возраста и неуклонным ростом операции кесарева сечения. Как правило, это женщины фертильного возраста, планирующие беременность.

Рубец на матке – это участок плотной соединительной ткани в месте, где в прошлом была нарушена целостность стенок матки в ходе оперативного вмешательства. Рубец на матке может быть после операции кесарева сечения, проведения консервативной миомэктомии, ушивания перфорационных дефектов.

Рубцы могут быть:

- *состоятельными*, если в области рубца произошло полное восстановление мышечных волокон стенки матки. Рубец эластичный, может растягиваться и выдерживать значительное давление, сокращаться во время схваток (мышечных сокращений матки);

- *несостоятельными*, если в области рубца преобладает соединительная ткань, мышечные волокна недоразвиты. Рубец малоэластичный, неустойчив к разрыву, не сокращается во время схваток. В этом случае вероятность осложнений при последующих беременностях довольно высока.

К причинам образования неполноценного рубца на матке относят воспалительные процессы после оперативных вмешательств, аборт и выскабливания, наступление новой беременности ранее двух лет после предыдущей, проведение разреза в нетипичном месте.

Диагностические критерии неполноценного рубца:

- 1) *анамнестические*: перенесенные гинекологические заболевания, оперативные вмешательства, беременности, роды, их особенности, исходы;

- 2) *ультразвуковые* (нечеткие контуры, наличие полостей в рубце, уменьшение толщины стенки матки в области рубца);

- 3) *гистерографические* (определение состояния внутренней поверхности рубца на матке).

Достоверным методом диагностики состояния рубца является гистероскопия. У большинства пациенток в зоне рубца определяется наличие ниши, у 30 % – истончение рубца (толщина миометрия составляет от 1,5 до 2,5 мм). Также в зоне рубца может определяться эндометриоидный инфильтрат, который требует оперативного удаления. Чаще всего при выявлении признаков

несостоятельности рубца на матке пациентке рекомендуют отказаться от планирования последующих беременностей, чтобы избежать таких грозных акушерских осложнений, как разрыв матки по рубцу, полное предлежание и вращение плаценты.

Нами проанализированы истории болезни 56 пациенток с рубцами на матке за 2016 г., которым выполнялась гистероскопия: у 41 пациентки рубец на матке был после операции кесарева сечения; у 15 – после миомэктомии.

Состоятельные рубцы выявлены у 52 человек, у 4 рубцы оказались несостоятельны. Возможными причинами формирования неполноценного рубца являлась патология матки: у 41 пациентки выявлен внутренний эндометриоз, у 27 (67,5 %) – признаки хронического эндометрита, у 4 (9,8 %) – внутриматочные синехии, у 1 – явная деформация полости матки (после консервативной миомэктомии со вскрытием полости матки), у 14 (34 %) – выявлена гиперплазия эндометрия и полипоз, у 4 – подтвержденная патология внутренних органов (эндометриоз яичников и брюшины малого таза – у 2, гидросальпинкс – у 2 пациенток). У 8 пациенток имелось первичное, у 5 – вторичное бесплодие.

Две пациентки с выявленными неполноценными рубцами планируют беременность, в связи с этим возник вопрос о лечении несостоятельного рубца.

Клинический пример. Пациентка Л., 29 лет, имеет рубец на матке после операции кесарева сечения.

В анамнезе у женщины 3 беременности: самопроизвольный аборт – в 5 нед. в 2011 г., неразвивающаяся беременность малого срока – в 2013 г., одни срочные оперативные роды путем кесарева сечения – в ноябре 2014 г. Показанием для оперативных родов явилась дискоординация родовой деятельности. Кесарево сечение проведено в нижнем сегменте. ОКП – 400 мл. Послеоперационный период протекал без осложнений. Выписана на 7-е сутки.

При УЗИ через 1,6 мес. толщина рубца составила 12 и 6 мм, рубец полноценный. При плановом УЗИ в сентябре 2016 г. в проекции рубца выявлена обширная гипоехогенная зона в виде ниши размерами 23 × 9,3 × 12 мм, толщина миометрия в проекции рубца составляла около 1–1,2 мм, установлен неполноценный рубец. Диагноз подтвержден при проведении гистероскопии.

Для коррекции неполноценного рубца матки в большинстве случаев женщинам предлагается открытая (лапаротомная) операция.

Проводится лапароскопическая коррекция патологически измененного рубца. Преимущества лапароскопической реконструктивной метропластики очевидны: уменьшение инвазивности операции – вместо разреза передней брюшной стенки осуществляется три прокола по 5–10 мм; косметический эффект; снижение риска образования спаек; быстрая реабилитация.

Наблюдаемой нами пациентке решено проводить коррекцию несостоятельного рубца лапароскопически. Проведена операция – лапароскопическая метропластика неполноценного рубца под контролем гистероскопии. После вскрытия пузырно-маточной складки брюшины и низведения мочевого пузыря, при помощи монополярного электрода типа «игла» иссечены патологически измененные рубцовые ткани. Этот этап выполнялся под контролем гистероскопии. Операционное поле в таких условиях абсолютно «сухое», хорошо видна граница патологического рубца и здоровой ткани, а также все слои стенки матки. Далее производилось ушивание стенки матки синтетической рассасывающейся нитью «V-lock 180» размером 0 («Covidien», Швейцария) или «Мопосул» размером 0 в два ряда с ее перитонизацией, сопоставлением послойно всех мышечных слоев. Кровопотеря – минимальная.

После операции назначена гормональная терапия («Клайра») на 6 месяцев в непрерывном режиме. Через 3 мес. планируется проведение УЗИ, через 6 мес. – контрольная гистероскопия. После этого планируется определить сроки планирования следующей беременности.

Экспрессия генов стероидных рецепторов тирозиновой фосфатазы (PTEN) в патологических очагах матки и окружающего миометрия при пролиферативных заболеваниях

**С. В. Шрамко, Л. Ф. Гуляева,
Л. Г. Баженова, М. А. Сабанцев**

*Научно-исследовательский институт
молекулярной биологии и биофизики,
Новосибирск, Россия*

Определены уровни экспрессии генов стероидных рецепторов (ER α и ER β , PGR) и тирозиновой фосфатазы (PTEN) в патологических участках матки (**y**) и окружающего миометрия (**m**) удаленных в ходе хирургического вмешательства макропрепаратов. В исследование вошло: 11 больных с пролиферирующей миомой (МП); 15 – с простой миомой (М); 12 пациенток с изолированным аденомиозом (А); у 10 – с сочетанием миомы матки и аденомиоза (М и А); 6 женщин – с саркомой матки (С). Интраоперационно образцы ткани помещали в емкость с жидким азотом для процедуры выделения РНК. Выделение суммарной РНК из образцов и ДНКазную обработку проводили с использованием набора Qiagen (США). Уровень экспрессии исследуемых генов определяли с помощью ПЦР в режиме реального времени на амплификаторе IQ5 («Bio-Rad Laboratories», США).

Нами установлено, что показатели экспрессии гена ER α y больных миомой матки (М – $4,93 \pm 1,46$; $p = 0,002$; ПМ – $6,03 \pm 1,24$, $p = 0,004$), М и А ($6,68 \pm 1,22$, $p = 0,01$) и С ($3,24 \pm 1,7$, $p = 0,007$) были значимо ниже в сравнении с таковыми у больных А ($11,12 \pm 1,02$) и, сопоставимы между собой. Экспрессия гена ER α m была значимо высокой у пациенток с ПМ ($4,89 \pm 0,9$) в сравнении с сопоставимыми между собой показателями других групп сравнения: М ($2,59 \pm 0,63$, $p = 0,04$), М и А ($2,48 \pm 0,51$, $p = 0,03$), А ($2,65 \pm 0,52$, $p = 0,03$) и С ($1,93 \pm 0,33$, $p = 0,03$).

Экспрессия генов ER β y больных А ($7,35 \pm 2,46$) была максимально высокой, но при этом сопоставима с показателями в других группах: М ($3,34 \pm 1,02$); ПМ ($4,63 \pm 1,43$); М и А ($5,77 \pm 1,58$); С ($1,63 \pm 0,6$). Тогда как их экспрессия ER β m была значимо высока у больных ПМ ($3,95 \pm 1,47$) в сравнении с показателями больных М ($1,21 \pm 0,33$, $p = 0,04$) и А ($0,81 \pm 0,15$, $p = 0,03$), сопоставима с таковыми у больных М и А ($1,2 \pm 0,39$) и С ($2,34 \pm 0,9$). При этом показатели экспрессии генов ER β m больных С определялись значимо выше в сравнении с таковыми у больных А ($p = 0,03$). Экспрессия генов PGRm у больных ПМ ($6,3 \pm 1,13$) была значимо выше, в сравнении с показателями больных А ($2,15 \pm 0,59$, $p = 0,003$) и пациенток с С ($2,36 \pm 0,19$, $p = 0,003$), но при этом сопоставима с таковой у больных М ($5,87 \pm 0,87$) и пациенток с М и А ($3,14 \pm 1,01$). В свою очередь, экспрессия генов PGRm у больных М была значимо выше показателей больных С ($p = 0,02$) и А ($p = 0,002$). Показатели экспрессии PGRy

в опухолевых узлах у больных С оказались самыми низкими ($1,41 \pm 0,53$), при этом значимо отличались в сравнении с таковыми в остальных группах сравнения: М ($6,83 \pm 1,36$, $p = 0,02$); М и А ($6,87 \pm 1,06$, $p = 0,02$); А ($7,16 \pm 1,06$, $p = 0,02$), ПМ ($9,48 \pm 1,69$, $p = 0,003$).

Самыми высокими показателями экспрессии гена PTEN в миометрии и в узле оказались у пациенток с пролиферирующей миомой. В узлах (PTENy – $3,44 \pm 0,58$) показатели были сопоставимы с таковыми у больных М ($2,45 \pm 0,6$) и значимо выше чем у больных М и А ($0,53 \pm 0,14$, $p = 0,0003$), А ($0,85 \pm 0,15$, $p = 0,002$) и С ($0,81 \pm 0,27$, $p = 0,005$). В миометрии экспрессия гена PTENm у больных ПМ была максимально высокой $2,7 \pm 0,52$, но при этом значимо ($p = 0,02$) отличалась только в сравнении с показателями больных С ($0,92 \pm 0,23$). Экспрессия PTENm у больных М $2,17 \pm 0,36$ была сопоставима с показателями ПМ, но при этом значимо выше в сравнении таковыми у больных М и А ($p = 0,001$), А ($p = 0,0004$) и С ($p = 0,004$).

Известно, что PTEN является опухолевым супрессором, индуцирует апоптоз и предотвращает развитие онкологического процесса, поэтому установленное нами значимое снижение экспрессии гена PTEN в тканях удаленных препаратов больных саркомой и, напротив, повышение его экспрессии у больных миомой матки подтверждает роль данного супрессора в развитии онкологического процесса. В свою очередь, значимое снижение экспрессии гена PTEN при аденомиозе и сочетанной патологии свидетельствует о наличии риска развития онкологической патологии у данной категории больных. Максимальная и значимо высокая экспрессия гена ERα в патологическом миометрии больных аденомиозом придает ведущую роль эстрогенам в патогенезе данной патологии. В свою очередь, экспрессия гена PGR как в миометрии, так и патологических участках у больных миомой, особенно при наличии пролиферирующих узлов, свидетельствует о ведущей роли прогестерона в патогенезе миомы матки.

Ведение беременных высокого перинатального риска с диагностированными полиморфизмами генов и приобретенными изменениями гемостаза

Т. С. Щербакова, Н. М. Пасман, А. Н. Дробинская, В. В. Попова, Е. Н. Сержантова, Н. Ю. Жукова, Т. В. Горбунова, М. Ю. Киримова, С. М. Кустов

*ООО «Клиника профессора Пасман», Новосибирск, Россия
Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия*

Тромбофилические состояния являются одним из ведущих факторов в патогенезе большей части осложнений в течение беременности, родов и послеродового периода. По мнению А. Д. Макацария, невынашивание беременности, формирование фетоплацентарной недостаточности, синдром задержки развития и антенатальная гибель плода, развитие преэклампсии, эклампсии, преждевременной отслойки плаценты в 50–70 % возникают на фоне той или иной формы тромбофилии.

Материалы и методы. Нами проанализировано 136 историй ведения беременности и родов у пациенток, наблюдавшихся в клинике и закончившихся беременностью в 2014–2016 гг. Включены беременные высокой группы риска по развитию тромбогенных осложнений при беременности. Критериями включения беременных в группу исследования явились пациентки с генетическими и приобретенными формами тромбофилии (АФС, гематогенная тромбофилия); а также пациентки, у которых в течение настоящей беременности выявлена активация свертывающей системы крови.

Всем пациенткам проведено полное общеклиническое обследование. Дополнительно, учитывая высокий риск тромбогенных осложнений у представленной группы обследуемых, проводился динамический контроль состояния системы гемостаза, фетоплацентарного комплекса.

Низкомолекулярные гепарины назначались всем беременным при выявлении признаков активации системы гемостаза, а также с профилактической целью с этапа прегравидарной подготовки лицам, имеющим отягощенный акушерский анамнез.

Результаты. На фоне проводимой антикоагулянтной терапии показатели гемостаза выявлялись в пределах нормальных значений для каждого триместра беременности (табл. 1).

Таблица 1. Показатели гемостаза у обследованных пациенток ($M \pm m$)

Показатель гемостаза	Триместр		
	I	II	III
Фибриноген	3,82 $\pm 0,83$	4,56 $\pm 0,67$	4,92 $\pm 0,88$
D-димер	0,48 $\pm 0,32$	0,77 $\pm 0,41$	1,13 $\pm 0,56$

Получали гестагены с ранних сроков беременности с целью профилактики и лечения угрозы прерывания 95,5 % беременных, профилактики развития плацентарной недостаточности и преэклампсии (табл. 2).

Таблица 2. Частота назначения гестагенов у обследованных пациенток, %

Триместр	Общая группа ($n = 136$)	Повторно-беременные ($n = 78$)	Перво-беременные ($n = 58$)
I	95,5	93,5	98
II	62	56,4	69
III	65,4	61,5	70,6

Частота основных осложнений беременности в группе исследования детально изучена (табл. 3).

Таблица 3. Частота осложнений у обследованных пациенток, %

Осложнения	Общая группа ($n = 136$)	Повторно-беременные ($n = 78$)	Перво-беременные ($n = 58$)
УСВ в I триместре	86,7	89	84,6
Отслойка хориона	2,9	0	5,1
ФПН	33,8	32,7	34,6
СЗРП 1–2 степени	8	6,9	9
Преэклампсия	23,5	27,5	17,1

Всем беременным с выявленным, по данным доплерометрии, нарушением маточно-плодово-плацентарного кровотока, синдромом задержки развития плода, либо при вы-

явлении структурных изменений фетоплацентарного комплекса, помимо курса низкомолекулярных гепаринов проводилась инфузионная терапия, включающая метаболические, вазодилатирующие средства.

Родоразрешены в срок 89 % беременных представленной группы, в 52,2 % случаев – путем операции кесарева сечения. Из них в плановом порядке – 76 % ($n = 54$), в экстренном случае – 24 % лиц ($n = 17$).

В структуре показаний к плановому оперативному родоразрешению преобладала сумма относительных показаний в 48 % ($n = 34$), рубец на матке после операции кесарева сечения – в 17 ($n = 12$), тазовое предлежание плода – в 8,4 ($n = 6$); симфизиопатия – в 2,8 % случаев ($n = 2$).

Показаниями к экстренному родоразрешению явились аномалии родовой деятельности – в 14 % ($n = 10$), клинически узкий таз 2 степени – в 1,4 ($n = 1$), острая внутриутробная гипоксия плода – в 8,4 % случаев ($n = 6$). Перинатальных потерь не было.

Кровотеря в родах у большей части пациенток (84,5%) оказалась в пределах физиологической (табл. 4).

Таблица 4. Величина кровопотери у обследованных пациенток, %

Величина кровопотери, мл	Общая группа	Получали НМГ в III триместре	Не получали НМГ в III триместре
150–250	40	35,1	52
250–500	44	49,5	28
500–1 000	13,2	13,5	16
1 000–1 500	2,2	1,8	4

Заключение. Применение гестагенов и низкомолекулярных гепаринов с ранних сроков беременности является эффективной профилактикой развития таких осложнений беременности, как развитие преэклампсии (не отмечено ни одного случая развития тяжелой преэклампсии, эклампсии в представленной группе беременных). Вдвое снизился процент развития преэклампсии в сравнении с течением предыдущих беременностей и родов в группе повторнородящих (30,8 и 5,3 % соответственно).

Проведение инфузионной терапии с целью профилактики и лечения выявленной,

по данным доплерометрии, фетоплацентарной недостаточности метаболическими и вазодилатирующими препаратами, в совокупности с коррекцией нарушений гемостаза, показало высокую эффективность: не выявлено случаев рождения детей с СЗРП 2–3 степени в группе наблюдения. СЗРП 1–2 степени в общей группе диагностировано в 8 %, в течение предыдущих беременностей – в 15 % случаев. На фоне проводимой антикоагулянтной терапии показатели гемостаза находились в пределах нормальных значений для каждого триместра беременности. Кровопотеря в родах у 84,5 % пациенток была в пределах физиологической.

Новые возможности предимплантационной генетической диагностики

А. К. Ядрихинский

*ООО «Клиника профессора Пасман»,
Новосибирск, Россия
Новосибирский государственный
университет, Новосибирск, Россия*

Преимплантационная генетическая диагностика – это определение генетических заболеваний у эмбриона человека перед имплантацией в матку, то есть до начала беременности. Для ее проведения осуществляется биопсия одного бластомера у эмбриона, находящегося на ранней стадии дробления (8–12 бластомеров), полярных телец яйцеклетки до оплодотворения либо трофодермы на стадии бластоцисты. Основным преимуществом такой диагностики является отсутствие селективного прерывания беременности и значительное повышение вероятности рождения ребенка без диагностируемого заболевания.

Первая успешная попытка определения пола при помощи ПЦР бластомера проведена в 1989 г., первые успешные роды после подобной процедуры у супружеских пар с риском по рецессивному X-сцепленному заболеванию состоялись в 1990 г., в этом же году произведена первая диагностика моногенного заболевания у эмбриона.

Предимплантационная генетическая диагностика (ПГД) рекомендована парам – носителям хромосомных патологий или различных моногенных заболеваний, таких как муковисцидоз, серповидноклеточная анемия, гемофилия, мышечная дистрофия и др.

Также показателем является повышенный риск врожденных аномалий у детей, который не связан с носительством диагностированных мутаций. Это в первую очередь пары позднего репродуктивного возраста либо со значительными нарушениями сперматогенеза, с повторяющимися неудачными попытками ЭКО или привычным невынашиванием.

В случае неопределенного повышенного риска рождения ребенка с врожденными аномалиями ПГД проводится для хромосом, с которыми связаны наиболее часто встречающиеся врожденные заболевания. Это хромосома 13 (синдром Патау), хромосома 15 (синдром Прадера – Вилли), хромосома 16, хромосома 17, хромосома 18 (синдром Эдвардса), хромосома 21 (синдром Дауна), хромосома 22 (синдром «кошачьих зрачков»), а также половые хромосомы X и Y (различные численные аномалии, включая синдром Шерешевского – Тернера и Клайнфельтера). Такая диагностика осуществляется методом FISH (флуоресцентная гибридизация *in situ*).

Альтернативой методу FISH является метод сравнительной геномной гибридизации на микрочипах (aCGH), позволяющий тестировать все хромосомы одновременно. Для диагностики моногенных заболеваний оптимальным, точным и быстрым является метод ПЦР.

В настоящее время все большую популярность набирает метод полногеномного секвенирования (NGS) вследствие удешевления его стоимости. Такой анализ дает очень много возможностей для развития индивидуальной медицины, поскольку прочтение всего генома организма позволяет выявить даже точечные малоизученные мутации и впоследствии предотвратить развитие вызываемых ими осложнений. Но, как и у всех новых методов диагностики, ПГД имеет некоторую погрешность, в случае с биопсией отдельных бластомеров довольно значительную (до 10 % случаев), поскольку анализ проводится по одной клетке, и она может не содержать в себе ошибок, тогда как другие клетки эмбриона будут с нарушениями, или наоборот. Поэтому желательно в случаях тяжелых патологий проводить впоследствии и пренатальную диагностику. Статистически, диагностика дает значительное повышение как имплантации эмбриона, так и благоприятного разрешения беременности.

Преимплантационную генетическую диагностику также проводят в случаях, не связанных с возможной генетической патологией плода. Целью такой диагностики является рождение ребенка с определенными генетическими характеристиками. К таким случаям относится, например, преимплантационная генетическая диагностика, проводимая для предотвращения резус-конфликта.

В настоящее время появилось возможность не только диагностировать, но и модифицировать участки генома. Для этого предлагается использовать иммунную систему бактерий, состоящей из особых участков ДНК – коротких палиндромных кластерных повторов, или CRISPR, между которыми располагаются отличающиеся друг от друга фрагменты – спейсеры, соответствующие участкам геномов вирусов, паразитирующих на данной бактерии. Вирусы обнаруживаются Cas-белками, связанными с CRISPR РНК. Если фрагмент вируса содержится в спейсере CRISPR, Cas-белки разрезают вирусную ДНК и уничтожают ее, защищая клетку от инфекции. Это система может функционировать и в клетках высших организмов, причем не только вырезать ДНК-мишень, а именно нежелательный участок генома, несущий неблагоприятную мутацию, но и вставлять на ее место нужную последовательность. Этот механизм уже активно используется в экспериментах с культурами клеток человека, в некоторых странах даже проводятся работы на человеческих эмбрионах. Моногенные заболевания, такие как гемофилия, муковисцидоз, лейкемия, вероятно, смогут быть излечены с его помощью. Этот метод открывает широкие возможности и для генетической инженерии, но в случае модификации человеческих эмбрионов возникает значительное количество этических проблем, в настоящий момент не имеющих решения.