

# АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

37 • Март 2015

ISSN 2072-0505

Акушерские и перинатальные  
исходы у беременных с сахарным  
диабетом 2-го типа

Несовершенный остеогенез  
и беременность: проблемы,  
нарастающие к родам

Прокальцитониновый тест  
как ранний диагностический  
критерий тяжелых форм  
внутриутробной инфекции

Опыт применения синтетических  
протезов для лечения тяжелых  
форм пролапса гениталий у женщин  
в пожилом возрасте

Ультразвуковая диагностика  
ретроцервикального  
эндометриоза

Осложнения и исходы  
беременности при хронической  
почечной недостаточности

Эффективность  
вакцинопрофилактики ВПЧ-  
ассоциированных заболеваний и рака  
шейки матки в Московской области

Клинико-морфологическая  
характеристика фетоплацентарного  
комплекса у беременных с диффузным  
токсическим зобом

МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ИМ. М.Ф. ВЛАДИМИРСКОГО

240 ЛЕТ НА БЛАГО И ЗДОРОВЬЕ ЛЮДЕЙ



# БЕМИПАРИН ЦИБОР®

**Современный выбор для профилактики  
венозной тромбоземболии\***

- **Оптимальный фармакологический профиль\*\***
- **Выраженный антитромботический эффект. Минимальный риск развития кровотечений\*\***
- **Удобство применения в клинической практике\***



\*\* Planes A; Expert Opin Pharmacother 2003; 4(9):1551-61

\* **Краткая инструкция по применению препарата Цибор®:** Показания к применению: профилактика тромбоземболии у пациентов при общехирургических вмешательствах и ортопедических операциях; профилактика тромбоземболии у пациентов с высоким или умеренным риском тромбообразования (без хирургического вмешательства); вторичная профилактика рецидивов венозной тромбоземболии у пациентов с тромбозом глубоких вен и преходящими факторами риска; профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения при проведении гемодиализа. Разрешен к применению с 18 лет. **Способ применения и дозы:** **Противопоказания:** повышенная чувствительность к бемипарину натрия, гепарину или продуктам переработки органов свиней; подтвержденная тромбоцитопения или подозрение на тромбоцитопению, иммунологически обусловленную гепарином, в анамнезе; активные кровотечения и нарушение свертываемости крови; тяжелые нарушения функции печени и поджелудочной железы; травмы или оперативные вмешательства в области центральной нервной системы, органов зрения и слуха; синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС) в рамках индуцированной гепарином тромбоцитопении; острый бактериальный эндокардит и затяжной эндокардит; органические нарушения с повышенным риском кровотечений (активная язвенная болезнь, геморрагический инсульт, церебральная аневризма или церебральная неоплазия); детский возраст. **С осторожностью:** печеночная или почечная недостаточность; неконтролируемая артериальная гипертензия; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе; мочекаменная болезнь; заболевания радужной оболочки и сетчатки; при проведении спинномозговой или эпидуральной анестезии и/или люмбальной пункции. **Побочное действие:** Частота побочных эффектов при назначении бемипарина-натрия соответствует таковой, сообщаемой для других низкомолекулярных гепаринов. Наиболее часто сообщаемым побочным эффектом является гематома и/или экхимоз в месте инъекции. Более подробная информация содержится в инструкции по применению. **Условия хранения:** При температуре не выше 30°C. Не замораживать! Срок годности: 2 года. Включен в Российские клинические рекомендации по профилактике венозных тромбоземблических осложнений в травматологии и ортопедии (утверждены на совещании экспертов Ассоциации травматологов-ортопедов России и Ассоциации флебологов России 25.06.2011). Приложение к журналу «Травматология и ортопедия России» №1, 2012. Подробная информация содержится в инструкциях по применению от 07.06.2012.

# АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научно-практический журнал  
Издается с 1998 г.  
Периодичность – 8 выпусков в год  
Учредитель – ГБУЗ МО «Московский  
областной научно-исследовательский  
клинический институт  
им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ)

№ 37 • Март 2015

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

**Палеев Филипп Николаевич**, д-р мед. наук, проф.  
*Москва, Российская Федерация*

## Заместитель главного редактора

**Молочков Антон Владимирович**, д-р мед. наук, проф.  
*Москва, Российская Федерация*

## Ответственный редактор

**Парпара Олеся Анатольевна**  
*Москва, Российская Федерация*

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Агафонов Борис Валентинович**, канд. мед. наук, проф.  
*Москва, Российская Федерация*

**Де Херт Стефан**, д-р, проф.  
*Гент, Бельгия*

**Калинин Ариан Павлович**, чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф.  
*Москва, Российская Федерация*

**Краснопольский Владислав Иванович**, академик РАН,  
д-р мед. наук, проф.  
*Москва, Российская Федерация*

**Круглов Евгений Ефимович**, д-р мед. наук, проф.  
*Москва, Российская Федерация*

**Кушлинский Николай Евгеньевич**, чл.-кор. РАН, д-р мед. наук,  
проф.  
*Москва, Российская Федерация*

**Онопrienко Геннадий Алексеевич**, чл.-кор. РАН, д-р мед. наук,  
проф.  
*Москва, Российская Федерация*

**Палеев Николай Романович**, академик РАН, д-р мед. наук, проф.  
*Москва, Российская Федерация*

**Райниш Уолтер**, д-р, проф.  
*Гамильтон, Канада*

**Шабалин Владимир Николаевич**,  
академик РАН, д-р мед. наук, проф.  
*Москва, Российская Федерация*

**Шахова Наталия Михайловна**, д-р мед. наук, проф.  
*Нижний Новгород, Российская Федерация*

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Белоусова Елена Александровна**, д-р мед. наук, проф.  
*Москва, Российская Федерация*

**Ватазин Андрей Владимирович**, д-р мед. наук, проф.  
*Москва, Российская Федерация*

**Вишнякова Мария Валентиновна**, д-р мед. наук  
*Москва, Российская Федерация*

**Волошин Виктор Парфентьевич**, д-р мед. наук, проф.  
*Москва, Российская Федерация*

**Герасименко Марина Юрьевна**, д-р мед. наук, проф.  
*Москва, Российская Федерация*

**Древаль Александр Васильевич**, д-р мед. наук, проф.  
*Москва, Российская Федерация*

**Егоров Виктор Иванович**, д-р мед. наук  
*Москва, Российская Федерация*

**Котов Сергей Викторович**, д-р мед. наук, проф.  
*Москва, Российская Федерация*

**Куликов Дмитрий Александрович**, канд. мед. наук  
*Москва, Российская Федерация*

**Мазурин Валентин Сергеевич**, д-р мед. наук, проф.  
*Москва, Российская Федерация*

**Овезов Алексей Мурадович**, д-р мед. наук  
*Москва, Российская Федерация*

**Рогаткин Дмитрий Алексеевич**, д-р техн. наук  
*Москва, Российская Федерация*

**Руденко Михаил Владимирович**, канд. мед. наук, проф.  
*Москва, Российская Федерация*

**Рябцева Алла Алексеевна**, д-р мед. наук, проф.  
*Москва, Российская Федерация*

**Урсова Наталия Игоревна**, д-р мед. наук, проф.  
*Москва, Российская Федерация*

**Федорова Светлана Ивановна**, канд. мед. наук  
*Москва, Российская Федерация*

**Шатохина Светлана Николаевна**, д-р мед. наук, проф.  
*Москва, Российская Федерация*

Подписной индекс 81988  
Объединенный каталог «Пресса России»

Журнал индексируется в системе  
Российского индекса научного цитирования  
(РИНЦ): [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

© 2015 ГБУЗ МО МОНИКИ  
им. М.Ф. Владимирского  
[www.monikiweb.ru](http://www.monikiweb.ru)

ISBN 978-5-98511-266-5  
ISSN 2072-0505

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе  
по надзору в сфере связи, информационных тех-  
нологий и массовых коммуникаций. Свидетель-  
ство ПИ № ФС77-34730 от 23.12.2008.

«Альманах клинической медицины» с 2001 г. вхо-  
дит в Перечень ведущих российских рецензируе-  
мых научных журналов, в которых должны быть  
опубликованы основные научные результаты  
диссертаций на соискание ученых степеней док-  
тора и кандидата наук, Высшей аттестационной  
комиссии (ВАК)

Редакция не несет ответственности за содержа-  
ние рекламных публикаций.

Полная или частичная перепечатка или размно-  
жение каким-либо способом статей и иллюстра-  
ций допускается только с письменного разреше-  
ния редакции журнала «Альманах клинической  
медицины».

**Адрес редакции:**  
129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8  
Тел.: +7 (495) 688 32 41  
E-mail: [o\\_parpara@monikiweb.ru](mailto:o_parpara@monikiweb.ru)



## Содержание

### История МОНИКИ

Палеев Ф.Н., Оноприенко Г.А., Молочков А.В.  
**Эпидемия чумы XVIII века и развитие здравоохранения в Москве** ..... 6

### От редакции

Краснопольский В.И.  
**К 85-летию Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии** ..... 10

### Акушерство

Аксенов А.Н., Бочарова И.И., Башакин Н.Ф., Троицкая М.В., Якубина А.А., Букина М.Ю., Будыкина Т.С.  
**Прокальцитониновый тест как ранний диагностический критерий тяжелых форм внутриутробной инфекции и мониторингования антибактериальной терапии в раннем неонатальном периоде** ..... 12

Гурьева В.М., Бурумкулова Ф.Ф., Петрухин В.А., Морохотова Л.С., Троицкая М.В.  
**Акушерские и перинатальные исходы у беременных с сахарным диабетом 2-го типа** ... 18

Гурьева В.М., Бурумкулова Ф.Ф., Будыкина Т.С., Морохотова Л.С., Буйвало Т.А.  
**Осложнения беременности у женщин с сахарным диабетом и возможности их коррекции** ..... 24

Краснопольский В.И., Новикова С.В., Цивцивадзе Е.Б., Жарова А.А.

**Ведение беременности и родов при многоплодной беременности** ..... 32

Лысенко С.Н., Чечнева М.А., Петрухин В.А., Аксенов А.Н., Ермакова Л.Б.  
**Возможности определения зрелости плода при ультразвуковой диагностике** ..... 41

Мравян С.Р., Шугинин И.О., Новикова С.В., Урямова Е.Ю., Бочарова И.И., Жученко Л.А.  
**Несовершенный остеогенез и беременность: проблемы, нарастающие к родам** ..... 47

Никольская И.Г., Прокопенко Е.И., Новикова С.В., Будыкина Т.С., Кокаровцева С.Н., Якубина А.А., Крупская М.С.  
**Осложнения и исходы беременности при хронической почечной недостаточности** ... 52

Петрухин В.А., Логутова Л.С., Шидловская Н.В., Павлова Т.В., Малютин Е.С., Бурумкулова Ф.Ф.  
**Клинико-морфологическая характеристика фетоплацентарного комплекса у беременных с диффузным токсическим зобом** ..... 70

Федорова С.И., Кулаков Н.В., Пронина В.П., Мравян С.Р.  
**Тестирование осциллометрического и аускультативного режимов работы монитора МЭКГ-ДП-НС-01 у беременных по протоколам ESH, VHS и ААМІ** ..... 79

Шукина Н.А., Благина Е.И., Барина И.В.  
**Причины формирования и методы профилактики несостоятельного рубца на матке после кесарева сечения** ..... 85

### Гинекология

Барто Р.А., Чечнева М.А.  
**Ультразвуковая диагностика ретроцервикального эндометриоза** ..... 93

Зайдиева Я.З.  
**Аномальные маточные кровотечения на фоне менопаузальной гормональной терапии** ..... 100

Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Зароченцева Н.В., Белая Ю.М., Тамазян Г.В., Гридчик А.Л.  
**Эффективность вакцинопрофилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний и рака шейки матки в Московской области** ... 105

Лопатина О.В., Балан В.Е., Ткачева О.Н., Шарашкина Н.В., Журавель А.С.  
**Факторы женского здоровья с точки зрения старения репродуктивной системы и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний** ..... 111

Мгелиашвили М.В., Буянова С.Н., Марченко Т.Б., Рижинашвили И.Д.  
**Опыт применения синтетических протезов для лечения тяжелых форм пролапса гениталий у женщин в пожилом возрасте** ..... 118

Слободянюк Б.А., Попов А.А., Чантурия Т.З., Мананникова Т.Н., Мачанските О.В., Федоров А.А., Будыкина Т.С.  
**Иммунологические аспекты эндометриозной болезни** ..... 123

# Информация для авторов

*Журнал «Альманах клинической медицины» публикует рецензируемые статьи по всем аспектам клинической медицины, в том числе результаты оригинальных, специальных, фундаментальных исследований с клинической значимостью, обзорные статьи по современным проблемам медицины, а также описания случаев из практики.*

## Правила публикации

Статьи следует направлять в электронном виде в редакционно-издательский отдел ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (далее – Редакция) по электронной почте: [opskoro@mail.ru](mailto:opskoro@mail.ru) (контактный телефон Редакции: +7 (495) 688 32 41).

Рукописи принимаются на рассмотрение при условии, что они не подавались в другие издания, не размещались в Интернете и не были опубликованы ранее.

Автор, направляя рукопись в Редакцию, поручает Редакции опубликовать ее в издании. Автор, направляя рукопись в Редакцию, соглашается с тем, что Редакция переходит исключительные имущественные права на использование рукописи (переданного в Редакцию журнала материала, включая такие охраняемые объекты авторского права, как фотографии автора, рисунки, схемы, таблицы и т.п.), в том числе на ее полное или частичное воспроизведение в печати и в сети Интернет, на доведение до всеобщего сведения. Указанные права Автор передает Редакции без ограничения срока их действия на территории Российской Федерации. Редакция вправе переуступить полученные от Автора права третьим лицам и вправе запрещать третьим лицам любое использование опубликованных в журнале материалов.

Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции Автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных Автором гарантий. За Автором сохраняется право использования опубликованного материала, его фрагментов и частей в личных, в том числе научных, преподавательских целях, а также опубликования в иных изданиях фрагментов со ссылкой на основную публикацию.

Права на рукопись считаются переданными Автором Редакции с момента подписания в печать номера журнала, в котором указанная выше рукопись публикуется.

Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна

только с письменного согласия Редакции с обязательным указанием номера журнала (года издания), в котором был опубликован материал.

Редакция не несет ответственности за достоверность информации, представленной в рукописи Автором(ами).

Представленная рукопись должна соответствовать принципам, изложенным Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors – ICMJE) в «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы: подготовка и редактирование биомедицинских публикаций» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals).

Статьи, присланные с нарушением правил оформления, не принимаются Редакцией журнала к рассмотрению (с требованиями к оформлению текста статьи можно ознакомиться на сайте: [www.monikiweb.ru](http://www.monikiweb.ru)).

Рукописи отклоненных работ не возвращаются.

Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

## Порядок рецензирования статей

Все статьи, поступающие для публикации в журнал, подвергаются рецензированию. Статья отправляется рецензентам без указания имен и координат авторов, в так называемом слепом варианте.

Рецензенты работают со статьей как с конфиденциальным материалом, строго соблюдая право автора на неразглашение до публикации содержащихся в статье сведений. Дополнительные эксперты могут привлекаться рецензентом к работе только с разрешения Редакции и также на условиях конфиденциальности.

Замечания рецензентов направляются автору без указания имен рецензентов. Решение о публикации (или отклонении) статьи принимается редколлегией после получения рецензий и ответов автора. В отдельных случаях редколлегия может направить статью на дополнительное рецензирование.

Редколлегия журнала проводит постоянную оценку качества рецензирования с помощью русской версии опросника Review Quality Instrument (Version 3.2): van Rooyen S., Black N., Godlee F. J Clin Epidemiol 1999; 52:625-9.

## Информация о подписке

С 1 апреля открывается подписка на 2-е полугодие 2015 г.

Оформить подписку вы можете двумя способами:

- 1) в любом из 41 850 отделений почтовой связи ФГУП «Почта России». Подписной индекс журнала «Альманах клинической медицины» 81988 в «Объединенном каталоге «Пресса России»;
- 2) по Интернет-каталогу Агентства «Книга-Сервис» на сайте: <http://www.akc.ru>, <http://www.press-med.ru>, <http://www.pressa-rf.ru>

# ALMANAC OF CLINICAL MEDICINE

The scientific and practical journal

Published since 1998

Founded and published by Moscow Regional  
Research and Clinical Institute (MONIKI),  
Moscow, Russian Federation

Publication frequency: 8 issues per year

Number 37 • March 2015

## EDITOR-IN-CHIEF

**Paleev Filipp Nikolaevich**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

## Deputy Chief Editor

**Molochkov Anton Vladimirovich**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

## Managing Editor

**Parpara Olesya Anatol'evna**  
*Moscow, Russian Federation*

## EDITORIAL COUNCIL

**Agafonov Boris Valentinovich**, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**De Hert Stefan**, MD, PhD, Prof.  
*Ghent, Belgium*

**Kalinin Arian Pavlovich**, Corr. member of Russ. Acad. Sci.,  
MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Krasnopol'skiy Vladislav Ivanovich**, Member of Russ. Acad. Sci.,  
MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Kruglov Evgeniy Efimovich**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Kushlinskiy Nikolay Evgen'evich**, Corr. member of Russ. Acad.  
Sci., MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Onoprienko Gennadiy Alekseevich**, Corr. member of Russ. Acad.  
Sci., MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Paleev Nikolay Romanovich**, Member of Russ. Acad. Sci.,  
MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Reinisch Walter**, MD, PhD, Prof.  
*Hamilton, Canada*

**Shabalin Vladimir Nikolaevich**, Member of Russ. Acad. Sci.,  
MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Shakhova Nataliya Mikhaylovna**, MD, PhD, Prof.  
*Nizhny Novgorod, Russian Federation*

## EDITORIAL BOARD

**Belousova Elena Aleksandrovna**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Vatazin Andrey Vladimirovich**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Vishnyakova Mariya Valentinovna**, MD, PhD  
*Moscow, Russian Federation*

**Voloshin Viktor Parfent'evich**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Gerasimenko Marina Yur'evna**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Dreval' Aleksandr Vasil'evich**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Egorov Viktor Ivanovich**, MD, PhD  
*Moscow, Russian Federation*

**Kotov Sergey Viktorovich**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Kulikov Dmitriy Aleksandrovich**, PhD  
*Moscow, Russian Federation*

**Mazurin Valentin Sergeevich**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Ovezov Aleksey Muradovich**, MD, PhD  
*Moscow, Russian Federation*

**Rogatkin Dmitriy Alekseevich**, PhD  
*Moscow, Russian Federation*

**Rudenko Mikhail Vladimirovich**, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Ryabtseva Alla Alekseevna**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Ursova Nataliya Igorevna**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Fedorova Svetlana Ivanovna**, PhD  
*Moscow, Russian Federation*

**Shatokhina Svetlana Nikolaevna**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

Subscription index 81988  
in the united Pressa Rossii catalogue

The journal is indexed by Russian Index of Scientific  
Citation (RISC): [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

© 2015 MONIKI  
[www.monikiweb.ru](http://www.monikiweb.ru)

ISBN 978-5-98511-266-5  
ISSN 2072-0505

The journal is registered by Federal Service for  
Supervision in the Sphere of Telecom, Information  
Technologies and Mass Communications. Registra-  
tion certificate ПИ № ФС77-34730 was issued on  
December 23, 2008.

Since 2001 the Almanac of Clinical Medicine is  
included in the List of leading referred journals, re-  
commended by VAK (Higher Attestation Committee)  
for publication of scientific results of dissertations for  
the degrees of doctors and candidates of sciences.

Editorial board and the editors are not responsible  
for claims made in the advertisements published in  
the journal.

All articles published in this journal are protected by  
copyright, which covers the exclusive rights to repro-  
duce and distribute the article. No material published  
in this journal may be reproduced photographically  
or stored on microfilm, in electronic data base, on  
video discs, etc., without first obtaining written  
permission from the publisher (respectively of the  
copyright owner if other than MONIKI).

## Editorial Office

Almanac of Clinical Medicine, MONIKI,  
61/2-8 Shchepkina ul., Moscow, 129110,  
Russian Federation. Tel.: +7 (495) 688-3241  
E-mail: [o\\_parpara@monikiweb.ru](mailto:o_parpara@monikiweb.ru)



# Content

## History of MONIKI

*Paleev F.N., Onoprienko G.A., Molochkov A.V.*

**Plague epidemics in XVIII century  
and development of healthcare in Moscow** ..... 6

## Editorial

*Krasnopol'skiy V.I.*

**On the 85<sup>th</sup> anniversary  
of the Moscow Regional Research Institute  
of Obstetrics and Gynecology** ..... 10

## Obstetrics

*Aksenov A.N., Bocharova I.I., Bashakin N.F.,  
Troitskaya M.V., Yakubina A.A., Bukina M.Yu.,  
Budykina T.S.*

**The prolactin test as a nearly criterion  
to diagnose severe forms of intrauterine infections  
and to monitor antibacterial treatment  
in early neonatal period** ..... 12

*Gur'eva V.M., Burumkulova F.F., Petrukhin V.A.,  
Morokhotova L.S., Troitskaya M.V.*

**Obstetric and perinatal outcomes in pregnant  
type 2 diabetic patients** ..... 18

*Gur'eva V.M., Burumkulova F.F., Budykina T.S.,  
Morokhotova L.S., Buyvalo T.A.*

**Complications of pregnancy in women  
with diabetes mellitus and possibilities  
of their correction** ..... 24

*Krasnopol'skiy V.I., Novikova S.V., Tsvitvadze E.B.,  
Zharova A.A.*

**Management of pregnancy and delivery  
in multiple pregnancy** ..... 32

*Lysenko S.N., Chechneva M.A., Petrukhin V.A.,  
Aksenov A.N., Ermakova L.B.*

**The possibilities to determine fetal maturity  
by ultrasound diagnostics** ..... 41

*Mravyan S.R., Shuginin I.O., Novikova S.V.,  
Upryamova E.Yu., Bocharova I.I., Zhuchenko L.A.*

**Osteogenesis imperfecta and pregnancy:  
problems evolving by the time of delivery** ..... 47

*Nicol'skaya I.G., Prokopenko E.I., Novikova S.V.,  
Budykina T.S., Kokarovtseva S.N., Yakubina A.A.,  
Krupskaya M.S.*

**Complications and outcomes of pregnancy  
in chronic kidney disease** ..... 52

*Petrukhin V.A., Logutova L.S., Shidlovskaya N.V.,  
Pavlova T.V., Malyutina E.S., Burumkulova F.F.*

**Clinical and morphological characterization  
of fetoplacental complex in pregnant patients  
with diffuse toxic goiter** ..... 70

*Fedorova S.I., Kulakov N.V., Pronina V.P., Mravyan S.R.*

**Validation of the MECG-DP-NS-01 monitor  
in oscillometry and auscultation modes in pregnancy,  
according to ESH IP-2, BHS and AAMI protocols** .. 79

*Shchukina N.A., Blagina E.I., Barinova I.V.*

**Causes of inefficient uterine scarring after caesarean  
section and methods of its prevention** ..... 85

## Gynecology

*Barto R.A., Chechneva M.A.*

**Ultrasound diagnostics of retrocervical  
endometriosis** ..... 93

*Zaydieva Ya.Z.*

**Abnormal uterine bleeding during menopausal  
hormonal therapy** ..... 100

*Krasnopol'skiy V.I., Logutova L.S., Zarochentseva N.V.,  
Belaya Yu.M., Tamazyan G.V., Gridchik A.L.*

**Efficacy of vaccine prevention of HPV-associated  
diseases and cervical cancer in the Moscow region**. 105

*Lopatina O.V., Balan V.E., Tkacheva O.N.,  
Sharashkina N.V., Zhuravel' A.S.*

**Factors of women's health from the perspective  
of reproductive ageing and risk of cardiovascular  
disorders** ..... 111

*Mgeliashvili M.V., Buyanova S.N., Marchenko T.B.,  
Rizhinashvili I.D.*

**The experience of the use of synthetic prostheses  
for treatment of severe genital prolapse  
in elderly females** ..... 118

*Slobodyanyuk B.A., Popov A.A., Chanturia T.Z.,  
Manannikova T.N., Machanskite O.V., Fedorov A.A.,  
Budykina T.S.*

**Immunological aspects of endometrial disease** .... 123



# Эпидемия чумы XVIII века и развитие здравоохранения в Москве

Палеев Ф.Н. • Оноприенко Г.А. • Молочков А.В.

**С**реди множества народных бедствий, которые пережила Москва за свою историю, наиболее губительные последствия принесла эпидемия чумы 1770–1772 гг. В Европе ее называли «черной смертью», в России – «моровой язвой».

В те времена лечить чуму еще не умели. Не знали ни причины болезни, ни путей ее распространения. Появившись в каком-либо городе, чума опустошала его почти целиком. По воспоминаниям современников, «мор распространялся, как пламя, гонимое ветром». В Европе господствовала так называемая миазматическая теория чумы, в соответствии с которой было принято считать, что болезнетворные «миазмы» от больных распространяются по воздуху, создавая «моровое поветрие». Для очищения воздуха от заразы предлагалось вырубать все деревья в городе и сотрясать воздух выстрелами из пушек и звоном колоколов.

В Россию чума была занесена из Турции в 1769 г. во время очередной русско-турецкой войны. Зародившись в Молдавии, эпидемия быстро распространилась по Украине и затем проникла в центр России. Екатерина II знала о стремительном приближении эпидемии к столице и постоянно направляла московскому генерал-губернатору Петру Семеновичу Салтыкову соответствующие предписания о необходимости принятия предупредительных мер. Некомпетентность и преступная халатность медицинских чиновников оставили Москву беззащитной перед вскоре охватившим ее грозным заболеванием.

Первые случаи чумы были зарегистрированы в ноябре 1770 г. в жилом доме Московского генерального госпиталя, где старшим доктором состоял Афанасий Филимонович Шафонский, обладатель диплома доктора медицины Страсбургского университета. Незадолго до этих событий, в начале русско-турецкой войны (1768–1774), он некоторое время служил в должности генерального штаб-доктора действующей армии и успел ознакомиться с симптомами моровой язвы.

**Палеев Филипп Николаевич** – д-р мед. наук, профессор, директор<sup>1</sup>  
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 681 55 85. E-mail: filipp.paleev@monikiweb.ru

**Оноприенко Геннадий Алексеевич** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры травматологии и ортопедии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>

**Молочков Антон Владимирович** – д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по науке, образованию и международным связям<sup>1</sup>

А.Ф. Шафонский быстро и точно распознал заболевание у госпитальных работников и доложил об этом Андрею Андреевичу Риндеру, руководителю всей медицинской службы столицы. Крайне высокомерный и самонадеянный, А.А. Риндер после двукратного осмотра решил, что у больных просто горячка, не обратив внимания на наличие бубонов в паху и черных пятен на теле. Стоит признать, что большинство иноземных медиков во время эпидемии показали себя не с лучшей стороны – и как специалисты, и как администраторы. Они сторонились чумных больных, избегая контакта с ними. Среди московских медиков немецкие специалисты составляли на тот момент подавляющее большинство: из 14 докторов русских было пять, среди 9 штаб-лекарей лишь один русский, из 23 лекарей – также один. Прожив десятилетия в России, они не умели и не хотели говорить по-русски, рассматривая свою службу исключительно с позиций личного обогащения.

Между тем заболеваемость и смертность в госпитале быстро прогрессировали. В течение месяца заболели 27 человек, из них умерли 22. Лишь после официального обращения А.Ф. Шафонского с письменным рапортом непосредственно к губернатору госпиталь оцепили сильным военным караулом. Дом, где жили больные сотрудники, был сожжен. Считая болезнь «прилипчивой и заразной», А.Ф. Шафонский организовал раздельное содержание больных и умирающих, «сомнительных» людей отделил от остальных. В феврале 1771 г. эпидемия в госпитале прекратилась.

Однако через месяц, в марте 1771 г., полиции стало известно, что на Замоскворецкой суконной фабрике, где работали более 2500 человек, неожиданно стали умирать люди. Хоронили их скрытно – по ночам. По распоряжению обер-полицеймейстера генерал-поручика Петра Дмитриевича Еропкина (медицина в то время подчинялась полицейскому ведомству) на фабрику был направлен Касьян Осипович Ягельский – доктор медицины, преподаватель медицинской школы Московского

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

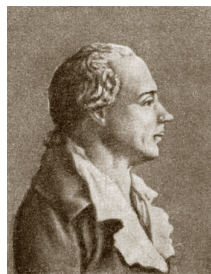




генерального госпиталя. Он выявил 16 больных с признаками моровой язвы, а кроме того, выяснил, что на фабрике с января по март уже умерли 130 рабочих с подобными признаками заболевания. К.О. Ягельский полагал, что моровая язва была «доставлена» с тюками шерсти, поступившими на фабрику из Турции.

Все эти факты подтвердил и А.Ф. Шафонский. Однако А.А. Риндер, а также главный доктор Павловской больницы Иоганн-Христиан Кулеман не согласились с этим заявлением, о чем письменно уведомили медицинское руководство Петербурга. Екатерина II приняла сторону А.А. Риндера и И.-Х. Кулемана. Тем не менее по распоряжению генерал-губернатора П.С. Салтыкова фабрика была закрыта, больные и умирающие отправлены в Николо-Угрешский монастырь. Многие рабочие разбежались, разнося по городу и пригородным деревням страх и чумную заразу. Время для проведения противоэпидемических мероприятий было безвозвратно упущено, и эпидемия стала приобретать небывалые масштабы. Теперь больные и умирающие люди выявлялись уже по всей территории Москвы. Нередко погибали целые семьи, а их дома грабили и сжигали. Жители города пытались скрывать заболевших родственников, а затем и сами погибали.

П.Д. Еропкин организовал полицейские обходы домов с целью выявления и регистрации боль-



Русский врач  
Д.С. Самойлович  
(1742–1805)

ных и умерших. Создавались группы полицейских для вывоза и захоронения умерших за пределами города. Однако число погибших продолжало стремительно увеличиваться: в апреле было зарегистрировано 778 смертей, в мае – 878, в июне – 1099.

13 июня проездом в пункт своего нового назначения – Оренбургский гарнизон – в Москву приехал друг К.О. Ягельского лекарь Даниил Самойлович Самойлович (Сушковский). До этого Самойлович три года служил полковым лекарем в действующей армии, где получил большой опыт работы с больными моровой язвой. Убедившись, что в сложившейся крайне тяжелой ситуации его помощь необходима, Д.С. Самойлович получил разрешение губернатора не ехать в Оренбург и охотно включился в работу по борьбе с эпидемией в Москве.

Несмотря на молодой возраст – лекарю было всего 27 лет – Д.С. Самойлович проявил исключительные способности клинициста-исследователя. Он сделал несколько важных наблюдений: не все люди заражаются моровой язвой; заболевание может иметь различные клинические проявления; лица, перенесшие моровую язву, повторно не заражаются. Д.С. Самойлович доказал, что это заболевание передается при контакте с больным или его одеждой. Он полагал, что по воздуху зараза не распространяется, вследствие чего был приверженцем так называемой контактной теории

## Вклад отечественных медицинских специалистов в изучение проблемы чумы

Д.С. Самойлович отмечал, что еще в период работы полковым лекарем в действующей армии он называл эту болезнь «своим личным врагом на всю свою жизнь». Вместе с А.Ф. Шафонским он изобрел специальный защитный костюм для работы в очаге эпидемии – аналог современного «противочумного». Вместе с К.О. Ягельским разработывал средство по обеззараживанию одежды, утвари, помещений. В итоге был подобран рецепт «окуривательного порошка», содержащего 6–8 ингредиентов, включая серу, сулему и другие вещества. Данное средство размещали по углам помещения на тлеющих углях (жаровне). Одежду больных и умерших развешивали в комнате на веревках, как в быту при высушивании мокрого белья, на 5–6 суток. При этом выделялся густой ядовитый газ, уничтожающий «заразу». В качестве доказательства

эффективности данного способа обеззараживания Д.С. Самойлович надевал на себя «прокуренную» одежду умерших и несколько суток находился в зараженном помещении. Аналогичные опыты проводились и на добровольцах – заключенных из тюрем. В результате не было отмечено ни одного случая заражения «моровой язвой».

Д.С. Самойлович пришел к другому важному заключению: чуму вызывает «живое язвенное начало», которое погибает в ядовитой среде. Он пытался его обнаружить при микроскопическом изучении содержимого бубона, взятого у больного «язвой», о чем позднее сообщил в научной работе «Краткое описание микроскопических исследований о существе яда язвенного» (1792). К сожалению, технические возможности того времени были недостаточными.

Понадобилось более 100 лет для того, чтобы обнаружить возбудителя заболевания – чумную палочку (*Yersinia pestis*), которую одновременно в 1894 г. открыли француз Александр Йерсен и японец Китасато Сибасабуру.

Длительное и систематическое наблюдение за многочисленными больными позволило Д.С. Самойловичу выделить чуму в четкую самостоятельную нозологическую форму болезни, описать разнообразную клиническую картину течения заболевания, более точно определить ее инкубационный период. После отъезда в Европу (1775) он издал свой четырехтомный классический труд по чуме. Д.С. Самойлович был избран членом 12 европейских академий, вошел в историю как выдающийся врач и ученый, признанный основоположник отечественной эпидемиологии.



и противником миазматической. Д.С. Самойлович был убежден, что в основе успеха ликвидации эпидемии лежит строгая изоляция от здоровых людей больных и умирающих, а также тех, кто имел какой-либо контакт с заболевшими.

По распоряжению Правительствующего сената при монастырях были организованы временные чумные больницы, где осуществлялся уход за больными, симптоматическое лечение, а также вскрытие бубонов, карбункулов. Жителям рекомендовалось не покидать свои дома, свести к минимуму контакты друг с другом. Все покупки в торговых лавках проводились через решетки, вырезанные в закрытых дверях. Прежде чем передать кому-либо деньги, их погружали в уксус. Предметы, которые не могли быть погружены в жидкость, передавались через пламя огня или дым.

Сначала Д.С. Самойлович работал в Николо-Угрешском монастыре, в котором заразился, но перенес чуму в легкой форме. В конце июля он возглавил чумную больницу Симонова монастыря, где находились около тысячи больных и куда ежедневно привозили до ста новых заболевших и умирающих. В сентябре Самойлович возглавил больницу при Даниловском монастыре. Там размещались около 1600 выздоравливающих больных после вскрытия бубонов и карбункулов. С разрешения губернатора Д.С. Самойлович привлек к работе в качестве санитаров 80 человек, которые уже перенесли это заболевание и не опасались повторного заражения.

На фоне происходящего вся общественная жизнь в городе была парализована. Закрылся императорский Московский университет. Прекратили свою деятельность фабрики, мастерские, лавки, трактиры. Дома умерших непрерывно горели. На кострах сжигали одежду, утварь.

В августе эпидемия настолько усилилась, что нередко скитающиеся люди умирали прямо на улице. От страшной болезни ежедневно погибали 600–900 человек. Отчаяние и ужас жителей были так велики, что на улице стали выбрасывать не только умерших, но и тяжелых больных. Тела умерших разлагались и распространяли невыносимый смрад. Полиция не успевала убирать тела погибших, поэтому ей в помощь из тюрьмы выпустили часть заключенных. По описанию современника и очевидца этих событий русского ученого и писателя Андрея Тимофеевича Болотова, «осужденные на каторгу в дегтярных робах, рукавицах и колпаках на голове с дырами для глаз и рта разъезжали по улицам, врывались в “зачумленные” дома, железными крюками волокли мертвых в ужасные

телеги-фуры, свозили их за город и зарывали в общих могилах без церковных обрядов».

В сентябре эпидемия чумы достигла своего апогея: за месяц погибли 21 401 человек (в августе – 7 268, в октябре – 17 561, в ноябре – 5 835, в декабре – 805). Москву охватила паника. Толпы людей спешно покидали город. Губернатор П.С. Салтыков уехал в свое подмосковное имение Марфино. Вслед за ним город покинуло чиновничество, дворянство.

Доведенные до отчаяния жители Москвы 11 сентября подняли бунт. Толпа хлынула в Кремль, где крушила все, что попадется под руку. Громили дома, избивали полицейских, солдат, врачей (при этом пострадал и А.Ф. Шафонский). Был убит архиепископ Московский Амвросий. Генерал-поручик в отставке П.Д. Еропкин, видя, что город гибнет от безумия, взял на себя полномочия власти и стал наводить порядок. Выкатили пушки, после выстрелов по толпе шрапнелью народ разбежался.

Екатерина II, обеспокоенная не столько затянувшейся эпидемией, сколько вспыхнувшими народными волнениями, направила в Москву своего фаворита генерал-майора графа Григория Григорьевича Орлова, наделив его чрезвычайными полномочиями. Граф прибыл в столицу 26 сентября во главе «летучего отряда». Губернатор П.С. Салтыков указом императрицы был отстранен от должности.

Г.Г. Орлов привлек войска для ликвидации бунта населения и наведения порядка в городе. Больные были обеспечены бесплатным питанием, одеждой и деньгами. Медикам установили двойной оклад с надбавкой. Осиротевших детей собрали в детском приюте на Арбате, нищих и бродяг – в Николо-Угрешском монастыре. Те, кто помогал выявлять людей, скрывающих больных чумой, получали награду – 20 рублей (в то время – цена четырех коров). Мародерствующих расстреливали на месте. Перевоз и погребение умерших осуществляли за счет казны на кладбищах, основанных специально для захоронения больных чумой (до эпидемии покойников хоронили на землях церквей и монастырей). Интересно отметить, что большинство современных кладбищ когда-то появились именно как «чумные» (Ваганьковское, Даниловское, Дорогомиловское, Пятницкое, Калитниковское, Преображенское, Семеновское, Введенское, Рогожское).

11 октября вышел запоздалый Указ Екатерины II по учреждению Комиссии для предохранения и врачевания от моровой заразной язвы под председательством генерал-поручика



и сенатора П.Д. Еропкина с включением в ее состав докторов А.Ф. Шафонского, К.О. Ягельского, лекаря Д.С. Самойловича, представителей церкви, московского мещанства. В ведении Комиссии находились все медицинские работники города, аптеки, госпиталь, временные чумные больницы и бараки, противочумные охранительные дома. Комиссия ежедневно осуществляла анализ оперативной информации, принимала необходимые меры по ликвидации эпидемии, устранению неблагоприятных последствий и информировала об этом Правительствующий сенат.

17 ноября Д.С. Самойлович был назначен штаб-лекарем московских департаментов Сената, то есть организатором всех противоэпидемических и лечебных мероприятий в городе. Граф Г.Г. Орлов вернулся в Петербург и доложил императрице о завершении своей миссии. С начала 1772 г. наметился постепенный спад эпидемии, однако случаи заболевания чумой отмечались до 1775 г.

С целью недопущения распространения эпидемии в сторону Петербурга Комиссия приобрела у генерал-поручика Алексея Петровича Мельгунова дом с дворовыми постройками на 3-й Мещанской улице и 10 февраля 1772 г. организовала в нем специальный противочумный охранительный карантин. В «Наставлениях» Комиссии от 16 февраля 1772 г. значилось, что «режим и уход должны быть, как в больнице, и за казенный счет». Контроль работы карантина был возложен на штаб-лекаря Д.С. Самойловича.

В соответствии с «Наставлениями» Комиссии все лица, получившие от П.Д. Еропкина персональное разрешение на выезд в Петербург, обязаны были вместе со своей поклажей или товаром предварительно в течение 15–40 дней безотлучно находиться в карантине под наблюдением или лечением у медиков. «Сумлевающихся» изолировали, выявленных больных направляли в чумные больницы или бараки. Товар и поклажа подвергались дезинфекции путем окуривания ядовитым дымом (в течение 5 суток) и последующего проветривания (несколько дней). Затем составлялась опись товаров, закрепленная печатью, без чего ни одна придорожная застава не пропускала путника дальше.

К концу 1774 г. эпидемия моровой язвы в Москве повсеместно прекратилась. Однако только 6 сентября 1775 г. – когда после завершения русско-турецкой войны наши войска покинули эпидемически опасную территорию – был издан Сенатский указ об отсутствии малейшей опасности повторения эпидемии и ликвидации

#### **Paleev Filipp**

**Nikolaevich** – MD, PhD, Professor, Director<sup>1</sup>  
✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 681 55 85. E-mail: filipp.paleev@monikiweb.ru

#### **Onoprienko Gennadiy**

**Alekseevich** – Corr. member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Traumatology and Orthopedic Surgery Department, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>

#### **Molochkov Anton**

**Vladimirovich** – MD, PhD, Professor, Deputy Director on Science, Educational Work and International Communications<sup>1</sup>

карантинных застав (но не карантинных дворов). Комиссия для предохранения и врачевания от моровой заразительной язвы, широко используя разработки Д.С. Самойловича и К.О. Ягельского, провела большую работу по обеззараживанию 9 тысяч «зачумленных» домов и дворовых построек. Под руководством А.Ф. Шафонского издана большая (около 700 с.) книга «Описание моровой язвы, бывшей в столичном городе Москве» с приложением, содержащим все указы, инструкции, наставления, применявшиеся во время эпидемии.

В своих письмах Екатерина II с сожалением отмечала большие потери после прошедшей эпидемии. Тогда погибла половина населения Москвы (около 100 тыс. человек). Среди оставшихся в живых царили безработица, нищенство, бродяжничество. В городе резко повысилась общая заболеваемость. Павловская больница на 50 коек, открытая в 1763 г., предназначенная в основном для состоятельных жителей, во время эпидемий не функционировала. Учитывая неспокойную ситуацию в столице, в своем Указе от 12 августа 1775 г. Екатерина II пишет: поскольку «в числе скитающихся по миру и просящих милостыню в здешнем городе есть престарелые и увечные больные, которые своими трудами кормиться не в состоянии, <...> заблагорассудили Мы учредить под ведомством здешней полиции особую больницу и богадельню». 19 июня 1776 г. на 3-й Мещанской улице (ныне ул. Щепкина) на месте противочумного карантина в шести деревянных строениях была торжественно открыта больница на 150 коек, которая с самого начала предназначалась для беднейших слоев населения. В честь своей основательницы больница получила название Екатерининской (ныне МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского). На протяжении 100–150 лет эта больница была ведущим лечебным учреждением Москвы по ликвидации эпидемий многочисленных заболеваний: тифа (сыпной, брюшной, возвратный), холеры, дифтерии, трахома и других. ☺

<sup>1</sup>Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

## Plague epidemics in XVIII century and development of healthcare in Moscow

Paleev F.N. • Onoprienko G.A. • Molochkov A.V.

## Дорогие читатели!



Этот номер журнала «Альманах клинической медицины» приурочен к 85-летию Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии (МОНИИАГ) – одного из старейших медицинских учреждений России.

МОНИИАГ ведет свою историю от родильного дома имени С.В. Лепехина. Именно там начинали свою деятельность многие десятки врачей, ставших впоследствии видными учеными и организаторами службы детства и родовспоможения: профессора Г.А. Рихтер, Н.С. Смелов, Е.И. Кватер, А.В. Ланковиц, А.Н. Морозова, А.В. Викулов, доктор медицинских наук И.О. Каганович, доценты П.В. Жаров, Н.Е. Гранат, А.И. Лагутяева, С.Б. Рафалькес, В.В. Мейснер. В связи с активной научно-практической, консультативной и методической деятельностью Лепехинский родильный дом был в 1929 г. реорганизован в Институт охраны материнства и младенчества, в последующем переименованный в Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии. В те годы в институте велась интенсивная научная работа, в том числе разрабатывались важные и мало изученные проблемы в акушерстве и гинекологии: токсикозы беременности, гормональные методы терапии и др. Особое внимание уделялось клинической постановке лечебного процесса. В ноябре 1936 г. на базу института была переведена акушерско-гинекологическая кафедра МОКИ-медвуза (ныне МОНКИ им. М.Ф. Владимирского) во главе с профессором В.П. Михайловым.

Преобразование МОНИИАГ в базу для преподавания и одновременно в областную научно-методический центр акушерско-гинекологической помощи накладывало на него новые задачи. Менялась структура института, на работу приходили квалифицированные специалисты. Улучшалось техническое оснащение института, его клиник, появлялись новые кабинеты, коллектив сотрудников проводил углубленные научные исследования. Особенно серьезно изучались все формы послеродовых заболеваний. Классические труды профессора С.В. Сазонова, в которых были изложены основы классификации этих заболеваний, получили мировое признание.

В годы Великой Отечественной войны институт не прекращал свою работу. Несмотря на трудности, связанные с резким сокращением кадров и материального обеспечения, невзирая на разрушения, которым были подвергнуты здания института, сотрудники самоотверженно продолжали выполнять свою работу. Число врачебных кадров и среднего медицинского персонала в Московской области тоже резко уменьшилось – уходило на фронт врачи, медицинские сестры и акушерки. Врачи института регулярно выезжали в районы области, помогая восстанавливать медицинские учреждения, пострадавшие от оккупации, оказывая высококвалифицированную помощь населению.

В 1929–1947 гг. коллектив института решал задачи, продиктованные первыми пятилетними планами, а также послевоенного восстановления народного хозяйства. Шла организация акушерско-гинекологической помощи населению, акцент делался на снижении материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Важное место в деятельности института занимали особенности течения, клиника, диагностика и лечение септических послеродовых заболеваний.

Позже, в 1948–1959 гг., на первый план вышло изучение проблем профессиональной патологии в ведущих отраслях промышленности и исследование их влияния на репродуктивное здоровье женщины. В эти же годы успешно развивались такие направления, как онкогинекология и обезболивание в акушерстве и гинекологии.

В 1960–1967 гг. институт продолжал заниматься решением важных задач акушерства, гинекологии и микропедиатрии. Среди них необходимо назвать вакуум-аборт (впервые в СССР специалисты МОНИИАГ предложили оригинальный метод прерывания беременности способом вакуум-аспирации и виброрасширения цервикального канала), физиологию и патологию периода новорожденности, вопросы восстановительной гинекологии, анестезиологии, реаниматологии и рентгенодиагностики в акушерстве и гинекологии, вопросы клинической физиологии и пр. Должное внимание уделялось лечебно-охранительному и санитарно-гигиеническому режимам родовспомогательных учреждений, что активно способствовало снижению материнской и детской заболеваемости в Подмоскovie. Деятельность института была направлена на укрепление акушерских и гинекологических учреждений, в том числе за



счет практики выездных женских и женско-детских консультаций в сельской местности. Это позволило обеспечить квалифицированной помощью жителей села, значительно улучшить качественные показатели родовспоможения и гинекологической помощи женщинам.

На всем протяжении существования института акушеры не забывали о проблеме кесарева сечения. С помощью комплексных методов исследования с использованием клинических, бактериологических и гистологических данных было показано значение безводного промежутка в течении послеоперационного периода при кесаревом сечении и выработаны методы профилактики осложнений. Шаг за шагом отработывалась тактика ведения родов у женщин с рубцом на матке, изучалась перинатальная и детская смертность при кесаревом сечении, велись поиски эффективных способов ее снижения. В институте впервые в нашей стране были разработаны методы рентгенодиагностики состояния матки и рубца на ней после кесарева сечения.

Что касается микропедиатрии, в результате диагностических исследований появились рекомендации по рациональной терапии гемолитической болезни новорожденных. Благодаря созданному в институте центру по заменному переливанию крови, снабжавшему регионы антирезусной сывороткой, и широкой клинической подготовке врачей произошло значительное снижение перинатальной детской смертности от гемолитической болезни в Московской области – с 27 до 6%. Целый ряд исследований проведен по вопросам асфиксии и родовой травмы новорожденных. Комплексными клиническими, биохимическими, физиологическими исследованиями и другими методами уточнены этиология, патогенез, клиника, ранняя диагностика родовой травмы новорожденных, предложены рациональные методы лечения, намечены меры профилактики отдаленных осложнений. Немало сил, знаний и времени отдано разработке вопросов физиологии и патологии неонатального периода у младенцев, родившихся от больных матерей. Предложены методы выхаживания, режима вскармливания и патогенетической терапии больных детей. Освещены вопросы клиники, диагностики и лечения токсемии новорожденных.

В области онкогинекологии отметим активное изучение предраковых заболеваний и преинвазивной, нулевой, стадии рака шейки матки с клинических, гистоморфологических и лечебных позиций. Широкое внедрение в практику гинекологических учреждений Московской области метода ранней диагностики предраковых заболеваний и рака шейки матки способствовало выявлению онкогинекологических заболеваний на ранних стадиях и снижению их распространенности на поздних стадиях.

В последние годы в институте активно разрабатываются вопросы восстановительной гинекологии, предложены новые методы хирургического лечения ряда гинекологических заболеваний с применением синтетических материалов. Традиционным направлением исследований МОНИИАГ была и остается профилактика тяжелых форм гнойно-септической инфекции в акушерстве.

МОНИИАГ сегодня – это современное научное и лечебное учреждение, обладающее высоким научным потенциалом. В работу всех подразделений института внедрены современные компьютерные средства и математические методы статистической обработки. Разрабатываются логические модели диагностики и прогнозирования заболеваний, правила и приемы врачебного рассуждения, приводящие к успешной постановке диагноза. Вклад ученых института в изучение этих проблем огромен, а результат вполне очевиден – улучшение здоровья женщины, матери и ребенка. Продолжая давние традиции, оставаясь методическим и педагогическим центром Московской области, МОНИИАГ проводит большую работу по повышению квалификации врачей акушеров-гинекологов, неонатологов, анестезиологов и терапевтов.

Ныне научная проблематика института – это современное изучение вопросов перинатологии, плацентарной недостаточности, сахарного диабета у беременных, новые технологии родоразрешения (включая оперативное), лечение генитальных свищей, уро-прокто-гинекология, хирургическое лечение гинекологических заболеваний с поражением смежных органов, хирургическая эндоскопия. Результаты этих исследований нашли свое отражение в многочисленных публикациях в России и за рубежом, выступлениях на международных симпозиумах, съездах и конференциях, а также на страницах этого номера журнала «Альманах клинической медицины».

Директор ГБУЗ МО МОНИИАГ,  
академик РАН, заслуженный врач Российской Федерации

В.И. Краснополяский



# Прокальцитониновый тест как ранний диагностический критерий тяжелых форм внутриутробной инфекции и мониторинга антибактериальной терапии в раннем неонатальном периоде

Аксенов А.Н. • Бочарова И.И. • Башакин Н.Ф. • Троицкая М.В. • Якубина А.А. • Букина М.Ю. • Будыкина Т.С.

**Актуальность.** Необходим поиск надежных и доступных тестов для диагностики инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных в первые двое суток жизни, а также для определения показаний к проведению антибактериальной терапии и для ее мониторинга в раннем неонатальном периоде.

**Цель** – повысить качество диагностики внутриутробной инфекции и оптимизировать тактику ведения новорожденных с высоким инфекционным риском путем использования прокальцитонинового теста в раннем неонатальном периоде.

**Материал и методы.** Обследованы 40 доношенных и 10 недоношенных новорожденных, родившихся у матерей с инфекционно-воспалительными заболеваниями урогенитального тракта. В 1-ю группу (n=21) вошли пациенты с внутриутробной пневмонией, во 2-ю (n=6) – с внутриутробной инфекцией без четко установленного очага, в 3-ю (n=13) – с патологией неинфекционного характера, в 4-ю (n=10) – клинически здоровые. Всем новорожденным проведено стандартное клинико-лабораторное обследование, а также исследование уровня прокальцитонина

при помощи полуколичественного прокальцитонинового экспресс-теста компании BRAHMS на 1-е, 2-е и 3-и сутки жизни.

**Результаты.** В 1-е сутки жизни значения прокальцитонина выше 2 нг/мл были получены в 67% (10 из 15) случаев у впервые обследованных детей из 1-й группы, во 2-е и 3-е сутки – также в 67% (4 из 6). У 2 пациентов с низкими значениями прокальцитонина (менее 0,5 нг/мл) была установлена вирусная этиология заболевания (в 1 случае – энтеровирусная инфекция, в 1 – цитомегаловирусная). Во 2-й группе значения прокальцитонина превышали 2 нг/мл у 3 новорожденных из 5. Ни у одного из детей 3-й и 4-й групп на протяжении первых 3 суток жизни не отмечено превышение уровня прокальцитонина более 2 нг/мл. Для оценки эффективности антибактериальной терапии с помощью показателей прокальцитонина все новорожденные с внутриутробной инфекцией были разделены на группу А (n=11), в которой была проведена смена схемы антибактериальной терапии, и группу Б (n=16), где схема антибактериальной терапии не менялась. На фоне

проводимого лечения в группе А у 5 (45,5%) новорожденных уровень прокальцитонина не изменился, у 6 (54,5%) – снизился; в группе Б у 12 (75%) новорожденных уровень прокальцитонина не изменился, у 2 (12,5%) – снизился, у 2 (12,5%) – нарастал.

**Заключение.** Полуколичественный прокальцитониновый экспресс-тест характеризуется высокой информативностью и доступностью при применении у новорожденных различного гестационного возраста в раннем неонатальном периоде. Повышение уровня прокальцитонина более 2 нг/мл начиная с первых суток жизни может быть использовано в качестве раннего диагностического критерия тяжелых форм внутриутробной инфекции, сопровождающихся системной воспалительной реакцией и симптомами органной недостаточности. Показатели прокальцитонинового теста могут быть применены при мониторинге антибактериальной терапии у новорожденных.

**Ключевые слова:** новорожденные дети, внутриутробная инфекция, прокальцитониновый тест, антибактериальная терапия.



**В**нутриутробная инфекция занимает одно из ведущих мест в структуре причин неонатальной смертности. У 37,5% умерших новорожденных она выступает главным фактором, вызывающим развитие осложнений основного заболевания. Достоверных сведений об истинной распространенности внутриутробной инфекции нет, однако, согласно данным ряда исследований, инфекционные заболевания выявляются у 50–60% госпитализированных доношенных и 70% недоношенных новорожденных [1].

Ранняя диагностика инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных остается актуальной до настоящего времени. В последние годы для использования в клинической практике стали доступными новые информативные диагностические методики. Один из широко обсуждаемых подходов – значимость определения уровня прокальцитонина в ранней диагностике системной воспалительной реакции и бактериального сепсиса у новорожденных, а также его связь с уровнем провоспалительных иммуноцитоклинов и белков острой фазы воспаления [2, 3]. Доказано, что прокальцитонин является чувствительным маркером системной воспалительной реакции у новорожденных на 3–7-е сутки жизни, а после 14-го дня жизни отмечается увеличение диагностической значимости провоспалительных цитокинов. С-реактивный белок часто используется в качестве маркера для оценки тяжести системного воспалительного ответа на инфекцию. Однако прокальцитонин может превосходить возможность С-реактивного белка в определении и оценке тяжести инфекции, о чем свидетельствуют результаты многих исследований [4, 5]. Несмотря на большое число публикаций, посвященных диагностической значимости прокальцитонина при системных инфекциях, в том числе у новорожденных, о целесообразности использования этого показателя при диагностике инфекционно-воспалительных заболеваний нет однозначного мнения, так как в первые двое суток жизни ребенка определяется большой разброс контрольных диапазонов этого показателя [6, 7, 8].

В клинической педиатрической практике часто встречается избыточное назначение антибиотиков, что способствует распространению полирезистентных штаммов микроорганизмов, нарушению становления нормальной

симбионтной флоры и сенсбилизации организма ребенка. Но и позднее начало этиотропной терапии при инфекционно-воспалительных заболеваниях, развившихся в периоде новорожденности, может привести к появлению тяжелых осложнений и серьезно ухудшить исход [9, 10, 11, 12]. Именно поэтому так важен поиск достоверных и доступных тестов для определения показаний к проведению антибактериальной терапии и ее мониторингованию у новорожденных с высоким инфекционным риском в раннем неонатальном периоде.

Недавно опубликованы работы по использованию прокальцитонинового теста для определения показаний к назначению антибактериальных препаратов детям с воспалительными процессами разной этиологии [13, 14].

Предложенный для этой цели полуколичественный экспресс-тест (ПКТ-Q) компании BRAHMS представляет собой одностадийный иммунохроматографический метод определения прокальцитонина в сыворотке или плазме крови. Для исследования требуется материал в объеме 200 мкл. Время инкубации составляет 30 минут при комнатной температуре (18–30 °С). Результат – полуколичественный. Интервалы измерения: менее 0,5 нг/мл, от 0,5 до 2 нг/мл, от 2 до 10 нг/мл и более 10 нг/мл.

Результаты исследования интерпретируются следующим образом. Концентрация прокальцитонина менее 0,5 нг/мл соответствует отсутствию системной воспалительной реакции, но не исключает течения вирусных инфекций или среднетяжелого течения бактериальных инфекций. Концентрация от 0,5 до 2 нг/мл не исключает наличия системной воспалительной реакции и является показанием для проведения повторных исследований через 6–24 часа. Концентрация прокальцитонина от 2 до 10 нг/мл соответствует наличию тяжелой системной воспалительной реакции в организме с высоким риском развития полиорганной недостаточности. Такой результат является показанием для ежедневного измерения уровня прокальцитонина. Концентрация прокальцитонина более 10 нг/мл свидетельствует о течении тяжелой бактериальной инфекции, сепсисе с выраженной системной воспалительной реакцией и полиорганной недостаточностью.

В рекомендациях по практическому применению метода, представленного компанией

**Акенов Анатолий Николаевич** – канд. мед. наук, руководитель отделения неонатологии<sup>1</sup>

✉ 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 623 28 47. E-mail: detskije@ya.ru

**Бочарова Ирина Ивановна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отделения неонатологии<sup>1</sup>

**Башакин Николай Филиппович** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения неонатологии<sup>1</sup>

**Троицкая Марина Владимировна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения неонатологии<sup>1</sup>

**Якубина Анна Александровна** – мл. науч. сотр. отделения неонатологии<sup>1</sup>

**Букина Мария Юрьевна** – мл. науч. сотр. отделения неонатологии<sup>1</sup>

**Будыкина Татьяна Сергеевна** – д-р мед. наук, руководитель клинко-диагностической лаборатории<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»; 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а, Российская Федерация

BRAHMS, указано, что у новорожденных первых 48 часов жизни уровень прокальцитонина может превышать контрольные значения, увеличиваясь до 15–20 нг/мл. С 3-х суток жизни контрольные значения прокальцитонина у новорожденных не отличаются от нормативов. Для определения клинической тактики рекомендуется измерять концентрацию прокальцитонина как минимум 1 раз в день в течение курса противовоспалительной терапии. Увеличение его концентрации говорит о повышении воспалительной активности, тогда как ее снижение указывает на уменьшение воспалительной активности и тем самым – на более благоприятный прогноз [15].

### Материал и методы

Обследованы 40 доношенных и 10 недоношенных новорожденных, родившихся у матерей с инфекционно-воспалительными заболеваниями урогенитального тракта. Для выявления клиничко-лабораторных корреляций новорожденные были разделены на 4 группы в зависимости от характера патологии. В 1-ю группу вошли новорожденные с внутриутробной пневмонией (n = 21), во 2-ю (n = 6) – с внутриутробной инфекцией без четко установленного очага (диагностировано по сумме данных анамнеза, клинических симптомов и результатов лабораторного исследования). В 3-й группе объединены пациенты с патологией неинфекционного характера (n = 13), в 4-ю включены клинически здоровые новорожденные (n = 10).

Наряду с клиническими, микробиологическими, ультразвуковыми методами всем новорожденным проведено исследование уровня прокальцитонина экспресс-методом (ПКТ-Q).

Статистический анализ данных проводился с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2003.

### Результаты

Исследование прокальцитонина проводилось на 1-е, 2-е и 3-и сутки жизни (табл. 1). В 1-е сутки были обследованы 15 детей с внутриутробной пневмонией. В 10 (67%) случаях значения прокальцитонина превышали 2 нг/мл. На 2-е и 3-и сутки жизни впервые были обследованы 6 новорожденных этой группы, у 4 (67%) из них значения прокальцитонина превышали 2 нг/мл. У 2 пациентов с низкими значениями прокальцитонина (менее 0,5 нг/мл) была установлена вирусная этиология заболевания (в одном случае – энтеровирусная инфекция, в другом – цитомегаловирусная).

Исследование прокальцитонина было проведено у 5 из 6 новорожденных 2-й группы. В 3 случаях его значения превышали 2 нг/мл, в 1 – при исходно низком уровне на 1-е сутки жизни (менее 0,5 нг/мл) на 2-е отмечалось его повышение до 2–10 нг/мл. У 13 пациентов с патологией неинфекционного характера (3-я группа) и у 10 клинически здоровых новорожденных (4-я группа) на протяжении первых 3 суток жизни уровень прокальцитонина не превышал 2 нг/мл.

В отличие от представленных в литературе контрольных диапазонов прокальцитонина для новорожденных в возрасте от 0 до 48 часов жизни мы не зафиксировали в первые двое суток жизни повышения прокальцитонина у новорожденных без симптомов инфекционно-воспалительных заболеваний.

Повышение уровня прокальцитонина более 2 нг/мл в 1-е сутки жизни было статистически значимым ( $p < 0,05$ ) для больных тяжелыми формами внутриутробной инфекции, сопровождающейся системной воспалительной реакцией и симптомами органной недостаточности. Напротив, у новорожденных без симптомов инфекционно-воспалительных заболеваний не отмечалось повышения уровня прокальцитонина в сыворотке крови в первые 48 часов жизни. Полученные результаты позволяют использовать повышение уровня прокальцитонина более 2 нг/мл в качестве раннего диагностического критерия тяжелых форм внутриутробной инфекции у новорожденных, начиная с 1-х суток жизни.

Учитывая простоту, доступность и высокую информативность полуколичественного экспресс-теста ПКТ-Q компании BRAHMS, рекомендуется включить его в алгоритм обследования новорожденных группы высокого инфекционного риска.

Для оценки эффективности антибактериальной терапии с помощью показателей прокальцитонина все новорожденные были разделены на 2 группы – А и Б. Группу А составили 11 пациентов, которым по сумме клинических и лабораторных показателей была проведена смена схемы антибактериальной терапии. Группа Б состояла из 16 новорожденных, которым в процессе лечения схема антибактериальной терапии не менялась (табл. 2).

В группе А смене антибактериальной терапии в 8 наблюдениях предшествовал уровень прокальцитонина более 2 нг/мл, в 3 случаях – менее 2 нг/мл. После смены схемы



**Таблица 1.** Уровень прокальцитонина у новорожденных с высоким инфекционным риском в раннем неонатальном периоде

Группы	1-е сутки*		2-е сутки*		3-и сутки*	
	более 2 нг/мл	число исследований	более 2 нг/мл	число исследований	более 2 нг/мл	число исследований
Первая (n=21)	10 (67%)	15	2 (67%)	3	2 (67%)	3
Вторая (n=6)	3 (60%)	5	0	0	0	0
Третья (n=13)	0	7	0	4	0	2
Четвертая (n=10)	0	6	0	4	0	0

\* Тест проведен впервые

антибактериальной терапии у 6 (54,5%) пациентов было отмечено снижение уровня прокальцитонина, а у 5 (45,5%) его уровень не менялся, то есть у 3 новорожденных сохранялось значение менее 0,5 нг/мл и у 2 – от 2 до 10 нг/мл. У большинства новорожденных этой группы (81,8%) отмечалось клиническое улучшение состояния в виде уменьшения симптомов дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, инфекционного токсикоза, лабораторных маркеров инфекции. У 2 детей с тяжелым течением внутриутробной пневмонии и угрозой летального исхода наблюдалась стабилизация состояния. Для дальнейшего лечения 9 новорожденных были переведены в профильные стационары, а 2 ребенка после завершения курса терапии были выписаны домой в удовлетворительном состоянии.

У пациентов группы Б эмпирически назначенная антибактериальная терапия в 2 (12,5%) случаях привела к снижению уровня прокальцитонина, у такого же числа детей он нарастал, а у подавляющего большинства (75%) изменения уровня прокальцитонина не отмечалось. У 14 новорожденных этой группы на фоне проводимого лечения состояние стабилизировалось. У 2 была отмечена отрицательная

динамика в состоянии в виде нарастания симптомов полиорганной недостаточности, что потребовало ужесточения параметров искусственной вентиляции легких и коррекции посиндромной инфузионной терапии. Все пациенты этой группы были переведены в стационары для продолжения терапии.

Таким образом, показатели прокальцитонина могут быть использованы при мониторинге антибактериальной терапии у новорожденных. Повышение уровня прокальцитонина более 2 нг/мл в группе высокого инфекционного риска является показанием для назначения этим детям стартовой эмпирической антибактериальной терапии даже в отсутствие симптомов инфекционно-воспалительного заболевания. В дальнейшем необходимо ежедневное проведение контроля прокальцитонина. Повышение его уровня через сутки после начала антибактериальной терапии служит показанием для лечения. Снижение уровня прокальцитонина на фоне проводимого лечения свидетельствует о благоприятном прогнозе течения заболевания. При превентивном назначении антибактериальной терапии, отсутствии симптомов инфекционно-воспалительного заболевания и значениях прокальцитонина ниже

**Таблица 2.** Динамика прокальцитонина в процессе лечения

Группа	Изменение уровня прокальцитонина		Уровень прокальцитонина не менялся
	уменьшение	нарастание	
А (n=11)	6 (54,5%)	0	5 (45,5%)
Б (n=16)	2 (12,5%)	2 (12,5%)	12 (75%)

2 нг/мл терапия может быть закончена через 48–72 часа.

Результаты проведенного исследования показали эффективность полуколичественного экспресс-теста ПКТ-Q компании BRAHMS как информативного метода ранней диагностики внутриутробной инфекции и мониторинга антибактериальной терапии у новорожденных с высоким инфекционным риском в раннем неонатальном периоде.

### Выводы

1. Полуколичественный экспресс-тест ПКТ-Q компании BRAHMS представляет собой высокоинформативный и доступный метод диагностики. Он может быть применен

у новорожденных разного гестационного возраста в раннем неонатальном периоде.

2. Повышение уровня прокальцитонина у новорожденных более 2 нг/мл является ранним – с 1-го дня жизни – диагностическим критерием тяжелых форм внутриутробной инфекции.
3. Прокальцитонин может быть включен в алгоритм обследования новорожденных группы высокого инфекционного риска. Его можно использовать у новорожденных при мониторинге антибактериальной терапии.
4. Повышение уровня прокальцитонина через сутки после начала антибактериальной терапии является показанием для ее смены, а снижение его уровня служит благоприятным прогнозом течения заболевания. ©

### Литература (References)

1. Сидорова ИС, Макаров ИО, Матвиенко НА. Внутриутробные инфекции. М.: МИА; 2006. 176 с. (Sidorova IS, Makarov IO, Matvienko NA. Intrauterine infections. Moscow: MIA; 2006. 176 p. Russian).
2. Бирюкова ТВ, Солдатова ИГ, Бабак ОА, Милева ОИ, Воронцова ЮН, Боровкова НБ, Климанов ИА, Дегтярева МВ. Диагностическая информативность уровня прокальцитонина в сыворотке крови новорожденных при раннем неонатальном сепсисе. Вопросы практической педиатрии. 2007;2(3):5–11. (Biryukova TV, Soldatova IG, Babak OA, Mileva OI, Vorontsova YuN, Borovkova NB, Klimanov IA, Degtyareva MV. [Diagnostic informativeness of procalcitonin levels in blood serum of newborns with early neonatal sepsis]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2007;2(3):5–11. Russian).
3. Гиматдинова ЕВ, Хайруллина РМ, Гарипова МИ, Сотникова ЮМ, Веселов СЮ. Диагностические и прогностические возможности прокальцитонина и С-реактивного белка при различных инфекционно-воспалительных процессах у детей. Фундаментальные исследования. 2011;(10 Ч. 2):280–2. (Gimatdinova EV, Khayrullina RM, Garipova MI, Sotnikova YuM, Veselov SYu. [Diagnostic and prognostic potential of procalcitonin and C-reactive protein in various infectious and inflammatory processes in children]. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2011;(10 Pt 2):280–2. Russian).
4. Антонов АГ, Байбарина ЕН, Соколовская ЮВ, Евтеева НВ. Объективные диагностические критерии сепсиса у новорожденных. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2005;4(5–6):113–5. (Antonov AG, Baybarina EN, Sokolovskaya YuV, Evteeva NV. [United diagnostic criteria of sepsis in newborns]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2005;4(5–6):113–5. Russian).
5. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive Protein Levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2004;39(2):206–17.
6. Черняховский ОБ, Абрамова ИВ, Поляничкова ОЛ. Внутриутробные инфекции у новорожденных, факторы риска. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2009;54(1):80–8. (Chernyakhovskiy OB, Abramova IV, Polyanchikova OL. [Intrauterine infections in the newborn, risk factors]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2009;54(1):8–8. Russian).
7. Casado-Flores J, Blanco-Quirós A, Asensio J, Arranz E, Garrote JA, Nieto M. Serum procalcitonin in children with suspected sepsis: a comparison with C-reactive protein and neutrophil count. *Pediatr Crit Care Med*. 2003;4(2):190–5.
8. Hatherill M, Tibby SM, Sykes K, Turner C, Murdoch IA. Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count. *Arch Dis Child*. 1999;81(5):417–21.
9. Таточенко ВК, Середя ЕВ, Федоров АМ, Катосова ЛК, Дементаева ГМ, Самсыгина ГА, Страчунский С. Антибактериальная терапия пневмоний у детей. Антибиотики и химиотерапия. 2000;45(5):34–9. (Tatochenko VK, Sereda EV, Fedorov AM, Katosova LK, Dement'eva GM, Samsygina GA, Strachunskiy LS. [Antibacterial treatment of pneumonias in children]. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2000;45(5):33–9. Russian).
10. Суворова МП, Яковлев СВ, Дворецкий ЛИ. Проблемы диагностики и антибактериальной терапии госпитальной пневмонии. Антибиотики и химиотерапия. 2001;46(9):40–4. (Suvorova MP, Yakovlev SV, Dvoretzkiy LI. [The problems of diagnostics and antibacterial treatment of hospital pneumonia]. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2001;46(9):40–4. Russian).
11. Duke T. Neonatal pneumonia in developing countries. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90(3):F211–9.
12. McGuire W, Clerihew L, Fowlie PW. Infection in the preterm infant. *BMJ*. 2004;329(7477):1277–80.
13. Веселов СЮ, Гиматдинова ЕВ. Прокальцитониновый тест и тактика назначения антибиотиков детям с воспалительными процессами различной этиологии. Фундаментальные исследования. 2012;(2 Ч. 2):267–70. (Veselov SYu, Gimatdinova E. [The procalcitonin test and strategies for antibiotic administration to children with inflammation of various etiology]. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2012;(2 Pt 2):267–70. Russian).
14. Schuetz P, Christ-Crain M, Albrich W, Zimmerli W, Mueller B; ProHOSP Study Group. Guidance of antibiotic therapy with procalcitonin in lower respiratory tract infections: insights into the ProHOSP study. *Virulence*. 2010;1(2):88–92.
15. Руководство по клиническому применению прокальцитонина (ПКТ) для диагностики и мониторинга сепсиса. BRAHMS. М.: МедиканаФарм; 2004. 24 с. (A guide on the clinical use of procalcitonin (PCT) for diagnostics and monitoring of sepsis. BRAHMS. Moscow: MedikanaFarm; 2004. 24 p. Russian).



# The procalcitonin test as a nearly criterion to diagnose severe forms of intrauterine infections and to monitor antibacterial treatment in early neonatal period

Aksenov A.N. • Bocharova I.I. • Bashakin N.F. • Troitskaya M.V. • Yakubina A.A. • Bukina M.Yu. • Budykina T.S.

**Background:** Research in the field of reliable and available tests to diagnose infectious and inflammatory disorders in newborns in their first two days of life, as well as for determination of indications to antibacterial treatment and its monitoring in the early neonatal period are of utmost importance.

**Aim:** To improve quality of diagnostics of intrauterine infections and to optimize management strategies for newborns with a high risk of infections by means of the procalcitonin test in the early neonatal period.

**Materials and methods:** We assessed 40 normal (on-term) and 10 pre-term newborns born to mothers with infectious and inflammatory urogenital disease. Group 1 (n=21) included patients with intrauterine pneumonia, group 2 (n=6), those with intrauterine infection without a clearly defined primary locus, group 3 (n=13), those with non-infectious disorders and group 4 (n=10) comprised clinically normal (healthy) newborns. All infants underwent standard clinical and laboratory assessments, including an assessment of procalcitonin level by means of a semi-quantitative procalcitonin express-test (BRAHMS) at days 1, 2 and 3 of life.

**Results:** At day 1, during primary assessment of newborns from group 1, procalcitonin values above 2 ng/mL were measured in 67% (10 of 15) cases; at days 2 and 3 also in 67% (4 of 6). Two patients with low procalcitonin values (below 0.5 ng/mL) had a disease of viral etiology (in 1, enteroviral and in 1,

cytomegaloviral). In group 2, procalcitonin values exceeded 2 ng/mL in 3 of 5 newborns. In none of the infants from groups 3 and 4 procalcitonin values exceeded 2 ng/mL during their first 3 days of life. For assessment of efficacy of antibacterial treatment based on procalcitonin levels, all newborns with intrauterine infections were divided into group A (n=11), where an antibacterial regimen was changed, and group B (n=16), with no change in antibacterial treatment. During the treatment, 5 newborns from group A (45.5%) had their procalcitonin levels unchanged, whereas in 6 (54.5%) patients it decreased. In group B, 12 (75%) of newborns had their procalcitonin levels unchanged, in 2 (12.5%) it went down and in 2 (12.5%) of patients it went up.

**Conclusion:** A semi-quantitative procalcitonin express-test is characterized by its high informativity and availability when used in newborns of various gestation ages in the early neonatal period. An increase of procalcitonin level above 2 ng/mL, starting from the first day of life, can be used as an early diagnostic criterion of severe forms of intrauterine infections associated with systemic inflammatory response and symptoms of organ insufficiency. The results of procalcitonin test can be used for monitoring of antibacterial treatment in newborns.

**Key words:** newborn infants, intrauterine infection, procalcitonin test, antibacterial treatment.

**Aksenov Anatoliy Nikolaevich** – PhD, Head of Department of Neonatology<sup>1</sup>

✉ 22a Pokrovka ul., Moscow, 101000, Russian Federation.  
Tel.: +7 (495) 623 28 47.  
E-mail: detskije@ya.ru

**Bocharova Irina Ivanovna** – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Neonatology<sup>1</sup>

**Bashakin Nikolay Filippovich** – PhD, Senior Research Fellow, Department of Neonatology<sup>1</sup>

**Troitskaya Marina Vladimirovna** – PhD, Senior Research Fellow, Department of Neonatology<sup>1</sup>

**Yakubina Anna Aleksandrovna** – Junior Research Fellow, Department of Neonatology<sup>1</sup>

**Bukina Mariya Yur'evna** – Junior Research Fellow, Department of Neonatology<sup>1</sup>

**Budykina Tat'yana Sergeevna** – MD, PhD, Head of Clinical and Diagnostic Laboratory<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Scientific Research Institute for Obstetrics and Gynecology; 22a Pokrovka ul., Moscow, 101000, Russian Federation



# Акушерские и перинатальные исходы у беременных с сахарным диабетом 2-го типа

Гурьева В.М. • Бурумкулова Ф.Ф. • Петрухин В.А. • Морохотова Л.С. • Троицкая М.В.

**Актуальность.** В последние годы наблюдается рост числа беременных с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2 типа). Тем не менее акушеры-гинекологи и эндокринологи недостаточно осведомлены об этой проблеме.

**Цель** – проанализировать особенности течения беременности и ее исходы у женщин с СД 2 типа.

**Материал и методы.** Ретро- и проспективно проанализированы особенности течения беременности и ее исходы у 70 женщин с СД 2 типа, наблюдавшихся в период с 2008 по 2013 г. Всего у 70 женщин родились 72 ребенка (было 2 двойни).

**Результаты.** У 17 (24,3%) пациенток в анамнезе имелись перинатальные потери или инвалидизация детей. У 81,4% было ожирение, 27 (38,6%) пациенток страдали артериальной гипертонией. До наступления беременности у 30 (41,3%) пациенток диабет был компенсирован,

у остальных – суб- или декомпенсирован. 45 (64,3%) пациенток в I триместре получали пероральные сахароснижающие препараты. Многоводие отмечалось в 13 (18,6%) наблюдениях, маловодие – в 4 (5,7%).

Гестоз легкой степени развился у 12, средней – у 10, тяжелой – у 2. Досрочное родоразрешение было проведено у 9 (12,9%) пациенток, из них у 5 в связи с критическим состоянием плода. Роды через естественные родовые пути произошли у 34 (48,6%) женщин. Роды крупным плодом отмечались в 10 (13,9%) случаях. У 34 (47%) новорожденных была диабетическая фетопатия, у 4 (5,5%) – родовая травма. Частота врожденных пороков развития составила 9,7%. У всех пациенток, дети которых имели врожденные пороки развития, беременность наступила на фоне приема сенситайзеров, у 7 из них в этот период СД 2 типа не был компенсирован. Неудовлетворительный перинатальный исход составил 32%.

**Заключение.** У женщин с СД 2 типа отмечается высокая частота неудовлетворительных перинатальных исходов (врожденные пороки развития, инвалидизация детей, длительное реанимационное лечение в неонатальном периоде), а из осложнений беременности – гестоза (особенно у пациенток с исходной артериальной гипертонией). Для улучшения перинатальных и акушерских исходов требуется оптимизация тактики ведения таких пациенток. В этой связи целесообразным представляется создание междисциплинарной команды специалистов, объединяющей акушеров-гинекологов, эндокринологов, терапевтов и неонатологов, на базе перинатальных центров или многопрофильных больниц, имеющих крупные акушерские стационары.

**Ключевые слова:** беременность, сахарный диабет 2-го типа, исход беременности, новорожденный от матери с сахарным диабетом, диабетическая фетопатия, ожирение, артериальная гипертония.

В клинической практике сочетание сахарного диабета 2-го типа (СД 2 типа) и беременности встречается не очень часто, чем объясняется недостаточная осведомленность об этой проблеме акушеров-гинекологов и эндокринологов. Вместе с тем в последние годы отмечается увеличение в популяции количества беременных с СД 2 типа вследствие того, что заболевание стало «моложе», а средний возраст наступления беременности – «старше» [1, 2, 3]. Так, по данным центра «Сахарный диабет и беременность» при ГБУЗ МО МОНИАГ, за период с 1999 по 2013 г. количество беременных с СД 2 типа увеличилось почти в 10 раз.

Женщины с СД 2 типа к моменту наступления беременности, как правило, имеют различную сопутствующую патологию: морбидное ожирение, артериальную гипертонию, метаболические нарушения, микро- и макрососудистые осложнения диабета (диабетическая ретинопатия, диабетическая нефропатия, поражение сосудов сердца, мозга, периферических сосудов нижних конечностей и др.), что оказывает дополнительное негативное влияние на исход беременности [2].

Ожирение само по себе, независимо от беременности, вызывает состояние инсулинорезистентности, которое при наступлении беременности усугубляется из-за влияния плацентарных



гормонов. Наличие избыточной массы тела до беременности выступает фактором риска таких неблагоприятных перинатальных исходов, как самопроизвольные аборт, макросомия плода, экстренное кесарево сечение [4]. Макросомия плода встречается в 10 раз чаще у больных СД 2 типа, чем у женщин с нормальной толерантностью к глюкозе [5].

Во время беременности артериальная гипертензия, особенно при сопутствующем поражении почек, может стать фоном для развития тяжелых форм гестоза [6, 7]. Сосудистые осложнения могут привести к снижению маточного кровотока, задержке внутриутробного роста плода и внутриутробной его гибели [3].

Нередко у пациенток с СД 2 типа беременность диагностируется поздно. Это обусловлено отсутствием планирования, поздним репродуктивным возрастом при наступлении беременности и нарушениями менструального цикла [8]. Не догадываясь о наступлении беременности, пациентки продолжают принимать пероральные сахароснижающие препараты, сенситайзеры, гипотензивные и гиполипидемические препараты, имеющие потенциальный риск тератогенного и фетотоксического действия. Как правило, пациентки с СД 2 типа плохо компенсированы на таблетированной терапии и, соответственно, в ранние сроки беременности практически никогда не достигают целевых уровней гликемии и гликированного гемоглобина [9, 10].

Течение СД 2 типа при беременности характеризуется лабильностью, нестойкостью компенсации [8, 11]. В ходе многих клинических и экспериментальных исследований показано, что в первые недели беременности гипергликемия и связанные с ней метаболические нарушения влияют на развитие таких перинатальных осложнений, как самопроизвольные аборт (35–70%), досрочное родоразрешение (25–60%), диабетическая фетопатия (44–83%) [3], внутриутробная гипоксия (37–76%), неонатальные гипогликемии (29%), респираторный дистресс-синдром. Большинство исследователей признали наличие гипергликемии на ранних сроках гестации основным тератогенным фактором. К наиболее распространенным порокам развития у детей от матерей, страдающих СД 2 типа, относят врожденные пороки сердца [5, 12, 13]. По сравнению со здоровыми женщинами у беременных, больных СД 2 типа, чаще отмечаются гестоз (60–70%), многоводие (70%), фетоплацентарная недостаточность (100%), инфекции мочевыводящих путей; у них также чаще, чем у небеременных больных СД 2 типа, развиваются и прогрессируют сосудистые осложнения диабета [1, 3, 14].

**Гурьева Вера Маратовна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. акушерского физиологического отделения<sup>1</sup>  
 ✉ 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а, Российская Федерация.  
 Тел.: +7 (495) 623 00 97.  
 E-mail: helgin99@gmail.com

**Бурмукулова Фатима Фархадовна** – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. терапевтической группы<sup>1</sup>

**Петрухин Василий Алексеевич** – д-р мед. наук, профессор, руководитель акушерского физиологического отделения<sup>1</sup>

**Морохотова Людмила Семеновна** – аспирант акушерского физиологического отделения<sup>1</sup>

**Троицкая Марина Владимировна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения неонатологии<sup>1</sup>

Следует отметить, что в современной отечественной литературе практически отсутствуют работы, посвященные данной проблеме. В этой связи представляется актуальной разработка оптимальных методов ведения таких пациенток. Цель нашего исследования – проанализировать особенности течения беременности и ее исход у женщин с СД 2 типа.

## Материал и методы

Ретро- и проспективно были проанализированы течение беременности и перинатальные исходы у 70 женщин с СД 2 типа, которые наблюдались и родоразрешались в центре «Сахарный диабет и беременность» при ГБУЗ МО МОНИИАГ в период с 2008 по 2013 г. У 68 женщин была одноплодная беременность, у 2 – многоплодная, спонтанно наступившая (дихориальная диамниотическая двойня).

Всем пациенткам проводилось общеклиническое обследование. Степень компенсации диабета оценивалась по результатам лабораторного исследования уровня гликированного гемоглобина и гликемии, а также по данным дневников самоконтроля. Диагностика фетоплацентарной недостаточности проводилась по данным радиоиммунологического анализа уровня плацентарных и плодовых гормонов в крови беременной, а также по данным ультразвуковой фетометрии. Ультразвуковое исследование плода с доплерометрией кровотока в сосудах фетоплацентарного комплекса проводилось при помощи аппарата Medison V20. Степень тяжести гестоза оценивали по шкале Goecke в модификации Г.М. Савельевой [15]. Для оценки степени ожирения использовали критерии Всемирной организации здравоохранения и предгравидарный индекс массы тела, рассчитанный по формуле Кетле.

Перинатальный исход оценивался по характеру течения раннего неонатального периода (экспертная оценка неонатолога). Удовлетворительный перинатальный исход квалифицировался как родоразрешение в срок, рождение здорового ребенка или ребенка с незначительными отклонениями в течении раннего неонатального периода (не требующими перевода в другие лечебные учреждения), неудовлетворительный – как досрочное родоразрешение, рождение ребенка в тяжелом состоянии, необходимость реанимационного лечения и длительной госпитализации.

Для статистической обработки использованы методы непараметрической статистики, в том числе критерий Вилкоксона – Манна – Уитни.

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»; 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а, Российская Федерация

## Результаты

Большинство беременных с СД 2 типа имели отягощенный акушерский анамнез. У 10 (14,3%) ранее были роды крупными и гигантскими плодами (от 4000 до 5020 г), при этом в 3 (4,3%) случаях имела место родовая травма (дистоция плечиков, перелом плечевой кости в одном случае, перелом ключицы в другом и акушерский плексит в третьем). У 4 (5,7%) беременных в анамнезе были перинатальные потери. Из них у 1 антенатальная гибель произошла в связи с врожденным пороком сердца у плода, у 3 были постнатальные потери: одна – на 2-е сутки жизни в связи с перенесенным гипоксическим поражением центральной нервной системы и нарастанием синдрома дыхательных расстройств, вторая – на 7-е сутки жизни (внутриутробная пневмония), третья – на 6-м месяце жизни в связи с врожденным пороком сердца у плода. У 2 (2,8%) пациенток в анамнезе были преждевременные роды: у одной – самопроизвольные роды в тазовом предлежании в 31–32 недели, у ребенка диагностированы гипоксически-геморрагическое поражение центральной нервной системы, внутрижелудочковое кровоизлияние III степени, реактивный менингит, синдром угнетения, перелом правой ключицы (в настоящее время наблюдается по месту жительства у невролога по поводу гидроцефалии); у другой – досрочное родоразрешение в 30 недель путем операции кесарева сечения по поводу сочетанного гестоза тяжелой степени на фоне артериальной гипертензии, ребенок родился с массой 900 г (в настоящее время является инвалидом детства). У 1 пациентки в анамнезе – прерывание беременности по медицинским показаниям в 14 недель в связи с множественными врожденными пороками развития плода (давность СД 2 типа на момент наступления беременности составляла 2 года, течение заболевания было субкомпенсированное, до 7 недель беременности принимала метформин, после выявления беременности ей была назначена инсулинотерапия, данных об уровне гликемии и гликированного гемоглобина не имеется). Таким образом, у 17 (24,3%) пациенток в анамнезе имелись тяжелые перинатальные осложнения – либо перинатальные потери, либо инвалидизация детей.

Как видно из данных рисунка, большинство пациенток находились в возрасте от 30 до 40 лет. Что касается структуры экстрагенитальных заболеваний (табл. 1), подавляющее большинство (81,4%) страдали ожирением, причем почти треть – морбидным. Более трети пациенток имели артериальную гипертензию, по поводу которой 3 из них до наступления беременности получали ингибиторы

ангиотензинпревращающего фермента, 6 –  $\beta$ -адреноблокаторы, остальные систематической гипотензивной терапии не получали.

До наступления беременности течение СД 2 типа у 30 пациенток было компенсированным, у остальных – суб- или декомпенсированным, о чем свидетельствует уровень гликированного гемоглобина в I триместре (от 7 до 10,8%). Большинство беременностей было незапланированными. Сроки беременности на момент взятия пациенток на учет в центре «Сахарный диабет и беременность» составили от 8 до 34 недель. Наиболее раннее обращение (в сроки 8–12 недель) отмечалось в основном у пациенток с большой длительностью СД 2 типа и отягощенным акушерским анамнезом.

У 54,3% длительность СД 2 типа составляла от 1 года до 5 лет. В 17,2% случаев диагноз СД 2 типа был установлен в ранние сроки беременности. Большинство женщин (64,3%) в ранние сроки беременности (примерно до 10 недель) получали сенситайзеры, ингибитор дипептидилпептидазы-4 и различные производные сульфонилмочевины, у 20 (28,6%) пациенток до наступления беременности диабет был компенсирован диетой. В дальнейшем на инсулинотерапию были переведены все пациентки за исключением 4 (5,7%), которые на протяжении всей беременности были компенсированы на диете и в назначении инсулина не нуждались. Пять (7,1%) пациенток получали инсулинотерапию до беременности. Суммарная суточная доза инсулина была вариабельна и составляла от 10 до 170 ЕД/сут.

В I триместре течение СД 2 типа было компенсированным у 30 (42,85%), субкомпенсированным – у 30 (42,85%), декомпенсированным – у 10 (14,3%) пациенток. Во II триместре компенсация была достигнута у 41 (58,6%) пациентки, субкомпенсация – у 22 (31,4%), декомпенсация – у 7 (10%). В III триместре компенсации СД 2 типа удалось достичь в большинстве наблюдений – у 50 (71,4%), субкомпенсированное течение было у 17 (24,3%), декомпенсированное – у 3 (4,3%) пациенток.

У 48 (68,6%) пациенток течение беременности осложнилось угрозой прерывания, у 23 (32,8%) – угрозой преждевременных родов. Многоводие отмечалось в 13 (18,6%) наблюдениях, маловодие – в 4 (5,7%). Фетоплацентарная недостаточность имела место в 23 (32,8%) случаях, в 11 из них она была компенсированной, в 12 – декомпенсированной, что потребовало проведения соответствующего лечения в акушерском стационаре.

Наиболее частым и типичным осложнением беременности при СД 2 типа стал гестоз – он отмечался у каждой третьей пациентки. Гестоз легкой



степени развился у 12, средней – у 10, тяжелой – у 2. Присоединение гестоза при хронической артериальной гипертензии наблюдалось в 14 (51,8% среди всех пациенток с артериальной гипертензией), в отсутствие артериальной гипертензии – в 13 (30,2%) случаях ( $p=0,01$ ).

Динамика массы тела в течение беременности была различной и зависела от пищевых привычек пациенток и приверженности к выполнению диетических рекомендаций. У 53 (75,8%) беременных зарегистрирована прибавка массы тела (от 1 до 22 кг). Масса тела без изменений оставалась у 5 (7,1%) пациенток, уменьшение массы тела (от 0,5 до 6 кг) отмечено в 12 (17,1%) наблюдениях.

Досрочное родоразрешение имело место у 9 (12,9%) пациенток, у остальных роды были срочными. Во всех случаях досрочного родоразрешения было проведено кесарево сечение. Гестационный срок и показания к родоразрешению представлены в табл. 2, из которой видно, что у 5 из 9 родивших досрочно родоразрешение проведено в интересах плода в связи с высоким риском его антенатальной гибели. Необходимо отметить, что у 3 беременных с критическим состоянием плода был сочетанный гестоз средней степени на фоне артериальной гипертензии.

Роды через естественные родовые пути произошли у 34 (48,6%) женщин. У 5 пациенток попытка самопроизвольных родов закончилась абдоминальным родоразрешением в экстренном порядке. В 1 случае роды пришлось завершить путем операции кесарева сечения в связи с выпадением пельть пуповины, в 1 – по причине преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, в 3 – в связи со слабостью родовой деятельности, не поддающейся медикаментозной коррекции.

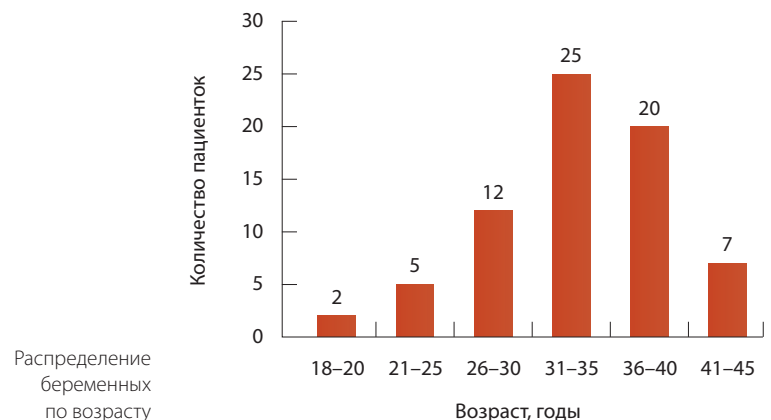
Кесарево сечение при доношенном сроке проведено у 27 (75%) пациенток, из них в плановом порядке – у 18. Показаниями были наличие несостоятельного рубца на матке после кесарева сечения, крупный плод, патология органов зрения, а также отсутствие биологической готовности организма к родам.

Всего родились 72 ребенка. Оценка состояния по шкале Апгар на 1-й минуте жизни составила от 5 до 8 баллов, на 5-й минуте – от 7 до 9. Роды крупным плодом произошли у 10 (13,9%) женщин, масса тела новорожденного составила от 4050 до 4570 г (все женщины страдали ожирением). В 34 (47%) случаях у новорожденных наблюдались признаки диабетической фетопатии: чаще всего внешние (отечный синдром, гиперемия кожных покровов, гипертрихоз, «лунообразное» лицо, относительное укорочение конечностей),

**Таблица 1.** Частота экстрагенитальных заболеваний у беременных с СД 2 типа

Заболевание	Частота, n (%)
Ожирение	57 (81,4)
I степени	12 (21,1)
II степени	29 (50,8)
III степени	16 (28,1)
Артериальная гипертензия	27 (38,6)
Метаболический синдром	11 (15,7)
Заболевания почек	5 (7,1)
Гипотиреоз	3 (4,3)
Диабетическая полинейропатия	7 (10)
Непролиферативная ретинопатия	1 (1,4)
Нефропатия в стадии микроальбуминурии	1 (1,4)

а в 2 случаях диагностированы диабетическая кардиопатия и гепатоспленомегалия. Было зарегистрировано 12 (16,7%) случаев рождения детей с задержкой внутриутробного роста и гипотрофией, в основном от матерей, страдающих гестозом и имеющих тромбофилию. Детей, родившихся в асфиксии, было 5,5%, с синдромом дыхательных расстройств – 11%, с признаками внутриутробной инфекции – 11%, конъюгационной желтухи – 9,7%, морфофункциональной незрелости – 7%, с геморрагическим синдромом (крововизлияния в кожу) – 11%. Самой частой патологией стало перинатальное поражение центральной нервной системы гипоксически-ишемического генеза – 23,6%. Родовая травма имела место в 5,5% случаев: в половине из них это был перелом ключицы у детей с признаками диабетической фетопатии при самопроизвольных родах (масса при рождении – 3380 г), в половине – кефалогематома.



**Таблица 2.** Показания к досрочному родоразрешению у пациенток с СД 2 типа

Срок гестации, недели	Показания к родоразрешению
31	Нарастание тяжести гестоза
33	Развитие родовой деятельности, тазовое предлежание плода
33–34	Критическое состояние плода (отрицательный диастолический кровоток)
34	Дородовое излитие вод, дихориальная диамниотическая двойня
34–35	Выраженные признаки страдания плода (отрицательный диастолический кровоток) Несостоятельный рубец на матке после кесарева сечения, дихориальная диамниотическая двойня
35	Критическое состояние плода (отрицательный диастолический кровоток, ареактивная кривая при кардиотокографии)
35–36	Критическое состояние плода (отрицательный диастолический кровоток)
36	Прогрессирующая гипоксия плода (нулевой диастолический кровоток)

Отмечалась высокая частота врожденных пороков развития – 9,7%. В 1 случае диагностирован дефект межжелудочковой перегородки, в 3 – его сочетание с тазовой дистопией почки, мультикистозом почки и синдромом Дауна, еще в 3 – атрезия ануса, пиелозктазия и гемангиома поясничной области. У всех женщин, дети которых имели врожденные пороки развития, беременность наступила на фоне приема сенситайзеров, у 7 из них течение диабета на момент наступления беременности было суб- или декомпенсированным, уровень гликированного гемоглобина составил от 6,8 до 10,8%.

Оценка перинатального исхода проводилась на основании экспертного заключения неонатолога. Неудовлетворительный перинатальный исход беременности для плода (тяжелое состояние при рождении, необходимость длительного реанимационного лечения) составил 32%. Из 23 пациенток с неудовлетворительным перинатальным исходом 5 (21,7%) были с хронической артериальной

гипертонией, 8 (34,8%) – с сочетанным гестозом на фоне хронической артериальной гипертонии, 4 (17,4%) – с гестозом и только 6 (26,1%) не имели гипертензивных осложнений ( $p=0,1$ ).

## Заключение

У пациенток с СД 2 типа отмечается высокий процент неудовлетворительных перинатальных исходов (врожденные пороки развития, инвалидизация детей, длительное реанимационное лечение в неонатальном периоде) и высокая частота такого осложнения беременности, как гестоз (особенно у пациенток с исходной артериальной гипертонией).

Для снижения количества акушерских и перинатальных осложнений у пациенток с СД 2 типа необходимо проведение предгравидарной подготовки, включающей «идеальную» компенсацию диабета за 3–4 месяца до зачатия, плановый перевод пациенток на инсулинотерапию, выявление и лечение сосудистых диабетических осложнений, подбор гипотензивной терапии (с учетом планируемой беременности), выявление и стабилизацию поздних диабетических осложнений.

Для оптимизации тактики ведения таких беременных необходимо создание эффективной междисциплинарной команды специалистов, объединяющей акушеров-гинекологов, эндокринологов, терапевтов и неонатологов, на базе перинатальных центров или многопрофильных больниц, имеющих крупные акушерские стационары.

Высокая частота осложнений беременности и неудовлетворительного перинатального исхода при СД 2 типа обуславливает необходимость оптимизации ведения этой категории беременных. Представляется целесообразным поиск факторов, позволяющих своевременно прогнозировать неудовлетворительный перинатальный исход, формировать группу высокого перинатального риска и своевременно осуществлять проведение лечебно-профилактических мероприятий. ©

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Литература (References)

1. Логутова ЛС, ред. Экстрагенитальная патология и беременность. М.: Литтерра; 2012. 532 с.  
(Logutova LS, editor. Extragenital pathology and pregnancy. Moscow: Litterra; 2012. 532 p. Russian).
2. Федорова МВ, Краснополянский ВИ, Петрухин ВА. Сахарный диабет, беременность и диабетическая фетопатия. М.: Медицина; 2001. 292 с.  
(Fedorova MV, Krasnopol'skiy VI, Petrukhin VA. Diabetes mellitus, pregnancy and diabetic fetopathy. Moscow: Meditsina; 2001. 292 p. Russian).
3. Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, Landon MB, Galan HL, Jauniaux ERM, Driscoll DA. Obstetrics: normal and problem pregnancies. 6<sup>th</sup> edition. Philadelphia, PA: Saunders-Elsevier; 2012. Chapter 39. p. 887–921.
4. Kuc S, Wortelboer EJ, Koster MP, de Valk HW, Schielen PC, Visser GH. Prediction of macrosomia at birth in type-1 and 2 diabetic pregnancies with biomarkers of early placentation. BJOG. 2011;118(6):748–54.
5. Yee LM, Cheng YW, Inturrisi M, Caughey AB. Effect of gestational weight gain on perinatal outcomes in women with type 2 diabetes mellitus using the 2009 Institute of Medicine guidelines. Am J Obstet Gynecol. 2011;205(3):257.e1–6.
6. Hoirsch-Clapauch S, Benchimol-Barbosa PR. Markers of insulin resistance and





- sedentary lifestyle are predictors of pre-eclampsia in women with adverse obstetric results. *Braz J Med Biol Res.* 2011;44(12): 1285–90.
7. Mangos GJ, Spaan JJ, Pirabhahar S, Brown MA. Markers of cardiovascular disease risk after hypertension in pregnancy. *J Hypertens.* 2012;30(2):351–8.
  8. Dunne FP, Avalos G, Durkan M, Mitchell Y, Gallacher T, Keenan M, Hogan M, Carmody LA, Gaffney G; ATLANTIC DIP collaborators. ATLANTIC DIP: pregnancy outcomes for women with type 1 and type 2 diabetes. *Ir Med J.* 2012;105(5 Suppl):6–9.
  9. Zisser HC, Biersmith MA, Jovanović LB, Yorgev Y, Hod M, Kovatchev BP. Fetal risk assessment in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol.* 2010;4(6): 1368–73.
  10. Hughes RC, Rowan JA. Pregnancy in women with Type 2 diabetes: who takes metformin and what is the outcome? *Diabet Med.* 2006;23(3):318–22.
  11. Feig DS, Briggs GG, Koren G. Oral antidiabetic agents in pregnancy and lactation: a paradigm shift? *Ann Pharmacother.* 2007;41(7):1174–80.
  12. Троицкая МВ, Аксенов АН, Башакин НФ. Особенности ранней постнатальной адаптации новорожденных, родившихся у матерей с сахарным диабетом. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2003;(3):44–9. (Troitskaya MV, Aksenov AN, Bashakin NF. [Early postnatal adaptation in neonates born by mothers with diabetes mellitus]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa.* 2003;(3):44–9. Russian).
  13. Clausen TD, Mathiesen E, Ekblom P, Hellmuth E, Mandrup-Poulsen T, Damm P. Poor pregnancy outcome in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28(2):323–8.
  14. Glinianaia SV, Tennant PW, Bilous RW, Rankin J, Bell R. HbA(1c) and birthweight in women with pre-conception type 1 and type 2 diabetes: a population-based cohort study. *Diabetologia.* 2012;55(12):3193–203.
  15. Савельева ГМ, Кулаков ВИ, Серов ВН, Стрижаков АН, Шалина РИ, Мурашко ЛЕ, Дюгеев АН, Сокур ТН, Ходова СИ, Фомин МД, Заварзина ОО. Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению гестоза. Методические указания № 99/80. М.; 1999. 28 с. (Savel'eva GM, Kulakov VI, Serov VN, Strizhakov AN, Shalina RI, Murashko LE, Dyugeev AN, Sokur TN, Khodova SI, Fomin MD, Zavarzina OO. Current approaches to diagnostics, prevention and treatment of gestosis. *Methodological guidelines No. 99/80.* Moscow; 1999. 28 p. Russian).

## Obstetric and perinatal outcomes in pregnant type 2 diabetic patients

Gur'eva V.M. • Burumkulova F.F. • Petrukhin V.A. • Morokhotova L.S. • Troitskaya M.V.

**Background:** In the last years, an increase in numbers of pregnant patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) has been observed. Nevertheless, obstetricians/gynecologists and endocrinologists are not sufficiently aware of this problem.

**Aim:** To analyze specific features of pregnancy course and outcomes in female patients with T2DM.

**Materials and methods:** We performed a retrospective and prospective analysis of specific characteristics of pregnancy course and outcomes in 70 females with T2DM who were seen from 2008 to 2013. These 70 patients delivered 72 babies (including two twins).

**Results:** Seventeen (24.3%) patients in their past history had perinatal losses or disability of babies. 81.4% of patients were obese. Twenty seven (38.6%) patients had arterial hypertension. Thirty (41.3%) patients had good diabetes control pre-pregnancy, whereas others were sub-optimally or poorly controlled. At trimester I, 45 (64.3%) of patients were treated with oral hypoglycemic agents. Thirteen (18.6%) of patients were hydramniotic and 4 (5.7%) were oligoamniotic.

Mild gestosis was observed in 12, moderate, in 10 and severe, in 2 patients. Preterm delivery was performed in 9 (12.9%) of patients, among them in 5

cases due to a critical state of the fetus. Natural deliveries occurred in 34 (48.6%) of females. Deliveries of big fetuses were observed in 10 (13.9%) of cases. Thirty four (47%) of newborns had diabetic fetopathy, 4 (5.5%) had birth trauma. The rate of congenital abnormalities was 9.7%. All patients whose babies had congenital abnormalities, had conceived while taking sensitizers, and 7 of them were poorly controlled by that time. Any unfavorable perinatal outcome was registered in 32%.

**Conclusion:** Female patients with T2DM have a high frequency of unfavorable perinatal outcomes (birth defects, disability in babies, prolonged intensive care in the neonatal period), and among complications of pregnancy, a high rate of gestosis (in particular in patients with baseline arterial hypertension). Improvement of perinatal and obstetric outcomes would require an optimization of management of such patients. Thus, it is reasonable to establish a multi-disciplinary team of specialists, including obstetrician/gynecologists, endocrinologists, internists and neonatologists, on the bases of centers for perinatal care or multifield hospitals with big in-patient department of obstetrics.

**Key words:** pregnancy, type 2 diabetes mellitus, pregnancy outcome, newborn from a diabetic mother, diabetic fetopathy, arterial hypertension.

**Gur'eva Vera Maratovna** – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Physiological Obstetrics<sup>1</sup>

✉ 22a Pokrovka ul., Moscow, 101000, Russian Federation.

Tel.: +7 (495) 623 00 97.

E-mail: helgin99@gmail.com

**Burumkulova Fatima Farkhadovna** – MD, PhD, Senior Research Fellow, Therapeutic Group<sup>1</sup>

**Petrukhin Vasily Alekseevich** – MD, PhD, Head of Department of Physiological Obstetrics<sup>1</sup>

**Morokhotova Lyudmila Semenovna** – Postgraduate Student, Department of Physiological Obstetrics<sup>1</sup>

**Troitskaya Marina Vladimirovna** – PhD, Senior Research Fellow, Department of Neonatology<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Scientific Research Institute for Obstetrics and Gynecology; 22a Pokrovka ul., Moscow, 101000, Russian Federation



# Осложнения беременности у женщин с сахарным диабетом и возможности их коррекции

Гурьева В.М. • Бурумкулова Ф.Ф. • Будыкина Т.С. • Морохотова Л.С. • Буйвало Т.А.

**Гурьева Вера Маратовна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. акушерского физиологического отделения<sup>1</sup>

✉ 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (495) 623 00 97.  
E-mail: helgin99@gmail.com

**Бурумкулова Фатима Фархадовна** – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. терапевтической группы<sup>1</sup>

**Будыкина Татьяна Сергеевна** – д-р мед. наук, руководитель клинико-диагностической лаборатории<sup>1</sup>

**Морохотова Людмила Семеновна** – аспирант акушерского физиологического отделения<sup>1</sup>

**Буйвало Татьяна Анатольевна** – врач<sup>2</sup>

Нарушения репродуктивной функции у женщин с прегестационным сахарным диабетом ведут не только к снижению фертильности, но и к осложненному течению беременности и ее плохим исходам для матери и плода. У пациенток с прегестационным сахарным диабетом чаще, чем в популяции, отмечаются задержка овуляции, дисфункция яичников и бесплодие, а при развитии диабета до пубертата – позднее менархе и ранняя менопауза. Причиной выступают нарушения функций гипоталамо-гипофизарной системы и недостаточность яичников, проявляющаяся значительным снижением уровня прогестерона. При сахарном диабете в прекоцепционный период велика вероятность нарушений менструального цикла, бесплодия, при наступлении беременности – ее осложненного течения (пороки развития, невынашивание, фетоплацентарная недостаточность, преэклампсия). Риск развития этих патологических состояний увеличивается при наличии поздних осложнений и декомпенсации сахарного диабета. Дети от матерей с сахарным диабетом, помимо фетопатии и фетоплацентарной недостаточности, длительно страдают от патологий

центральной нервной системы, которые могут привести к нарушениям социальной адаптации.

При развернутой клинической картине преэклампсии и декомпенсированной фетоплацентарной недостаточности эффективные методы лечения отсутствуют, что вынуждает проводить прерывание беременности в интересах матери или плода. В этой связи у женщин с прегестационным диабетом представляется целесообразным проведение профилактических мероприятий, в том числе направленных на основные звенья патогенеза ряда акушерских осложнений. В частности, женщинам с сахарным диабетом для коррекции осложнений беременности на этапе ее планирования и в период гестации показано назначение активных форм фолиевой кислоты и нормализация баланса эйкозаноидов в виде перорального приема полиненасыщенных жирных кислот семейства  $\omega$ -3.

**Ключевые слова:** фертильность, прегестационный сахарный диабет, беременность, исход беременности, новорожденный от матери с сахарным диабетом.

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»; 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а, Российская Федерация

<sup>2</sup> МБУЗ «Наро-Фоминская районная больница № 1»; 143300, Московская область, Наро-Фоминский район, г. Наро-Фоминск, ул. Новикова, 34, Российская Федерация



**В**опросы фертильного здоровья при хронических заболеваниях весьма актуальны для современной медицины, поскольку нарушения репродуктивной функции ведут к снижению фертильности, осложненному течению беременности и плохим ее исходам как для матери, так и для плода.

Сахарный диабет, одно из самых распространенных и опасных хронических заболеваний, сопровождается значительными нарушениями метаболизма и развитием системных сосудистых осложнений. У пациенток с сахарным диабетом отмечается задержка овуляции и большая частота нарушений менструального цикла, а при развитии заболевания до пубертата – позднее менархе и ранняя менопауза. В ретроспективных исследованиях установлено, что около 20% женщин репродуктивного возраста, больных сахарным диабетом, не способны к самостоятельному зачатию. Бесплодие ассоциируется с более ранним началом сахарного диабета и высокой суточной дозой инсулина [1, 2, 3].

Среди причин снижения фертильности у женщин с сахарным диабетом можно назвать нарушения функций гипоталамо-гипофизарной системы: снижение выброса лютеинизирующего гормона в ответ на гонадотропин-рилизинг-гормон, снижение базальных концентраций лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, снижение концентрации тиреотропного гормона, что приводит к уменьшению выработки тироксина и нарушению синтеза или выброса пролактина, и др. Кроме того, при сахарном диабете нарушаются инсулинзависимые процессы в клетках яичников вследствие снижения влияния гонадотропинов на яичники. Установлено, что в зернистых клетках, взятых у женщин с сахарным диабетом, значительно снижен уровень синтеза прогестерона при стимуляции инсулином даже при условии хорошей компенсации заболевания [3].

Женщины с сахарным диабетом, существовавшим до беременности, имеют повышенный риск возникновения у плода врожденных пороков развития (ВПР), который составляет 4,2–9,4%, что в несколько раз выше, чем в основной популяции [1, 4]. При сахарном диабете 2-го типа (СД 2 типа) риск развития ВПР выше, чем при сахарном диабете 1-го типа (СД 1 типа) [5]. По данным ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» (ГБУЗ МО МОНИИАГ), частота ВПР при СД 2 типа составляет 9,7% (дефект межжелудочковой перегородки, сочетание этого

порока с тазовой дистопией почки, мультикистозом почки и синдромом Дауна, а также атрезия ануса, пиелэктазия и гемангиома поясничной области). Одной из причин высокого риска ВПР служит гипергликемия до зачатия и в ранние сроки беременности. В нескольких исследованиях была показана связь между ВПР и плохим контролем гликемии у женщин с сахарным диабетом: более высокая концентрация гликированного гемоглобина в течение I триместра беременности определяла повышенный риск развития ВПР [6, 7, 8]. Риск развития ВПР увеличивается при наличии у матери диабетической ретинопатии или нефропатии [3]. Повышенный риск ВПР при СД 2 типа можно объяснить применением в I триместре потенциально тератогенных и фетотоксических препаратов, что часто имеет место у этих женщин.

У больных сахарным диабетом отмечается повышенная частота спонтанного аборта в I триместре и неразвивающейся беременности [2, 3, 8] вследствие как более высокой частоты хромосомных аномалий и пороков развития, несовместимых с жизнью, так и аномальной плацентации и васкуляризации плодного яйца [2, 3]. Одной из основных причин этого является гипергликемия, в том числе и в преконцепционный период, микроциркуляторные нарушения при наличии поздних диабетических осложнений [9], а также снижение выработки эндогенного прогестерона. В ряде исследований показано, что улучшение контроля гликемии до зачатия снижает риск потерь беременности в ранние сроки [8, 10, 11].

Частота возникновения гипертензивных осложнений беременности при сахарном диабете выше в 2–4 раза, чем в популяции, и составляет, по данным разных авторов, от 12,8 до 20% [12, 13, 14, 15, 16, 17]. В отечественной литературе отмечена более высокая частота гестоза при сахарном диабете – 62–70% [18]. Такое различие в частоте этого осложнения беременности можно объяснить применением различных классификаций гипертензивных состояний при беременности. По данным ГБУЗ МО МОНИИАГ, частота гестоза и преэклампсии при СД 1 типа составляет от 18 до 24%, при СД 2 типа – от 16,9 до 34% в зависимости от используемой классификации [19]. Частота преэклампсии достоверно повышается при наличии поздних диабетических осложнений – микроангиопатий [12, 20, 21].

В ряде работ показано, что вероятность возникновения преэклампсии снижается при улучшении гликемического контроля перед зачатием и в ранние сроки беременности [15, 22]. Вместе

с тем некоторыми авторами не установлено взаимосвязи между компенсацией сахарного диабета в периконцепционный период и в I триместре с развитием гипертензивных осложнений во время беременности [13, 23]. V. Hiilesmaa и соавт. указывают на то, что плохой гликемический контроль в ранние сроки беременности при СД 1 типа повышает риск развития преэклампсии, но не гестационной артериальной гипертензии [15].

В последние годы в качестве одного из этиологических факторов развития ряда заболеваний и акушерских осложнений рассматривают гипергомоцистеинемию, так как она играет важную роль в патогенезе микроциркуляторных и тромботических осложнений.

Гомоцистеин – серосодержащая аминокислота, которая синтезируется в организме из метионина. Гомоцистеин способен превращаться обратно в метионин по пути реметилирования либо транссульфурирования в цистеин. Гомоцистеин не поступает в организм с пищей, лишь синтезируется в организме. Для метаболизма этой аминокислоты необходимо участие ряда витаминов (фолатов, витаминов B<sub>6</sub> и B<sub>12</sub>, флавинадениндинуклеотидов) в качестве кофакторов или субстратов ферментов, причем фолаты должны иметь высокую концентрацию и активную форму в виде 5-метилтетрагидрофолата. Основным ферментом, обеспечивающим превращение фолиевой кислоты в ее активную форму, является 5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR). Метаболизм фолатов регулируется несколькими генами, основными из которых признаны MTHFR 677 C>T, MTR 1298 A>G, MTRR 66 A>G. Мутации в этих генах приводят к снижению каталитической активности и оказывают существенное влияние на интенсивность фолатного метаболизма, вызывая накопление гомоцистеина. Исследование частоты мутации гена MTHFR 677 C>T, проведенное в ГБУЗ МО МОНИИАГ, показало, что у беременных с прегестационным сахарным диабетом частота гомозиготной мутации составляет 4,1%, а гетерозиготной – 20,8%, что существенно выше, чем в популяции [24].

Повышенный уровень гомоцистеина приводит к повреждению сосудистых структур организма за счет целого ряда патологических механизмов. Гомоцистеин оказывает непосредственное цитотоксическое влияние на эндотелий, вызывая повреждение сосудистой стенки, усиливает потребление оксида азота, который характеризуется вазодилатирующим действием, вызывает гиперагрегацию тромбоцитов и действует как

прокоагулянтный агент, активируя XII фактор, V фактор и тканевую фактор. Кроме того, как возможные механизмы рассматриваются снижение активности антитромбина III и эндогенного гепарина и в сосудистом русле, и на поверхности эндотелия, а также уменьшение содержания тромбомодулина на внутренней поверхности сосуда.

Причины повышения уровня гомоцистеина в крови различны. Самыми частыми из них считаются витаминдефицитные состояния. Наиболее чувствителен организм к недостатку фолиевой кислоты и витаминов B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> и B<sub>1</sub>. Еще одним важным фактором, способствующим повышению уровня гомоцистеина, выступают некоторые заболевания, в частности, сахарный диабет, особенно при наличии его поздних осложнений [25]. Среди причин гипергомоцистеинемии следует отметить и мутации генов фолатного цикла, приводящие к снижению метаболизма фолиевой кислоты и накоплению гомоцистеина. Одним из основных путей коррекции гипергомоцистеинемии является назначение препаратов фолиевой кислоты. Важно учитывать, что при наличии мутаций генов фолатного обмена необходимо назначение биологически активной формы фолиевой кислоты – метафолина, поскольку фолиевая кислота и другие фолаты у таких людей почти не усваиваются.

Имплантиция, инвазия трофобласта и формирование плаценты представляют собой сложный процесс, в котором эндотелиально-гемостазиологические взаимодействия играют ведущую роль. Гипергомоцистеинемия вызывает микротромбозы в межворсинчатом пространстве и сосудах плаценты, вследствие этого возникает дисбаланс между тромбоксаном A<sub>2</sub> и простагклином, что приводит к спазму спиральных артерий и резкому повышению резистентности сосудистого русла матки. Такие изменения спиральных артерий и нарушение процесса их инвазии в трофобласт могут быть причиной потери беременности на ранних сроках в виде самопроизвольных выкидышей и неразвивающейся беременности.

На более поздних сроках беременности гипергомоцистеинемия становится причиной развития хронической фетоплацентарной недостаточности и хронической гипоксии плода, а также генерализованной микроангиопатии, клинически проявляющейся в виде гестоза (преэклампсии). В этой связи подчеркнем: эти состояния часто принимают характер тяжелых и неуправляемых, требующих досрочного прерывания беременности по жизненным показаниям со стороны матери или плода, в том числе и на сроках,



когда плод глубоко недоношен и прогноз для его жизни и здоровья сомнителен.

Увеличение отношения тромбоксана  $A_2$  к простаглицлину  $I_2$ , которое вызывает повышенную способность тромбоцитов к агрегации и вазоконстрикцию, также может быть связано с нарушенным соотношением в организме полиненасыщенных жирных кислот. Установлено, что диета, богатая полиненасыщенными жирными кислотами семейства  $\omega$ -3, обладает антигемостатическим, антитромботическим и противовоспалительным свойствами вследствие изменения баланса между эйкозаноидами. Другие физиологические эффекты – гипохолестеринемический, гипотриглицеридемический, антиатерогенный, гипотензивный и тромболитический – являются основой для применения полиненасыщенных жирных кислот семейства  $\omega$ -3 в профилактике и комплексной терапии многих заболеваний [26].

Докозагексаеновая кислота – длинноцепочечная полиненасыщенная жирная кислота, принадлежащая к семейству  $\omega$ -3 жирных кислот. Наряду с арахидоновой кислотой она представляет собой основной строительный материал клеточных мембран головного мозга и зрительного анализатора плода и новорожденного, обеспечивая его адекватное когнитивное развитие и развитие моторики и зрения. Во второй половине беременности и в первые месяцы после рождения в период быстрого развития головного мозга растущие ткани ребенка нуждаются в довольно большом количестве докозагексаеновой кислоты, поступление которой происходит от матери. Именно поэтому беременным рекомендуется регулярно принимать докозагексаеновую кислоту начиная со II триместра гестации, а после родоразрешения – до окончания периода кормления.

Метаболические и микроциркуляторные изменения, обусловленные сахарным диабетом матери, а также патологическое течение беременности значительно увеличивают вероятность осложнений у новорожденных, частота которых достигает 60–80% [18, 19, 27].

Вместе с таким специфическим для новорожденных от матерей с сахарным диабетом заболеванием, как диабетическая фетопатия, следует отметить и поражение центральной нервной системы (ЦНС), которое обнаруживается у 50–80% таких детей. По данным ГБУЗ МО МОНИИАГ, при проведении нейросонографии и ультразвуковой доплерометрии признаки отека головного мозга или церебральной ишемии были выявлены более чем у половины (54,5%),

а пери- и интравентрикулярные кровоизлияния I–II степени почти у  $\frac{1}{4}$  (31,8%) детей с перинатальным поражением ЦНС, родившихся от матерей с сахарным диабетом [28, 29, 30].

Катамнестическое наблюдение за развитием детей от матерей с прегестационным сахарным диабетом до достижения ими школьного возраста (186 детей), проведенное в ГБУЗ МО МОНИИАГ, показало, что у подавляющего большинства таких детей в течение длительного времени имеют место симптомы поражения ЦНС. Так, на 1-м году жизни все обследованные дети наблюдались у невропатолога по поводу перинатального поражения ЦНС гипоксического или гипоксически-травматического генеза. Наиболее часто диагностировали синдром двигательных расстройств (70,2%) и задержку моторного развития (41,1%). В дошкольном возрасте патология нервной системы наблюдалась у 78,4% детей, при этом ведущим синдромом было отставание в нервно-психическом развитии (16,4%). В дошкольном возрасте отмечается некоторая тенденция к снижению числа детей с неврологическими нарушениями (до 75%) по сравнению с предыдущими периодами детства. В структуре этих нарушений у четверти пациентов отмечаются невротические реакции в виде тиков и гиперкинезов, у 16,6% – синдром гиперактивности, у 12,5% сохранялось отставание психомоторного развития и отмечалась задержка речевого развития. В школьном возрасте вновь проявилась тенденция к росту патологии со стороны ЦНС (до 83,3%). У 50% детей имелся синдром гиперактивности с дефицитом внимания, который, по данным литературы, может служить благоприятной почвой для возникновения ряда психических заболеваний (неврозов, психопатий), школьной и социальной дезадаптации; у 66,6% – невротические реакции и поведенческие нарушения. Каждый четвертый ребенок находился под наблюдением у невропатолога по поводу эпилепсии [31, 32].

Таким образом, при сахарном диабете велика вероятность репродуктивных нарушений, причем не только в прекоцепционный период (в виде нарушений менструального цикла, бесплодия), но и в период беременности (в виде таких осложнений, как пороки развития, невынашивание, фетоплацентарная недостаточность, преэклампсия). Риск развития этих патологических состояний увеличивается при наличии поздних осложнений и декомпенсации сахарного диабета. Дети от матерей с сахарным диабетом помимо фетопатии и фетоплацентарной недостаточности длительно страдают от патологий ЦНС,

которые могут стать причиной нарушений социальной адаптации.

В случае развернутой клинической картины преэклампсии и декомпенсированной фетоплацентарной недостаточности эффективные методы лечения отсутствуют, что вынуждает проводить прерывание беременности в интересах матери или плода. Именно поэтому у женщин с прегестационным сахарным диабетом представляется целесообразным проведение профилактических мероприятий, в том числе направленных на основные звенья патогенеза ряда акушерских осложнений.

У женщин с сахарным диабетом необходимо предусмотреть проведение следующих основных мероприятий.

1. При планировании беременности:

- компенсация сахарного диабета;
- выявление и лечение поздних диабетических осложнений;
- диагностика и коррекция гипертензивных осложнений;
- снижение массы тела при СД 2 типа;
- выявление и санация возможных очагов инфекции;
- диагностика и лечение урогенитальных инфекций;
- исключение врожденных тромбофилий, коррекция гипергомоцистеинемии;
- регуляция менструального цикла, гормональная поддержка 2-й фазы менструального цикла;
- исключение возможных тератогенных факторов, в том числе отмена потенциально тератогенных препаратов (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, пероральных сахароснижающих препаратов и т.д.);
- прекращение курения.

2. В I триместре:

- компенсация сахарного диабета;
- диагностика поздних диабетических осложнений;
- выявление и коррекция гипертензивных осложнений;
- выявление и санация возможных очагов инфекции;
- диагностика урогенитальных инфекций;
- исключение врожденных тромбофилий, коррекция гипергомоцистеинемии;
- назначение гестагенов для обеспечения полноценной инвазии трофобласта;
- исключение возможных тератогенных факторов;
- тщательное проведение скрининга в период 10–14 недель гестации;

- профилактика фетоплацентарной недостаточности (курсовое назначение антиагрегантов, антикоагулянтов);
- еженедельный контроль массы тела, при необходимости – коррекция суточного калоража.

Учитывая, что у женщин с сахарным диабетом риск нарушений метаболизма фолатов и гипергомоцистеинемии особенно велик, на этапе планирования и во время беременности показано назначение активных форм фолиевой кислоты в виде метилентетрагидрофолата (метафолина). Патогенетически обоснованным также является нормализация баланса эйкозаноидов путем перорального приема полиненасыщенных жирных кислот семейства  $\omega$ -3. Это позволяет повысить отношение тромбосана  $A_2$  к простаглицлину  $I_2$  и улучшить микроциркуляцию за счет снижения агрегации тромбоцитов и вазоконстрикции.

Сегодня в практике врача имеется комбинированный витаминный комплекс Femibion Natalcare I и Femibion Natalcare II (свидетельство о государственной регистрации 77.99.23.3.Y.994.2.09 от 06.02.2009; изготовитель – компания Merk Selbstmedikation GmbH, Германия), который наряду с комплексом витаминов групп B, C, E, PP и йодом содержит достаточное количество фолатов, в том числе в биологически активной форме (L-метилфолат), и 200 мг докозагексаеновой кислоты, защищенной от окисления дополнительным количеством витамина E. Разработаны две формы Femibion: 1) Femibion Natalcare I, содержащая 400 мкг фолиевой кислоты и 416 мкг L-метилфолата, предназначена для приема на этапе планирования беременности и в I триместре (1 таблетка в день), 2) Femibion Natalcare II, содержащая помимо фолатов, йода и витаминов B, C, E, PP 200 мг докозагексаеновой кислоты, – для приема начиная с 13-й недели гестации и до окончания лактации (по 1 таблетке и 1 капсуле препарата в день).

Назначение витаминных комплексов Femibion Natalcare I и Femibion Natalcare II у женщин с прегестационным сахарным диабетом на этапе планирования беременности и до окончания периода лактации позволяет улучшить нутриентный баланс и способствует нормальному течению беременности, рождению здорового ребенка и его полноценному развитию. ☺

**Конфликт интересов**

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов и финансовой заинтересованности в ходе написания данной статьи и не несут ответственности за наличие и содержание рекламных материалов, размещенных на страницах журнала.



# femibion®

Забота о женском здоровье

DR. REDDY'S

**NATLACARE**



**Фемибион® -  
уникальный  
Метафолин®-  
содержащий  
комплекс!**



СГР № RU.77.99.11.003.E.043697.10.11 от 14.10.2011 г.  
СГР № RU.77.99.11.003.E.043696.10.11 от 14.10.2011 г.

Реклама

*С 13-ой недели до конца  
периода лактации*

*С момента планирования беременности и до 12-ой недели*

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

**БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ**



## Литература (References)

1. Pregnancy outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174(4):1343–53.
2. Evers IM, Bos AM, Aalders AL, van Ballegooie E, de Valk HW, van Doormaal JJ, ter Brugge HG, Visser GH. Pregnancy in women with diabetes mellitus type I: maternal and perinatal complications, in spite of good blood glucose control. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2000;144(17):804–9.
3. Gabbe SG, Holing E, Temple P, Brown ZA. Benefits, risks, costs, and patient satisfaction associated with insulin pump therapy for the pregnancy complicated by type 1 diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(6):1283–91.
4. Григорян ОР, Шереметьева ЕВ, Андреева ЕН. Сахарный диабет и беременность. М.: Видар; 2011. 145 с. (Grigoryan OR, Sheremet'eva EV, Andreeva EN. Diabetes mellitus and pregnancy. Moscow: Vidar; 2011. 145 p. Russian).
5. Vinceti M, Malagoli C, Rothman KJ, Rodolfi R, Astolfi G, Calzolari E, Puccini A, Bertolotti M, Lunt M, Paterlini L, Martini M, Nicolini F. Risk of birth defects associated with maternal pregestational diabetes. *Eur J Epidemiol.* 2014;29(6):411–8.
6. Дедов ИИ, Фадеев ВВ. Введение в диabetологию. Руководство для врачей. М.: Берг; 1998. 199 с. (Dedov II, Fadeev VV. Introduction in diabetology: guidance for physicians. Moscow: Berg; 1998. 199 p. Russian).
7. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Максимова МА. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет». Методические рекомендации. М.; 2007. 134 с. (Dedov II, Shestakova MV, Maksimova MA. Federal targeted programme "Diabetes mellitus". Guidance for physicians. Moscow; 2007. 134 p. Russian).
8. Wahabi HA, Alzeidan RA, Esmaeil SA. Pre-pregnancy care for women with pregestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2012;12:792.
9. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Diabetes Care.* 2000;23(8):1084–91.
10. Simpson SH, Corabian P, Jacobs P, Johnson JA. The cost of major comorbidity in people with diabetes mellitus. *CMAJ.* 2003;168(13):1661–7.
11. Hellmuth E, Damm P, Mølsted-Pedersen L, Bendtsen I. Prevalence of nocturnal hypoglycemia in first trimester of pregnancy in patients with insulin treated diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000;79(11):958–62.
12. Sibai BM, Caritis S, Hauth J, Lindheimer M, VanDorsten JP, MacPherson C, Klebanoff M, Landon M, Miodovnik M, Paul R, Meis P, Dombrowski M, Thurnau G, Roberts J, McNellis D. Risks of preeclampsia and adverse neonatal outcomes among women with pregestational diabetes mellitus. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(2):364–9.
13. Temple RC, Aldridge V, Stanley K, Murphy HR. Glycaemic control throughout pregnancy and risk of pre-eclampsia in women with type 1 diabetes. *BJOG.* 2006;113(11):1329–32.
14. Sullivan SD, Umans JG, Ratner R. Hypertension complicating diabetic pregnancies: pathophysiology, management, and controversies. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2011;13(4):275–84.
15. Hiilesmaa V, Suhonen L, Teramo K. Glycaemic control is associated with pre-eclampsia but not with pregnancy-induced hypertension in women with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2000;43(12):1534–9.
16. Sato T, Sugiyama T, Kurakata M, Saito M, Sugawara J, Yaegashi N, Sagawa N, Sanaka M, Akazawa S, Anazawa S, Waguri M, Sameshima H, Hiramatsu Y, Toyoda N; Japan Diabetes and Pregnancy Study Group. Pregnancy outcomes in women with type 1 and type 2 diabetes mellitus in a retrospective multi-institutional study in Japan. *Endocr J.* 2014;61(8):759–64.
17. Weissgerber TL, Gandle RE, Roberts JM, Patterson CC, Holmes VA, Young IS, McCance DR; Diabetes and Pre-eclampsia Intervention Trial (DAPIT) Study Group. Haptoglobin phenotype, pre-eclampsia, and response to supplementation with vitamins C and E in pregnant women with type-1 diabetes. *BJOG.* 2013;120(10):1192–9.
18. Евсюкова ИИ, Кошелева НГ. Сахарный диабет: беременные и новорожденные. СПб.: Специальная литература; 1996. 268 с. (Evsyukova II, Kosheleva NG. Diabetes mellitus: gravidae and newborns. Saint Petersburg: Spetsial'naya literatura; 1996. 268 p. Russian).
19. Морохотова ЛС, Сидорова АА, Гурьева ВМ, Бурмукулова ФФ. Гипертензивные осложнения у беременных с сахарным диабетом. В: Сборник тезисов. VI Всероссийский конгресс эндокринологов; Москва, 27–31 мая 2012 г. М.; 2012. с. 156. (Morokhotova LS, Sidorova AA, Gur'eva VM, Burumkulova FF. Hypertensive complications in pregnant women with diabetes mellitus. In: Abstract compendium, VI Russian Congress of Endocrinologists; 2012 May 27–31; Moscow, Russia. Moscow; 2012. p. 156. Russian).
20. Haeri S, Khoury J, Kovilam O, Miodovnik M. The association of intrauterine growth abnormalities in women with type 1 diabetes mellitus complicated by vasculopathy. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(3):278.e1–5.
21. Gordin D, Forsblom C, Groop PH, Teramo K, Kaaja R. Risk factors of hypertensive pregnancies in women with diabetes and the influence on their future life. *Ann Med.* 2014;46(7):498–502.
22. Hanson U, Persson B. Epidemiology of pregnancy-induced hypertension and preeclampsia in type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancies in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998;77(6):620–4.
23. Cundy T, Slee F, Gamble G, Neale L. Hypertensive disorders of pregnancy in women with Type 1 and Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2002;19(6):482–9.
24. Сюндюкова ЕГ, Медведев БИ, Сашенков СЛ, Квятковская СВ, Дворчик ЕЕ, Шестакова ЕВ. Значение гомоцистеина и полиморфизма гена MTHFR C677T в развитии преэклампсии. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2014;(1):23–6. (Syundyukova EG, Medvedev BI, Sashenkov SL, Kvyatkovskaya SV, Dvorchik EE, Shestakova EV. [The value of homocysteine and Mthfr C677t polymorphism in the development of preeclampsia]. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki.* 2014;(1):23–6. Russian).
25. Гурьева ВА, Костыкина ЯМ. Прогностические факторы перинатального риска у женщин с приобретенной и наследственной гипергомоцистеинемией. Современные проблемы науки и образования. 2012;(4). Available from: <http://www.science-education.ru/104-6675>. (Gur'eva VA, Kost'kina YaM. [Predictors of perinatal risk in women with acquired and hereditary hyperhomocysteinemia]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya.* 2012;(4). Available from: <http://www.science-education.ru/104-6675>. Russian).
26. Streppel MT, Ocké MC, Boshuizen HC, Kok FJ, Kromhout D. Long-term fish consumption and n-3 fatty acid intake in relation to (sudden) coronary heart disease death: the Zutphen study. *Eur Heart J.* 2008;29(16):2024–30.
27. Федорова МВ, Краснополяский ВИ, Петрухин ВА. Сахарный диабет, беременность и диабетическая фетопатия. М.: Медицина; 2001. 292 с. (Fedorova MV, Krasnopol'skiy VI, Petrukhin VA. Diabetes mellitus, pregnancy and diabetic fetopathy. Moscow: Meditsina; 2001. 292 p. Russian).
28. Троицкая МВ, Аксенов АН, Башакин НФ. Особенности ранней постнатальной адаптации новорожденных, родившихся у матерей с сахарным диабетом. Российский вестник акушера-гинеколога. 2003;(3):44–8.





- (Troitskaya MV, Aksenov AN, Bashakin NF. [Early postnatal adaptation in neonates born by mothers with diabetes mellitus]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2003;(3):44–8. Russian).
29. Аксенов АН, Троицкая МВ, Башакин НФ, Мусорина ЛН. Современные принципы проведения интенсивной терапии новорожденным с диабетической фетопатией. *Международный журнал медицинской практики*. 2000;(6):71–3. (Aksenov AN, Troitskaya MV, Bashakin NF, Musorina LN. [Current principles of intensive therapy of newborns with diabetic fetopathy]. *Mezhdunarodnyy zhurnal meditsinskoy praktiki*. 2000;(6):71–3. Russian).
30. Краснополянский ВИ, Бурумкулова ФФ, Нестеренко ОС, Логотова ЛС, Бudyкина ТС, Петрухин ВА, Аксенов АН, Башакин НФ, Троицкая МВ, Витушко СА, Котов ЮБ, Шидловская НВ. Динамическое наблюдение за детьми, родившимися у матерей с различной эндокринной патологией. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2005;(1):74–80. (Krasnopol'skiy VI, Burumkulova FF, Nesterenko OS, Logotova LS, Budykina TS, Petrukhin VA, Aksenov AN, Bashakin NF, Troitskaya MV, Vitushko SA, Kotov YuB, Shidlovskaya NV. [A follow-up of children born by mothers with different endocrine pathology]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2005;(1):74–80. Russian).
31. Полетаев АБ, Вабищевич НК, Гнеденко ББ, Бudyкина ТС, Петрухин ВА, Котов ЮБ, Федорова МВ, Демин ВФ. О возможных механизмах нарушения развития нервной системы ребенка при диабетической фетопатии. *Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов*. 1998;(3):31–5. (Poletaev AB, Vabishchevich NK, Gnedenko BB, Budykina TS, Petrukhin VA, Kotov YuB, Fedorova MV, Demin VF. [On potential mechanisms of developmental disorders of the nervous system in a baby with diabetic fetopathy]. *Vestnik Rossiyskoy assotsiatsii akusherov-ginekologov*. 1998;(3):31–5. Russian).
32. Проценко АМ, Бudyкина ТС, Морозов СГ, Рыбаков АС, Грибова ИЕ, Проценко АН. Перинатальные исходы у беременных с сахарным диабетом с различным содержанием аутоантител к инсулину и его рецепторам. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2010;(2):17–23. (Protzenko AM, Budykina TS, Morozov SG, Rybakov AS, Gribova IE, Protzenko AN. [Perinatal outcomes in pregnant women with diabetes mellitus with various levels of autoantibodies to insulin and its receptors]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2010;(2):17–23. Russian).

## Complications of pregnancy in women with diabetes mellitus and possibilities of their correction

Gur'eva V.M. • Burumkulova F.F. • Budykina T.S. • Morokhotova L.S. • Buyvalo T.A.

Reproductive disorders in women with pre-gestational diabetes mellitus lead not only to poorer fertility, but to complicated course and poor outcomes of pregnancy for mother and fetus. Compared to general population, patients with pre-gestational diabetes mellitus have higher frequencies of ovulation delay, ovarian dysfunction and infertility, and if they become diabetic before their puberty, they have later menarche and earlier menopause. All this is caused by functional disorders of hypothalamic-hypophyseal-adrenal axis and ovarian insufficiency with significant decrease in progesterone levels. Pre-conceptional existence of diabetes mellitus is associated with high probability of menstrual cycle disorders, infertility, and in case of pregnancy – with its complicated course (congenital malformations, miscarriage, fetoplacental insufficiency, pre-eclampsia). The risk of these abnormalities is increased in case of late diabetic complications and poor glucose control. Babies born to diabetic mothers, beyond fetopathy and fetoplacental insufficiency,

suffer from long term central nervous system disorders that may lead to problems in social adaptation.

There are no effective treatments for advanced clinical pre-eclampsia and uncontrolled fetoplacental insufficiency that necessitates the pregnancy to be terminated in the interests of mother or fetus. Due to this, in women with pre-gestational diabetes it is reasonable to implement preventive measures including those aimed at the main components of pathophysiology of a number of obstetric complications. In particular, to correct potential complications of pregnancy in women with diabetes mellitus, administration of active forms of folic acid and normalization of eicosanoid balance with oral polyunsaturated  $\omega$ -3 fatty acids is indicated during pregnancy planning and during gestation.

**Key words:** fertility, pre-gestational diabetes mellitus, pregnancy, pregnancy outcome, newborn from a diabetic mother.

**Gur'eva Vera Maratovna** – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Physiological Obstetrics<sup>1</sup>

✉ 22a Pokrovka ul., Moscow, 101000, Russian Federation.

Tel.: +7 (495) 623 00 97.

E-mail: helgin99@gmail.com

**Burumkulova Fatima Farkhadovna** – MD, PhD, Senior Research Fellow, Therapeutic Group<sup>1</sup>

**Budykina Tat'yana Sergeevna** – MD, PhD, Head of Clinical Diagnostic Laboratory<sup>1</sup>

**Morokhotova Lyudmila Semenovna** – Postgraduate Student, Department of Physiological Obstetrics<sup>1</sup>

**Buyvalo Tat'yana Anatol'evna** – Obstetrician/Gynaecologist<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Scientific Research Institute for Obstetrics and Gynecology; 22a Pokrovka ul., Moscow, 101000, Russian Federation

<sup>2</sup> Naro-Fominsk District Hospital No. 1; 34 Novikova ul., Naro-Fominsk, Naro-Fominskiy rayon, Moskovskaya oblast', 143300, Russian Federation



# Ведение беременности и родов при многоплодной беременности

Краснопольский В.И. • Новикова С.В. • Цивцивадзе Е.Б. • Жарова А.А.

## Краснопольский Владислав

Иванович – д-р мед. наук, академик РАН, директор<sup>1</sup>

Новикова Светлана Викторовна – д-р мед. наук, руководитель акушерского наблюдательного отделения<sup>1</sup>

✉ 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (495) 624 91 05.  
E-mail: sv\_novikova@list.ru

Цивцивадзе Екатерина Борисовна – канд. мед. наук, науч. сотр. акушерского наблюдательного отделения<sup>1</sup>

Жарова Анна Антоновна – канд. мед. наук, млад. науч. сотр. акушерского наблюдательного отделения<sup>1</sup>

Проблема ведения беременных с многоплодием представляет научный и практический интерес, так как в последние годы отмечен рост многоплодных беременностей, особенно в связи с распространением вспомогательных репродуктивных технологий. Поскольку эволюционно организм женщины приспособлен для вынашивания одного плода, многоплодная беременность – это классическая модель фетоплацентарной недостаточности. Многоплодная беременность относится к беременностям высокого риска: наблюдается большой процент преждевременных родов, высокая перинатальная смертность и младенческая заболеваемость.

При беременности с развитием двух и более плодов необходим определенный алгоритм наблюдения, позволяющий своевременно проводить диагностические и лечебные мероприятия, а также принимать адекватные тактические решения для обеспечения ее пролонгирования. В обзоре представлены данные литературы, обобщающие многолетний мировой опыт ведения женщин с многоплодной беременностью, а также результаты собственных исследований авторов.

**Ключевые слова:** многоплодная беременность, фето-фетальный трансфузионный синдром, внутриутробная гибель одного из плодов, преждевременные роды.

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»; 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а, Российская Федерация

**М**ногоплодные беременности встречаются в 1,5–2,5% наблюдений, чаще в семьях, где один из родителей или оба родились от многоплодной беременности [1]. При этом более значимую роль играет генотип матери. Имевшийся еще с древних времен интерес к многоплодной беременности усилился в последние 15–20 лет по причине резкого роста ее частоты, что обусловлено внедрением вспомогательных репродуктивных технологий.

Многоплодная беременность сопряжена со значительным числом осложнений во время периода гестации и родов, увеличением удельного веса кесарева сечения и осложнений послеродового периода, с повышенным уровнем

антенатальных потерь в различные гестационные сроки, высокой частотой неврологических нарушений у выживших детей [2].

## Многоплодная беременность: эпидемиологические особенности, причины, осложнения

Пациентки с многоплодной беременностью остаются в группе высокого риска перинатальных осложнений. Даже при современном развитии медицины перинатальная смертность в случае беременности двойней в 5 раз выше, чем при одноплодной беременности, внутриутробная гибель плода выше в 4 раза, а неонатальная – в 6 раз. Частота церебрального паралича у детей из двойни выше в 3–7 раз, из тройни – в 10 раз.



Уровень ante- и интранатальных осложнений со стороны матери при многоплодной беременности в 2–10 раз превышает таковой у пациенток с одноплодной беременностью [3, 4, 5, 6, 7].

Перинатальная заболеваемость и смертность при двойне зависят от хориальности. Уровень перинатальной смертности, ведущая причина которой – глубокая недоношенность плодов при рождении, в 2,5 раза выше при монохориальной двойне, чем при дихориальной. Частота преждевременных родов до 32 недель при монохориальной двойне – 10% по сравнению с 5% при дихориальной двойне. Частота самопроизвольного прерывания беременности в период с 11-й по 24-ю неделю при дихориальной двойне составляет 2%, при монохориальной – около 10% [8, 9, 10, 11].

Многоплодная беременность может осложниться задержкой роста одного или обоих плодов, фето-фетальным трансфузионным синдромом, внутриутробной гибелью одного или обоих плодов. Фето-фетальный трансфузионный синдром встречается у одной из пяти монозиготных двоен с монохориальным типом плацентации [6, 12, 13, 14]. Его морфологический субстрат – анастомозирующие сосуды между двумя фетальными системами кровообращения [15, 16]. Признаками фето-фетального трансфузионного синдрома служат внутрипарная разница в массе более 20% и различные концентрации гемоглобина у плодов. В течение многих лет диагноз фето-фетального трансфузионного синдрома устанавливали ретроспективно в неонатальном периоде. Сегодня для определения тактики ведения беременности используются критерии фето-фетального трансфузионного синдрома, разработанные с применением данных ультразвуковой диагностики [17].

Самым распространенным фактором, связанным с ante- и неонатальной смертностью и заболеваемостью при беременности двойней, служит малая масса плодов при рождении, обусловленная в подавляющем большинстве случаев преждевременными родами. В литературе обсуждаются различные гипотезы возникновения угрозы прерывания беременности при многоплодии. Согласно одной из них, главными причинами преждевременного развития родовой деятельности выступают перерастяжение мышечных волокон матки, высвобождение простагландинов, сниженный маточно-плацентарный кровоток. Основой другой гипотезы являются данные об инфицировании амниотических оболочек, способствующем их преждевременному разрыву, что наиболее часто приводит к преждевременным родам [18, 19].

Систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований, в которых оценивали эффективность антенатального скрининга на наличие инфекций нижних половых путей, а также их лечения для уменьшения частоты преждевременных родов и связанной с ними заболеваемости, продемонстрировал высокую результативность подобных скрининговых программ [20].

Неврологические осложнения – значимая проблема многоплодной беременности [21]. Наибольшее количество неврологических осложнений наблюдается у недоношенных детей и у детей с гипотрофией, а также при наличии фето-фетального трансфузионного синдрома.

При многоплодной беременности преждевременные роды являются ведущей причиной неонатальной смертности, а также ранней и отсроченной инвалидности. Частота преждевременных родов варьирует от 6 до 12% в экономически развитых странах (в развивающихся странах эта цифра обычно выше). Около 40% всех преждевременных родов наступают до 34-й недели, 20% – до 32-й. Вклад преждевременных родов в общую перинатальную заболеваемость и смертность составляет более 50% [22, 23].

### **Внутриутробная гибель одного из плодов**

Антенатальная смерть одного из плодов – специфическое осложнение многоплодной беременности, которое встречается в 6% наблюдений [24]. Его частота зависит от степени многоплодия: среди троен она вдвое выше, чем среди двоен (4,3 против 2,6%), еще более выражена зависимость от хориальности (от 1,1 до 2,5% среди дихориальных двоен и от 3,6 до 12% среди монохориальных), а также от наличия сопутствующих осложнений (от 3,6% при неосложненной монохориальной двойне до 50–60% при монохориальной двойне, осложненной фето-фетальным трансфузионным синдромом) [24].

Этиологические факторы гибели плода при многоплодии включают в себя как дискордантные состояния одного плода (задержка внутриутробного развития, отслойка одной из плацент, тромбоз вены пуповины), так и осложнения, поражающие оба плода (тяжелая преэклампсия, хориоамнионит, фето-фетальный трансфузионный синдром, обратная артериальная перфузия). Клинические формы и последствия гибели плода во время беременности зависят от срока возникновения осложнений.

Известен феномен «пропавшего близнеца» (англ. vanishing twin syndrome) – эмбрион,

погибший преимущественно в сроке до 10 недель гестации, который впоследствии полностью или частично абсорбируется или отторгается. Причинами данного осложнения являются нарушения плацентации, пороки развития, а также ряд неустановленных факторов. Истинная частота этого феномена неизвестна, во многих случаях он не диагностируется и клинически расценивается как угроза прерывания беременности. При дихориальной двойне на дальнейшее развитие и перинатальные исходы для второго плода данное осложнение не влияет, при монохориальной двойне оно ассоциируется с риском возникновения у второго плода задержки внутриутробного развития и детского церебрального паралича, что требует информирования родителей и тщательного мониторинга беременности [24].

«Бумажный» плод (*fetus papraceous*) представляет собой мацерацию плода вследствие его ранней (конец I – начало II триместра) гибели. Погибший плод сжимается растущим амниотическим пузырем живого плода, происходит дегидратация и частичная абсорбция компонентов неразвивающегося плодного яйца [25]. При монохориальной двойне у выжившего плода часто встречаются осложнения (детский церебральный паралич, аплазия кожи).

Патогенетические механизмы поражения выжившего плода при монохориальной двойне обусловлены циркуляцией крови выжившего плода в сосудистое русло погибшего плода через анастомозы в плаценте, транзитной или персистирующей гипотензией и гипоперфузией, острой анемией, поступлением тромбопластических факторов и продуктов распада в систему кровообращения живого плода («синдром близнецовой эмболии»), коагулопатией, эмболизацией сосудов выжившего плода некротизированными фрагментами плаценты погибшего плода, ишемическим и/или геморрагическим поражением органов (в первую очередь головного мозга).

Влияние внутриутробной гибели одного из плодов на перинатальные исходы зависит от хориальности. Так, неврологические осложнения у выживших детей выявлены при моно- и дихориальных двойнях в 18 и 1% соответственно, преждевременные роды – в 68 и 57% наблюдений, гибель второго плода при монохориальной двойне – в 26%, при дихориальной – в 2,4% [26]. Риск детского церебрального паралича у выжившего плода при монохориальной двойне зависит от половой принадлежности и массы при рождении: при однополрой двойне и весе при рождении

менее 1500 г он составляет 16,5%, при весе 1500 г и более – 8,1%; при разнополой двойне – 10,3 и 1,92% соответственно [24].

Описаны три основных формы поражения головного мозга выжившего плода при монохориальной двойне. Прежде всего это гипоксически-ишемические поражения преимущественно в бассейне средней мозговой артерии с формированием мультикистозной энцефаломалии, микроцефалии, гидроанэнцефалии, вентрикуломегалии. Встречаются также геморрагические поражения, которые заключаются в развитии постгеморрагической гидроцефалии. Они могут возникать первично на фоне коагулопатии или осложнять ишемическое поражение. Третья форма поражения мозга – сочетание врожденных пороков развития нервной системы (дефекты нервной трубки, гипоплазия зрительного нерва и др.) с гипоксически-ишемическими и геморрагическими поражениями [27].

В настоящее время нет точных данных о скорости развития поражений мозга живого плода, однако известно, что от некроза мозговой ткани до появления кист, обнаруживаемых при помощи ультразвукового исследования (УЗИ) или магнитно-резонансной томографии, должно пройти не менее 2 недель [6]. Помимо поражения головного мозга при внутриутробной гибели одного из плодов возможны экстрацеребральные поражения живого плода: атрезия тонкого кишечника, гастрошизис, гидроторакс, аплазия кожи, аплазия мозгового слоя почек, врожденная ампутация конечностей [28].

При терминальном состоянии одного плода из монохориальной двойни показан селективный фетоцид плода, так как окклюзия пуповины способна предупредить возможные осложнения для второго плода. В случае если редукция невозможна, тактика ведения аналогична тактике при внутриутробной гибели одного из плодов [29]. Основные положения тактики при антенатальной смерти плода включают в себя следующие этапы: установление срока гестации, определение хориальности, исключение тяжелой акушерской и соматической патологии со стороны матери, диагностика состояния выжившего плода. При удовлетворительном состоянии матери гибель одного из плодов во время беременности не является единственным показанием для досрочного родоразрешения. При обсуждении вопроса о родоразрешении также необходимо учитывать этиологический фактор (аномалии развития, хориоамнионит, тяжелая преэклампсия), приведший к смерти плода [24].



Для определения состояния выжившего плода, диагностики анемии и ее тяжести используют метод доплерометрии, дающий возможность установить пиковую систолическую скорость кровотока (ПССК, см/с) в средней мозговой артерии. Метод позволяет ограничить число инвазивных диагностических вмешательств у плода (амниоцентез, кордоцентез). Чувствительность и специфичность метода составляют 90%, частота ложноположительных результатов – 10% [26]. Для оценки и интерпретации результатов полученное значение ПССК и срок гестации вводят в калькулятор в режиме онлайн (<http://www.perinatology.com/calculators/MCA.htm>). Таким образом определяют, насколько полученное значение ПССК отличается от среднего для данного срока гестации (МоМ). Отклонения, превышающие среднее значение МоМ в 1,5 раза и более, свидетельствуют о наличии среднетяжелой или тяжелой анемии у плода. Чем выше МоМ, тем ниже уровень гемоглобина у плода [26].

Оказание медицинской помощи при внутриутробной гибели одного из плодов должно проводиться в учреждениях 3-го уровня. Научных данных о том, что немедленное родоразрешение после гибели плода независимо от хориальности двойни улучшит перинатальный исход для второго плода, нет. Необходимость немедленного родоразрешения чаще всего обусловлена состоянием матери и/или живого плода, а необходимостью пролонгирования беременности – сроком гестации и риском неонатальных осложнений, связанных с недоношенностью [24].

Показанием к родоразрешению со стороны матери является акушерская и/или экстрагениальная патология, при которой дальнейшее пролонгирование беременности противопоказано. Относительными показаниями к родоразрешению со стороны плода (с учетом срока гестации) служат: анемия у живого плода из монохориальной двойни, по данным ПССК (альтернатива родоразрешению – внутриутробная гемотрансфузия); угроза внутриутробной гибели одного из плодов на фоне фето-фетального трансфузионного синдрома (при невозможности редукции); терминальный кровоток, по данным доплерометрии (особенно в сочетании с патологической кардиотокограммой).

В случае антенатальной смерти одного из плодов при монохориальной двойне в начале II триместра необходимо обсудить с родителями возможность прерывания беременности в связи с высоким риском осложнений у второго плода. В сроке 25–27 недель гестации показано

тщательное обследование (экспертное УЗИ, магнитно-резонансная томография) плода, в отсутствие признаков страдания – пролонгирование беременности, так как риск осложнений, связанных с недоношенностью (респираторный дистресс-синдром, внутрижелудочковое кровоизлияние и др.), выше риска неврологических осложнений (18%) и возможной гибели второго плода (26%). На сроке 28–34 недели гестации при отсутствии признаков тяжелого внутриутробного страдания плода показано пролонгирование беременности; в случае необходимости досрочного родоразрешения – курс глюкокортикостероидов 24 мг в течение 2 суток.

Абсолютным показанием к родоразрешению служит внутриутробная гибель одного из плодов на сроке 34 и более недель гестации. Метод родоразрешения определяется с учетом состояния пациентки, состояния, размеров и предлежания плода. Кесарево сечение не следует считать абсолютным показанием при родоразрешении двоен с антенатальной смертью одного из плодов. Внутриутробная гибель одного из плодов при дихориальной двойне сама по себе не является показанием к родоразрешению, в связи с чем после исключения материнских факторов антенатальной смерти плода при удовлетворительном состоянии второго плода показана выжидательная тактика [24]. При такой тактике ведения необходимо тщательное мониторирование состояния беременной (еженедельное клиничко-лабораторное обследование, контроль артериального давления, отеков, температуры тела, характера выделений). Учитывая риск коагулопатических нарушений, который увеличивается через 4 недели после гибели плода [30], в случае выявления патологии необходим ежедневный контроль свертывающей системы крови. Мониторинг состояния плода включает в себя доплерометрию (при дихориальной двойне – каждую неделю, при монохориальной – 2 раза в неделю), биометрию каждые 2 недели, эхографию головного мозга плода для выявления энцефаломалиции (при монохориальной двойне) еженедельно. После родоразрешения необходимо проведение аутопсии погибшего плода и патогистологического исследования плаценты с целью установления этиологии антенатальной смерти. Обязательным является консультирование родителей относительно возможных последствий для живого ребенка.

### Преждевременные роды

Частота преждевременных родов в мире не уменьшается, эффективного способа их профилактики

при беременности двойней не существует. Диагностика преждевременных родов при многоплодии связана с определенными трудностями, так как нередко отсутствует специфическая симптоматика. Диагноз начала преждевременных родов может быть уточнен с помощью трансвагинального УЗИ с измерением длины шейки матки или определения фибронектина плода в шейно-влагалищном секрете [22, 31, 32, 33].

В 2010 г. А. Conde-Agudelo и соавт. обобщили имеющиеся данные о точности прогноза спонтанных преждевременных родов при двойне путем измерения длины шейки матки. Они провели систематический обзор и метаанализ 21 рандомизированного исследования (16 исследований включали беременных с клиническими признаками возможных преждевременных родов и 5 работ объединяли пациенток, не имеющих симптомов угрозы прерывания беременности, всего – 3523 женщины). Был сделан вывод, что влагалищная эхоцервикометрия является хорошим диагностическим критерием спонтанных преждевременных родов в отсутствие клинической симптоматики у беременных двойней на сроке 20–24 недели [32].

В целях уточнения риска преждевременных родов используют доступные экспресс-тест-системы для определения фосфорилированного протеина-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста в цервикальном секрете [34]. Указанные методы повышают диагностическую точность и снижают риск ятрогенных осложнений, так как препятствуют гипердиагностике преждевременных родов. Для диагностики активных преждевременных родов важны два показателя: регулярные схватки и динамические изменения шейки матки. Степень раскрытия шейки матки служит индикатором прогноза эффективности токолиза. При раскрытии зева более 3 см токолиз, скорее всего, будет неэффективен. Изменения шейки матки являются более объективным показателем, чем оценка родовой деятельности. При длине шейки матки более 3 см вероятность начала родов в течение ближайшей недели составляет около 1%, что не требует госпитализации пациентки [35].

Алгоритм действий врача при угрозе преждевременных родов зависит от клинической картины, гестационного срока, целостности плодного пузыря и состоит из следующих основных направлений: оценка риска преждевременных родов, профилактика респираторного дистресс-синдрома новорожденного, пролонгирование беременности для перевода матери

в перинатальный центр, профилактика и лечение инфекционных осложнений, в том числе при преждевременном разрыве плодных оболочек.

Наиболее точным маркером преждевременных родов в настоящее время следует считать выявление фибронектина в шейно-влагалищном секрете на сроке беременности до 35 недель, которое указывает на повышенный риск преждевременных родов, особенно в течение 2 недель с момента проведения теста. Для клинической практики очень важна высокая прогностическая ценность отрицательного результата – если фибронектин во влагалищном секрете не обнаруживается, вероятность того, что женщина родит в течение недели, составляет около 1% [22].

Назначение антенатальных стероидов достоверно снижает заболеваемость и смертность детей от респираторного дистресс-синдрома, внутрижелудочкового кровоизлияния, некротического энтероколита и открытого артериального протока.

D. Roberts и соавт. (2006) в метаанализе 21 рандомизированного исследования продемонстрировали, что один антенатальный курс стероидов (24 мг бетаметазона или 24 мг дексаметазона в течение 48 часов) достоверно снижает уровень неонатальной смертности на 31%, частоту респираторного дистресс-синдрома – на 34%, частоту раннего сепсиса в течение первых 48 часов жизни – на 44% и потребность в искусственной вентиляции легких – на 20%. Повторный антенатальный курс глюкокортикостероидов может быть полезным в случае, когда от предыдущего курса прошло более 7 суток и продолжают или вновь появились симптомы угрозы преждевременных родов [36].

S.M. Lasswell и соавт. в 2010 г. провели метаанализ 41 публикации, посвященной неонатальной смертности среди детей массой менее 1500 г или на сроке менее 32 недель, родившихся в перинатальных центрах, по сравнению с новорожденными, которые родились в лечебных учреждениях низшего уровня. Результаты метаанализа показали, что своевременная транспортировка беременной с высоким риском преждевременных родов в перинатальный центр значительно увеличивает шансы выживания недоношенного ребенка [37].

### **Терапия при преждевременном разрыве плодных оболочек**

В качестве симптоматического лечения в первую очередь используется токолитическая терапия.

В практическом акушерстве достаточно часто применяется магния сульфат. Механизм



действия ионов  $Mg^{2+}$  на гладкие мышцы не установлен. Важным аспектом использования магния сульфата в акушерской практике является наличие у препарата противосудорожного действия, что позволяет применять его для лечения преэклампсии. Есть данные о взаимосвязи между применением в родовом периоде сульфата магния при преждевременных родах или преэклампсии и снижением впоследствии степени риска развития детского церебрального паралича у недоношенных новорожденных с низкой массой тела при рождении. Следует подчеркнуть, что нейропротекторный эффект был доказан для низких суммарных доз сульфата магния (4 и 12 г), тогда как при высоких суммарных дозах (более 30 г) был продемонстрирован токсический эффект, который сопровождался повышением детской смертности [38].

В марте 2010 г. Комитет по акушерству Американского колледжа акушеров-гинекологов (American College of Obstetrics and Gynecology – ACOG) на основании многоцентровых данных о нейропротективном эффекте магния сульфата и снижении частоты церебрального паралича у недоношенных рекомендовал в случае необходимости применения этого препарата при угрожающих преждевременных родах в сроке менее 30 недель внесение в протоколы следующей схемы: болюсно 4–6 г магния сульфата, затем инфузия 1–2 г/ч в течение 12 часов [38, 39].

За последние десятилетия как зарубежными, так и отечественными исследователями накоплен значительный опыт использования в акушерской практике блокаторов кальциевых каналов, прежде всего при заболеваниях, сопровождающихся повышением артериального давления. Однако применение блокаторов кальциевых каналов в качестве токолитических средств при угрозе прерывания беременности довольно часто сопровождается нежелательными эффектами. Необходимо также помнить, что в России нифедипин не зарегистрирован в качестве токолитического средства, поэтому перед его применением необходимо получить письменное информированное согласие пациентки [7, 40, 41, 42].

Как известно, определяющая роль в регуляции сократительной функции матки в процессе родов отводится биологически активным веществам липидной природы – простагландинам (особенно простагландину F<sub>2α</sub>). Токолитическое действие ингибиторов синтеза простагландинов доказано экспериментально и в результате клинических наблюдений. Однако, не обладая селективными свойствами, ингибиторы синтеза

простагландинов вызывают нежелательные эффекты со стороны плода и новорожденного. Наиболее тяжелые осложнения проявляются в преждевременном закрытии артериального протока и выраженном повышении легочного артериального давления [43, 44].

Прогестерон, хотя и не является токолитиком в прямом значении этого слова, все шире применяется в протоколах токолитической терапии преждевременных родов. В то же время в трех крупных рандомизированных исследованиях продемонстрировано, что прогестерон эффективен как средство профилактики преждевременных родов при одноплодной беременности, относящейся к группе высокого риска. В последние годы раскрыты основные (прежде всего иммунные) механизмы осуществления гестагенами их защитной функции в отношении плода [5, 45, 46, 47, 48]. У пациенток, относящихся к группе высокого риска (наличие преждевременных родов в анамнезе или укорочение шейки матки), применение прогестерона в родовом периоде приводило к снижению частоты досрочного завершения беременности на 35% [47, 48, 49, 50, 51, 52].

Британскими специалистами проведено исследование по оценке значения прогестерона в профилактике преждевременных родов при двойнях (Study of Progesterone for the Prevention of Preterm Birth in Twins – STOPPIT). Были сделаны выводы, что применение прогестерона при двойне не снижает частоту преждевременных родов или внутриутробной гибели плода до 34 недель гестации [53]. Возможно, это связано с недостаточной дозировкой препаратов прогестерона [54].

Различия в биологической эффективности прогестерона при многоплодной и одноплодной беременности могут быть связаны с преобладанием в патогенезе преждевременных родов при двойне чрезмерного растяжения мышечных волокон, в то время как при одноплодной беременности основная роль отводится инфекционно-воспалительным процессам [55].

В последние годы в России наиболее распространенным и часто используемым препаратом из группы β-миметиков является гексопреналин – селективный β<sub>2</sub>-симпатомиметик, расслабляющий мускулатуру матки. Однако, по результатам систематических обзоров рандомизированных контролируемых исследований, влияние только токолитиков на снижение частоты преждевременных родов не доказано. Главной целью назначения токолиза является отсрочка родов на 48 часов для транспортировки

беременной в перинатальный центр и проведения полного курса профилактики респираторного дистресс-синдрома [42, 50, 56, 57, 58].

Один из важных вопросов – назначение антибиотиков при преждевременном разрыве плодных оболочек. Влияние назначения антибиотиков на снижение частоты хориоамнионита и неонатальной заболеваемости в случаях преждевременного разрыва плодных оболочек было подтверждено исследованиями. Систематический обзор 22 рандомизированных контролируемых исследований показал, что использование антибиотиков при преждевременном разрыве плодных оболочек и недоношенной беременности достоверно снижает частоту хориоамнионита и число детей, рождающихся в течение 48 часов после разрыва оболочек. Кроме того, применение антибиотиков в этой клинической ситуации позволяет уменьшить частоту неонатальной инфекции, потребность в сурфактантах, использование оксигенотерапии у новорожденного и частоту выявления патологических симптомов при нейросонографии [59].

Все вышесказанное позволяет утверждать, что женщины, вынашивающие многоплодную беременность, – это особый контингент, нуждающийся в проведении тщательного мониторинга на всех этапах беременности.

### **Собственные данные о ведении пациенток с многоплодной беременностью**

Как показали данные исследований, проведенных в Московском областном научно-исследовательском институте акушерства и гинекологии (МОНИИАГ), многоплодная беременность создает предпосылки для развития акушерских осложнений: угрозы преждевременных родов (65,2%), преэклампсии (48,2%), фетоплацентарной недостаточности (25,5%), диссоциированного развития плодов (23%), фето-фетального трансфузионного синдрома (2,7%), анемии (1,8%). Согласно разработкам МОНИИАГ, наблюдение за пациентками со спонтанно наступившей многоплодной беременностью проводится по алгоритму, в основе которого лежит хориальность. При дихориальной двойне и отсутствии отклонений в течении беременности обследование (эхография, импульсная доплерометрия, иммуноферментный анализ) проводится 1 раз в 4 недели. При выявлении клинических отклонений обследование проводится 1 раз в 2 недели или еженедельно. В случае наличия отклонений в течении беременности проводится терапия, направленная на улучшение функции

при фетоплацентарной недостаточности. В отсутствие отклонений родоразрешение осуществляется в сроке 37–38 недель беременности. При наличии отклонений, не поддающихся медикаментозной коррекции (фетоплацентарная недостаточность, диссоциированное развитие плодов, фето-фетальный трансфузионный синдром), родоразрешение проводится вне зависимости от срока гестации [3].

Безусловно, у женщин с многоплодной беременностью частота кесарева сечения намного выше, чем в популяции [60]. По данным МОНИИАГ, частота оперативных родов у этого контингента составляет 51,8%. На родоразрешающие операции, применяемые при рождении второго плода, приходится 8,7%. Тем не менее мы не отрицаем возможность ведения родов через естественные родовые пути. Следует обратить внимание, что течение второго периода родов при двойне часто непредсказуемо и малоуправляемо. Если врач обладает необходимым мастерством, то и наложение вакуум-экстрактора на головку второго плода, и экстракция второго плода за тазовый конец будут представлять собой обычные акушерские операции, не влияющие на состояние ребенка при рождении и в периоде неонатальной адаптации.

Что касается многоплодных беременностей, наступивших вследствие экстракорпорального оплодотворения, во многих родоопомогательных учреждениях в этих случаях проводят плановое родоразрешение абдоминальным путем. В условиях МОНИИАГ ежегодно 30% женщин с многоплодными беременностями, наступившими вследствие экстракорпорального оплодотворения, родоразрешены через естественные родовые пути. Следует подчеркнуть, что клинический успех возможен только при индивидуальном, взвешенном и вдумчивом врачебном подходе.

Таким образом, пациентки с многоплодной беременностью составляют группу высокого риска в отношении развития материнских и перинатальных осложнений. Это напрямую связано с тем, что эволюционно организм женщины приспособлен для вынашивания одного плода. Залогом успеха вынашивания многоплодных беременностей и выхаживания новорожденных является преимущество в деятельности всех акушерско-гинекологических подразделений и отделения новорожденных родоопомогательного учреждения. Дальнейшее изучение этой проблемы должно быть направлено на снижение перинатальных потерь и сохранение репродуктивного здоровья женщин. ©





## Литература (References)

1. Кэмпбелл С, Лиз К, ред. Акушерство от десяти учителей. М.: МИА; 2004. 464 с. (Campbell S, Lees C, editors. *Obstetrics by ten teachers*. Moscow: MIA; 2004. 464 p. Russian).
2. Kline-Fath BM, Calvo-Garcia MA, O'Hara SM, Crombleholme TM, Racadio JM. Twin-twin transfusion syndrome: cerebral ischemia is not the only fetal MR imaging finding. *Pediatr Radiol*. 2007;37(1):47–56.
3. Краснополяский ВИ, Новикова СВ, Капустина МВ, Титченко ЛИ, Аксенов АН, Жарова АА. Современные проблемы многоплодной беременности. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2009;(2):79–82. (Krasnopol'skiy VI, Novikova SV, Kapustina MV, Titchenko LI, Aksekov AN, Zharova AA. [Current problems of multiple pregnancy]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2009;(2):79–82. Russian).
4. Botting BJ, Davies IM, Macfarlane AJ. Recent trends in the incidence of multiple births and associated mortality. *Arch Dis Child*. 1987;62(9):941–50.
5. Kamat S, Veena P, Rani R. Comparison of nifedipine and progesterone for maintenance tocolysis after arrested preterm labour. *J Obstet Gynaecol*. 2014;34(4):322–5.
6. Levine D. Case 46: encephalomalacia in surviving twin after death of monochorionic cotwin. *Radiology*. 2002;223(2):392–5.
7. Rode L, Tabor A. Prevention of preterm delivery in twin pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014;28(2):273–83.
8. Aziz S, Soomro N. Twin births and their complications in women of low socioeconomic profile. *J Pak Med Assoc*. 2012;62(11):1204–8.
9. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD004661.
10. Sebire NJ, Snijders RJ, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997;104(10):1203–7.
11. Shek NW, Hillman SC, Kilby MD. Single-twin demise: pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014;28(2):249–63.
12. Lee H, Wagner AJ, Sy E, Ball R, Feldstein VA, Goldstein RB, Farmer DL. Efficacy of radiofrequency ablation for twin-reversed arterial perfusion sequence. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(5):459.e1–4.
13. Lewi L, Jani J, Blickstein I, Huber A, Gucciardo L, Van Mieghem T, Doné E, Boes AS, Hecher K, Gratacós E, Lewi P, Deprest J. The outcome of monochorionic diamniotic twin gestations in the era of invasive fetal therapy: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(5):514.e1–8.
14. Lutfi S, Allen VM, Fahey J, O'Connell CM, Vincer MJ. Twin-twin transfusion syndrome: a population-based study. *Obstet Gynecol*. 2004;104(6):1289–97.
15. Chang YL. Fetoscopic laser therapy for twin-twin transfusion syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2006;45(4):294–301.
16. Chescheir NC. Twin-to-twin transfusion syndrome: a model for the fetal origins of adult health. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2005;19 Suppl 1:32–6.
17. Yamasmit W, Chaithongwongwatthana S, Tolosa JE, Limpongsanurak S, Pereira L, Lumbiganon P. Prophylactic oral betamimetics for reducing preterm birth in women with a twin pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9:CD004733.
18. Ариас Ф. Беременность и роды высокого риска. М.: Медицина; 1989. 656 с. (Arias F. *High-risk pregnancy and delivery*. Moscow: Meditsina; 1989. 656 p. Russian).
19. Naeye RL, Tafari N, Judge D, Marboe CC. Twins: causes of perinatal death in 12 United States cities and one African city. *Am J Obstet Gynecol*. 1978;131(3):267–72.
20. Rock JA. Surgery for anomalies of the müllerian ducts. In: Rock JA, Thompson JD, editors. *The Linde's operative gynecology*. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 687–729.
21. Klausner CK, Briery CM, Keiser SD, Martin RW, Kosek MA, Morrison JC. Effect of antenatal tocolysis on neonatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(12):2778–81.
22. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;371(9606):75–84.
23. Lang CT, Iams JD. Goals and strategies for prevention of preterm birth: an obstetric perspective. *Pediatr Clin North Am*. 2009;56(3):537–63.
24. Blickstein I, Keith LG. Multiple gestations. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2005;32(1):xiii–xiv.
25. Akbar M, Ikram M, Talib W, Saeed R, Saeed M. Fetus papyraceus: demise of one twin in second trimester with successful outcome in second twin at term. *Professional Med J*. 2005;12(3):351–3.
26. Salvat J, Schmidt MH, Guilbert M, Martino A. Vascular ligation for severe obstetrical hemorrhage: review of the literature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2002;31(7):629–39.
27. Clerici G, Luzziati R, Di Renzo GC. Monitoring of antepartum and intrapartum fetal hypoxemia: pathophysiological basis and available techniques. *Biol Neonate*. 2001;79(3-4):246–53.
28. Boente MdC, Frontini MdC, Acosta MI, Saleme C, Barrionuevo S, Asial R. Extensive symmetric truncal aplasia cutis congenita without fetus papyraceus or macroscopic evidence of placental abnormalities. *Pediatr Dermatol*. 1995;12(3):228–30.
29. Quintero RA, editor. *Twin-twin transfusion syndrome*. New York: Informa Healthcare; 2007. 256 p.
30. Kaufman HK, Hume RF Jr, Calhoun BC, Carlson N, Yorke V, Elliott D, Evans MI. Natural history of twin gestation complicated by in utero fetal demise: associations of chorionicity, prematurity, and maternal morbidity. *Fetal Diagn Ther*. 2003;18(6):442–6.
31. Alfirevic Z, Allen-Coward H, Molina F, Vinuesa CP, Nicolaides K. Targeted therapy for threatened preterm labor based on sonographic measurement of the cervical length: a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;29(1):47–50.
32. Conde-Agudelo A, Romero R, Hassan SS, Yeo L. Transvaginal sonographic cervical length for the prediction of spontaneous preterm birth in twin pregnancies: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(2):128.e1–12.
33. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of monochorionic twin pregnancy. Green-top Guideline. 2008;51. Available from: <http://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/t51managementmonochorionictwinpregnancy2008a.pdf>
34. Ходжаева ЗС, Сидельникова ВМ. Эффективность применения новых диагностических тестов для определения начала родовой деятельности и несвоевременного излития околоплодных вод. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2007;6(1):47–50. (Khodzhaeva ZS, Sidel'nikova VM. [Efficacy of using new diagnostic tests to determine the onset of labor and premature discharge of the amniotic fluid]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2007;6(1):47–50. Russian).
35. Leitich H, Brunbauer M, Kaider A, Egarter C, Husslein P. Cervical length and dilatation of the internal cervical os detected by vaginal ultrasonography as markers for preterm delivery: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181(6):1465–72.
36. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD004454.
37. Lasswell SM, Barfield WD, Rochat RW, Blackmon L. Perinatal regionalization for very low-birth-weight and very preterm infants: a meta-analysis. *JAMA*. 2010;304(9):992–1000.
38. Conde-Agudelo A, Romero R. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200(6):595–609.
39. Doyle LW. Antenatal magnesium sulfate and neuroprotection. *Curr Opin Pediatr*. 2012;24(2):154–9.
40. Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Методическое письмо № 15-4/10/2-12700 от 16 декабря 2011 г. «Преждевремен-



- ные роды». Available from: <http://www.uzo.kurgan-med.ru/files/downloads/rodi.doc>. (The Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation. Methodical Letter No. 15-4/10/2-12700 from December 16, 2011 "Preterm delivery". Available from: <http://www.uzo.kurgan-med.ru/files/downloads/rodi.doc>. Russian).
41. Catalano LN, Villar Diaz M, Vázquez Guzmán M, Negron I, Rivera Rosa E. Pregnancy outcomes and successful rate of nifedipine therapeutic protocol implementation in a hospital of San Juan. *Bol Asoc Med P R*. 2013;105(3):13–6.
  42. Naik Gaunekar N, Raman P, Bain E, Crowther CA. Maintenance therapy with calcium channel blockers for preventing preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;10:CD004071.
  43. Ohlsson A, Walia R, Shah S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD003481.
  44. Winn HN, Gabrielli S, Reece EA, Roberts JA, Salafia C, Hobbins JC. Ultrasonographic criteria for the prenatal diagnosis of placental chorionicity in twin gestations. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;161(6 Pt 1):1540–2.
  45. Brubaker SG, Gyamfi C. Prediction and prevention of spontaneous preterm birth in twin gestations. *Semin Perinatol*. 2012;36(3):190–4.
  46. Fuchs F, Audibert F, Senat MV. Progesterone and preterm delivery: back to the future? *Gynecol Obstet Fertil*. 2014;42(2):112–22.
  47. Schaap AH, van den Wijngaard JP, Nikkels PG, van den Broek AJ, Snieders I, van Gemert MJ. Significance of donor anuria differs between monoamniotic and diamniotic twin-twin transfusion syndrome. *Placenta*. 2007;28(5–6):523–6.
  48. Suzuki S, Okudaira S, Sawa R, Yoneyama Y, Asakura H, Shin S, Kaneko K, Araki T. Characteristics of monochorionic-diamniotic growth-retarded twins during the third trimester. *Nihon Ika Daigaku Zasshi*. 1999;66(5):300–4.
  49. da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(2):419–24.
  50. Dodd JM, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD004947.
  51. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, Spong CY, Hauth JC, Miodovnik M, Varner MW, Leveno KJ, Caritis SN, Iams JD, Wapner RJ, Conway D, O'Sullivan MJ, Carpenter M, Mercer B, Ramin SM, Thorp JM, Peaceman AM, Gabbe S; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med*. 2003;348(24):2379–85.
  52. Meis PJ; Society for Maternal-Fetal Medicine. 17 hydroxyprogesterone for the prevention of preterm delivery. *Obstet Gynecol*. 2005;105(5 Pt 1):1128–35.
  53. Norman JE, Mackenzie F, Owen P, Mactier H, Hanretty K, Cooper S, Calder A, Mires G, Danielian P, Sturgiss S, MacLennan G, Tydeman G, Thornton S, Martin B, Thornton JG, Neilson JP, Norrie J. Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis. *Lancet*. 2009;373(9680):2034–40.
  54. Аржанова ОН, Пайкачева ЮМ. Гормональная поддержка многоплодной беременности. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2009;58(5):M96–7. (Arzhanova ON, Paykacheva YuM. [Hormonal support of a multiple pregnancy]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2009;58(5):M96–7. Russian).
  55. Steen EE, Källén K, Maršál K, Norman M, Hellström-Westas L. Impact of sex on perinatal mortality and morbidity in twins. *J Perinat Med*. 2014;42(2):225–31.
  56. Dodd JM, Crowther CA, Middleton P. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD003927.
  57. Neilson JP, West HM, Dowswell T. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2:CD004352.
  58. Zork N, Biggio J, Tita A, Rouse D, Gyamfi-Banerman C. Decreasing prematurity in twin gestations: predicaments and possibilities. *Obstet Gynecol*. 2013;122(2 Pt 1):375–9.
  59. Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, Goldenberg RL, Das AF, Ramsey RD, Rabello YA, Meis PJ, Moawad AH, Iams JD, Van Dorsten JP, Paul RH, Bottoms SF, Merenstein G, Thom EA, Roberts JM, McNellis D. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. A randomized controlled trial. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *JAMA*. 1997;278(12):989–95.
  60. Чернуха ЕА. Родовой блок. М.: Триада-Х; 2005. 353 с. (Chernukha EA. Delivery unit. Moscow: Triada-X; 2005. 353 p. Russian).

## Management of pregnancy and delivery in multiple pregnancy

Krasnopol'skiy V.I. • Novikova S.V. • Tsvitsivadze E.B. • Zharova A.A.

The problem of multiple pregnancy management is of scientific and pragmatic interest, because in the last years, there is an increase of numbers of multiple pregnancies, especially due to wider use of assisted reproductive technologies. As a female organism has been evolutionally adapted to carriage of a single fetus, the multiple pregnancy is a classic model of fetoplacental insufficiency. Multiple pregnancy is a high risk pregnancy, with a high percentage of preterm deliveries, high perinatal mortality and infant morbidity. In pregnancy with two and more fetuses a certain observational algorithm is

necessary that would allow timely performing of diagnostic and treatment activities, as well as taking adequate strategic decisions to ensure prolongation of pregnancy. The review deals with literature data summarizing a many years' international experience of management of women with multiple pregnancies, as well as the results of the author's own studies.

**Key words:** multiple pregnancy, feto-fetal transfusion syndrome, intrauterine death of one of fetuses, preterm delivery.

**Krasnopol'skiy Vladislav Ivanovich** – MD, PhD, Academician of Russian Academy of Sciences, Director<sup>1</sup>

**Novikova Svetlana Viktorovna** – MD, PhD, Head of Observational Obstetric Department<sup>1</sup>

✉ 22a Pokrovka ul., Moscow, 101000, Russian Federation.  
Tel.: +7 (495) 624 91 05.  
E-mail: sv\_novikova@list.ru

**Tsvitsivadze Ekaterina Borisovna** – PhD, Research Fellow, Observational Obstetric Department<sup>1</sup>

**Zharova Anna Antonovna** – PhD, Junior Research Fellow, Observational Obstetric Department<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Scientific Research Institute for Obstetrics and Gynecology; 22a Pokrovka ul., Moscow, 101000, Russian Federation



# Возможности определения зрелости плода при ультразвуковой диагностике

Лысенко С.Н. • Чечнева М.А. • Петрухин В.А. • Аксенов А.Н. • Ермакова Л.Б.

**Актуальность.** Экстрагенитальные заболевания беременной, осложнения беременности зачастую диктуют необходимость досрочного родоразрешения, при этом состояние плода является одним из критериев, определяющим сроки родов и способ родоразрешения. В этой связи перед врачом стоит задача правильно оценить зрелость плода.

**Цель** – определить эхографические маркеры функциональной зрелости плода.

**Материал и методы.** Обследованы 120 беременных в сроки гестации от 35 до 40 недель. Кроме стандартной фетометрии оценивались межполушарный размер мозжечка, наибольший размер ядра Беклара, соотношение между корковым и мозговым веществом надпочечников плода (надпочечниковый коэффициент), соотношение между эхоплотностью легких, печени и мочи плода (по анализу гистогрaмм).

**Результаты.** До 36 недель гестации межполушарный размер мозжечка составлял менее 52 мм, начиная с 37 недель – более 53 мм, с 40 недель – 58 мм и более. Все новорожденные

с антенатально установленным межполушарным размером мозжечка 53 мм и более оценены после рождения как зрелые ( $p < 0,05$ ). Все новорожденные с антенатально установленной величиной ядра Беклара 5 мм и более оценены после рождения как зрелые ( $p < 0,05$ ). В сроке 35–35,6 недели средние значения надпочечникового коэффициента во всех наблюдениях превышали 1. Начиная с полных 36 недель беременности этот показатель снижался до величины 0,94 и в дальнейшем прогрессивно уменьшался. Среди новорожденных с антенатальной оценкой надпочечникового коэффициента 0,99 и менее ( $p < 0,05$ ) признаков функциональной незрелости или проявлений респираторного дистресса ни в одном наблюдении не выявлено. Соотношение эхоплотности легких и эхоплотности содержимого мочевого пузыря плода возрастает до 37 недель гестации и остается постоянным до 40 недель. Соотношение плотности печени при сравнении с тем же субстратом незначительно уменьшается за счет снижения эхоплотности самой печени. Показатель соотношения эхоплотности легкого и эхоплотности печени до 36 недель составлял

не менее 1,41 и уменьшался в период с 37 до 40 недель беременности.

**Заключение.** Фетометрический показатель межполушарного размера мозжечка имеет максимальную корреляцию с гестационным сроком и может служить косвенным признаком функциональной зрелости плода. Показателями, наиболее четко отражающими зрелость тканей плода и позволяющими сформировать прогноз респираторного дистресса новорожденного, могут служить величина ядра Беклара и надпочечниковый коэффициент. Линейные размеры надпочечника не могут служить критерием зрелости, так как велика погрешность измерений, зависящая от уровня среза его высоты (пирамидальная форма). Несмотря на увеличение соотношения эхоплотности легкого и печени с увеличением срока гестации, оно не может считаться достоверным признаком зрелости легочной ткани после 35 недель беременности.

**Ключевые слова:** зрелость плода, ультразвуковая диагностика, надпочечник плода, мозжечок плода, ядро Беклара, III триместр беременности.

Согласно данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, в настоящее время частота перинатальной заболеваемости в стране достигает 34,1%, а перинатальной смертности – 9%. Добиться снижения этих показателей возможно путем внедрения современных методов ранней диагностики и лечения акушерских осложнений. Совокупность факторов, характеризующих возможности ультразвуковой диагностики, обуславливает незаметность этого метода при обследовании беременных с высокой степенью перинатального риска.

Дети, которым требуются реанимационные мероприятия в периоде новорожденности, относятся к группе риска развития патологии, приводящей к инвалидности. Существенную роль в возникновении инвалидности у детей играет перинатальная патология, составляющая среди всех ее причин от 60 до 80% [1, 2]. Экстрагенитальные заболевания у беременной и/или осложнения беременности зачастую диктуют необходимость досрочного родоразрешения, при этом состояние плода является одним из критериев, определяющим сроки родов и способ родоразрешения [3].



Необходимость досрочного родоразрешения ставит перед акушерами и перинатологами задачу оценки степени зрелости плода, так как правильная оценка – важнейшая составляющая прогнозирования успешной адаптации новорожденного к внеутробному существованию. Нормальное функционирование дыхательной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной и пищеварительной систем обеспечивает правильное развитие центральной нервной системы плода и формирование нейровегетативных связей. Функциональная зрелость органов и систем плода не всегда совпадает с календарным сроком гестации, поскольку существенное влияние на ее формирование оказывают условия, в которых происходило его внутриутробное развитие. Очевидно, что критерии зрелости новорожденного не могут быть использованы для антенатального прогнозирования состояния внутриутробного плода.

Эхографическими критериями, на основании которых строится прогноз функциональной зрелости плода, традиционно служат следующие показатели:

- бипариетальный размер головки более 90 мм;
- межполушарный размер мозжечка более 53 мм;
- длина бедренной кости более 70 мм;
- ядро Беклара более 5 мм;
- плацента II–III степени зрелости;
- элементы сыровидной смазки (мелкая взвесь повышенной эхогенности) в околоплодных водах [2, 3].

Большинство этих критериев недостаточно объективны с точки зрения оценки функциональной зрелости, хотя и имеют высокую корреляцию с гестационным сроком.

Бипариетальный размер головки плода и длина бедренной кости не только не служат признаком функциональной зрелости, но в ряде патологических состояний (задержка внутриутробного роста плода, гидроцефалия, микроцефалия, диабетическая фетопатия, семейная низкорослость) не имеют корреляции с гестационным сроком. Степень зрелости плаценты нельзя назвать объективным показателем, так как очень часто одну и ту же плаценту врачи могут оценить по-разному. Изменения ее структуры (наличие кальцинатов, инфарктов, расширенных межворсинчатых пространств и субхориальных сосудов) являются в основном отражением степени выраженности плацентарной недостаточности или отпечатком воздействия на нее неблагоприятных факторов (инфекции, угрозы прерывания беременности, отслойки хориона в ранние сроки, нарушения

**Лысенко Сергей Николаевич** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории перинатальной диагностики<sup>1</sup>

**Чечнева Марина Александровна** – д-р мед. наук, руководитель лаборатории перинатальной диагностики<sup>1</sup>

✉ 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 923 72 13.

E-mail: marina-chechneva@yandex.ru

**Петрухин Василий Алексеевич** – д-р мед. наук, профессор, руководитель акушерского физиологического отделения<sup>1</sup>

**Аксенов Анатолий Николаевич** – канд. мед. наук, руководитель отделения неонатологии<sup>1</sup>

**Ермакова Людмила Борисовна** – аспирант лаборатории перинатальной диагностики<sup>1</sup>

процессов инвазии хориона, врожденных дефектов гемостаза, эндокринопатии матери, иммунных конфликтов и многих других). Зрелость легких традиционно оценивается визуальным сравнением эхогенности ткани легкого с тканью печени и ориентировочно соответствует показателям 1:2,1:1 или 2:1. Эта оценка также достаточно условная и субъективная. Гиперэхогенная взвесь в околоплодных водах может появиться уже с 32–33-й недели гестации, и она не всегда обусловлена наличием элементов сыровидной смазки.

Наиболее объективным критерием зрелости плода служат наличие ядра Беклара и его максимальный размер. В практике судебной медицины для установления зрелости (доношенности или недоношенности) плода или новорожденного необходимо исследовать ядра окостенения пяточной и таранной костей, головки плеча, дистального эпифиза бедренной кости. У зрелого (доношенного) плода диаметр ядра составляет не менее 5 мм [3, 4].

Нами предпринята попытка определения эхографических маркеров функциональной зрелости плода.

## Материал и методы

Обследованы 120 беременных в сроки гестации от 35 до 40 недель. Исследование проводилось на ультразвуковом диагностическом аппарате AssiVix-XQ, оснащенный мультисекторным конвексным датчиком 2–6 или 2–8 мГц. Определение гестационного срока проводили по дате последней менструации или данным копчико-теменного размера плода, измеренного на 6–9-й неделе беременности.

Кроме стандартной фетометрии оценивали следующие показатели: межполушарный размер мозжечка, наибольший размер ядра Беклара, соотношение между корковым и мозговым веществом надпочечников плода (надпочечниковый коэффициент), а также между эхоплотностью легких, печени и мочи плода (по анализу гистогрмм). Анализ результатов проводили в зависимости от гестационного срока.

Состояние новорожденного изучали по общепринятым критериям: оценке по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах, оценке зрелости по Дементьевой, наличию симптомов респираторного дистресса, особенностям течения периода ранней адаптации. Наружные признаки функциональной зрелости оценивались по шкале Дубовича с учетом отека, внешнего вида и цвета кожи, ее прозрачности, лануго, кожных складок подошвы, формирования соска, размера

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»; 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а, Российская Федерация

**Таблица 1.** Межполушарный размер мозжечка плода в зависимости от срока гестации

Показатель	Срок беременности, недели				
	35–35,6	36–36,6	37–37,6	38–38,6	39–40
Число исследований	6	11	36	47	20
Межполушарный размер мозжечка, мм	49,9 (47,8–50,2)	53,1 (51,5–54,5)	54,8 (54,1–56)	56,4 (55,2–57,5)	Более 58

Данные представлены в виде медианы (М) и значений 25-й и 75-й перцентилей (25–75%)

молочных желез, формы и твердости ушной раковины, строения наружных половых органов.

Статистический анализ проводился компьютеризированным способом при помощи пакета программ Microsoft Office Excel.

## Результаты

Межполушарный размер мозжечка определяли при горизонтальном сканировании головы плода на уровне 4-го желудочка мозга по максимальному расстоянию между крайними латеральными точками границ противоположных полушарий (табл. 1). Полученные данные не противоречат ранее проведенным исследованиям [3]. В подавляющем большинстве случаев межполушарный размер мозжечка соответствовал биологическому возрасту плода, что позволяет уточнить его при патологических состояниях – синдроме задержки развития плода и фетопатии (табл. 2). До 36 недель межполушарный размер мозжечка составлял менее 52 мм, начиная с 37 недель его величина становилась более 53 мм. С увеличением

срока гестации до 40 недель этот показатель увеличивался до 58 мм и более. Все новорожденные с антенатально установленным межполушарным размером мозжечка 53 мм и более после рождения оценены как зрелые. Таким образом, для функционально зрелого плода характерна величина межполушарного размера мозжечка 53 мм и более.

Точка окостенения дистального эпифиза бедренной кости (ядро Беклара) определяется при нормальном течении беременности после 32 недель гестации и визуализируется при продольном сканировании на расстоянии 1–3 мм от дистальной точки оксифицированной трубчатой части бедренной кости. В настоящее время величина ядра Беклара служит одним из основных критериев доношенности и функциональной зрелости плода при патологоанатомическом исследовании [4]. Оценку величины данного показателя проводили исходя из судебно-медицинских критериев, согласно которым максимальный размер ядра Беклара у доношенного плода соответствует 5 мм и более. При сроке гестации 37–38 недель, как видно из табл. 3, во всех наблюдениях минимальная величина ядра Беклара составляет более 5 мм. Все новорожденные с антенатально установленным ядром Беклара 5 мм и более оценены после рождения как зрелые (табл. 4). В связи с этим размер точки окостенения дистального эпифиза бедренной кости плода более 5 мм можно считать критерием зрелости внутриутробного плода.

Исследование надпочечника как маркера функциональной зрелости плода имеет эмбриологические и морфологические обоснования. Доказано, что стероидогенная деятельность надпочечников различна в зависимости от срока гестации и что кора надпочечников плода играет первостепенную роль в модуляции эндокринной связи матери и плода. Решающее значение для роста и развития плода имеет временная и пространственная экспрессия стероидных гормонов [5, 6, 7]. Именно надпочечники плода обеспечивают большую часть субстратов для производства плацентарного эстрогена.

**Таблица 2.** Оценка зрелости плода в зависимости от межполушарного размера мозжечка плода

Межполушарный размер мозжечка	n	По шкале Ангар на 5-й минуте, баллы*	По Дементьевой, недели	По шкале Дубовича, баллы*
Менее 53 мм	30	8,5 (7–9)	34–36	43 (36–44)
53 мм и более	90	8,5 (7–9)	Более 37	58 (55–62)†

\* Данные представлены в виде средней, минимального и максимального значений баллов (min–max)

†  $p < 0,05$

**Таблица 3.** Размер ядра Беклара плода в зависимости от срока гестации

Показатель	Сроки беременности, недели				
	35–35,6	36–36,6	37–37,6	38–38,6	39–40
Число исследований	6	11	36	47	20
Ядро Беклара, мм	4,3 (4,1–4,9)	5,3 (4,5–5,7)	5,6 (5,3–5,9)	5,5 (5,3–6,4)	Более 5,5

Данные представлены в виде медианы (М) и значений 25-й и 75-й перцентилей (25–75%)



Развитие и функция коры надпочечников плода коррелируют с производством плацентарных стероидных гормонов (то есть эстрогенов, кортизола и альдостерона), созреванием плода и постнатальной адаптацией [7].

Формирование коркового и мозгового вещества надпочечников идет различными, независимыми друг от друга путями. Корковое вещество дифференцируется намного раньше, зачаток надпочечника у зародыша представлен только этим веществом. К середине беременности кора составляет 80–90% от объема надпочечников плода [6].

У новорожденного начинается обратное развитие фетальной коры, чем и обусловлено уменьшение веса надпочечника в течение первых недель жизни. Поскольку плацентарная выработка эстрогена происходит лишь в период внутриутробного развития, фетальная зона начинает регрессировать при рождении и полностью исчезает в течение первых нескольких месяцев жизни, что ведет к сокращению размера железы на 90% [5, 6]. Концентрация хромаффинных клеток в центральной части надпочечников и формирование мозгового вещества начинаются в конце гестации и завершаются к 4-й неделе постнатальной жизни [6].

Стероидные гормоны также играют ключевую роль в регулировании сроков родов. Именно закономерность изменения стероидогенной активности различных зон надпочечника в зависимости от срока гестации служит поводом к исследованию их соотношения.

При ультразвуковом исследовании четкая визуализация надпочечников возможна с 18 недель гестации. Они определяются при поперечном сечении живота плода между верхними полюсами почек, нижним краем желудка, селезенки слева и заднебоковой поверхностью печени справа. Корковое вещество определяется как гипоэхогенное, а мозговое – как гиперэхогенное.

В своей работе мы получали сагиттальный срез при сканировании по максимальной длине надпочечника. На этом уровне в выбранном сагиттальном срезе проводили измерение толщины коркового и мозгового вещества (в миллиметрах), затем вычисляли отношение ширины коркового вещества к мозговому – это и есть надпочечниковый коэффициент. Его оценка проводилась у плода с 35 недель гестации. Как видно из данных табл. 5, в последние недели гестации ширина надпочечника плода не зависит от срока беременности, но меняется соотношение толщины коркового и мозгового вещества. В сроке 35–35,6 недели

**Таблица 4.** Оценка зрелости плода в зависимости от размера ядра Беклара

Размер ядра Беклара	n	По шкале Апгар на 5-й минуте, баллы*	По Дементьевой, недели	По шкале Дубовича, баллы*
Менее 5 мм	15	8,3 (7–9)	34–36	41 (36–42)
5 мм и более	105	8,5 (7–9)	Более 36	53 (51–62) <sup>†</sup>

\* Данные представлены в виде средней, минимального и максимального значений баллов (min–max)

<sup>†</sup> p < 0,05

средние значения надпочечникового коэффициента во всех наблюдениях превышали 1. Начиная с полных 36 недель беременности данный показатель снижался до величины 0,94 и в дальнейшем прогрессивно уменьшался. Это демонстрирует структурные изменения надпочечника, характерные для созревания плода, – появление и развитие мозгового вещества надпочечника, инволюцию коркового вещества, превалирование мозгового вещества. Среди новорожденных с антенатальной оценкой надпочечникового коэффициента 0,99 и менее признаков функциональной незрелости или проявлений респираторного дистресса ни в одном наблюдении не выявлено. Следовательно, не срок беременности определяет функциональную зрелость новорожденного, а состояние его органов и систем (табл. 6). Таким образом, для зрелого плода характерна величина надпочечникового коэффициента, не превышающая 0,99. Она отражает гестационные изменения надпочечника плода в виде превалирования мозгового вещества и начало инволюции коркового вещества надпочечника.

Для оценки изменения структуры легочной ткани в процессе гестации и выявления признаков зрелого легкого проведен анализ сравнительной эхоплотности легочной ткани плода с помощью гистограммы. Количественные показатели гистограммы имеют максимальную зависимость

**Таблица 5.** Размер надпочечника плода в зависимости от срока гестации

Показатель	Срок беременности, недели				
	35–35,6	36–36,6	37–37,6	38–38,6	39–40
Число исследований	6	11	36	47	20
Ширина надпочечника, мм	9,6 (7,7–10,9)	10,1 (8,2–11,9)	10,7 (9,7–11,7)	10,7 (8,1–12,5)	10,8 (10,1–12,5)
Надпочечниковый коэффициент	1,13 (1–1,36)	0,94 (0,82–0,99)	0,88 (0,77–0,97)	0,88 (0,8–0,94)	Более 0,99

Данные представлены в виде медианы (M) и значений 25-й и 75-й перцентилей (25–75%)



от предустановки режима сканирования, поэтому анализ гистограммы рационально проводить в пределах одного скана для сравнения относительной эхоплотности различных тканей.

Оценка показателей проводилась при одинаковых параметрах сканирования разных тканей плода, а также относительно постоянных сред для ультразвуковой волны – мочи плода и околоплодных вод. Оценку гистограммы мочи мы использовали по причине постоянства ее эхогенности. Для объективной оценки относительной эхоплотности легких нами использованы косые ультразвуковые срезы туловища плода, в которые одновременно попадали ткани легкого и печени. При невозможности получения такого среза в связи с положением плода, плохо пенетрируемой подкожной жировой клетчаткой и другими причинами мы измеряли эхоплотность ткани легкого при поперечном сечении грудной клетки, на уровне четырехкамерного среза сердца, а печени – при поперечном сечении живота на уровне пупочной вены. Эхоплотность мочи плода измерялась при поперечном или продольном срезе мочевого пузыря (в зависимости от качества визуализации).

Эхоплотность легких с 35 до 40 недель беременности была относительно постоянной, разброс значений составил от 90,8 до 85,6 ед., корреляции со сроком гестации не выявлено. Эхогенность печени плода прогрессивно снижалась с 35-й до 40-й недели (от 72,8 до 59,2 ед.). В данном случае гистограмма тканей демонстрирует, что структурные изменения легочной ткани в последние недели гестации минимальны, в большей степени изменяется эхоструктура печени. Эхоплотность мочи на протяжении 35–40 недель была относительно постоянной и колебалась в среднем от 14,05 до 16,25 ед. (табл. 7). Соотношение эхоплотности легких и эхоплотности постоянной среды – содержимого мочевого пузыря плода – возрастает до 37 недель гестации и остается постоянным с 37 до 40 недель. Соотношение плотности печени при сравнении с тем же субстратом незначительно уменьшается за счет снижения эхоплотности самой печени. Показатель соотношения эхоплотности легкого и эхоплотности печени до 36 недель составлял не менее 1,41 и уменьшался в период с 37 до 40 недель беременности.

Поскольку различия эхоплотности тканей, измеренные с применением объективных методов – при автоматическом измерении гистограммы – статистически незначимы ( $p > 0,05$ ), мы не считаем возможным применение этих

**Таблица 6.** Оценка зрелости плода в зависимости от надпочечникового коэффициента

Надпочечниковый коэффициент	n	По шкале Апгар на 5-й минуте, баллы*	По Дементьевой, недели	По шкале Дубовича, баллы*
1 и более	14	8,3 (7–9)	34–36	41 (36–42)
0,99 и менее	106	8,6 (7–9)	Более 36	53 (51–62) <sup>†</sup>

\* Данные представлены в виде средней, минимального и максимального значений баллов (min–max)

<sup>†</sup>  $p < 0,05$

**Таблица 7.** Относительная эхоплотность легочной ткани и печени плода при сроке гестации 35–40 недель

Коэффициент	Срок беременности, недели				
	35–35,6	36–36,6	37–37,6	38–38,6	39–40
Число исследований	6	11	36	47	20
Легкое/моча	5,58 (4,19–9,09)	5,53 (4,1–9,37)	6,5 (4,77–8,95)	6,36 (4,89–8,84)	6,4 (4,81–8,56)
Печень/моча	4,92 (3,89–6,42)	4,91 (3,94–6,43)	4,81 (3,85–6,38)	4,48 (3,26–7,03)	3,92 (2,86–6,4)
Легкое/печень	1,41 (1,19–1,58)	1,21 (1,17–1,36)	1,26 (1,13–1,42)	1,31 (1,16–1,48)	1,34 (1,15–1,49)

Данные представлены в виде медианы (M) и значений 25-й и 75-й перцентилей (25–75%)

показателей для оценки зрелости легочной ткани при сроке гестации более 35 недель.

## Заключение

Проведенный анализ показывает, что такой фетометрический показатель, как межполушарный размер мозжечка, имеет максимальную корреляцию с гестационным сроком и может служить косвенным признаком функциональной зрелости плода. Показателями, наиболее четко отражающими зрелость тканей плода и позволяющими сформировать прогноз респираторного дистресса новорожденного, могут служить величина ядра Беклара, надпочечниковый коэффициент и величина межполушарного размера мозжечка. Линейные размеры надпочечника не могут использоваться в качестве критериев зрелости, так как велика погрешность измерений, зависящая от уровня среза его высоты (пирамидальная форма). Несмотря на то что наблюдается увеличение соотношения эхоплотности легкого и печени по мере возрастания срока гестации, этот показатель не может считаться надежным признаком зрелости легочной ткани после 35 недель беременности. ©



## Литература (References)

1. Ткаченко АК, Устинович АА, ред. Неонатология. Минск: Вышэйшая школа; 2009. 497 с. (Tkachenko AK, Ustinovich AA, editors. Neonatology. Minsk: Vysheyshaya shkola; 2009. 497 p. Russian).
2. Шабалов НП. Неонатология. В 2 т. М.: МЕДпресс-информ; 2009. (Shabalov NP. Neonatology. Moscow: MEDpress-inform; 2009. Russian).
3. Ордынский ВФ, Макаров ОВ. Сахарный диабет и беременность. Пренатальная ультразвуковая диагностика. М.: Видар-М; 2010. 212 с. (Ordynskiy VF, Makarov OV. Diabetes mellitus and pregnancy. Prenatal ultrasound diagnosis. Moscow: Vidar-M; 2010. 212 p. Russian).
4. Пальцев МА, Коваленко ВЛ, Аничков НМ. Руководство по биопсийно-секционному курсу. М.: Медицина; 2002. 256 с. (Pal'tsev MA, Kovalenko VL, Anichkov NM. A guidebook on biopsy and dissection. Moscow: Meditsina; 2002. 256 p. Russian).
5. Агеева МИ, Воронина ТГ, Митьков ВВ. Нормальная эхографическая анатомия надпочечников плода. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2012;(6): 39–48. (Ageeva MI, Voronina TG, Mit'kov VV. [Normal echographic anatomy of fetal adrenal glands]. Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika. 2012;(6):39–48. Russian).
6. Милованов АП. Внутриутробное развитие человека. Руководство для врачей. М.: МДВ; 2006. 384 с. (Milovanov AP. Human intrauterine development. Textbook. Moscow: MDV; 2006. 384 p. Russian).
7. Сидорова ИС. Физиология и патология родовой деятельности. М.: МИА; 2006. 240 с. (Sidorova IS. Physiology and pathophysiology of birth activity. Moscow: MIA; 2006. 240 p. Russian).

# The possibilities to determine fetal maturity by ultrasound diagnostics

Lysenko S.N. • Chechneva M.A. • Petrukhin V.A. • Aksenov A.N. • Ermakova L.B.

**Background:** Extragenital disorders in a pregnant patient, as well as complications of pregnancy often necessitate preterm delivery, when the state of the fetus is one of the criteria determining terms and type of delivery. In connection with this, the physician faces the challenge of accurate assessment of fetal maturity.

**Aim:** To identify ultrasound signs of functional fetal maturity.

**Materials and methods:** 120 pregnant patients were assessed at 35 to 40 weeks of gestation. Beyond a standard fetometry, we assessed interhemispheric cerebellar size, the biggest size of the Beclard's nucleus, the ratio of cortical to medullar substance of fetal adrenal glands (adrenal coefficient), the ration between ultrasound density of lungs, liver and ultrasound density of fetal urine (histogram analysis).

**Results:** Up to 36 weeks of gestation, the interhemispheric cerebellar size was below 52 mm, starting from 37 weeks, above 53 mm and from week 40 on, above 58 mm. All newborns, which had their interhemispheric cerebellar size  $\geq 53$  mm antenatally, were assessed as being mature at birth ( $p < 0.05$ ). All newborns, which had Beclard's nucleus size  $\geq 5$  mm antenatally, were assessed as being mature at birth ( $p < 0.05$ ). At 35–35.6 weeks of gestation, mean adrenal coefficients in all cases exceeded 1. Starting with full 36 weeks of gestation onwards, this parameter decreased to 0.94 and showed a steady decrease

thereafter. There were no signs of functional immaturity or respiratory distress among newborns with antenatal adrenal coefficient of  $\leq 0.99$  ( $p < 0.05$ ). The ratio between ultrasound density of lungs to ultrasound density of bladder contents increases up to 37 weeks of gestation and remains stable up to 40 weeks. The ratio of liver density to the same substrate is non-significantly lower due to lower ultrasound density of the liver itself. The ratio of ultrasound density of the lung to that of the liver up to 36 weeks was at least 1.41 and decreased from 37 to 40 weeks of gestation.

**Conclusion:** The fetometric parameter of interhemispheric cerebellar size has the maximal correlation with the term of gestation and can serve as an indirect measure of functional fetal maturity. The size of Beclard's nucleus and adrenal coefficient may serve as parameters that most clearly reflect fetal tissue maturity and allow predicting respiratory distress in a newborn. Linear sizes of the adrenal gland can not serve as a maturity criterion due to high error of measurements, depending on the level of section by its height (pyramidal form). Despite an increase of the ratio of ultrasound density of the lung to that of the liver with longer term of gestation, it cannot be considered a reliable parameter of lung maturity after 35 weeks of gestation.

**Key words:** fetal maturity, ultrasound diagnostics, fetal adrenal gland, fetal cerebellum, Beclard's nucleus, 3<sup>rd</sup> trimester of pregnancy.

**Lysenko Sergey Nikolaevich** – PhD, Senior Research Fellow, Laboratory of Perinatal Diagnostics<sup>1</sup>

**Chechneva Marina Aleksandrovna** – MD, PhD, Head of Laboratory of Perinatal Diagnostics<sup>1</sup>

✉ 22a Pokrovka ul., Moscow, 101000, Russian Federation.

Tel.: +7 (495) 923 72 13.

E-mail: marina-chechneva@yandex.ru

**Petrukhin Vasilii Alekseevich** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Physiological Obstetrics<sup>1</sup>

**Aksenov Anatoliy Nikolaevich** – PhD, Head of Department of Neonatology<sup>1</sup>

**Ermakova Lyudmila Borisovna** – Postgraduate Student, Laboratory of Perinatal Diagnostics<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Scientific Research Institute for Obstetrics and Gynecology; 22a Pokrovka ul., Moscow, 101000, Russian Federation





# Несовершенный остеогенез и беременность: проблемы, нарастающие к родам

Мравян С.Р. • Шугинин И.О. • Новикова С.В. • Упрямова Е.Ю. • Бочарова И.И. • Жученко Л.А.

**Мравян Сергей Робертович** – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотр., руководитель терапевтической группы<sup>1</sup>

✉ 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 621 71 39.  
E-mail: 1akmoniiag@mail.ru

**Шугинин Игорь Олегович** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. акушерского наблюдательного отделения<sup>1</sup>

**Новикова Светлана Викторовна** – д-р мед. наук, руководитель акушерского наблюдательного отделения<sup>1</sup>

**Упрямова Екатерина Юрьевна** – мл. науч. сотр. отделения анестезиологии и интенсивной терапии<sup>1</sup>

**Бочарова Ирина Ивановна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отделения неонатологии<sup>1</sup>

**Жученко Людмила Александровна** – д-р мед. наук, профессор, зав. медико-генетическим отделением<sup>1</sup>

В статье описан случай беременности у пациентки с несовершенным остеогенезом. Отмечено, что в отечественной и зарубежной медицине эта патология является противопоказанием к вынашиванию беременности в связи с высоким риском осложнений у матери и плода. Приводится обзор литературы, касающийся предгравидарной подготовки, ведения беременности, способов родоразрешения и подходов к анестезии у пациенток с несовершенным остеогенезом.

Особое внимание обращено на анестезиологические осложнения, возникающие во время родоразрешения, представлены пути их преодоления и коррекции. В связи с высокой частотой наследования этого заболевания большое значение имеют методы генетического консультирования и экстракорпорального оплодотворения.

**Ключевые слова:** беременность, несовершенный остеогенез, осложнения.

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»; 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а, Российская Федерация

**Н**есовершенный остеогенез (*osteogenesis imperfecta*), или болезнь ломких костей (англ. brittle bone disease), представляет собой редко встречающееся наследственное заболевание с различным спектром клинических проявлений. В основе страдания лежит первичный дефект белкового матрикса костей и соединительной ткани, обуславливающий их остеопению. Признаками заболевания являются хрупкость костной ткани и высокий риск переломов костей. Частота несовершенного остеогенеза составляет 1 случай на 20 тыс. новорожденных [1]. Наряду с высокой частотой переломов костей для несовершенного остеогенеза характерны и другие клинические

проявления: невысокий рост, сколиоз позвоночника, треугольная конфигурация лица (большой свод нёба, маленькая нижняя челюсть), деформация черепа, снижение слуха, голубые склеры из-за уменьшенного содержания коллагена, приводящего к видимой пигментации сосудистой оболочки глаз, незавершенное образование зубов, поражение соединительной ткани связочного аппарата и клапанов сердца.

Несовершенный остеогенез подразделяется на 8 типов, наиболее часто встречаются 1-, 2-, 3- и 4-й [2]. Первый тип несовершенного остеогенеза является самой легкой и распространенной формой заболевания, за которой по тяжести осложнений следуют 2-, 3- и 4-й типы.

Сравнительно недавно были классифицированы типы 5, 6, 7 и 8, которые обладают теми же клиническими особенностями, что и 4-й, но каждый из них имеет уникальные гистологические и генетические данные. Суммарная частота трех тяжелых врожденных форм несовершенного остеогенеза (2-, 3- и 4-й типы) составляет 1 на 10–30 тыс. беременных, а частота встречаемости каждой формы – 1 на 28,5–620 тыс. детей, родившихся живыми [1, 3, 4].

В современной литературе описаны случаи успешного родоразрешения пациенток с несовершенным остеогенезом, однако как в отечественной, так и в зарубежной медицине это заболевание считают противопоказанием к беременности, а при ее наступлении рекомендуют искусственное прерывание. Такая тактика связана с возникновением в период беременности и во время родоразрешения значительного числа осложнений, подчас смертельных для матери и для плода.

В представленном клиническом наблюдении отражены особенности ведения родов у пациентки с несовершенным остеогенезом.

Больная Р. 26 лет поступила в ГБУЗ МО МОНИИАГ с диагнозом «беременность 37–38 недель. Головное предлежание. Несовершенный остеогенез 2-го типа. Двусторонний коксартроз. Поясничный сколиоз II–III степени. Кососуженный таз. Скелетная дисплазия. Состояние после оперативного лечения переломов бедренных костей с их остеосинтезом (1997, 1998, 2001). Водянка беременных. Фетоплацентарная недостаточность. Врожденный порок развития плода – скелетная дисплазия. Миопатия средней степени. Экзофтальм. Кератоконус, миопический астигматизм».

Беременность первая. Наступила спонтанно. В I триместре в сроке 7 недель по месту жительства проводилось стационарное лечение угрозы ее прерывания. Получала дидрогестерон (Дюфастон), свечи с папаверином, транексамовой кислотой (Транексам), седативную терапию.

В поликлинике ГБУЗ МО МОНИИАГ беременная наблюдалась с 12 недель гестации. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) у плода впервые выявлена патология – аплазия носовых костей. В дальнейшем в сроке 24 недели при УЗИ у плода установлена скелетная дисплазия, несовершенный остеогенез 2-го типа. Во II триместре у беременной выявлены бактериальный вагиноз, уреаплазмоз, вирус папилломы человека высокого онкогенного риска. Проведена санация влагалища (макролидные антибиотики, Тержинан). В III триместре появились обусловленные беременностью отеки нижних конечностей.

Для родоразрешения больная поступила в ГБУЗ МО МОНИИАГ 05.11.2013.

Объективно: состояние удовлетворительное, жалоб нет. Диспропорциональная низкорослость (рост – 130 см, вес – 58 кг). Осанка вялая, усилены грудной кифоз и поясничный лордоз (рис. 1). Ось конечностей ровная. Общий мышечный тонус снижен. Умеренное ограничение ротации левого бедра. Череп треугольной формы, нижняя челюсть недоразвита. Склеры имеют голубой оттенок (рис. 2).

В легких с обеих сторон дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхания – 16 в 1 минуту. Тоны сердца громкие, ритмичные, шумов нет. Частота сердечных сокращений – 72 в 1 минуту. Артериальное давление – 110/70 мм рт. ст.

Клинический и биохимический анализы крови, анализ мочи, электрокардиограмма – без патологии.

Консультация генетика: форма заболевания – спорадическая (младшая сестра, мать и отец здоровы).

При УЗИ плода: предполагаемая масса – 2300–2500 г. Синдром задержки роста плода I–II степени (минус 2–3 недели). Обнаружены пороки развития плода: нижние конечности укорочены на 10 недель, кости с кампиелией, нельзя исключить перелом бедренной кости; кости верхних конечностей укорочены на 6 недель, не искривлены. Маловодие.

Принимая во внимание доношенный срок гестации у первобеременной с тяжелой врожденной патологией костного скелета и зрения, роды через естественные родовые пути сочли невозможными. Было решено провести родоразрешение пациентки путем операции кесарева сечения в плановом порядке.

11.11.2013 выполнено чревосечение по Пфанненштилю, кесарево сечение в нижнем маточном сегменте – разрезом по Дерфлеру. Применялась общая анестезия с искусственной вентиляцией легких по стандартной схеме. Использована интубационная трубка меньшего, чем обычно, диаметра (№ 6). Извлечена живая доношенная девочка массой 2520 г, ростом 48 см, с оценкой по шкале Апгар 7 и 8 баллов. У ребенка выявлен внутриутробный перелом левого бедра (рис. 3).

В послеоперационном периоде с профилактической целью пациентке проведена антибактериальная терапия цефотаксимом 1 г 2 раза в день внутримышечно в течение 3 дней. Послеоперационный период протекал без осложнений. Выписана домой в удовлетворительном состоянии на 7-е сутки после операции.

С учетом редкого наследственного заболевания пациентки – несовершенный остеогенез аутосомно-доминантного типа наследования с высоким (50%) риском для потомства – при каждой последующей беременности рекомендовано проведение молекулярно-генетического анализа мутации в гене коллагена

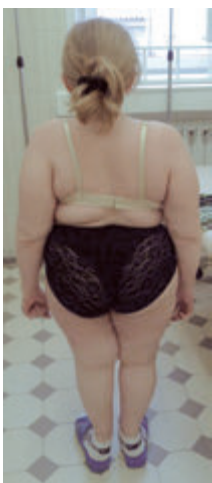


Рис. 1. Кифосколиоз у пациентки с несовершенным остеогенезом



как женщине, так и ребенку в лаборатории биохимической генетики на базе Медико-генетического научного центра РАН.

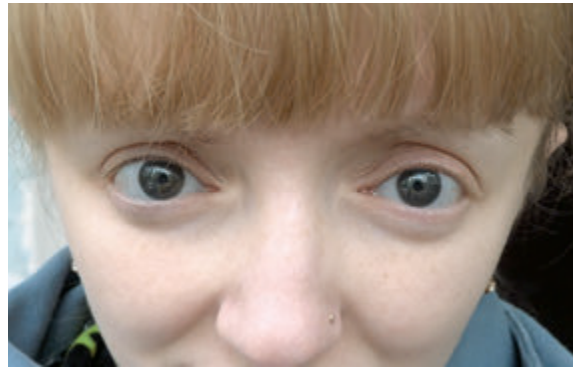
Во время беременности у пациенток с несовершенным остеогенезом может увеличиваться подвижность суставов. Антенатальный диагноз включает детальный ультразвуковой анализ аномалий у плода и биохимический анализ ворсинок тканей хориона. Для определения возможных осложнений при интубации трахеи в родах весьма важны ларингоскопическое или фиброоптическое обследование проходимости дыхательных путей. Описаны случаи разрывов матки у пациенток с 1-м типом несовершенного остеогенеза [4, 5], что может быть связано со сниженным содержанием коллагена в миометрии матки по сравнению со здоровыми беременными [6].

Осложнения, развивающиеся во время гестации, включают кровотечения, переломы костей, разрывы матки, ее атонию, маточные кровотечения, гипотиреоз, разрывы аневризмы аорты. Независимо от типа несовершенного остеогенеза наиболее часто во время беременности или после родов наблюдаются боли в области спины [3].

Пациентки с несовершенным остеогенезом должны пройти генетическое консультирование и пренатальную диагностику. Беременность при этом заболевании противопоказана [7, 8]. Для обеспечения рождения здорового ребенка в генетическиотягощенной семье показана консультация генетика, репродуктолога по вопросу применения вспомогательных репродуктивных технологий с доимплантационной генетической диагностикой мутации гена коллагена.

Подготовка к родам проводится с учетом риска анестезиологического вмешательства. R. Cubert и соавт. (2001), обследовав 167 беременных с несовершенным остеогенезом, пришли к выводу, что кесарево сечение не способствует снижению частоты переломов у детей. Авторы отмечают высокую частоту тазового предлежания, что может быть связано с аномалиями приспособления матки при структурных аномалиях плода (диспропорционально большая голова, короткие конечности, возможные деформации костей после переломов) [9].

При выраженных деформациях скелета матери или плода, при существенной несоразмерности между головкой плода и тазом матери, а также при тяжелом болевом синдроме в суставах и костях матери в большинстве случаев (54%) проводится кесарево сечение [3, 10]. Некоторые авторы считают возможным у пациенток с несовершенным



**Рис. 2.** Треугольная форма черепа, голубой цвет склер у пациентки с несовершенным остеогенезом



**Рис. 3.** Внутриутробный перелом левого бедра у ребенка от пациентки с несовершенным остеогенезом

остеогенезом ведение самопроизвольных родов через естественные родовые пути [11].

В современной литературе описано использование общей [12], эпидуральной [13] и спинальной анестезии [14] при кесаревом сечении. При любом способе анестезии необходимо учитывать возможность переломов костей, нарушение проходимости дыхательных путей, патологию шейного отдела позвоночника и склонность к кровотечениям. Основные анестезиологические осложнения отражены в таблице [2].

При измерении артериального давления с целью снижения риска переломов конечности должно быть исключено использование манжет с автоматическим нагнетанием воздуха. Более безопасно инвазивное интраоперационное мониторирование артериального давления или его определение по методу Короткова.

У больных с несовершенным остеогенезом в связи с уменьшением высоты шейных позвонков, мальформацией зубов, недоразвитием



## Анестезиологические осложнения при несовершенном остеогенезе

Система органов	Вид нарушений	Анестезиологические или хирургические осложнения
Костно-мышечная система	Переломы костей	Осторожность при перекладывании и фиксации больных. Избегать автоматического измерения артериального давления при выраженных признаках несовершенного остеогенеза
	Кифосколиоз (вследствие увеличения подвижности межпозвонковых суставов)	Компрессия нервных стволов. Сложности при проведении региональной анестезии из-за непредсказуемой эластичности соединительной ткани спинномозговых пространств. Снижение респираторного резерва
	Переломы шейного отдела позвоночника, зубов, травмы трахеи	Исключить травмирование шейного отдела позвоночника, нижней челюсти и зубов во время интубации трахеи, предусмотреть возможность использования с этой целью фиброоптической интубации
	Нестабильность шейного отдела позвоночника (гипоплазия II шейного позвонка)	Проведение фиброоптической интубации трахеи
	Деформации грудной клетки после переломов ребер в анамнезе	Снижение респираторного резерва
Система кровотока	Склонность к кровотечениям (возможные аномалии количества и функциональной активности тромбоцитов, хрупкость сосудов)	Высокий риск спинальной гематомы. Увеличение риска периоперационных кровотечений
Эндокринная система	Гипотиреоз в 40% случаев	Определение и коррекция функции щитовидной железы
Сердечно-сосудистая система	Расширение корня аорты, расслоение аорты, пролапс митрального клапана	Аритмии, разрывы аорты, необходимость профилактики эндокардита
Органы слуха	Глухота	Проблемы общения
Клеточный метаболизм	Нарушения энергетического метаболизма клеток (усиление метаболизма, гипертермия во время общей анестезии)	Интраоперационная термометрия, мониторинг парциального давления диоксида углерода

верхней челюсти необходима осторожность при интубации трахеи во избежание травм и переломов позвонков, нижней челюсти и зубов. Если при визуализации гортани возникают сложности, рекомендуется использование эластического бужа или фиброоптической техники [2].

В случае развития гипертермии она чаще всего не носит злокачественного характера [15].

Проведение регионарной анестезии ограничивается степенью кифосколиоза, проблемами, возникающими при создании необходимого положения тела, во время пункции из-за предыдущих переломов ребер и позвоночника, а также малым ростом пациенток [2]. У пациенток с кровотечением в анамнезе до проведения регионарной анестезии необходимо исследовать свертываемость крови, число тромбоцитов и их функциональную активность. Для быстрой оценки свертываемости крови может быть использована тромбоэластография. К моменту оперативного родоразрешения должен быть заготовлен запас крови.

Одним из осложнений после кесарева сечения у пациенток с несовершенным остеогенезом является образование грыж белой линии живота, вызванное дефицитом коллагена. В связи с этим рекомендуется наложение нерассасывающихся швов на апоневроз прямых мышц живота.

В послеродовом периоде возможна склонность к кровотечениям, увеличен риск образования спинальной гематомы.

Лечение пациенток с несовершенным остеогенезом, в том числе беременных, включает терапию бисфосфонатами, витамином D<sub>3</sub> и препаратами кальция [16]. Бисфосфонаты являются синтетическими аналогами естественных пирофосфатов, устойчивых к действию собственных ферментов организма. Они составляют костный матрикс и проявляют свойства активных ингибиторов остеокластов и костной резорбции. Механизм, с помощью которого они подавляют костную резорбцию, до конца еще не выяснен. В современной литературе описано



эффективное использование препарата этой группы у беременной, страдающей заболеванием, сходным с несовершенным остеогенезом (болезнь Гаучера): больная выносила ребенка без скелетных аномалий [17].

Несмотря на то что беременность при несовершенном остеогенезе протекает с повышенным риском кровотечений и разрыва матки, чаще всего она завершается благополучно. Крайне сложным

является анестезиологическое обеспечение родов как в случае регионарной анестезии, так и при общем наркозе. Тщательного анализа требует выбор метода родоразрешения, а при проведении кесарева сечения необходимо соблюдение техники сопоставления тканей, использование современного шовного материала, чтобы предупредить образование грыж передней брюшной стенки и несостоятельного рубца на матке. ☺

## Литература (References)

1. Byers PH, Steiner RD. Osteogenesis imperfecta. *Annu Rev Med.* 1992;43:269–82.
2. Gambling DR, Dougkas MJ, McKay RSF, editors. *Obstetric anesthesia and uncommon disorder.* 2<sup>nd</sup> edition. New York: Cambridge University Press; 2008. 445 p.
3. Feng ZY, Chen Q, Shi CY, Wen HW, Ma K, Yang HX. A type IV osteogenesis imperfecta family and pregnancy: a case report and literature review. *Chin Med J (Engl).* 2012;125(7):1358–60.
4. Sharma A, George L, Erskin K. Osteogenesis imperfecta in pregnancy: two case reports and review of literature. *Obstet Gynecol Surv.* 2001;56(9):563–6.
5. Krishnamoorthy U, Vausse S, Donnai P. Management of pregnancy complicated by maternal osteogenesis imperfecta. Report of a case with uterine rupture. *J Obstet Gynaecol.* 2002;22(3):316.
6. Di Lieto A, Pollio F, De Falco M, Iannotti F, Mascolo M, Somma P, Staibano S. Collagen content and growth factor immunoexpression in uterine lower segment of type IA osteogenesis imperfecta: Relationship with recurrent uterine rupture in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(2):594–600.
7. Приказ Минздравсоцразвития № 736 от 05.12.07 «Перечень медицинских показаний к прерыванию беременности». М.; 2007. (The Decree of the Ministry of Health and Social Development No. 736 from 05.12.07 "The List of Medical Indications to Termination of a Pregnancy". Moscow; 2007. Russian).
8. Lyra TG, Pinto VA, Ivo FA, Nascimento Jdos S. Osteogenesis imperfecta in pregnancy. Case report. *Rev Bras Anestesiol.* 2010;60(3):321–4.
9. Cubert R, Cheng EY, Mack S, Pepin MG, Byers PH. Osteogenesis imperfecta: mode of delivery and neonatal outcome. *Obstet Gynecol.* 2001;97(1):66–9.
10. Anderer G, Hellmeyer L, Hadji P. Clinical management of a pregnant patient with type I osteogenesis imperfecta using quantitative ultrasonometry – a case report. *Ultraschall Med.* 2008;29(2):201–4.
11. Chen CP, Lin SP, Su YN, Huang JP, Chern SR, Su JW, Wang W. Uncomplicated vaginal delivery in two consecutive pregnancies carried to term in a woman with osteogenesis imperfecta type I and bisphosphonate treatment before conception. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2012;51(2):305–7.
12. Vogel TM, Ratner EF, Thomas RC Jr, Chitkara U. Pregnancy complicated by severe osteogenesis imperfecta: a report of two cases. *Anesth Analg.* 2002;94(5):1315–7.
13. Yeo ST, Paech MJ. Regional anaesthesia for multiple caesarean sections in a parturient with osteogenesis imperfecta. *Int J Obstet Anesth.* 1999;8(4):284–7.
14. Aly EE, Harris P. Spinal anesthesia in an obese patient with osteogenesis imperfecta. *Can J Anaesth.* 2003;50(4):421–2.
15. Porsborg P, Astrup G, Bendixen D, Lund AM, Ording H. Osteogenesis imperfecta and malignant hyperthermia. Is there a relationship? *Anaesthesia.* 1996;51(9):863–5.
16. Djokanovic N, Klieger-Grossmann C, Koren G. Does treatment with bisphosphonates endanger the human pregnancy? *J Obstet Gynaecol Can.* 2008;30(12):1146–8.
17. Mastaglia SR, Watman NP, Oliveri B. Intravenous bisphosphonate treatment and pregnancy: its effects on mother and infant bone health. *Osteoporos Int.* 2010;21(11):1959–62.

## Osteogenesis imperfecta and pregnancy: problems evolving by the time of delivery

Mravyan S.R. • Shuginin I.O. • Novikova S.V. • Upryamova E.Yu. • Bocharova I.I. • Zhuchenko L.A.

The article describes a case of pregnancy in a patient with osteogenesis imperfecta. It is of note that both local and foreign medicine this disorder is a contraindication to pregnancy due to a high risk of maternal and fetal complications. The authors review literature on pre-pregnancy planning and preparation, pregnancy management, types of deliveries and approaches to anesthesia in female patients with

osteogenesis imperfecta. Special attention is paid to anesthesiological complications during delivery, ways of their management and correction. Due to a high inheritance rate of this disorder, genetic consulting and extracorporeal fertilization methods are of great importance.

**Key words:** pregnancy, osteogenesis imperfecta, complications.

**Mravyan Sergey Robertovich** – MD, PhD, Leading Research Fellow, Head of Therapeutic Group<sup>1</sup>  
✉ 22a Pokrovka ul., Moscow, 101000, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 621 71 39.  
E-mail: 1akmoniiag@mail.ru

**Shuginin Igor' Olegovich** – MD, PhD, Leading Research Fellow, Observational Obstetric Department<sup>1</sup>

**Novikova Svetlana Viktorovna** – MD, PhD, Head of Observational Obstetric Department<sup>1</sup>

**Upryamova Ekaterina Yur'evna** – Junior Research Fellow, Department of Anesthesiology and Intensive Care<sup>1</sup>

**Bocharova Irina Ivanovna** – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Neonatology<sup>1</sup>

**Zhuchenko Lyudmila Aleksandrovna** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Medical Genetics<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Scientific Research Institute for Obstetrics and Gynecology; 22a Pokrovka ul., Moscow, 101000, Russian Federation



# Осложнения и исходы беременности при хронической почечной недостаточности

Никольская И.Г. • Прокопенко Е.И. • Новикова С.В. • Будыкина Т.С. • Кокаровцева С.Н. • Якубина А.А. • Крупская М.С.

**Никольская Ирина Георгиевна** – канд. мед. наук, ученый секретарь<sup>1</sup>  
✉ 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (495) 625 63 17.  
E-mail: guzmoniiag@gmail.com

**Прокопенко Елена Ивановна** – д-р мед. наук, профессор кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов факультета усовершенствования врачей<sup>2</sup>  
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (495) 684 57 91.  
E-mail: renalnephron@gmail.com

**Новикова Светлана Викторовна** – д-р мед. наук, руководитель акушерско-гинекологического отделения<sup>1</sup>

**Будыкина Татьяна Сергеевна** – д-р мед. наук, руководитель клинико-диагностической лаборатории<sup>1</sup>

**Кокаровцева Светлана Николаевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. молекулярно-генетической группы<sup>1</sup>

**Якубина Анна Александровна** – мл. науч. сотр. отделения неонатологии<sup>1</sup>

**Крупская Майя Сергеевна** – науч. сотр.<sup>1</sup>

Беременность у женщин с заболеваниями почек даже при сохранной почечной функции сопровождается повышенной по сравнению с популяционными показателями частотой акушерских и перинатальных осложнений, таких как присоединение преэклампсии, преждевременные роды, необходимость оперативного родоразрешения, проведения интенсивной терапии новорожденным.

В статье приведены собственные данные об осложнениях и исходах беременности у 156 женщин с различными стадиями хронической болезни почек (ХБП). Из них 87 пациенток были с ХБП I стадии, 29 – с ХБП II стадии и 40 с ХБП III, IV, V стадий, объединенных в диагноз «хроническая почечная недостаточность» (ХПН). Впервые в России авторами обобщен уникальный опыт ведения беременности при ХПН, подчеркнута высокая вероятность (27,5%) ее первичной диагностики во время беременности, представлены алгоритмы обследования, профилактики и лечения различных гестационных осложнений при ХПН (преэклампсия, инфекции мочевыводящих путей, фетоплацентарная недостаточность, анемия, острое почечное повреждение), а также влияние беременности на функцию почек в отдаленном послеродовом периоде. Доказана прямая корреляционная зависимость

между стадией ХБП, частотой присоединения преэклампсии, фетоплацентарной недостаточности, преждевременных родов, оперативного родоразрешения путем кесарева сечения, состоянием детей при рождении.

На основании большого клинического материала доказана вероятность благоприятного исхода беременности у пациенток с ХПН при стабильной функции почек и в отсутствие тяжелой артериальной гипертонии во время беременности: для ребенка – в 87%, для матери – в 90% (сохранение той же стадии ХБП). Риск стойкого снижения функции почек во время беременности и в послеродовом периоде у женщин с ХПН повышается при ХБП IV стадии и в случае раннего присоединения преэклампсии, а также коррелирует с ее тяжестью.

Вероятность благоприятного акушерского и «нефрологического» исхода повышается при планировании беременности и интенсивном совместном ведении пациенток акушером-гинекологом и нефрологом с ранних сроков беременности.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, хроническая почечная недостаточность, беременность.

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»; 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация



## Введение

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) – клиничко-лабораторный симптомокомплекс, развивающийся вследствие постепенной гибели нефронов в исходе любого прогрессирующего заболевания почек и характеризующийся невозможностью почек поддерживать нормальный состав внутренней среды организма. Установление диагноза ХПН правомерно при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) почек менее 60 мл/мин при условии сохранения подобного показателя в течение 3 и более месяцев [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Согласно международной концепции, принятой в 2002 г. Национальным почечным фондом США (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative of the National Kidney Foundation, KDOQI – KNF), ХПН входит в наднозологическое понятие хронической болезни почек (ХБП), наличие которой у пациента устанавливается на основании следующих критериев:

- любые клинические или лабораторные маркеры повреждения почек, включая изменения состава мочи и крови, подтвержденные с интервалом не менее 3 месяцев (эритроцитурия, лейкоцитурия, протеинурия, микроальбуминурия и др.);
- любые маркеры необратимых структурных изменений почек, выявленные однократно во время прижизненного морфологического исследования или с помощью визуализирующих методов обследования (ультразвуковые, рентгенологические, радиоизотопные, магнитно-резонансная томография);
- снижение СКФ менее 60 мл/мин (при расчете на стандарт площади поверхности тела человека 1,73 м<sup>2</sup>) в течение 3 месяцев и более в отсутствие других признаков повреждения почек;
- трансплантация почки в анамнезе, вне зависимости от СКФ, наличия или отсутствия маркеров повреждения почечной ткани.

В рамках KDOQI была разработана расширенная классификация стадий ХБП, ставшая международной [4, 5, 6, 7, 8, 9]. Согласно этой классификации выделяют 5 стадий заболевания. Начиная с III стадии ХБП у пациентов уже имеется ХПН. Стадия ХБП рассчитывается на основании показателей СКФ, которая у беременных определяется только при проведении пробы Реберга. Применение расчетных формул показателей СКФ во время беременности считается некорректным [1, 2, 3, 10]. По данным различных эпидемиологических исследований, распространенность ХБП в мире довольно высока и соответствует 10–16%.

Вместе с тем ее прогрессирование приводит вначале к консервативно-курабельной ХПН (ХБП III и IV стадии, когда СКФ составляет 30–59 мл/мин и 15–29 мл/мин соответственно). В дальнейшем развивается терминальная ХПН (ХБП V стадии, при которой СКФ менее 15 мл/мин), что предполагает необходимость проведения заместительной терапии гемодиализом, либо перитонеальным диализом, либо трансплантацией почки. Терминальная ХПН связана с резким ухудшением качества жизни пациентов и их повышенной смертностью по сравнению с общей популяцией, а также с огромными материальными затратами государства при всех трех методах заместительной почечной терапии [6, 7, 9, 11].

Данные о распространенности ХБП в России отсутствуют, однако исследования, выполненные среди отдельных категорий населения и выявившие заболевание в 16–50% наблюдений в разных возрастных группах с разными терапевтическими заболеваниями, позволяют предположить, что проблема ХБП для нашей страны весьма актуальна [3, 12, 13, 14]. В доступной нам медицинской литературе мы не нашли данных о распространенности ХБП среди беременных России, возможно, из-за того, что ХПН и ХБП не включены в параметры статистической отчетности родильных стационаров. Статистической обработке подвергается только частота терминальной почечной недостаточности у лиц разных возрастных групп без учета факта беременности [12]. Это отчасти объясняется редкостью сочетания данной патологии с беременностью (снижение СКФ вызывает повышение концентрации пролактина и, соответственно, снижение фертильности). Особенности течения беременности и ее исходы при ХПН трудно систематизировать еще и в связи с неготовностью многих акушеров-гинекологов к диагностике начальной ХПН у беременных. Гемодинамические изменения при беременности вносят свои коррективы в показатели азотовыделительной функции почек и СКФ, которая увеличивается, формально переводя пациентку из начальной стадии ХПН в более легкую, как правило, вторую стадию ХБП. Показатели креатинина сыворотки крови, напротив, уменьшаются, приближая свои значения к верхней границе нормы для небеременных [4]. В результате без знания специфики влияния перестройки гемодинамики во время беременности на показатели СКФ и креатинина сыворотки крови диагноз ХПН установить довольно трудно. Как следствие, время, которое можно было бы использовать для коррекции гомеостаза беременной с ХПН,

профилактики преэклампсии (ПЭ), фетоплацентарной недостаточности (ФПН), оказывается упущенным, а диагностика ХПН часто происходит при прогрессировании почечного повреждения, когда, как правило, уже поздно повлиять на ситуацию. Между тем именно у пациенток с начальной ХПН (ХБП IIIa стадии – СКФ 45–59 мл/мин) беременность считается наиболее перспективной с точки зрения наименьшей частоты акушерских и перинатальных осложнений по сравнению со стадиями IIIb, IV, V [15, 16].

Поскольку подавляющее большинство пациенток с ХБП не имеют жалоб и ухудшения самочувствия вплоть до терминальной ХПН, это заболевание относится к категории «тихих убийц» [13], а врачи любых специальностей, в том числе акушеры-гинекологи, должны быть готовы к диагностике ХПН у беременных с учетом специфики гемодинамической перестройки. Таким образом, показатели СКФ менее 100 мл/мин и креатинина сыворотки крови более 85 мкмоль/л у беременных являются основанием для тщательного нефрологического обследования, включая исследование функции почек [1, 2, 4].

Беременность у женщин с заболеваниями почек даже при сохраненной почечной функции (ХБП I стадии) сопровождается повышенной по сравнению с общепопуляционными показателями частотой акушерских и перинатальных осложнений – преждевременных родов, необходимости оперативного родоразрешения, проведения интенсивной терапии новорожденным [16]. С ухудшением функции почек растет и частота этих осложнений, то есть стадия ХБП наряду с артериальной гипертензией и протеинурией более 1 г/сут служат фактором риска неблагоприятного исхода для матери и новорожденного [3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22].

При ухудшении функции почек значимой проблемой у пациенток с ХБП и ХПН является более высокая по сравнению со здоровыми беременными частота присоединения ПЭ. Чем выше уровень креатинина, тем больше вероятность развития ПЭ: при показателях креатинина сыворотки крови до беременности менее 125 мкмоль/л ПЭ осложняла течение беременности у 20% пациенток, при 125–180 мкмоль/л – у 40%, при уровне более 180 мкмоль/л – у 60%, а у пациенток на гемодиализе – в 75% наблюдений [23].

В последнее время в патогенезе ПЭ большое внимание уделяется гипотезе недостаточной инвазии трофобласта в ранние сроки беременности. Считается, что это приводит к неполноценной перестройке сосудов миометрия и ишемии

плаценты, вследствие чего развиваются эндотелиальная дисфункция, а далее – эндотелиоз, артериальная гипертензия, поражение почек, ФПН, а в тяжелых случаях и полиорганная недостаточность [2, 3, 4, 24, 25, 26]. Между тем у пациенток с ХПН даже вне беременности имеет место дисфункция эндотелия. Ее патогенез можно представить следующим образом: действие на организм уремических токсинов формирует мощный механизм системной воспалительной реакции, заключающейся в продукции и выделении в кровь большого количества биологически активных веществ – цитокинов и белков острой фазы (интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- $\alpha$ , С-реактивный белок, ревматоидный фактор, антистрептолизин O, ферритин, иммуноглобулины разных классов, липопротеины) [27, 28]. Несмотря на то что повышение уровня всех этих веществ в сыворотке крови не является характерным признаком какого-либо определенного заболевания, они считаются важнейшим индикатором воспалительного процесса в организме. Каскад цитокинов и других биологически активных субстанций активирует лейкоциты и способствует их адгезии к эндотелию сосудов [28]. Выделяемые при этом мощные оксиданты способствуют деструкции эндотелиальных клеток, снижая их противотромботические свойства и вызывая эндотелиальную дисфункцию. Все эти процессы вместе с имеющейся гипергомоцистеинемией на фоне снижения клубочковой фильтрации изменяют плазменное и тромбоцитарное звенья гемостаза в сторону гиперкоагуляции и могут в конечном счете перевести эндотелиальную дисфункцию в эндотелиоз – грозное осложнение, характерное для ПЭ [29, 30, 31]. Существенную роль в этих изменениях могут играть как врожденные, так и приобретенные тромбофилии. Они также способствуют развитию эндотелиопатии с последующим возникновением гемокоагуляционных и микроциркуляторных нарушений в капиллярах различных органов, значение которых в прогрессировании некоторых почечных заболеваний доказано [32].

У большинства пациентов генетическая тромбофилия, не являясь причиной патологии почек, способствует развитию тромботической микроангиопатии на фоне существующих гистологических изменений в нефронах, вероятно, в результате дополнительной локальной активации внутрисосудистого свертывания крови как следствие активного иммуновоспалительного процесса в почках [32]. У пациентов с хроническим гломерулонефритом наличие мультигенной





тромбофилии повышает риск развития неблагоприятного «почечного исхода», особенно при сочетании генотипа 4G/4G – гена ингибитора активатора плазминогена 10-го типа (PAI-1) с аллелем T гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR). Эти гены обладают синергизмом в отношении риска прогрессирующего ухудшения функции почек при различных почечных заболеваниях [32].

Для профилактики ПЭ проводят терапию антитромбоцитарными препаратами: ацетилсалициловой кислотой и/или дипиридамом, особенно у женщин с заболеваниями почек [33]. С целью улучшения исходов беременности при высоком риске развития ПЭ применяются также прямые антикоагулянты [26, 34, 35]. Некоторые авторы препаратами выбора при беременности называют низкомолекулярные гепарины [34, 36]. В исследованиях *in vitro* показано, что и нефракционированный, и низкомолекулярный гепарин усиливает ангиогенез в среде, кондиционированной клетками человеческой плаценты, что косвенно подтверждает роль неантикоагулянтного эффекта гепарина в профилактике ПЭ [37].

Сегодня вероятность благоприятного исхода беременности при ХБП III стадии достаточно высока. Это учтено в действующем приказе Минздравсоцразвития России от 03 декабря 2007 г. № 736 «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности». Согласно этому документу, основанием для прерывания беременности служит ХПН любой этиологии с уровнем креатинина сыворотки крови как до, так и во время беременности более 200 мкмоль/л. Само разрешение пролонгирования беременности у пациенток с начальной стадией ХПН в России, запрещенное ранее, выдвигает необходимость обобщения отечественных данных об осложнениях и исходах таких беременностей, а также анализа тактики их ведения и родоразрешения. По данным зарубежных авторов (1985–2007), у женщин с уровнем креатинина сыворотки крови от 125 до 180 мкмоль/л перинатальная смертность соответствовала 5%, частота стойкой потери почечной функции в послеродовом периоде более чем на 25% от исходной и развития терминальной стадии ХПН через год после родов составила 20 и 2% соответственно. При значениях креатинина сыворотки крови более 180 мкмоль/л эти показатели достигают 10, 50 и 35% соответственно [10, 15, 16, 19, 20, 35, 38]. В отечественной литературе мы не нашли публикаций, посвященных этой проблеме, что и послужило поводом к проведению исследований.

Целью наших исследований было изучение влияния беременности на состояние почечной функции у женщин с ХПН, на развитие акушерских и перинатальных осложнений, тяжесть перинатальных исходов.

## Материал и методы

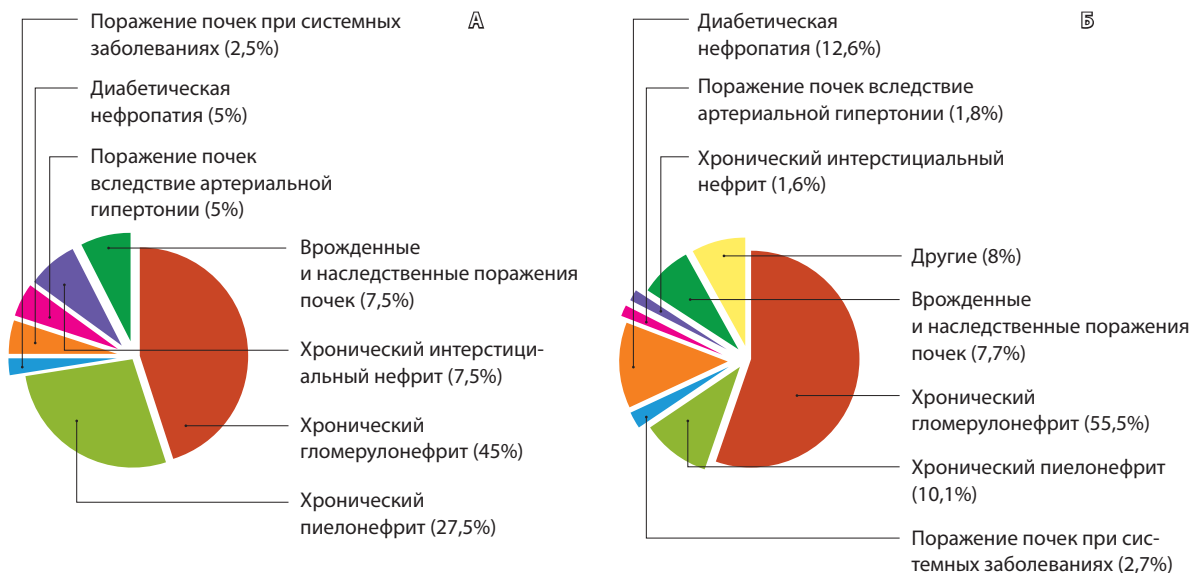
В исследования были включены 33 пациентки с ХПН и нефропатиями различного генеза, прошедших консультации и обследования в ГБУЗ МО МОНИИАГ в период 2009–2014 гг., и 7 пациенток с ХПН, наблюдавшихся и родоразрешенных в других лечебных учреждениях России (г. Курск – 1, г. Барнаул – 2, г. Москва – 4). Оценка осложнений беременности и ее исходов у 7 пациенток с ХПН проводилась ретроспективно. Из 40 анализируемых случаев диагноз ХПН во время беременности был впервые установлен у 11 (27,5%). Из них 5 (45,5%) ранее были информированы об имеющемся заболевании почек, а 6 (54,5%) пациенток не подозревали о наличии какой-либо почечной патологии. Остальные 34 пациентки страдали ХБП длительно – от 1 года до 28 лет. Средний возраст пациенток составлял 30 лет (от 20 до 36 лет). В группу сравнения по акушерским и перинатальным исходам вошли 87 пациенток с ХБП I стадии и 29 пациенток с ХБП II стадии аналогичного возраста. Ни у одной из них не отмечалось обострения заболевания почек во время беременности.

Как видно из данных табл. 1, подавляющее большинство (72,5%) пациенток из основной группы имели начальную ХПН (стадию ХБП IIIa), и беременность им была разрешена. Пациентки и их родственники в обязательном порядке были информированы о высоком риске осложнений беременности при ХПН. Три пациентки с IIIb стадией ХБП (7,5%) имели пограничные значения креатинина сыворотки крови (190–215 мкмоль/л). При этом хорошо поддающаяся коррекции артериальная гипертензия и невысокая суточная

**Таблица 1.** Стадии ХБП у обследованных беременных с почечной недостаточностью (n = 40)

Стадии ХБП	СКФ, мл/мин	Количество обследованных, n (%)
IIIa	45–59	29 (72,5)
IIIb	30–44	3 (7,5)
IV	15–29	4 (10)
V (гемодиализ)	Менее 15	4 (10)

ХБП – хроническая болезнь почек, СКФ – скорость клубочковой фильтрации



**Рис. 1.** Структура причин ХПН у беременных: **А** – наблюдавшихся в ГБУЗ МО МОНИИАГ в 2009–2014 гг., **Б** – в общей популяции (по данным [12])

протеинурия позволяли относиться к перспективам беременности с умеренным оптимизмом. Восемь (20%) женщин согласно приказу № 736 от 2007 г. имели четкие показания к прерыванию беременности, но 6 из них отказались от ее прерывания, оформив письменный отказ, а 2 (беременные с терминальной ХПН, находящиеся на лечении гемодиализом) согласились на прерывание беременности в сроке до 12 недель, продолжив в дальнейшем заместительную почечную терапию. Причиной терминальной ХПН у них были: хронический гломерулонефрит – в 1 случае, почечный канальцевый ацидоз с формированием нефрокальциноза – у 1 пациентки.

Структура причин ХПН у оставшихся 38 пациенток, пролонгировавших беременность, в сопоставлении со структурой причин терминальной ХПН в популяции больных 19–44-летнего возраста (аналогичного репродуктивному) [12] представлена на рис. 1. Наиболее частой причиной формирования ХПН как у беременных, так и у больных с терминальной ХПН той же возрастной группы, является хронический гломерулонефрит, приводящий к консервативно-курабельной ХПН среди беременных в 45% случаев и к терминальной ХПН среди лиц аналогичного возраста в 55,5%. Это подчеркивает наибольшую тяжесть данной патологии и ее значимость в прогрессировании ХБП в возрасте 19–44 лет. Кроме того, значимыми заболеваниями, ставшими причиной ХПН у беременных, были: хронический пиелонефрит – в 11 (27,5%) случаях, врожденные

и наследственные поражения почек – 3 (7,5%), хронический интерстициальный нефрит – 3 (7,5%), диабетическая нефропатия – 2 (5%), поражение почек вследствие артериальной гипертонии на фоне аномалий почечных сосудов – 2 (5%), поражение почек при системной красной волчанке – 1 (2,5%). Среди обследованных нами беременных с ХПН 3 имели трансплантированную почку при функции трансплантата, соответствующей ХБП IIIa стадии, у 2 из них был хронический пиелонефрит трансплантата. Причиной терминальной ХПН у больных с трансплантированной почкой были хронический гломерулонефрит – у 1 пациентки, хронический интерстициальный нефрит – у 2. У 16 из 40 женщин (40%) была инвалидность I–III групп, 9 имели серьезные аномалии развития почек или других органов: атрезия ануса (хирургическая коррекция сразу после рождения) – в 1 случае, врожденная аномалия развития почечной ткани – 4, миелодисплазии с нарушением функции тазовых органов – 3, экстрофия мочевого пузыря – 1. Первородных было 11 (27,5%), повторобеременных – 29 (72,5%), повторнородящих – 15 (37,5%), причем у 9 (60%) из 15 повторнородящих предыдущие роды завершились операцией кесарева сечения в связи с ПЭ. ПЭ в одинаковой мере с имеющим место заболеванием почек могла стать причиной прогрессирования ХБП до ХПН. Из 29 повторобеременных акушерский анамнез был отягощен у 20 (69%): прерывание беременности по медицинским показаниям имелось у 6 (21%), неразвивающаяся



беременность – у 2 (7%), самопроизвольные выкидыши в ранние и поздние гестационные сроки отмечались у 7 (24%), антенатальная гибель плода – у 3 (10%). У 2 пациенток дети умерли в возрасте после 1 года. Все представленные данные доказывают, что пациентки с ХПН относятся к одному из самых тяжелых контингентов беременных, рожениц и родильниц по таким осложнениям, как угроза перинатальных потерь, присоединение тяжелой ПЭ, материнская и перинатальная смертность, а в случае присоединения ПЭ – также в отношении дальнейшего прогрессирования почечной патологии [39].

Благоприятным исходом беременности у пациенток с ХПН считалось рождение живого и выжившего в течение первого года жизни ребенка без врожденных аномалий развития. Неблагоприятными исходами признавались: для новорожденного его перинатальная смерть или смерть в возрасте до года, для матери – стойкое снижение СКФ после родов на 25% и более от исходных показателей до беременности и/или необходимость начала диализной терапии в течение полутора лет после родов, а также смерть. Диагноз острого почечного повреждения устанавливался при повышении уровня креатинина сыворотки крови на 26,5 и более мкмоль/л в течение 48 часов или в 1,5 раза и более в течение 7 дней по сравнению с исходными показателями и/или при снижении объема выделяемой мочи менее чем 0,5 мл/кг/ч в течение 6 часов [4, 8]. Анемия беременных диагностировалась при снижении уровня гемоглобина 109–91 г/л (легкой степени), 90–71 г/л (средней степени), 70 г/л и ниже (тяжелой степени) [4, 8]. Диагноз ПЭ устанавливался при появлении (или нарастании тяжести) артериальной гипертензии в сочетании с протеинурией более 0,3 г/сут после 20-й недели гестации. В случае наличия исходной протеинурии диагноз ПЭ устанавливался при неуклонном нарастании протеинурии в сочетании с появлением или усугублением артериальной гипертензии. Увеличение общего периферического сосудистого сопротивления или изменение маточно-плацентарно-плодового кровотока по данным ультразвуковой доплерографии считалось дополнительным признаком, свидетельствующим в пользу ПЭ [1, 3, 4]. Ни у одной из обследованных нами пациенток не было диагностировано HELLP-синдрома и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

Существенную роль в лечении ПЭ играет введение сернокислой магнезии. Отличительной

особенностью лечения сульфатом магния у данного контингента являлась необходимость ежедневного контроля уровня магния в сыворотке крови, уменьшения суточной дозы сульфата магния в 2–4 раза в соответствии со снижением СКФ для предупреждения гипермагниемии. Наилучший эффект действия препарата констатировался при концентрации магния в сыворотке крови 1,6–2,4 ммоль/л. В плановом порядке с целью коррекции артериального давления также применялись дигидропириновые антагонисты кальция (амлодипин, нифедипин), в некоторых случаях они назначались в комплексе с селективными  $\beta$ -адреноблокаторами (бисопролол, небиволол).

Лечение анемии во время беременности проводилось таблетированными препаратами железа или Венофером (при анемии тяжелой степени) в сочетании с фолиевой кислотой, аскорбиновой кислотой, витамином В<sub>12</sub>. Помимо указанных препаратов лечение анемии эритропоэтинами получали 3 пациентки с трансплантированной почкой, 2 беременные, находящиеся на гемодиализе, и 1 пациентка с анемией тяжелой степени. В послеродовом периоде в случае развития тяжелой анемии введение стимулирующих эритропоэз препаратов длительного действия (метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин- $\beta$  1–2 введения по 75–100 мкг подкожно) было применено всем пациенткам.

Из 40 беременных с ХПН прегравидарная подготовка была произведена лишь у 5 (12,5%), поскольку большинство женщин впервые были консультированы нефрологом и акушером-гинекологом специализированного приема уже во время беременности. Прегравидарная подготовка включала:

- обследование в зависимости от нефрологического диагноза и определение прогноза для данной беременности (мультидисциплинарный подход; приказ № 736 от 2007 г. «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности»);
- обследование репродуктивной функции;
- замену лекарственных препаратов категории С и D в случае их применения вне беременности на категорию В по классификации Федерального агентства по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (Food and Drug Administration, FDA) – отмена статинов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецептора ангиотензина-2, варфарина,

микофенолатов, ингибиторов пролиферативного сигнала, используемых в трансплантологии. Пациенткам с трансплантированной почкой был разрешен прием глюкокортикоидов и циклоспорина А. Все беременные были информированы о нежелательном приеме нефротоксичных медикаментов, часто используемых в акушерской практике: нестероидных противовоспалительных средств, аминогликозидов, ингибиторов фибринолиза (аминокапроновая и транексамовая кислоты), которые используются в качестве профилактики повышенной кровопотери во время оперативных родов;

- выявление наследственных и приобретенных тромбофилий, влияющих на вероятность прогрессирования почечной патологии при беременности [29, 32], присоединения ПЭ и ФПН (маркеры антифосфолипидного синдрома, мутации генов свертывающей системы крови, уровень гомоцистеина сыворотки крови);
- антиагреганты и антикоагулянты для коррекции эндотелиально-тромбоцитарной дисфункции;
- гестагенсодержащие препараты для коррекции дисфункции эндотелия.

Поскольку эндотелиально-тромбоцитарная дисфункция является одним из патогенетических факторов развития / прогрессирования как ПЭ и ФПН, так и ХПН, все беременные получали своевременную антикоагулянтную терапию [17, 26, 33, 34, 35, 36, 40, 41, 42, 43]. Уже на этапе прегравидарной подготовки мы применяли такие препараты, как гепарин натрия 5000 ЕД подкожно 2 р/сут или надропарин кальция 2850 МЕ (0,3 мл) подкожно 1–2 р/сут, либо эноксапарин натрия 2000–4000 МЕ (0,2–0,4 мл) подкожно 1–2 р/сут или бемипарин натрия 3500 МЕ подкожно 1 р/сут под контролем коагулограммы. В качестве антиагрегантной терапии применялся дипиридамо́л в дозе 225 мг/сут. Антиагреганты и антикоагулянты использовались в течение всей беременности, а также в первые 6 недель послеродового периода.

Учитывая исходную дисфункцию эндотелия как возможную причину нарушения инвазии трофобласта, а также наличие отягощенного акушерского анамнеза у наших пациенток, в состав прегравидарной подготовки вошли гестагенсодержащие препараты – дидрогестерон или микролизированный прогестерон. Дидрогестерон назначали для подготовки к беременности и в течение ее первой половины внутри, а микролизированный прогестерон – для подготовки

к беременности и в течение I и II триместров интравагинально, что способствовало полноценной инвазии трофобласта [44]. В период проведения гормонотерапии особое внимание уделялось профилактике развития инфекций мочевыводящих путей и выявлению бактериурии [4], принимая во внимание ее высокую частоту при ХБП [45].

Тактика ведения пациенток во время беременности включала следующие мероприятия.

1. Продолжение наблюдения мультидисциплинарной командой – акушером-гинекологом и нефрологом, врачами отделения функциональной диагностики, диетологом – всех пациенток, а также эндокринологом, урологом, ревматологом, трансплантологом – в зависимости от особенностей нефрологического анамнеза.

2. Изменение диеты – повышение квоты белка.

Учитывая, что ограничение соли и квоты белка в пищевом рационе во время эмбриогенеза способствует предрасположенности к артериальной гипертензии и ХБП во взрослом возрасте (снижает образование почечных клубочков у плода) [46, 47, 48, 49], мы повышали потребление белка до 1–1,2 г/кг/сут в 1-й половине и до 1,6–1,8 г/кг/сут во 2-й половине беременности 33 пациенткам без артериальной гипертензии и высокой протеинурии. Беременным рекомендовалось употребление поваренной соли в количестве 5–6 г/сут и жидкости в объеме не менее 2–2,5 л под контролем диуреза (целевое количество выделенной мочи 1,8–2,5 л/сут). Пациенткам, находящимся на гемодиализе, требовалось еще большее потребление количества белка: 1,5–1,8 г/кг/сут, а также увеличение калорийности пищи: общая ежедневная калорийность в сутки для них составляла 30–35 ккал/кг и дополнительно 300 ккал ежедневно.

3. Интенсификация режима гемодиализа в случае его проведения [11, 50, 51, 52]:

а) увеличение длительности диализного времени более 24 часов в неделю;

б) систематическая переоценка величины «сухого» (постдиализного) веса пациентки, а также обеспечение прироста ее веса за счет увеличивающейся массы плода. Материнский сухой вес и прибавка массы тела за беременность в III триместре постоянно сопоставлялись с прибавкой массы тела плода и контролировались с помощью ультразвукового исследования.

4. Постоянное наблюдение нефрологом и акушером-гинекологом с мониторингом основных лабораторных показателей до 28 недель – 1 раз в 2 недели, далее – еженедельно.



Исследовались следующие параметры: гемоглобин, гематокрит, тромбоциты крови, общий белок крови, креатинин, мочевая кислота, СКФ, посев мочи, лейкоцитурия, суточная протеинурия, электролиты крови, печеночные ферменты, мониторинг массы тела (1 р/нед), мониторинг артериального давления (3 р/сут), кардиотокография плода, доплеровское исследование гемодинамики плода и сосудов почек, эхокардиография, коагулограмма.

5. Продолжение или начало коррекции эндотелиальной дисфункции при установлении беременности.

6. Профилактика респираторного дистресс-синдрома новорожденного.

7. Профилактика/лечение инфекций мочевыводящих путей.

8. Профилактика/лечение ФПН.

9. Коррекция фосфорно-кальциевого обмена и других электролитных нарушений.

10. Определение уровня паратгормона сыворотки крови.

11. Определение концентрации иммуносупрессантов при лечении циклоспорином или такролимусом.

12. Проведение цервикометрии для исключения истмико-цервикальной недостаточности.

13. Лечение других выявленных осложнений беременности.

Основным показанием к индукции преждевременных родов в нашей группе беременных было присоединение тяжелой ПЭ и/или прогрессирование ФПН в сочетании с неготовностью родовых путей к родам. Именно эти причины наиболее часто приводили к абдоминальному родоразрешению.

## Результаты

По нашим данным, в 2013 г. частота родоразрешения беременных из Московской области, имеющих диагноз ХБП, составила 3,8% (на 77 225 родов). В период 2009–2013 гг. частота родоразрешения пациенток с ХБП непосредственно в ГБУЗ МО МОНИИАГ, являющемся на сегодняшний день коллектором наиболее тяжелой экстрагенитальной патологии региона, составила 9% (на 10 445 родов). Частота ежегодного родоразрешения беременных с ХПН в нашем лечебном учреждении составляет 0,4–0,6%; это в 10 раз чаще по сравнению с зарубежными данными [19, 22, 39].

У пациенток с ХПН нами выявлены генетически обусловленные тромбофилии: у 29 обследованных женщин гетерозиготные и гомозиготные

мутации гена МТНFR выявлялись в 12 (41%) и 1 (3,5%) случае соответственно, составив вместе 44,5%. В популяции мутации этого гена составляют 10–40%. Гетерозиготные и гомозиготные мутации гена PAI-1 были выявлены у 13 (45%) и 10 (35%) беременных соответственно, то есть у 80% в общей сложности; для сравнения: в популяции частота таких мутаций составляет 26–50% [1, 9]. Мультигенная тромбофилия по МТНFR и PAI-1 обнаружена у 11 из 29 (38%) обследованных женщин с ХПН. Отмечена высокая частота гипергомоцистеинемии, причем не только у беременных с ХПН (в этой группе мы ожидали гипергомоцистеинемию, так как гомотеин при ХПН плохо фильтруется почками). Гипергомоцистеинемия была зарегистрирована и у беременных с ХБП I и II стадий, составивших группу сравнения. Динамика показателей гомотеина сыворотки крови у беременных с ХБП различных стадий представлена на рис. 2.

Что касается показателей креатинина сыворотки крови у беременных с консервативно-курабельной ХПН (рис. 3), во время беременности у всех пациенток отмечена характерная, свойственная и здоровым беременным, динамика уровня креатинина в сыворотке, но в более высоком диапазоне значений. Так, если до беременности медиана уровня креатинина в сыворотке составила 152 мкмоль/л (интерквартильный размах 90–399 мкмоль/л), то в I триместре отмечалось статистически незначимое снижение этого показателя до 131 мкмоль/л (интерквартильный размах 90–520 мкмоль/л). Минимальные значения

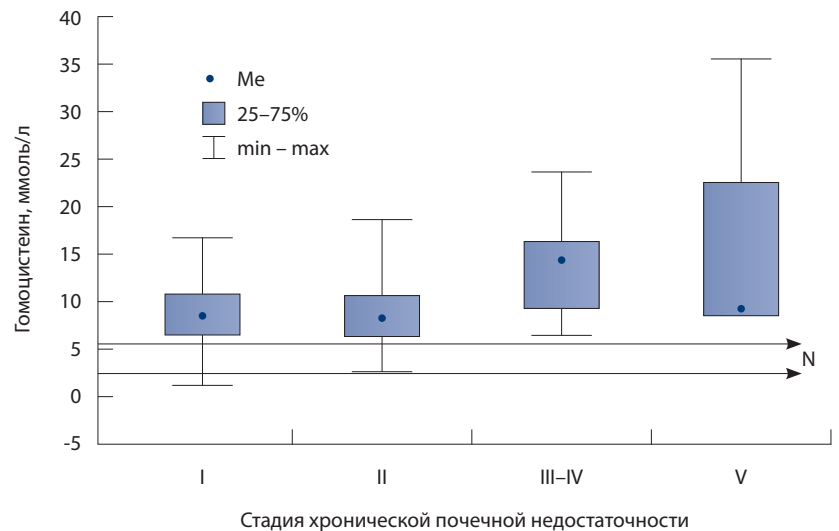
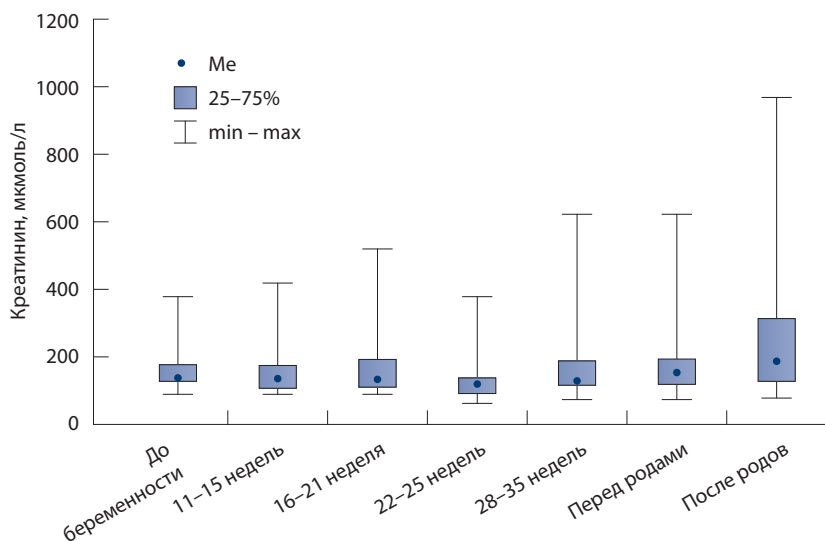
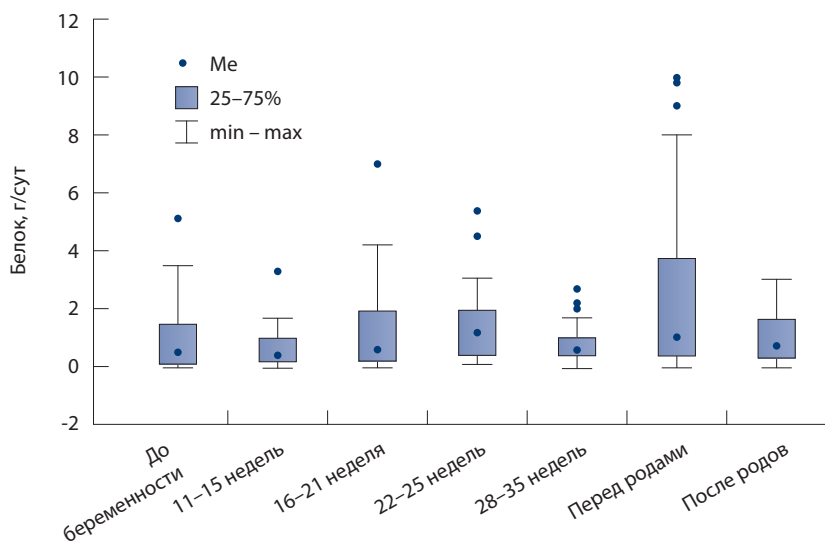


Рис. 2. Динамика показателей гомотеина сыворотки крови у беременных с ХБП в зависимости от стадии; N – норма, Me – медиана, 25–75% – интерквартильный размах, min – max – минимальные и максимальные значения



**Рис. 3.** Динамика показателей креатинина сыворотки крови у беременных с ХПН (n=40); Me – медиана, 25–75% – интерквартильный размах, min – max – минимальные и максимальные значения



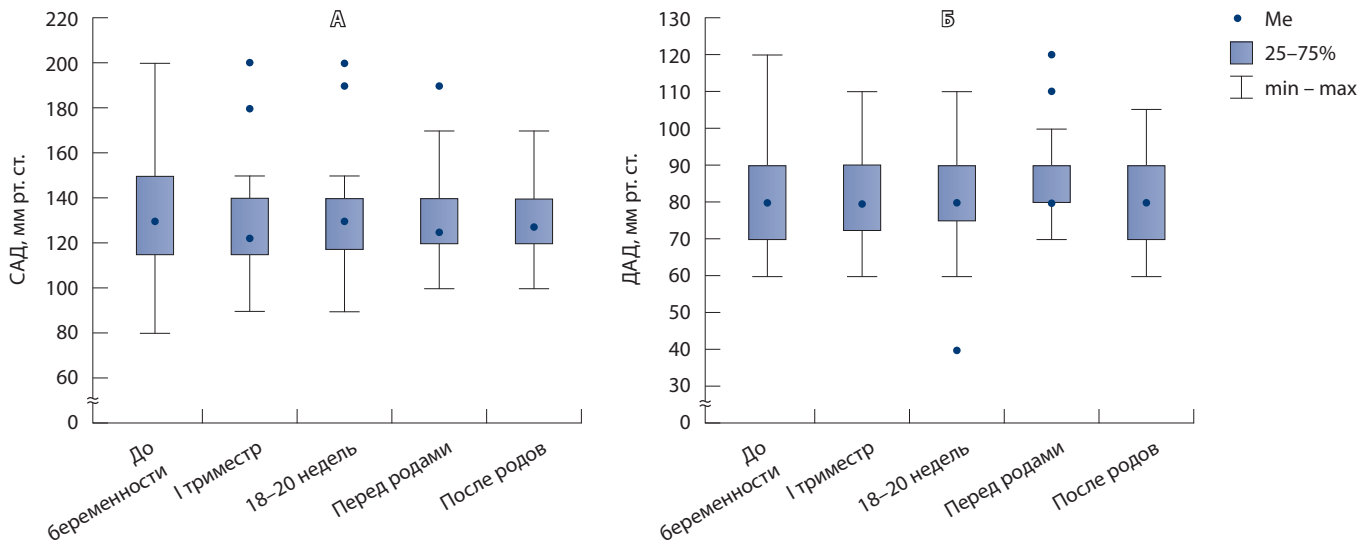
**Рис. 4.** Динамика суточной протеинурии во время беременности и после родов у пациенток с ХБП III и IV стадий (n=40); Me – медиана, 25–75% – интерквартильный размах, min – max – минимальные и максимальные значения

уровня креатинина в сыворотке крови наблюдались при сроках гестации 22–25 недель, медиана 90 мкмоль/л с интерквартильным размахом 85–380 мкмоль/л. Описанные изменения уровня креатинина были обусловлены возрастанием почечного плазмотока и СКФ, отмечаемым уже в раннем сроке беременности. К моменту родов произошло статистически значимое повышение уровня креатинина по сравнению с таковым в сроки гестации 22–25 недель. Медиана составила 185 мкмоль/л (интерквартильный размах

86–620 мкмоль/л). Это можно объяснить присоединением ПЭ у отдельных беременных, развитием острого почечного повреждения, что и послужило показанием к индукции родов, а также физиологическим снижением СКФ к моменту родов. В послеродовом периоде также отмечен в целом рост креатинина сыворотки крови (медиана 220 мкмоль/л, интерквартильный размах 90–900 мкмоль/л). Показатели креатинина сыворотки крови у гемодиализных больных, пролонгировавших беременность, колебались в диапазоне 178–578 мкмоль/л у одной пациентки и 358–582 мкмоль/л – у другой (до и последиализные параметры).

Динамика суточной протеинурии во время беременности и после родов у пациенток с ХПН представлена на рис. 4. У большинства пациенток до беременности суточная потеря белка не превышала 1 г/сут: у 14 больных протеинурия составляла менее 0,3 г/сут, а у 15 – 0,3–1 г/сут. Потеря белка с мочой более 1 г/сут до беременности наблюдалась в 5 (20,6%) случаях. У 6 пациенток, которым диагноз ХБП был поставлен в текущую беременность, данных о значениях протеинурии до беременности не имелось. Рост суточной протеинурии в 3 раза и выше во 2-й половине беременности по сравнению с исходными данными выявлен у 15 (37,5%) пациенток. Перед родами протеинурия резко возрастала, медиана этого показателя – 1 г/сут (интерквартильный размах 0–8 г/сут).

В нашем исследовании выявлено, что хроническая гипертония до беременности наблюдалась у 19 из 40 пациенток (48%). Прием препаратов, снижающих артериальное давление во время беременности, потребовался еще 7. Всего необходимость в гипотензивной терапии была у 26 беременных из 40 (65%). Как видно из рис. 5, медиана систолического артериального давления до наступления беременности составляла 132 мм рт. ст. (от 85 до 200 мм рт. ст.). В I триместре, а также в сроке 18–20 недель беременности значение медианы не изменилось, интерквартильный размах составил 90–150 мм рт. ст. Перед родами систолическое артериальное давление в интерквартильном размахе повысилось (100–170 мм рт. ст.), однако медиана по-прежнему соответствовала целевому артериальному давлению (не более 130/80 мм рт. ст.). Медиана диастолического артериального давления была равна 80 мм рт. ст. в течение всего периода наблюдений, однако в динамике исследования в группе пациенток отмечались его значимые колебания за счет показателей артериального давления у 2 пациенток



**Рис. 5.** Динамика: **А** – систолического (САД) и **Б** – диастолического (ДАД) артериального давления у беременных с ХПН (n=40); Me – медиана, 25–75% – интерквартильный размах, min – max – минимальные и максимальные значения

с симптоматической артериальной гипертензией, обусловленной патологией почечных сосудов. Основной причиной повышения артериального давления перед родами было присоединение ПЭ.

У 19 из 40 (48%) больных с ХПН во время беременности имел место неблагоприятный фон – анемия до беременности. Во время беременности частота анемии нарастала и наблюдалась у 31 пациентки (78%). По степени тяжести анемия распределялась следующим образом: легкой степени – в 9 (23%) случаях, средней степени – 21 (53%), тяжелая – 1 (3%). В послеродовом периоде анемия выявлялась еще чаще: у 32 из 40 (80%), при этом преобладали анемии средней и тяжелой степеней (у 22 из 32 с послеродовой анемией). Несмотря на применение эритропоэтинов всеми родильницами с анемией тяжелой степени, 3 родильницам потребовалось проведение гемотрансфузии в связи со снижением у них показателей гемоглобина до 60–63 г/л.

До беременности диагноз хронической инфекции мочевыводящих путей был установлен у 26 (65%) пациенток. Во время беременности возникновение/рецидив инфекции диагностирован у 21 (53%) пациентки, что требовало лечения антибактериальными средствами. В случае необходимости дренирования мочевыводящих путей у наших пациенток с ХПН применялись: чрескожная пункционная нефростомия у 1 пациентки (с экстротифией мочевого пузыря), стентирование мочеточников – у 3. Постоянный разгрузочный уретральный катетер был применен у 3 пациенток с нейрогенным мочевым пузырем.

Гестационное обострение хронического гломерулонефрита выявлялось у 4 из 18 (22%) пациенток, что послужило показанием к назначению глюкокортикостероидов. Иммуносупрессивную терапию во время беременности также получали 3 пациентки с функционирующим почечным трансплантатом.

Анализ акушерских осложнений в исследуемой группе показал, что их частота у пациенток с ХПН была особенно высока (табл. 2). Наиболее грозным осложнением, кардинально влияющим на исход беременности, является присоединение ПЭ. Несмотря на коррекцию эндотелиальной дисфункции (антикоагулянтами и антиагрегантами), проведенную с целью профилактики ПЭ, она развилась у 26 из 35 пациенток (74%). Коррекция эндотелиальной дисфункции не проводилась у 11 пациенток: у 7, так как их истории болезней были оценены ретроспективно, и у 4, обратившихся с осложнениями беременности, требующими немедленного родоразрешения.

**Таблица 2.** Частота развития акушерских осложнений у пациенток с ХПН

Показатель	Значение, n (%)
Преэклампсия, в том числе:	26/35 (74)
умеренная	20/35 (57)
тяжелая	6/35 (17)
Срок развития преэклампсии, недели гестации	30 (23–34,5)
Фетоплацентарная недостаточность	27/38 (71)
Угроза прерывания беременности в разные сроки	25/38 (66)

Две пациентки, получавшие лечение гемодиализом, дали согласие на прерывание беременности по медицинским показаниям в ранние сроки, 3 было произведено прерывание беременности по жизненным показаниям в сроках 18–21 недели (вследствие развития и прогрессирования нефротического синдрома у 2 и острого почечного повреждения в сроке 18 недель у 1 беременной). Тяжелая ПЭ наблюдалась лишь у 6 (17%) из 35 пациенток. У 20 (57%) пациенток с этим осложнением диагностировалась умеренная ПЭ, развитие которой происходило в сроки беременности более 34 недель, когда прогноз для ребенка при досрочном родоразрешении в основном благоприятен. В целом частота ПЭ среди всех пациенток с ХПН составила 74%. Это значительно выше, чем у пациенток с ХБП I стадии (25,8%) и II стадии (48,3%). Медиана гестационного срока развития ПЭ при ХПН составила 34,5 недели (от 23 до 38 недель). В случае присоединения умеренной ПЭ в условиях стационара на фоне комплексного лечения и проведения профилактики респираторного дистресс-синдрома нам удалось пролонгировать беременность на 1–1,5 недели.

Из особенностей родоразрешения беременных с ХПН (ХБП III–V стадии) следует отметить высокую частоту преждевременных родов, которые наблюдались у 21 (60%) из 35 пациенток. Частота преждевременных родов составила: у пациенток с ХБП III стадии – 17 (54,8%) из 31, ХБП IV и V стадии – 4 (100%) из 4, что значительно

выше, чем в группе пациенток с ХБП I и II стадии: 6 (6,9%) из 87 и 6 (21%) из 29 соответственно. В группе с ХБП IV и V стадии в 50% наблюдений имело место спонтанное излитие околоплодных вод вследствие многоводия, а не индукции родов. Гестационные сроки родоразрешения при ХБП в сравнении с данными G.B. Piccoli и соавт. (2010) [16] представлены на рис. 6.

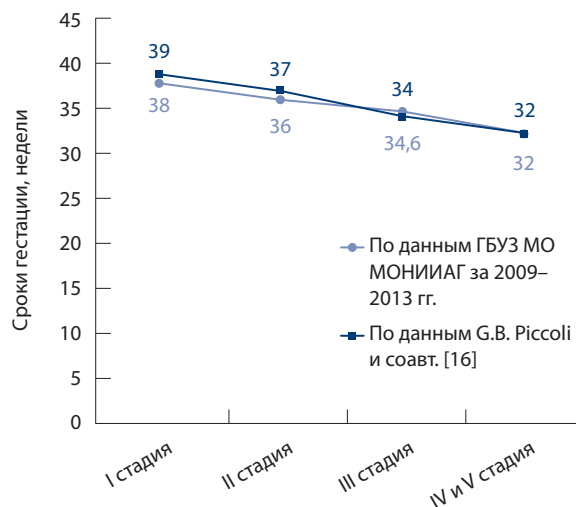
Частота преждевременных родов в сроках менее 34 недель также была высокой, составив 22,6% при ХБП III стадии (7 из 31) и 75% при ХБП IV и V стадии (3 из 4) по сравнению с аналогичными показателями в группе с ХБП I стадии – 1,1% (1 из 87). Частота родоразрешения путем операции кесарева сечения у пациенток с ХБП разных стадий коррелировала с тяжестью нефрологической патологии, увеличиваясь от стадии к стадии. Так, при ХБП I стадии она соответствовала 15% (13 из 87), при ХБП II – 51,7% (15 из 29), при ХБП III – 87% (27 из 31), при ХБП IV и V – 83,3% (5 из 6). Как видно из рис. 6, прогрессирование ХБП коррелирует с увеличением частоты преждевременных родов, в том числе до 34 недель гестации.

Особенности течения, акушерские осложнения и исходы беременности у пациенток с ХПН представлены в табл. 3 и 4. Исходы беременности пациенток с ХПН и состояние их новорожденных при рождении не всегда были удовлетворительными. Необходимость искусственной вентиляции легких сразу после рождения потребовалась 7 (22,6%) из 31 новорожденного от

**Таблица 3.** Особенности течения, акушерские осложнения и исходы беременности у пациенток с ХПН

Исходы	Значение
Прерывание беременности по медицинским показаниям, n (%), в том числе: медицинский аборт малое кесарево сечение	5/40 (12,5) 2/40 (5) 3/40 (7,5)
Родоразрешены, n (%)	35/40 (87,5)
Оперативное родоразрешение, n (%)	27/35 (77)
Преждевременные роды до 37 недель, n (%)	21/35 (60)
Преждевременные роды до 34 недель, n (%)	10/35 (29)
Срок родов, недели*	34,6 (25; 39)
Масса детей при рождении, г*	2199 (670; 3670)
Нарушение массо-ростовых параметров новорожденных, n (%), в том числе: III степень	24/35 (68,5) 10/35 (28,5)

\* Данные представлены как медиана, в скобках – минимальное и максимальное значения



**Рис. 6.** Гестационные сроки родоразрешения при ХБП в зависимости от стадии





матерей с ХБП III стадии и 6 (100%) – с ХБП IV и V стадии.

В 2 наблюдениях зарегистрирована неонатальная смерть детей у пациенток, родоразрешенных в связи с тяжелой ПЭ. На 12-й день жизни погибла глубоко недоношенная девочка, родившаяся с массой 670 г на 25-й неделе беременности от матери с ХБП IIIа стадии, имевшей IgA-нефропатию. Второй ребенок (мальчик) был рожден на 28-й неделе гестации с массой 800 г от матери с ХБП IV стадии, имевшей кистозную дисплазию почек. Он так же, как мать, имел врожденную патологию почек в виде поликистоза. Методом родоразрешения в обоих случаях было кесарево сечение. У детей, рожденных от матерей с ХПН, выявлены следующие особенности: перинатальные поражения центральной нервной системы – 20 (57%) из 35, респираторный дистресс-синдром – 13 (37%) из 35, пневмония – 5 (14%) из 35. Необходимость проведения искусственной вентиляции легких у таких детей составила 22% (для сравнения: при ХБП I стадии – 1,2% и ХБП II стадии – 3,5% наблюдений). При ХБП IV, V стадии необходимость проведения искусственной вентиляции легких новорожденным составляла 100%. Большинству детей требовался перевод на 2-й этап выхаживания: при ХБП III стадии – в 33% случаев, при ХБП IV, V – 100%, что было значительно чаще, чем при ХБП I – 7% и ХБП II стадии – 18%. Всего после родоразрешения пациенток с ХПН в переводе в другие лечебные учреждения нуждались 15 (43%) из 35 новорожденных, остальные были выписаны домой. В настоящее время известно, что 32 из 33 выживших детей развиваются нормально, об одной девочке информация отсутствует (в связи с переездом родителей в другой регион страны).

Данные о влиянии беременности на дальнейшую функцию почек и частоте прогрессирования ХПН представлены в табл. 5. В раннем послеродовом периоде мы регистрировали высокую частоту развития обратимого острого почечного повреждения неолигурической формы (у 9 (25,7%) пациенток), что, как правило, требовало перевода в нефрологическое отделение. Всего в терапевтическое или нефрологическое отделения после родоразрешения были переведены 16 (40%) из 40 больных. Однако переход в следующую стадию ХБП после родов был диагностирован лишь у 3 (7,8%) пациенток, 2 из них было начато лечение программным гемодиализом в течение первых полутора лет после родов (именно они перенесли тяжелую ПЭ и потерю детей), а 1 – начата терапия

**Таблица 4.** Показатели состояния детей, родившихся у пациенток с ХПН

Состояние новорожденных	Значение
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни, баллы*	7 (4; 8)
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте жизни, баллы*	8 (6; 9)
Респираторный дистресс-синдром, n (%)	13/35 (37)
Перинатальное поражение центральной нервной системы гипоксически-ишемического генеза, n (%)	20/35 (57)
Необходимость длительной госпитализации и/или перевода новорожденных в другие лечебные учреждения, n (%)	15/35 (43)
Перинатальная смерть, n (%)	2/35 (5,7)
Благоприятный исход беременности для ребенка, n (%)	33/38 (87)

\* Данные представлены как медиана, в скобках – минимальное и максимальное значения

**Таблица 5.** Влияние беременности на почечную функцию у пациенток с ХПН (n = 40)

Функция почек после родоразрешения	Количество пациенток, n (%)
Острое повреждение почек у матери в перинатальном периоде	11 (27,5)
Необходимость лечения гемодиализом сразу после родоразрешения	1 (2,5)
Стойкое снижение СКФ после родов более 25%, но менее 50% от исходного уровня	5 (12,5)
Снижение СКФ после родов на 50% и более от исходного уровня	1 (2,5)
Переход в следующую стадию ХБП после родов	3 (7,5)
Необходимость начала регулярного лечения гемодиализом в течение 16 месяцев после родов	2 (5)
Умерли (через 6 месяцев после родов)	1 (2,5)
Благоприятный «нефрологический» исход беременности для матери	36 (90)

СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХБП – хроническая болезнь почек

гемодиализом непосредственно после прерывания беременности путем малого кесарева сечения в сроке 18 недель гестации. Еще 1 пациентка умерла через полгода после родов от уросепсиса на фоне хронического вторичного пиелонефрита (у нее была врожденная аномалия развития – экстрофия мочевого пузыря). Благоприятный нефрологический исход для матери имел место в 36 (90%) наблюдениях из 40.

Интерес представляют 2 случая вынашивания беременности у пациенток с терминальной ХПН, получавших программный гемодиализ. Причиной терминальной ХПН в обоих случаях был хронический гломерулонефрит, а давность

лечения гемодиализом составила 10 лет у одной больной и 1,5 года у другой. Обращают на себя внимание позднее выявление факта беременности – 18–19 недель у обеих пациенток, а также угроза прерывания беременности во II триместре. Обе беременные имели остаточную функцию почек, выделяя по 600–800 мл мочи ежедневно, а также нормальное артериальное давление. Беременность у обеих была второй, в анамнезе отмечено прерывание беременности в малых сроках до развития терминальной ХПН. Одна из пациенток неоднократно консультировалась в ГБУЗ МО МОНИИАГ, получая гемодиализ 24 часа в неделю: гемодиальфильтрацию по 4 часа 6 раз в неделю, объем замещения 18–20 л. Пациентка была родоразрешена в сроке гестации 34–35 недель после спонтанного излития околоплодных вод. Ей было произведено экстренное кесарево сечение в роддоме при ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ». Это уникальное в своем роде лечебное учреждение Москвы, на территории которого сконцентрированы родильный дом, нефрологическое отделение, а также отделение гемодиализа – столь необходимые структуры в лечении и родоразрешении подобных больных. Извлечена живая недоношенная девочка весом 2160 г, ростом 43 см, оценка состояния по шкале Апгар составила 7/8 баллов. Состояние ребенка осложнилось внутриутробной пневмонией, гипоксически-ишемическим поражением центральной нервной системы с синдромом угнетения, дыхательной недостаточностью 0–I степени. После лечения в отделениях реанимации и патологии новорожденных в течение месяца ребенок был выписан домой в удовлетворительном состоянии с весом 2910 г, ростом 45 см. Другая пациентка (жительница Курской области), история болезни которой была оценена нами ретроспективно, в течение полутора лет получала бикарбонатный диализ 3 раза в неделю по 4 часа со скоростью кровотока 280 мл/мин на F7HPSNa141, гепаринизация 5000 ЕД, сухой вес 45,5 кг. Во время беременности кратность диализа была увеличена до 6 раз в неделю по 4 часа. Пациентка была родоразрешена в областном перинатальном центре города Курска в сроке беременности 29 недель путем самопроизвольных родов, развившихся спонтанно после преждевременного излития околоплодных вод. Родилась живая недоношенная девочка весом 1300 г, ростом 33 см, оценка состояния по шкале Апгар составила 5 и 6 баллов. Общая продолжительность родов – 8 ч 50 мин, общая кровопотеря – 300 мл. Потребовалась длительная

реабилитация в отделениях реанимации и патологии новорожденных, после чего ребенок был выписан домой на 66-й день жизни с весом 2320 г. После родоразрешения обе пациентки продолжили программный гемодиализ.

## Обсуждение

В нашем исследовании, включавшем 40 беременных с ХПН разных стадий, были получены следующие результаты. Отказались от пролонгирования беременности и прервали ее по медицинским показаниям в раннем сроке 2 пациентки, получавшие терапию программным гемодиализом. Из оставшихся 38 благоприятный акушерский исход отмечен у 33 (87%), благоприятный нефрологический исход для матери – у 36 (90%) из 40. Прерывание беременности по медицинским показаниям было произведено путем малого кесарева сечения у 3 пациенток в сроки гестации 18–21 неделя. Показанием к нему были: острое почечное повреждение у 1 и прогрессирование нефротического синдрома у 2 пациенток. Антенатальных, интранатальных и ранних неонатальных потерь (в первые 7 суток жизни) среди курируемых пациенток не было. В неонатальном периоде на 11-е и 12-е сутки жизни погибли 2 глубоко недоношенных ребенка от матерей с III и IV стадией ХБП, родоразрешенных в 25 и 29 недель гестации по поводу тяжелой ПЭ. Обе пациентки не проходили прегравидарную подготовку. По данным G.V. Piccoli и соавт. (2012), описавших исходы беременности у женщин с ХБП разных стадий, среди пациенток с ХБП II стадии число родов до 37 недель гестации составило 82%, с III стадией число родов до 34 недель – 41%, средний гестационный возраст плода на момент родов составил  $34,5 \pm 2,3$  недели, средняя масса тела новорожденных –  $2180,2 \pm 572,9$  г, 47% детей нуждались в реанимационной терапии [21].

Согласно полученным нами результатам, средний гестационный срок родов соответствовал  $38,4 \pm 2,4$  недели для беременных с ХБП I стадии,  $37,6 \pm 1,4$  недели для беременных с ХБП II стадии,  $35,2 \pm 3,6$  недели для беременных с ХБП III стадии и  $31,8 \pm 1,6$  недели для беременных с IV и V стадией. Гестационные сроки родоразрешения наших пациенток с ХБП III стадии были на 1,2 недели позже, чем в аналогичной группе пациенток у G.V. Piccoli и соавт. (2012). Средняя масса тела новорожденных от матерей с III–V стадией, включая диализных пациенток, составила 2199 (от 670 до 3670) г, необходимость в реанимационном пособии возникла у 15 (43%) из 35.



У обследованного контингента пациенток отмечалась высокая частота развития ПЭ – у 26 (74%) из 35, но тяжелая ПЭ была выявлена лишь у 6 (17%) беременных. Предположительно, столь высокую предрасположенность к развитию ПЭ у пациенток с ХБП можно объяснить наличием общего патогенетического звена этих двух состояний – дисфункции эндотелия, приводящей к дисбалансу ангиогенных и антиангиогенных факторов во время беременности [53].

Мы разделяем точку зрения, согласно которой наиболее эффективной мерой улучшения исходов беременности у женщин с ХБП является применение гестагенов в I–II триместрах беременности, а также использование гепаринов в сочетании с антитромбоцитарными препаратами на протяжении всего срока гестации [26, 33, 34, 36, 37, 54, 55]. Терапия антикоагулянтами частично предупреждает дальнейшее прогрессирование нефрологического заболевания во время беременности и в послеродовом периоде. Для профилактики тромбозомболических осложнений и предупреждения прогрессирования нефрологического заболевания в послеродовом периоде нами применялся антикоагулянт II поколения низкомолекулярных гепаринов – бемипарин натрия. По сравнению с другими низкомолекулярными гепаринами бемипарин натрия имеет самый низкий молекулярный вес, характеризуется минимальным ингибированием IIa фактора, обладает самой высокой анти-Xa-активностью и самым высоким соотношением анти-Xa/IIa факторной активности, позволяющим минимизировать возможные геморрагические осложнения [54, 55]. Длительность лечения препаратом составляла 6 недель, профилактическая доза соответствовала 2500–3500 МЕ/сут в зависимости от массы тела пациентки (2500 МЕ/сут при массе тела менее 70 кг, 3500 МЕ/сут – более 70 кг).

Одним из условий успешного завершения беременности при ХПН является мультидисциплинарный подход к наблюдению за пациентками, предполагающий совместное ведение пациентки акушером-гинекологом и нефрологом, врачом отделения функциональной диагностики, диетологом, а также эндокринологом, урологом, ревматологом, трансплантологом. Успешное завершение беременности зависит от слаженности работы целой команды врачей различных специальностей и вовлечения в эту работу самой пациентки, к которой в вопросах организованности и исполнительности беременность предъявляет очень жесткие требования.

Вторым важным условием успешного завершения беременности является частота мониторинга основных лабораторных показателей гомеостаза. Смысл этого скрупулезного, многофакторного мониторинга состоит в сопоставлении исходного статуса с изменениями, происходящими в течение ближайших 7–14 дней (при условии отсутствия жалоб и осложнений), для того чтобы как можно раньше выявить тенденцию к ухудшению гомеостаза организма и начать/усилить корректирующую терапию. Более частое мониторирование с интервалом 1–2 суток проводится в стационаре при наличии осложнений. Это помогает нам в проведении дифференциальной диагностики и оценки эффекта лечения или, напротив, дает возможность убедиться в нецелесообразности дальнейшего пролонгирования беременности в случае резистентности к проводимой терапии. Необходимо подчеркнуть, что мониторинг параметров гомеостаза с интервалом 10–14 дней в отсутствие осложнений осуществлялось при амбулаторном наблюдении в поликлинике с оценкой показателей врачом специализированного амбулаторного приема, имеющим практику наблюдения беременных с нефрологической патологией. Это способствовало сокращению длительности пребывания больных в стационаре и снижало риск присоединения внутрибольничной инфекции.

Мы прогнозировали неблагоприятный акушерский и нефрологический исход у 2 пациенток с ХБП IIIa стадии и тяжелой артериальной гипертензией, беременности у которых были завершены на 29-й неделе. Однако дети, рожденные ими, выжили, а стадия ХБП не прогрессировала. Кроме того, прогнозировался неблагоприятный исход беременности у 6 пациенток с ХБП IV–V стадии, отказавшихся от прерывания беременности, но только у 2 из них этот прогноз оправдался: у пациентки с IV стадией ХБП, родоразрешенной в 28 недель беременности в связи с тяжелой ПЭ и потерявшей ребенка, а также у пациентки с IV стадией ХБП и острым почечным повреждением, ставшим причиной прерывания беременности в 18 недель путем малого кесарева сечения. У остальных 4, включая 2 пациенток, получавших лечение программным гемодиализом, дети выжили, растут и развиваются нормально. Оценка функции почек, подтвердившая отсутствие прогрессирования нефрологической патологии после родов, производилась только 2 из 4 (2 продолжили лечение программным гемодиализом в связи

с терминальной ХПН). Это говорит о возможности пересмотра отношения к беременности у гемодиализных больных и необходимости широкой научной дискуссии по вопросу о допустимости вынашивания беременности у части таких пациенток. Обращает на себя внимание сочетание ХПН и мультигенной тромбофилии у 2 больных с наиболее ранней и тяжелой ПЭ и выраженным стойким снижением функции почек после родов, потерявших детей: у одной из них обнаружены 2 гомозиготные и 4 гетерозиготные мутации генов системы гемостаза, в том числе гомозиготное носительство генотипа 4G/4G гена PAI-1 с аллелями гена MTHFR, у другой имело место гетерозиготное носительство этого фактора. Вероятно, сочетание ХПН с мультигенной тромбофилией по генам PAI-1 и MTHFR оказывает наиболее неблагоприятное влияние на течение и исход беременности, а также на «нефрологический» прогноз после родов, но это требует дальнейшего изучения.

Особо подчеркнем факт выявления нами гипергомоцистеинемии у подавляющего большинства беременных с ХБП I и II стадии и у всех пациенток с почечной недостаточностью. Если в норме у небеременных гипергомоцистеинемией считается повышение концентрации гомоцистеина в сыворотке крови больше 15 мкмоль/л, то во время беременности его уровень существенно снижается и в среднем не превышает 3–5 мкмоль/л. Учитывая, что основной мишенью повреждающего действия гомоцистеина является эндотелий [17, 24, 30, 56, 57, 58], повышение концентрации этой аминокислоты в сыворотке крови беременных с ХБП всех стадий говорит о наличии дисфункции эндотелия у большинства беременных с патологией почек и высоким риске присоединения у них ПЭ.

Анемия – частое осложнение любой стадии ХБП. Дефицит эритропоэтина, иногда – железа, повышение уровня цитокинов при хроническом воспалении, имеющем место при ХБП, негативно влияют на эритропоэз. Анемия еще больше ухудшает функцию почек, работающих в состоянии гипоксии. Это способствует прогрессированию ХБП и/или присоединению других акушерских осложнений (ПЭ, риска кровотечения, ФПН). Развитие тяжелой послеродовой анемии при умеренной кровопотере в родах при ХПН у наших пациенток было, по-видимому, обусловлено дефицитом эндогенного эритропоэтина. Именно поэтому необходимо тщательно лечить анемию как во время беременности, так и после родоразрешения, а при наличии анемии тяжелой

степени таким пациенткам, наряду с продолжением лечения препаратами железа, необходимо введение препаратов эритропоэтина, предпочтительно – пролонгированного действия.

При исследовании бактериологических данных посевов мочи при ХПН обращали на себя внимание:

- высокая частота бактериурии, выявляемая у каждой третьей пациентки с ХПН [45];
- возможность атипичных проявлений клинических симптомов пиелонефрита, требующих проведения дифференциального диагноза с ПЭ, угрозой прерывания беременности, декомпенсацией сахарного диабета, передозировкой иммуносупрессоров при трансплантированной почке, реакцией отторжения трансплантированной почки и т.д.;
- частое выявление бактериурии при латентном течении инфекционных нефропатий;
- значимость влияния даже низких титров бактериурии при ХПН на функцию почек (падение СКФ, повышение креатинина, присоединение/усугубление артериальной гипертонии);
- частая полирезистентность выявленных уропатогенов в случаях хронической мочевой инфекции.

Все это вызывает необходимость ежемесячного мониторинга бактериограмм мочи при ХПН, проведения ультразвукового исследования почек, лечения бактериурии даже при ее низких титрах, профилактического назначения антибактериальных средств в послеродовом периоде.

Из особенностей родов у пациенток с ХПН следует отметить высокую частоту досрочного и оперативного родоразрешения, которая прямо пропорционально коррелировала со стадиями ХБП. Так, при ХБП I, II, III, IV–V стадии частота кесарева сечения составляла 15, 51,7, 87 и 83,3% соответственно. Аналогичные данные были получены G.V. Piccoli и соавт. (2010), в исследовании которых частота кесарева сечения у пациенток с ХБП этих же стадий составила 46,9, 60,7, 64,7 и 100% соответственно [16]. Таким пациенткам и их новорожденным необходимы высококвалифицированные неонатальная и анестезиологическая службы. Большая доля пациенток после родов нуждается в переводе в нефрологическое отделение, а дальнейшее наблюдение нефролога необходимо всем.

## Выводы

1. Распространенность ХПН среди беременных незначительна, однако частота и серьезность



- акушерских и перинатальных осложнений, а также выявление ХПН впервые во время беременности у 27,5% требуют создания алгоритмов обследования, наблюдения, профилактики и лечения перинатальных осложнений у данной категории женщин.
2. Частота акушерских и перинатальных осложнений у беременных с ХПН выше среднепопуляционной и составляет: ПЭ – 74%, недоношенность – 60%, обратимое острое почечное повреждение у матери – 27%. Одним из наиболее частых и серьезных осложнений у беременных с этой патологией является ПЭ, частота которой достигает при ХПН 74–75%, однако при стабильной функции почек в отсутствие тяжелой артериальной гипертензии вероятность благоприятного исхода беременности достаточно велика.
  3. Использование специального протокола ведения, профилактики и лечения осложнений у пациенток с ХПН в большинстве случаев способствовало благоприятному исходу беременности: для ребенка – в 87% случаев, для матери – в 90% (сохранение той же стадии ХБП).
  4. Риск стойкого снижения функции почек во время беременности и в послеродовом периоде у женщин с ХПН повышается при ХБП IV стадии и в случае раннего присоединения ПЭ, а также коррелирует с ее тяжестью.
  5. Вероятность благоприятного акушерского и «нефрологического» исхода повышается при планировании беременности и интенсивном совместном ведении пациенток акушером-гинекологом и нефрологом с ранних сроков беременности. ☺

#### Конфликт интересов

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов и финансовой заинтересованности в ходе написания данной статьи и не несут ответственности за наличие и содержание рекламных материалов, размещенных на страницах журнала.

## Литература (References)

1. Никольская ИГ, Новикова СВ, Барина ИВ, Федотова АВ, Будыкина ТС, Долгиева ЛУ, Крупская МС. Хроническая болезнь почек и беременность: этиология, патогенез, классификация, клиническая картина, перинатальные осложнения. Российский вестник акушера-гинеколога. 2012;12(5):21–30. (Nikol'skaya IG, Novikova SV, Barinova IV, Fedotova AV, Budykina TS, Dolgieva LU, Krupskaya MS. [Chronic kidney disease and pregnancy: etiology, pathophysiology, classification, clinical picture and perinatal complications]. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. 2012;12(5):21–30. Russian).
2. Никольская ИГ, Новикова СВ, Будыкина ТС, Цивцивадзе ЕБ, Микаелян АВ, Егорова НВ. Беременность при хронической почечной недостаточности: тактика ведения и родоразрешения при консервативно-курабельной стадии. Российский вестник акушера-гинеколога. 2012;12(6):21–8. (Nikol'skaya IG, Novikova SV, Budykina TS, Tsvitvadze EB, Mikaelyan AV, Egorova NV. [Pregnancy in chronic renal failure: strategies of management and delivery at its conservative curable stage]. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. 2012;12(6):21–8. Russian).
3. Прокопенко ЕИ, Никольская ИГ. Беременность у женщин с хронической почечной недостаточностью. Врач. 2013;(8):9–17. (Prokopenko EI, Nikol'skaya IG. [Pregnancy in women with chronic renal failure]. Vrach. 2013;(8):9–17. Russian).
4. Прокопенко ЕИ, Никольская ИГ, Ватазин АВ. Хроническая болезнь почек и беременность: учебное пособие. М.: У Никитских ворот; 2013. 31 с. (Prokopenko EI, Nikol'skaya IG, Vatazin AV. Chronic kidney disease and pregnancy: a textbook. Moscow: U Nikitskikh vorot; 2013. 31 p. Russian).
5. Шрайер РВ, ред. Руководство по нефрологии. Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 560 с. (Schrier RW, editor. Manual of nephrology. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 560 p. Russian).
6. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis. 2002;39(2 Suppl 1):S1–266.
7. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int Suppl. 2012;2(1):1–126.
8. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int. 2012;2(1 Suppl):1–26.
9. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, De Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int. 2005;67(6):2089–100.
10. Edipidis K. Pregnancy in women with renal disease. Yes or no? Hippokratia. 2011;15(Suppl 1):8–12.
11. Pipili C, Grapsa E, Koutsobasilis A, Sorvinou P, Poirazlar E, Kiosses D, Xatzigeorgiou G. Pregnancy in dialysis-dependent women – the importance of frequent dialysis and collaborative care: a case report. Hemodial Int. 2011;15(3):306–11.
12. Бибииков БТ, Томила НА. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2009 гг. (Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии). Нефрология и диализ. 2011;(3):151–248. (Bibikov BT, Tomilina NA. [Status of renal replacement therapy in patients with chronic renal failure in the Russian Federation in 1998–2009 (the report based on data from the Russian Registry of Renal Replacement Therapy)]. Nefrologiya i dializ. 2011;(3):151–248. Russian).
13. Нагайцева СС, Швецов МЮ, Герасимов АН, Журавлева ЕА, Шилов ЕМ. Исследование альбуминурии как маркера хронической болезни почек у взрослого трудоспособного населения. Альманах клинической медицины. 2014;30:37–45. (Nagaytseva SS, Shvetsov MYu, Gerasimov AN, Zhuravleva EA, Shilov EM. [Assessment of albuminuria as a marker of chronic kidney disease in adult capable population]. Al'manakh klinicheskoy meditsiny. 2014;30:37–45. Russian).
14. Шилов ЕМ, Козловская НЛ, Бобкова ИН, Швецов МЮ, Ватазин АВ. Хроническая болезнь почек и программа народосбережения Российской Федерации. Клиническая нефрология. 2010;(3):29–38. (Shilov EM, Kozlovskaya NL, Bobkova IN, Shvetsov MYu, Vatazin AV. [Chronic kidney disease and the program of maintenance of the population of the Russian Federation]. Klinicheskaya nefrologiya. 2010;(3):29–38. Russian).
15. Imbasciati E, Gregorini G, Cabiddu G, Gammara L, Ambroso G, Del Giudice A, Ravani P. Pregnancy in CKD stages 3 to 5: fetal and maternal outcomes. Am J Kidney Dis. 2007;49(6):753–62.
16. Piccoli GB, Attini R, Vasario E, Conijn A, Biolcati M, D'Amico F, Consiglio V, Bontempo S,



- Todros T. Pregnancy and chronic kidney disease: a challenge in all CKD stages. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(5):844–55.
17. Гурьева ВМ, Петрухин ВА, Бурумкулова ФФ, Холдина МА. Планирование беременности и профилактика фетоплацентарной недостаточности у женщин группы высокого риска. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2012;(3):77–9. (Gur'eva VM, Petrukhin VA, Burumkulova FF, Kholdina MA. [Pregnancy planning and prevention of fetoplacental insufficiency in high risk women]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2012;(3):77–9. Russian).
18. Davison JM, Lindheimer MD. Chronic renal disease. *Clin Obstet Gynecol*. 1984;27(4):891–901.
19. Fischer MJ, Lehnerz SD, Hebert JR, Parikh CR. Kidney disease is an independent risk factor for adverse fetal and maternal outcomes in pregnancy. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(3):415–23.
20. Nevis IF, Reitsma A, Dominic A, McDonald S, Thabane L, Akl EA, Hladunewich M, Akbari A, Joseph G, Sia W, Iansavichus AV, Garg AX. Pregnancy outcomes in women with chronic kidney disease: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(11):2587–98.
21. Piccoli GB, Fassio F, Attini R, Parisi S, Biolcati M, Ferraresi M, Pagano A, Daidola G, Deagostini MC, Gaglioti P, Todros T. Pregnancy in CKD: whom should we follow and why? *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27 Suppl 3:iii111–8.
22. Trevisan G, Ramos JG, Martins-Costa S, Barros EJ. Pregnancy in patients with chronic renal insufficiency at Hospital de Clínicas of Porto Alegre, Brazil. *Ren Fail*. 2004;26(1):29–34.
23. Williams D, Davison J. Chronic kidney disease in pregnancy. *BMJ*. 2008;336(7637):211–5.
24. Савельева ГМ. Справочник по акушерству, гинекологии и перинатологии. М.: МИА; 2006. 720 с. (Savel'eva GM. A guide on obstetrics, gynaecology and perinatology. Moscow: MIA; 2006. 720 p. Russian).
25. Логутова ЛС, ред. Экстрагенитальная патология и беременность: практическое руководство. М.: Литтерра; 2012. (Logutova LS, editor. *Extragenital disorders and pregnancy: a practical guide*. Moscow: Litterra; 2012. Russian).
26. Sergio F, Maria Clara D, Gabriella F, Giorgia S, Sara De Carolis, Giancarlo P, Alessandro C. Prophylaxis of recurrent preeclampsia: low-molecular-weight heparin plus low-dose aspirin versus low-dose aspirin alone. *Hypertens Pregnancy*. 2006;25(2):115–27.
27. Гайтон АК, Холл ДЭ. Медицинская физиология. Пер. с англ. М.: Логосфера; 2008. 1296 р. (Guyton AK, Hall DE. *Medical physiology*. Moscow: Logosfera; 2008. 1296 p. Russian).
28. Гомазков ОА. Молекулярные и физиологические аспекты эндотелиальной дисфункции. Роль эндогенных химических регуляторов. *Успехи физиологических наук*. 2004;31(4):48–62. (Gomazkov OA. [Molecular and physiologic aspects of endothelial dysfunction. The role of endogenous chemical mediators]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2004;31(4):48–62. Russian).
29. Смирнов АВ, Жлоба АА, Барабанова ВВ, Чефу СГ, Береснева ОН, Сиповский ВГ, Добронравов ВА. Гипергомоцистеинемия как фактор повреждения почек. *Нефрология*. 2004;8(Прилож. 2):284. (Smirnov AV, Zhloba AA, Barabanova VV, Chefu SG, Beresneva ON, Sipovskiy VG, Dobronravov VA. [Hyperhomocysteinemia as a risk factor for obstetric complications]. *Nefrologiya*. 2004;8(Suppl 2):284. Russian).
30. Nurk E, Tell GS, Refsum H, Ueland PM, Vollset SE. Factor V Leiden, pregnancy complications and adverse outcomes: the Hordaland Homocysteine Study. *QJM*. 2006;99(5):289–98.
31. Owen EP, Human L, Carolissen AA, Harley EH, Odendaal HJ. Hyperhomocysteinemia – a risk factor for abruptio placentae. *J Inherit Metab Dis*. 1997;20(3):359–62.
32. Боброва ЛА. Поражение почек при наследственных и приобретенных тромбофилиях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2010. 24 с. (Bobrova LA. Renal damage in hereditary and acquired thrombophilias. Abstract of the dissertation on the degree of candidate of medical sciences. Moscow; 2010. 24 p. Russian).
33. Knight M, Duley L, Henderson-Smart DJ, King JF. WITHDRAWN: Antiplatelet agents for preventing and treating preeclampsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2):CD000492.
34. Gris JC, Chauleur C, Molinari N, Marès P, Fabbro-Peray P, Quérel I, Lefrant JY, Haddad B, Dautat M. Addition of enoxaparin to aspirin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with severe pre-eclampsia. The pilot randomised controlled NOH-PE trial. *Thromb Haemost*. 2011;106(6):1053–61.
35. Urban G, Vergani P, Tironi R, Ceruti P, Vertemati E, Sala F, Pogliani E, Triche EW, Lockwood CJ, Paidas MJ. Antithrombotic prophylaxis in multiparous women with preeclampsia or intrauterine growth retardation in an antecedent pregnancy. *Int J Fertil Womens Med*. 2007;52(2–3):59–67.
36. Guler T, Polat ZA, Yayci E, Atacag T, Cetin A. Effects of low molecular weight heparins and unfractionated heparin on viability of human umbilical vein endothelial cells. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;287(2):217–22.
37. Sobel ML, Kingdom J, Drewlo S. Angiogenic response of placental villi to heparin. *Obstet Gynecol*. 2011;117(6):1375–83.
38. Fischer MJ. Chronic kidney disease and pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2007;14(2):132–45.
39. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Skjaerven R, Iversen BM. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *N Engl J Med*. 2008;359(8):800–9.
40. Мондоева СС, Суханова ГА, Подзолкова НМ, Левина АА, Васильев СА. Влияние гипергомоцистеинемии на репродуктивные потери и ее коррекция во время беременности. *Гематология и трансфузиология*. 2009;54(6):34–7. (Mondoeva SS, Sukhanova GA, Podzolko-va NM, Levina AA, Vasil'ev SA. [The influence of hyperhomocysteinemia on reproductive losses and its correction during pregnancy]. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2009;54(6):34–7. Russian).
41. Шалина РИ, Ефимов ВС, Гришин ВЛ, Москвина СП. Коррекция гемокоагуляции как способ предупреждения преэклампсии беременных. В: Тромбозы и геморрагии, ДВС-синдром. Проблемы лечения. М.; 1997. с. 167–8. (Shalina RI, Efimov VS, Grishin VL, Moskvina SP. Correction of blood coagulation as a way to prevent pre-eclampsia in pregnancy. In: *Thromboses and hemorrhages, DIC syndrome. Problems of treatment*. Moscow; 1997. p. 167–8. Russian).
42. Dodd JM, McLeod A, Windrim RC, Kingdom J. Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;7:CD006780.
43. Fielder K, Wurfel W. Effectivity of heparin in assisted reproduction. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(1):1–126.
44. Mackenzie R, Walker M, Armson A, Hannah ME. Progesterone for the prevention of preterm birth among women at increased risk: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(5):1234–42.
45. Никольская ИГ, Будыкина ТС, Бочарова ИИ, Новикова СВ, Ефанов АА, Ширман ЛИ, Крупская МС. Бактериурия у беременных с хронической болезнью почек и осложнения в перинатальном периоде. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2014;14(1):44–50. (Nikol'skaya IG, Budykina TS, Bocharova II, Novikova SV, Efanov AA, Shirman LI, Krupskaya MS. [Bacteriuria in pregnant women with chronic kidney disease and complications of the perinatal period]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2014;14(1):44–50. Russian).
46. Koleganova N, Piecha G, Ritz E, Becker LE, Müller A, Weckbach M, Nyengaard JR, Schirmacher P, Gross-Weissmann ML. Both high and low maternal salt intake in pregnancy alter kidney development in the offspring. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2011;301(2):F344–54.



47. Roy-Clavel E, Picard S, St-Louis J, Brochu M. Induction of intrauterine growth restriction with a low-sodium diet fed to pregnant rats. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(3 Pt 1):608–13.
48. Sathishkumar K, Elkins R, Yallampalli U, Yallampalli C. Protein restriction during pregnancy induces hypertension and impairs endothelium-dependent vascular function in adult female offspring. *J Vasc Res.* 2009;46(3):229–39.
49. Woods LL, Weeks DA, Rasch R. Programming of adult blood pressure by maternal protein restriction: role of nephrogenesis. *Kidney Int.* 2004;65(4):1339–48.
50. Европейские рекомендации по оптимальной практике гемодиализа (часть 1). Нефрология и диализ. 2005;(Прилож.):65–74. (European Best Practice Guidelines for Haemodialysis (Part 1). *Nefrologiya i dializ.* 2005;(Suppl):65–74. Russian).
51. Даугирдас ДжТ, Блейк ПДж, Инг ТС, ред. Руководство по диализу. Пер. с англ. 3-е изд. Тверь: Триада; 2003. 744 с.
- (Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS, editors. *Handbook of dialysis.* 3<sup>rd</sup> ed. Tver': Triada; 2003. 744 p. Russian).
52. Хатшуков АХ, Османов АХ, Мамхегова ТР. Ведение беременности у пациенток на гемодиализе. *Нефрология и диализ.* 2005;7(2):177–80. (Khatshukov AKh, Osmanov AKh, Mamkhegova TR. [Management of pregnancy in patients on hemodialysis]. *Nefrologiya i dializ.* 2005;7(2):177–80. Russian).
53. Cornelis T, Odutayo A, Keunen J, Hladunewich M. The kidney in normal pregnancy and preeclampsia. *Semin Nephrol.* 2011;31(1):4–14.
54. Dogan OT, Polat ZA, Karahan O, Epozturk K, Altun A, Akkurt I, Cetin A. Antiangiogenic activities of bemiparin sodium, enoxaparin sodium, nadroparin calcium and tinzaparin sodium. *Thromb Res.* 2011;128(4):e29–32.
55. Sánchez-Ferrer CF. Bemiparin: pharmacological profile. *Drugs.* 2010;70 Suppl 2:19–23.
56. Белобородова ЕВ, Баймурадова СМ. Гипергомоцистеинемия как фактор риска разви-

- тия акушерских осложнений. В: Материалы VI Российского форума «Мать и дитя»; Москва, 12–15 октября 2004 г. М.; 2004. с. 26–8. (Beloborodova EV, Baymuradova SM. Hyperhomocysteinemia as a factor of kidney damage. In: *Proceedings of 6<sup>th</sup> Russian Forum "Mother and Child"; Moscow, 2004 Oct 12–15.* Moscow; 2004. p. 26–8. Russian).
57. Добронравов ВА, Жлоба АА, Трофименко ИИ. Гипергомоцистеинемия как системная проблема с точки зрения нефролога. *Нефрология.* 2006;10(2):7–15. (Dobronravov VA, Zhloba AA, Trofimenko II. [Hyperhomocysteinemia as a systemic problem from a nephrologist's point of view]. *Nefrologiya.* 2006;10(2):7–15. Russian).
58. Hofmann MA, Lalla E, Lu Y, Gleason MR, Wolf BM, Tanji N, Ferran LJ Jr, Kohl B, Rao V, Kiselev W, Stern DM, Schmidt AM. Hyperhomocysteinemia enhances vascular inflammation and accelerates atherosclerosis in a murine model. *J Clin Invest.* 2001;107(6):675–83.

## Complications and outcomes of pregnancy in chronic kidney disease

Nikol'skaya I.G. • Prokopenko E.I. • Novikova S.V. • Budykina T.S. • Kokarovtseva S.N. • Yakubina A.A. • Krupskaya M.S.

Pregnancy in women with kidney disorders, even with preserved renal function, is associated with higher than in the population rates of obstetric and perinatal complications, such as eclampsia, preterm delivery, surgical deliveries and intensive care for newborns.

This article presents our own data on complications and outcomes of pregnancies in 156 women with various stages of chronic kidney disease (CKD). From these, 87 patients had CKD stage I, 29 with CKD stage II and 40 with CKD stages III, IV, V. For the first time in Russia, the authors summarize their unique experience in management of pregnancy with CKD, underline a high probability (27,5%) of its primary detection during pregnancy, discuss the algorithms of assessment, prevention and treatment of various gestational complications in CKD (pre-eclampsia, urinary tract infections, feto-placental insufficiency, anemia, acute renal damage), as well as the influence of pregnancy on renal function at long-term post-delivery. A direct correlation between the CKD stage, frequency of

pre-eclampsia, feto-placental insufficiency, preterm deliveries, surgical deliveries by caesarean section and babies' status at birth is demonstrated.

Based on their ample clinical material, they confirm probability of favorable pregnancy outcomes in CKD patients with stable renal function without severe arterial hypertension during pregnancy: for a baby in 87%, for the mother in 90% (maintenance of the same CKD stage). The risk of persistent deterioration of renal function during pregnancy and puerperium in women with CKD is higher in CKD stage IV, as well as in the case of early development of pre-eclampsia; it also correlates with severity of the latter.

The probability of a favorable obstetric and nephrological outcome is higher when the pregnancy is planned and intensively co-managed by an obstetrician/gynaecologist and a nephrologist from early weeks of gestation onwards.

**Key words:** chronic kidney disease, chronic renal failure, pregnancy.

**Nikol'skaya Irina Georgievna** – PhD, Scientific Secretary<sup>1</sup>

✉ 22a Pokrovka ul., Moscow, 101000, Russian Federation.  
Tel.: +7 (495) 625 63 17.  
E-mail: guzmoniiag@gmail.com

**Prokopenko Elena Ivanovna** – MD, PhD, Professor, Chair of Transplantology, Nephrology and Artificial Organs, Postgraduate Training Faculty<sup>2</sup>

✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation.  
Tel.: +7 (495) 684 57 91.  
E-mail: renalnephron@gmail.com

**Novikova Svetlana Viktorovna** – MD, PhD, Head of Observational Obstetric Department<sup>1</sup>

**Budykina Tat'yana Sergeevna** – MD, PhD, Head of Clinical and Diagnostic Laboratory<sup>1</sup>

**Kokarovtseva Svetlana Nikolaevna** – PhD, Senior Research Fellow, the Group on Molecular Genetics<sup>1</sup>

**Yakubina Anna Aleksandrovna** – Junior Research Fellow, Department of Neonatology<sup>1</sup>

**Krupskaya Maya Sergeevna** – Research Fellow<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Scientific Research Institute for Obstetrics and Gynecology; 22a Pokrovka ul., Moscow, 101000, Russian Federation

<sup>2</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

# Клинико-морфологическая характеристика фетоплацентарного комплекса у беременных с диффузным токсическим зобом

Петрухин В.А. • Логутова Л.С. • Шидловская Н.В. • Павлова Т.В. • Малютина Е.С. • Бурумкулова Ф.Ф.

**Актуальность.** Течение беременности и родов у пациенток с диффузным токсическим зобом (ДТЗ) часто осложняется преэклампсией, фетоплацентарной недостаточностью, преждевременной отслойкой плаценты, сопряжено с повышенной материнской и перинатальной смертностью.

**Цель** – изучить особенности функционирования фетоплацентарного комплекса при ДТЗ.

**Материал и методы.** Обследованы беременные с ДТЗ ( $n=92$ ) и их новорожденные ( $n=94$ ). На момент родов 86 пациенток были в состоянии клинического и биохимического эутиреоза. При помощи радиоиммунологических и иммуноферментных методов исследовалась функция фетоплацентарного комплекса (оценивали показатели плацентарного лактогена,  $\alpha$ -фетопротеина, эстриола, прогестерона и кортизола). С использованием ультразвуковых методов изучали фетометрические показатели плода. Для комплексного исследования плацент применяли световую и электронную микроскопию.

**Результаты.** У 87 (94,6%) больных ДТЗ отмечено сочетанное осложнение беременности. Наиболее часто выявлялись: угроза прерывания беременности – в 68 (73,9%) случаях, низкая локализация плаценты – 23 (25%),

анемия – 56 (60,9%), преэклампсия – 56 (60,9%). У 59 (64,1%) пациенток была диагностирована фетоплацентарная недостаточность, причем преобладали реакции напряжения или истощения. Критическое состояние фетоплацентарного комплекса выявлено у беременных с декомпенсированным течением ДТЗ и продолжительностью компенсации меньше 20 недель, а также у беременных с рецидивирующим течением заболевания. Показатели основных гормонов (плацентарного лактогена,  $\alpha$ -фетопротеина и прогестерона) были зарегистрированы на уровне меньше 10-й перцентили.

По результатам ультразвукового исследования, у плодов от матерей с ДТЗ за период гестации наблюдалось снижение большинства перцентильных показателей – бипариетального размера головки плода, длины его бедра, диаметра живота, – особенно выраженное в группах с рецидивирующим течением ДТЗ.

Из 94 новорожденных доношенными родились 88 (93,6%). Всего с задержкой внутриутробного развития разной степени родился каждый третий ребенок (29,3%). При этом в случае компенсированного течения ДТЗ таких детей было 21,2%, а при его рецидиве – 40%. Обнаружено наличие зависимости между продолжительностью

компенсации ДТЗ во время беременности и массо-ростовыми показателями новорожденного: чем меньше продолжительность компенсации ДТЗ в течение гестации, тем выше риск рождения маловесного плода ( $p < 0,05$ ).

При гистологическом исследовании плацент пациенток с ДТЗ наблюдались изменения микро-рельефа эндотелия с образованием выростов плазмолеммы клеток, адгезия форменных элементов крови и отложение фибрина; в 86% плацент в пуповине выявлены стаз, сладж-феномен и тромбоз.

**Заключение.** При наступлении беременности на фоне декомпенсации ДТЗ типично развитие первичной плацентарной недостаточности, морфологически выражающейся в глубоких метаболических изменениях (фиброз стромы, незрелость ворсинчатого дерева, нарушение кровообращения, ишемия). Морфологические и функциональные нарушения плаценты коррелируют с продолжительностью компенсации ДТЗ и обуславливают высокую частоту задержки внутриутробного развития.

**Ключевые слова:** диффузный токсический зоб, гипертиреоз, беременность.





**П**роблема ведения беременности и родов при диффузном токсическом зобе (ДТЗ) имеет ряд нерешенных аспектов. Несмотря на то что заболеваемость данной патологией невелика, беременные с ДТЗ требуют повышенного внимания. Частота преэклампсии у них достигает 55%. Кроме того, довольно высока вероятность отслойки плаценты и эклампсии. Возрастает также материнская и перинатальная смертность, увеличивается частота тиреотоксических кризов [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Роды у этих пациенток характеризуются высокой частотой осложнений [7]. До настоящего времени малоизученными остаются вопросы функционирования фетоплацентарного комплекса при ДТЗ, которые и стали предметом нашего исследования.

## Материал и методы

Обследованы 92 беременные, больные ДТЗ, и их новорожденные. Длительность заболевания до наступления беременности составляла от 6 месяцев до 17 лет. У 24 пациенток беременность наступила и протекала на фоне ремиссии или медикаментозной компенсации заболевания. У 68 беременных ДТЗ не был компенсирован, из них у 39 заболевание отличалось рецидивирующим течением. До наступления беременности рецидивы отмечались у 6 (15,4%) пациенток, в I триместре – у 22 (56,4%), во II – у 9 (23,1%), в III – у 2 (5,1%) на фоне самовольной отмены тиреостатических препаратов.

В различные сроки гестации 41 беременная принимала тиамазол. У 22 из них проводилась монотерапия тиамазолом до родоразрешения, у 16 проведена его смена на пропилтиоурацил. С различных сроков беременности до родоразрешения пропилтиоурацил применялся у 51 беременной. В связи с ремиссией ДТЗ 16 пациенток не получали медикаментозного лечения в течение всей беременности.

На момент родов 86 беременных были в состоянии клинического и биохимического эутиреоза. У 6 больных не удалось достичь компенсации заболевания в связи с ограниченным временем лечения, и они поступили в отделение интенсивной терапии. Четыре из них не получали тиреостатическую терапию до госпитализации (до III триместра). В 2 случаях тиреостатическая терапия была назначена в конце II триместра до поступления в стационар. Побочных эффектов терапии отмечено не было.

Первые роды предстояли 58 (63%) пациенткам, из них 16 (17,4%) были первородящими старше

**Петрухин Василий Алексеевич** – д-р мед. наук, профессор, руководитель акушерского физиологического отделения<sup>1</sup>

**Логутова Лидия Сергеевна** – д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе<sup>1</sup>

**Шидловская Наталья Викторовна** – канд. мед. наук, науч. сотр. акушерского физиологического отделения<sup>1</sup>  
 ✉ 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а, Российская Федерация.  
 Тел.: +7 (495) 623 03 73.  
 E-mail: ship2006@rambler.ru

**Павлова Татьяна Васильевна** – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой патологии<sup>2</sup>

**Малютина Елена Станиславовна** – врач акушер-гинеколог перинатального центра<sup>3</sup>

**Бурмукулова Фатима Фархадовна** – д-р мед. наук, эндокринолог, ст. науч. сотр. терапевтической группы<sup>1</sup>

30 лет. До описанной беременности у 11 (12%) женщин было бесплодие.

Наблюдение за беременными с ДТЗ проводилось в течение всего периода беременности, в процессе родоразрешения и в послеродовом периоде. Состояние новорожденных оценивалось на протяжении раннего неонатального периода. Выполнялось также катамнестическое исследование в возрасте 1–3 месяцев.

Для исследования функции фетоплацентарного комплекса применялись радиоиммунологические и иммуноферментные методы комплексного исследования плацентарного лактогена,  $\alpha$ -фетопротейна, эстриола, прогестерона и кортизола. Использовались также ультразвуковые методы исследования. На основании содержания тиреотропного гормона, антител к тиреоидной пероксидазе и к тиреоглобулину, общих и свободных фракций трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4) судили о функции гипоталамо-тиреоидной системы.

Проведено комплексное исследование плацент, полученных как после завершения родов через естественные родовые пути, так и во время операции кесарева сечения. С целью гистологического исследования для световой микроскопии из различных частей плаценты вырезали по 5 кусочков размером  $1 \times 1 \text{ см}^3$ , которые маркировали и затем фиксировали в 10% нейтральном формалине. После заливки кусочков в парафин на микротоме готовили срезы с последующей окраской гематоксилином и эозином. Образцы просматривали и фотографировали в световой микроскопе Topic-T фирмы СЕТИ. При растровой электронной микроскопии образцы просматривали и фотографировали в электронном микроскопе FEI Quanta 200 3D. При трансмиссионной электронной микроскопии пробы фиксировали в стандартном фиксаторе, а затем заливали в смесь эпон-аралдита. Срезы просматривали и фотографировали на микроскопе фирмы Philips.

В основу математической обработки материала были положены непараметрические методы статистики. Сравнение групп наблюдения производили с помощью непараметрических критериев (Уилкоксона – Манна – Уитни, Смирнова, Фишера,  $\chi^2$ ).

## Результаты и обсуждение

У 87 (94,6%) больных ДТЗ беременность протекала с осложнениями, причем во всех случаях осложнения были сочетанными. Самым частым из них была угроза прерывания в различные сроки гестации – у 68 (73,9%) пациенток,

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», 101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», 308050, г. Белгород, ул. Победы, 85, Российская Федерация

<sup>3</sup> ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», 308007, г. Белгород, ул. Некрасова, 8/9, Российская Федерация

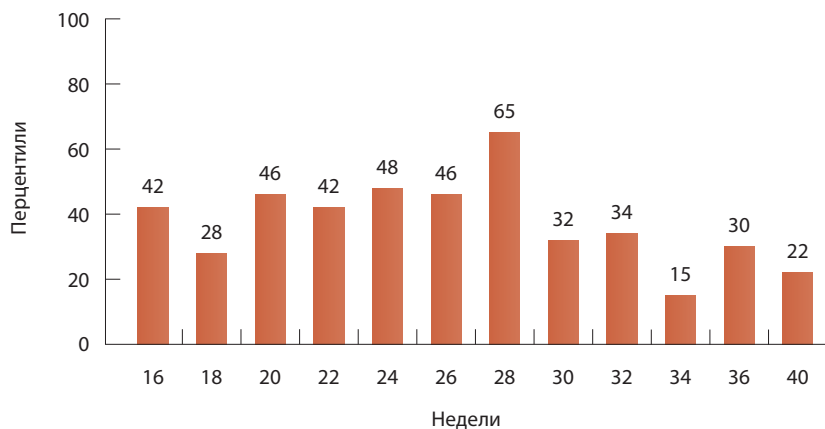


Рис. 1. Концентрация плацентарного лактогена в плазме беременных с ДТЗ в разные сроки гестации

в том числе у 25 (27,2%) угроза преждевременных родов. Низкая локализация плаценты выявлена у 23 (25%) больных, анемия – у 56 (60,9%). Преэклампсия как наиболее тяжелая патология беременности осложнила гестационный процесс в 56 (60,9%) наблюдениях. Преэклампсия умеренной и тяжелой степени диагностирована у 16 (17,4%) пациенток. Из них у 2 произошла преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, что потребовало экстренного оперативного родоразрешения. При продолжительности компенсации ДТЗ менее 20 недель у 16 (48,5%) беременных развилась преэклампсия умеренной и тяжелой степени. При продолжительности компенсации основного заболевания более 20 недель преэклампсии умеренной и тяжелой степени не выявлено ни в одном случае.

Ведущим симптомом преэклампсии у беременных с ДТЗ стала артериальная гипертония, при этом в 8 (14,3%) наблюдениях это было единственное клиническое проявление. При преэклампсии средней и тяжелой степени этот симптом встречался в 100% наблюдений.

Функция фетоплацентарного комплекса, по данным гормонального исследования, была удовлетворительной у 33 (35,9%) пациенток с ДТЗ, у остальных 59 (64,1%) была диагностирована фетоплацентарная недостаточность, причем преобладали реакции напряжения или истощения. Наиболее информативными были показатели плацентарного лактогена,  $\alpha$ -фетопротейина и прогестерона.

При анализе относительно популяции перцентильных показателей у беременных с ДТЗ выявлено, что медиана уровня плацентарного лактогена находилась в широких пределах: от 16-й до 65-й перцентили (П). Минимальные

показатели отмечены в III триместре, что, возможно, связано с присоединением преэклампсии умеренной и тяжелой степени в 16 (17,4%) наблюдениях (рис. 1).

Наиболее неблагоприятные показатели содержания плацентарного лактогена отмечены у беременных с рецидивом ДТЗ: начиная с 30 недель они неуклонно снижались к концу гестации (с 62-й до 16-й П), что указывало на истощение гормональной функции плаценты и высокий риск антенатальной гибели плода. Такое значительное уменьшение продукции плацентарного лактогена сочеталось с замедлением роста плода (по данным ультразвуковой фетометрии) и присоединением преэклампсии средней и тяжелой степени. Выявлено, что продукция плацентарного лактогена у беременных с продолжительностью компенсации ДТЗ меньше 20 недель в течение беременности была статистически значимо ниже, чем у беременных с достаточной продолжительностью компенсации ( $p < 0,01$ ).

Показатели  $\alpha$ -фетопротейина и прогестерона отражали ту же закономерность с такой же достоверной разницей, что и показатели плацентарного лактогена. При изучении концентрации  $\alpha$ -фетопротейина установлено, что в целом в течение беременности у больных с ДТЗ отмечен широкий разброс этого показателя – от 8-й до 52-й П. Исходный уровень  $\alpha$ -фетопротейина у беременных с рецидивирующим течением ДТЗ на 16-й неделе беременности соответствовал 46-й П с последующим снижением до 25-й П в 18–20 недель гестации и достижением уровня 49-й П в 24 недели гестации, после чего отмечено неуклонное снижение показателей гормона ниже популяционных значений (с 34-й недели гестации до доношенного срока медиана показателей гормона не превышала уровня 16–18-й П). Эти изменения, по нашему мнению, свидетельствуют об истощении продукции  $\alpha$ -фетопротейина при рецидиве ДТЗ, и их можно объяснить характерной для данной группы больных гипотрофией плода, следствием которой является уменьшение выработки этого специфического белка.

Уровень  $\alpha$ -фетопротейина у беременных с дебютом ДТЗ имел тенденцию к снижению в 20–22 недели и 37–40 недель гестации по сравнению с популяционными показателями. Медиана концентрации гормона в эти сроки снижалась до уровня 25-й П. В целом в течение беременности концентрация  $\alpha$ -фетопротейина варьировала от 30-й до 62-й П (рис. 2). Данные изменения, на наш взгляд, свидетельствуют о нестабильности показателей  $\alpha$ -фетопротейина.



В отличие от пациенток с дебютом ДТЗ во время беременности отмечено статистически значимое ( $p < 0,01$ ) снижение продукции  $\alpha$ -фетопротейна у беременных с рецидивом ДТЗ. Медиана показателя соответствовала 26,1 (10,9–49,3) П, что указывало на нарушения в состоянии плода у беременных этой группы. Известно, что снижение содержания  $\alpha$ -фетопротейна в 2 раза и более является прогностически неблагоприятным симптомом, свидетельствующим об угрозе антенатальной гибели плода.

Критическое состояние фетоплацентарного комплекса выявлено у беременных с декомпенсированным течением ДТЗ и продолжительностью его компенсации меньше 20 недель, а также у беременных с рецидивирующим течением заболевания. Показатели основных гормонов зарегистрированы на уровне меньше 10-й П. У беременных с диагностированной фетоплацентарной недостаточностью преобладали нарушения функции фетоплацентарного комплекса по типу нестабильности и напряжения. Однако нарушение функции фетоплацентарного комплекса по типу истощения встречалось только у беременных с декомпенсированным течением ДТЗ и продолжительностью компенсации ДТЗ меньше 20 недель, а также у беременных с рецидивирующим течением ДТЗ.

Показатели прогестерона в течение беременности у всех пациенток с ДТЗ варьировали от 38-й до 80-й П и в целом были близки к популяционным (рис. 3). В течение всего периода гестации эти показатели у беременных с компенсированным течением ДТЗ оставались в пределах популяционных (медианы от 38-й до 75-й П), что свидетельствует о нормальной продукции гормона. Медиана уровня прогестерона у женщин с рецидивом ДТЗ была ниже (от 31-й до 51-й П) по сравнению с группой беременных с компенсированным течением ДТЗ на протяжении всего срока гестации, однако статистически значимых различий получено не было ( $p > 0,1$ ).

Нарушение функции фетоплацентарного комплекса, безусловно, отразилось на состоянии плода у беременных с ДТЗ. На основании результатов ультразвукового исследования плода (измерение бипариетального размера головки плода, диаметра груди и живота, длины бедра) мы выявили ряд особенностей его роста и развития. Анализ динамики перцентильных показателей бипариетального размера головки у плодов от матерей с ДТЗ продемонстрировал уменьшение этого показателя в течение всего периода гестации с четким снижением до 14-й П к 28-й неделе и аналогичным снижением до 25-й П к 26-й неделе гестации у беременных

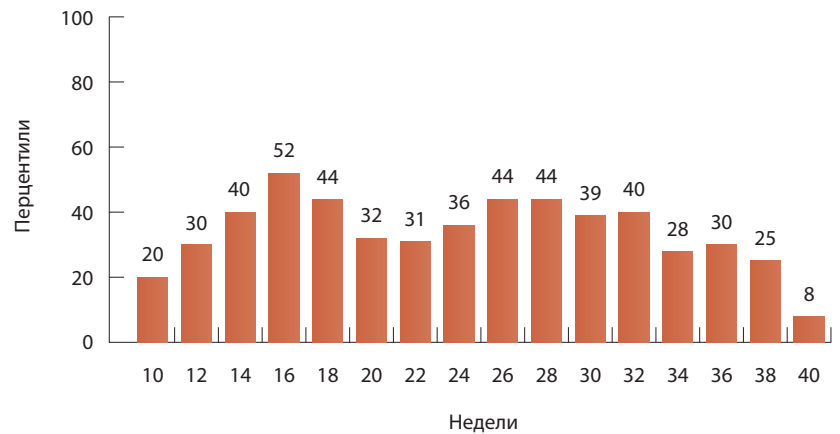


Рис. 2. Концентрация  $\alpha$ -фетопротейна в плазме беременных с ДТЗ в разные сроки гестации

с рецидивом заболевания. Присоединение преэклампсии в указанные сроки усугубляло эти изменения. В группе с компенсированным течением ДТЗ подобного снижения не отмечено, что можно объяснить отсутствием преэклампсии умеренной и тяжелой степени у пациенток из этой группы.

Медиана перцентильных показателей бипариетального размера была невысокой и составляла 36,1 (27,3–46,1). При этом у 65% плодов от матерей с рецидивом ДТЗ этот фетометрический показатель был меньше 25-й П.

При анализе особенностей динамики перцентильных показателей диаметра груди плода выявлено, что уровни медиан данного показателя в исследуемых группах в течение всего периода гестации были близки к популяционным. Плоды с показателями ниже популяционных также преобладали в группе с рецидивом ДТЗ – 55% наблюдений (по сравнению с 37,5% плодов от матерей с компенсированным течением заболевания).

Медиана перцентильных показателей диаметра живота в группе с компенсированным течением ДТЗ составила 52,2 (39,4–64,6), а с рецидивом ДТЗ – 46,1 (34,7–62,5), то есть показатели были близки к популяционным. Однако при этом у 25% плодов от матерей с компенсированным течением заболевания и у 42,5% плодов от матерей с его рецидивом диаметр живота был ниже 25-й П. Следовательно, наблюдалась тенденция к уменьшению диаметра живота у беременных с рецидивом ДТЗ. При оценке перцентильных показателей длины бедра ни в одной из исследуемых групп не отмечено отличий от популяционных показателей.

Таким образом, исследование показало, что у плодов от матерей с ДТЗ за период гестации во всех группах было снижение большинства

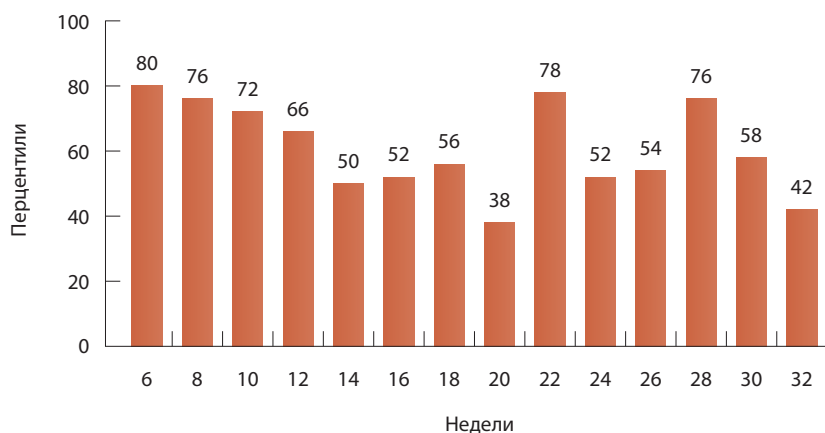


Рис. 3. Концентрация прогестерона в плазме беременных с ДТЗ в разные сроки гестации

перцентильных показателей – бипариетального размера головки плода, длины его бедра, диаметра живота, – особенно выраженное в группах с рецидивирующим течением ДТЗ. Статистически значимых различий при изучении данных показателей не получено ( $p > 0,05$ ).

Возможно, описанные изменения связаны с патологическим влиянием высокого уровня тиреоидных гормонов на формирование первых промежуточных дифференцированных ветвей ворсинчатого дерева плаценты в 18–20 недель беременности, а также с постепенным снижением маточно-плацентарного кровообращения из-за неполной реализации второй волны инвазии цитотрофобласта и, как следствие, недостаточной гестационной перестройкой в стенках спиральных артерий.

Удовлетворительное состояние матери и плода способствовало тому, что 67 (72,8%) беременных были родоразрешены через естественные родовые пути, причем лишь в 1 случае были наложены выходные акушерские щипцы. Путем кесарева сечения родоразрешены 23 (27,3%) пациентки, из них 9,9% – в экстренном порядке. Анализ осложнений родов показал, что преждевременное излитие околоплодных вод имело место у 29 (39,2%) рожениц. Применение простагландинов и окситоцина с целью родовозбуждения проводилось у 17 (23%) беременных с ДТЗ. Введение окситоцина для родостимуляции или поддержания нормальной родовой деятельности на фоне длительной перидуральной анестезии применено у 18 (24,3%) рожениц. Отсутствие эффекта от родовозбуждения отмечено у 12 (16,2%) пациенток. Слабость родовой деятельности наблюдалась у 13 (17,6%) пациенток, запланированных на родоразрешение через естественные родовые пути.

Первичная слабость родовой деятельности встречалась чаще вторичной – в соотношении 10:3. Возможно, это связано с быстрой истощаемостью обменных процессов у рожениц с ДТЗ, особенно при рецидиве заболевания. Бурная родовая деятельность отмечена в 4 (5,4%) наблюдениях. На основании проведенного анализа родового процесса у беременных с ДТЗ можно резюмировать: нами обнаружена высокая частота аномалий родовой деятельности, особенно при декомпенсированном течении заболевания, причем в структуре аномалий превалировала слабость родовой деятельности.

Основными показаниями к абдоминальному родоразрешению в плановом порядке у беременных с ДТЗ при доношенном сроке гестации послужили наличие тяжелой сочетанной преэклампсии и прогрессирующей фетоплацентарной недостаточности – в 10 наблюдениях, рубец на матке – в 1 и полное предлежание плаценты – также в 1 наблюдении. Показаниями к экстренному кесареву сечению стали упорная первичная слабость родовой деятельности (у 5 пациенток), отслойка плаценты (у 2) и острая гипоксия плода (у 2).

У 92 беременных с ДТЗ родились 94 новорожденных (в том числе 2 двойни), из них доношенными – 88 (93,6%). Наибольшее число недоношенных новорожденных было у пациенток с рецидивом ДТЗ (четверо, в том числе 1 двойня). Масса новорожденных составляла от 1340 до 4140 г. Ребенок с массой тела 4140 г родился у матери с гестационным сахарным диабетом. Частота рождения крупных плодов составила 1,1%, что значительно меньше среднепопуляционного показателя. Один плод погиб интранатально в связи с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты на фоне тяжелой сочетанной преэклампсии, 1 плод – антенатально на фоне декомпенсации ДТЗ в сочетании с тяжелой бронхиальной астмой у матери.

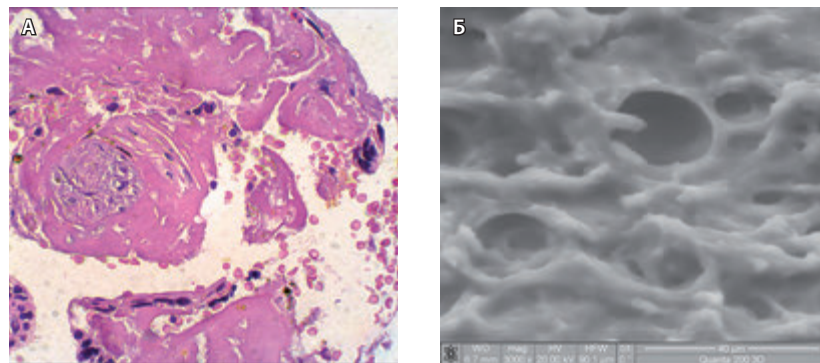
Всего с задержкой внутриутробного развития разной степени у беременных с ДТЗ родился каждый третий ребенок (29,3%), что значительно превышает среднепопуляционный показатель. При этом в случае компенсированного течения ДТЗ таких детей было 21,2%, а при его рецидиве – 40%. При сопоставлении массо-ростовых показателей новорожденных и продолжительности компенсации ДТЗ в течение беременности выявлена статистически значимая зависимость между этим показателем и низкой массой плода ( $p < 0,01$ ). Так, 75% беременных, родивших детей с нормальными массо-ростовыми показателями, в течение



всей беременности были компенсированы по основному заболеванию, а у 25% количество недель компенсации было не менее 20. И наоборот, у половины беременных, родивших детей с задержкой внутриутробного развития III степени, количество недель компенсации было меньше 8, а у 25% – меньше 6. Таким образом, установлена зависимость между продолжительностью компенсации ДТЗ во время беременности и массо-ростовыми показателями новорожденного: чем меньше продолжительность компенсации ДТЗ в течение гестации, тем выше риск рождения маловесного плода ( $p < 0,05$ ).

При патоморфологическом исследовании структур последа в плодных оболочках и в плаценте выявлены утолщение и полнокровие оболочек. Лейкоцитарная инфильтрация париетальной децидуальной оболочки выявлена в 76,7%, при этом примесь полиморфноядерных лейкоцитов имела в 48,3%, очаги некроза в плодных оболочках обнаруживались в 63,5%.

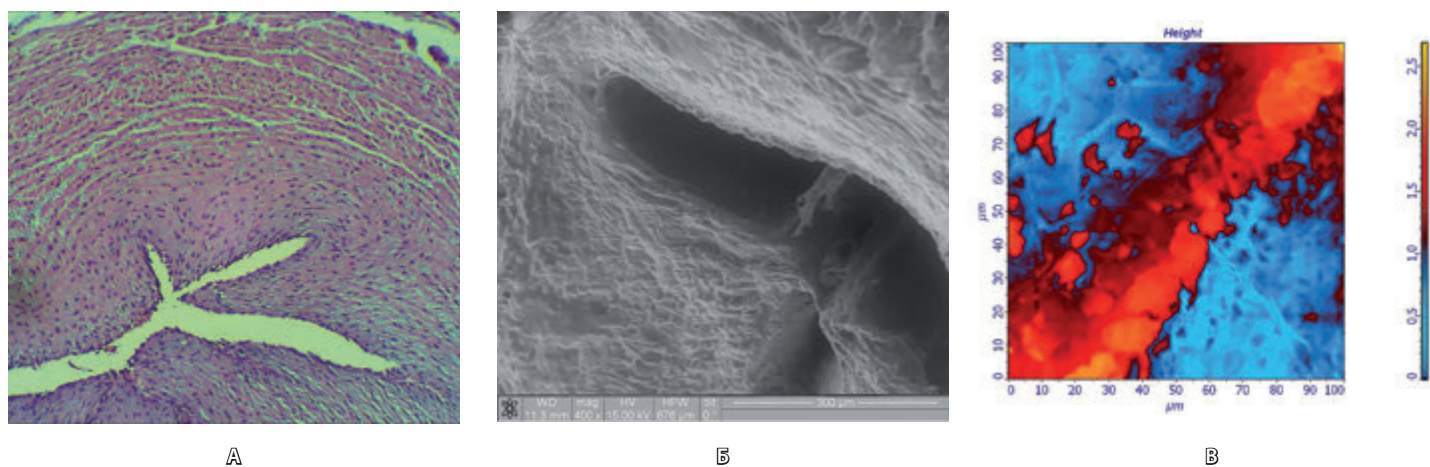
При иммуноморфологическом исследовании в плодных оболочках и структурах плодной части плаценты нами выявлены популяции CD45<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>, CD68<sup>+</sup> клеток. Лимфоциты с иммунофенотипом В-клеток (CD20<sup>+</sup>) не были нарушены. Наблюдалось уменьшение численности общей популяции CD45<sup>+</sup> клеток, включающей в себя лимфоциты и мононуклеарно-макрофагальные элементы. Однако оно происходило не за счет Т-лимфоцитов и макрофагов, а, возможно, за счет имеющих в структурах последа больших гранулярных лимфоцитов с естественной киллерной активностью.



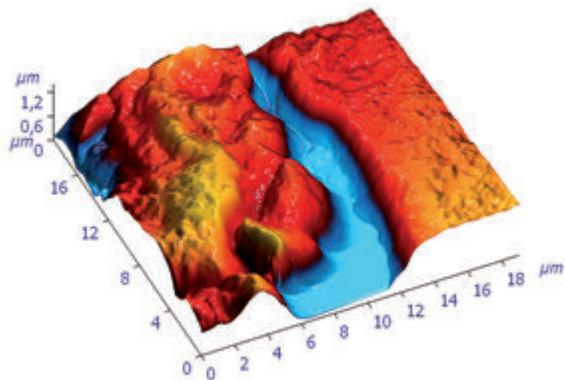
**Рис. 4.** Фрагмент артерии пуповины при ДТЗ (атомно-силовая микроскопия):

**А** – двухмерная гистограмма; **Б** – графическое изображение размеров эндотелиоцитов. Форма эндотелиоцитов изменена, в просвете – отдельные эритроциты

Эндотелиальные клетки артерий плотно соединялись между собой с помощью сложных стыков. Они соединялись с подлежащими лейомиоцитами посредством тонких отростков, пронизывающих базальную мембрану, формируя единую эндотелио-мускулярную систему. С помощью атомно-силовой микроскопии были выявлены изменения микрорельефа эндотелия с образованием выростов плазмолеммы клеток. Размеры эндотелиоцитов варьировали от 0,2 до 0,8 мкм (рис. 4). Была обнаружена сложная система связей между клетками, при этом складки увеличивались в размере и плотно прилегали друг к другу. Выявлены также адгезия форменных элементов крови и отложение фибрина. Встречались участки, в которых ядра клеток эндотелия больше, чем



**Рис. 5.** Фрагмент пуповины при ДТЗ (артерия пуповины): **А** – растровая электронная микроскопия,  $\times 50$ : щелевидный просвет, наличие продольного и циркуляторного мышечных слоев, в просвете – фибрин, нарушение складчатости эндотелия; **Б** – растровая электронная микроскопия,  $\times 400$ ; **В** – двухмерная гистограмма,  $\times 100$ : в просвете сосуда визуализируются группы эритроцитов со стазом и гемолизом. Окраска гематоксилином и эозином



**Рис. 6.** Фрагмент ворсинчатого дерева плаценты при гипертензии у матери (лаборатория атомно-силовой микроскопии, трехмерная гистограмма): ворсина плаценты, вокруг нее – фибрин, эритроциты измененной формы с гемолизом

в контрольной группе, выступали в просвет сосуда. В 86% плацент в пуповине выявлены стаз, сладж-феномен и тромбоз (рис. 5).

Сосуды пуповины были преимущественно ишемичными, иногда в них определялось полнокровие, имелись некротизированные фрагменты сосудистой стенки. И здесь эндотелиальные клетки, пронизывающие базальную мембрану посредством тонких отростков, соединялись с подлежащими лейомиоцитами, формируя единую эндотелио-мускулярную систему. Число и размеры этих стыков были меньше, чем в контрольной группе ( $p < 0,05$ ).

Соединительную ткань пуповины составляли тонкие миофибриллы с небольшой примесью коллагеновых волокон, среди которых беспорядочно располагались фибробласты с длинными отростками. Среди волокон находились стромальные каналы, стенки которых были укреплены отростками фиброцитов. Просвет обладал значительной лабильностью и мог быть как спавшимся (см. рис. 5), так и резко расширенным.

Патологическая незрелость плаценты обнаруживалась чаще, чем в контроле ( $p > 0,05$ ). Ворсинчатое дерево в большинстве своем было ишемично, и лишь в отдельных участках наблюдалось умеренное полнокровие. Встречались участки с незрелыми, склерозированными и фибриноидно измененными ворсинами, в основном промежуточного типа, с умеренной васкуляризацией стромы и уменьшением числа боковых ветвей. В других участках преобладало ворсинчатое дерево со значительным уменьшением числа ворсин. Отмечено также возросшее количество фибриноидно измененных и склерозированных

ворсин. В межворсинчатом пространстве наблюдались сгустки фибриноида.

Содержание фибриноида в ворсинчатом дереве доходило до  $15,1 \pm 0,4\%$  (в контрольной группе –  $1,3 \pm 0,7\%$ ,  $p < 0,01$ ). При помощи сканирующей микроскопии на поверхности ворсин было выявлено начало образования фибриноида. В межворсинчатом пространстве наблюдались фибриновые тромбы, в большинстве своем связанные с ворсинчатым деревом (рис. 6). Количество синцитиальных узелков было статистически значимо ниже и составляло  $1,9 \pm 0,3$  по сравнению с контрольной группой ( $3,9 \pm 2,1$ ,  $p < 0,01$ ).

Количество ворсин, выглядевших в световой микроскоп как неизменные, статистически значимо снижалось – до  $33,9 \pm 2,6$  ( $p < 0,01$ ). Содержание полнокровных ворсин уменьшалось значительно ( $15,5 \pm 1,2$ ) по сравнению с контрольной группой ( $25,2 \pm 2,8$ ,  $p < 0,01$ ). Число фибриноидно измененных ворсин достигало  $19,2 \pm 2,4$  (против  $8,1 \pm 1,4$  в контрольной группе) ( $p < 0,01$ ). Аналогичная динамика, но выраженная еще в большей степени, наблюдалась и для склерозированных ворсин:  $22,1 \pm 1,5$  против  $7,9 \pm 1,3$  ( $p < 0,001$ ). Содержание отечных ворсин более чем вдвое превышало таковое в контрольной группе. Количество незрелых ворсин в контрольной группе составляло только долю процента ( $0,3 \pm 0,1$ ), в то время как их содержание при ДТЗ достигало  $4,1 \pm 0,8$  ( $p < 0,01$ ).

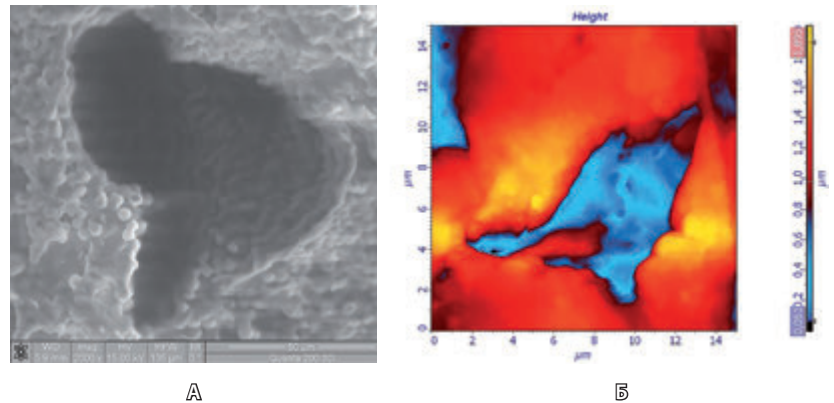
Большинство сосудов стволовых ворсин были ишемичными. Их площадь составляла  $7,5 \pm 0,4$  мкм (в контрольной группе –  $28 \pm 2,4$  мкм,  $p < 0,01$ ). Увеличилось число участков со склерозом и некрозом стромы, что еще выраженнее уменьшило перепад рельефа внутри ворсин – до  $7,5 \pm 0,4$  мкм ( $p < 0,01$ ). Стенки крупных сосудов часто были утолщены и склерозированы, а просвет сужен. Глубина сосудов составляла  $6,8 \pm 1,2$  мкм (в контрольной группе –  $36,1 \pm 3,4$  мкм,  $p < 0,01$ ). Эндотелиоциты в отдельных участках были атрофированы (см. рис. 46). Поверхность эндотелия по люминарному краю была более гладкой и с меньшим числом складок эндотелия, который в отдельных участках был полностью сглажен. Расстояние между складками находилось в пределах  $2,86 \pm 0,25$  мкм, хорошо были выражены цитоплазматические мостики между эритроцитами и эндотелием. По всей поверхности наблюдались мелкие пористые углубления, в отдельных участках определялись фокусы некроза. Длина промежуточных ворсин, лишенных терминального отдела, составляла  $720 \pm 55$  мкм (в контрольной группе –  $300 \pm 30$ ), перепад рельефа –  $0,6 \pm 0,2$  мкм против  $0,7 \pm 0,2$  ( $p < 0,01$ ).



В терминальном отделе ворсинчатого дерева преобладали промежуточные и терминальные ворсинки мелкого калибра при резком возрастании количества фибриноидно измененных ворсин и фибрина в межворсинчатом пространстве. Синцитиотрофобласт на большом протяжении был десквамирован, резко увеличивалось число ядер с кариопикнозом и кариорексисом. В строме возрастало число участков с коллагеном, капилляры в основном были ишемичными, наблюдались участки с некрозом ворсинчатого дерева.

Число нормоцитов уменьшилось до 49% (в контрольной группе – 85%,  $p < 0,01$ ). Среди клеток крови преобладали микроциты диаметром  $5,5 \pm 0,5$  нм и толщиной  $1,95 \pm 0,4$  нм. Часть эритроцитов были соединены между собой и с эндотелиоцитами цитоплазматическими мостиками, а также нитями фибрина. Эритроцитов в ворсинчатом дереве было несколько меньше, чем в межворсинчатом пространстве.

В сосудах пациенток с ДТЗ были выявлены следующие особенности. При гипертиреозе форма сосудов была преимущественно изменена за счет увеличения их размеров. У части плацент наблюдалось полнокровие, эндотелиоциты были уплощены, складчатость нарушена. В просвете сосудов, чаще по люминарному краю, определялись стаз и сладж эритроцитов. Строение и форма эритроцитов часто были нарушены, выявлен их диапедез через стенку сосуда (рис. 7). В просвете сосудов, особенно в венозном отделе, были выявлены тромбы, в эндотелии – незначительные очаги деструкции. Кроме того, в просвете сосудов определялся фибрин в виде отдельных нитей и плавов, что в большей степени было свойственно для гипертиреоза (см. рис. 5). Внутренний мышечный слой состоял из поперечных или спиралевидных мышечных пучков. Протяженность



**Рис. 7.** Фрагмент матки пациентки с гипертиреозом. Изменение формы артерии матки: **А** – растровая электронная микроскопия,  $\times 2000$ : краевое стояние эритроцитов и диапедез; **Б** – лаборатория атомно-силовой микроскопии, двухмерная гистограмма

сосудов на гистограммах составляла  $1,8 \pm 0,4$  мкм. Эритроциты чаще имели сферическую форму, причем часть из них (10–12%) – нарушенную.

### Заключение

В большинстве случаев течение беременности при ДТЗ осложняется угрозой прерывания беременности, фетоплацентарной недостаточностью, преэклампсией, младенческой заболеваемостью, а роды – аномалиями родовой деятельности. При наступлении беременности на фоне декомпенсации ДТЗ типично развитие первичной плацентарной недостаточности, морфологических выражающейся в глубоких метаболических изменениях (фиброз стромы, незрелость ворсинчатого дерева, нарушение кровообращения, ишемия). Морфологические и функциональные нарушения плаценты коррелируют с продолжительностью компенсации ДТЗ и обуславливают высокую частоту задержки внутриутробного развития. ☺

### Литература (References)

1. Павлова ТВ, ред. Вопросы эпидемиологии, этиологии, классификации и морфогенеза заболеваний щитовидной железы. Белгород: БелГУ; 2004. 113 с. (Pavlova TV, editor. Issues of epidemiology, etiology, classification and morphogenesis of thyroid disorders. Belgorod: BelGU; 2004. 113 p. Russian).
2. Древалъ АВ, Шестакова ТП, Нечаева ОА. Заболевания щитовидной железы и беременность. М.: Медицина; 2007. 80 с. (Dreval' AV, Shestakova TP, Nechaeva OA. Thyroid disorders and pregnancy. Moscow: Meditsina; 2006. 80 p. Russian).
3. Мельниченко ГА, Фадеев ВВ, Дедов ИИ. Заболевания щитовидной железы во время беременности: диагностика, лечение, профилактика. Пособие для врачей. М.: МедЭкспертПресс; 2003. 48 с. (Mel'nichenko GA, Fadeev VV, Dedov II. Thyroid disorders during pregnancy: diagnostics, treatment and prophylaxis. Guidance for physicians. Moscow: MedEkspertPress; 2003. 48 p. Russian).
4. Amino N, Izumi Y, Hidaka Y, Takeoka K, Nakata Y, Tatsumi KI, Nagata A, Takano T. No increase of blocking type anti-thyrotropin receptor antibodies during pregnancy in patients with Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(12):5871–4.
5. Briceño Pérez C, Briceño Sanabria L. Thyroid dysfunctions and pregnancy. Ginecol Obstet Mex. 2006;74(9):462–70.
6. Burrow GN, Golden LH. Maternal thyrotoxicosis. Endotext.com 2002. Chapter 1, Section 5:1–15.
7. Новикова СВ, Туманова ВА, Логутова ЛС, Петрухин ВА. Компенсаторные механизмы развития плода в условиях плацентарной недостаточности. М.: Медкнига; 2008. 333 с. (Novikova SV, Tumanova VA, Logutova LS, Petrukhin VA. Compensatory mechanisms of fetal development in placental insufficiency. Moscow: Medkniga; 2008. 333 p. Russian).



# Clinical and morphological characterization of fetoplacental complex in pregnant patients with diffuse toxic goiter

Petrukhin V.A. • Logutova L.S. • Shidlovskaya N.V. • Pavlova T.V. • Malyutina E.S. • Burumkulova F.F.

**Background:** The course of pregnancy and delivery in patients with diffuse toxic goiter (DTG) is often complicated by pre-eclampsia, fetoplacental insufficiency, placental abruption and associated with higher maternal and perinatal mortality.

**Aim:** To study particulars of fetoplacental complex functioning in DTG.

**Materials and methods:** We assessed pregnant patients with DTG (n=92) and their newborns (n=94). By the time of delivery, 86 of patients were clinically and biochemically euthyroid. Functions of fetoplacental complex (by levels of placental lactogen,  $\alpha$ -fetoprotein, estriol, progesterone and cortisol) were assessed by radioimmune and immunoenzyme assays. Fetometrical parameters of fetuses were studied by ultrasound method. Complex assessment of placentas was done by light and electronic microscopy.

**Results:** Eighty seven (94,6%) patients with DTG had combined complications of pregnancy. The most frequent were: the threat of termination of pregnancy, in 68 (73.9%) of cases, low placenta placement, in 23 (25%), anemia, in 56 (60.9%), pre-eclampsia, in 56 (60.9%). In 59 of patients (64.1%), fetoplacental insufficiency was diagnosed, with predominance of strain or exhaustion reactions. Critical status of fetoplacental complex was found in pregnant patients with uncontrolled DTG and duration of control of less than 20 weeks, as well as in pregnant patients with DTG relapses. The values of main hormones (placental lactogen,  $\alpha$ -fetoprotein and progesterone) were below 10<sup>th</sup> percentile.

According to the results of the ultrasound assessments, fetuses from mothers with DTG during

gestation demonstrated decrease of the majority or percentile parameters, such as biparietal cranial size, fetal femoral length, abdomen diameter, that was especially prominent in the groups with relapsing DTG.

Eighty eight of 94 newborns (93.6%) were born full-term. In total, every third baby (29.3%) had some degree of intrauterine developmental delay at birth. Among the cases with controlled DTG in mothers, there were 21.2% of such babies, whereas among those with DTG relapses, 40%. There was an association between the length of DTG control during pregnancy and mass and body parameters of newborns: the shorter was duration of DTG control during gestation, the higher was the risk of low birth weight fetuses ( $p < 0.05$ ).

Histological assessment of placentas from DTG patients showed changes of endothelial micro-landscape with sprouting of cell plasmolemma, blood cell adhesion and fibrin deposition. In 86% of placentas there were stasis, sludge formation and thrombosis in cord vessels.

**Conclusion:** Pregnancy starting during uncontrolled DTG is typically associated with primary placental insufficiency that is morphologically characterized by profound metabolic abnormalities (stromal fibrosis, immaturity of the villous tree, blood flow abnormalities and ischemia). Morphological and functional placental abnormalities correlated with duration of uncontrolled DTG and lead to high rate of intrauterine developmental delay.

**Key words:** diffuse toxic goiter, hyperthyreosis, pregnancy.

**Petrukhin Vasily Alekseevich** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Physiological Obstetrics<sup>1</sup>

**Logutova Lidiya Sergeevna** – MD, PhD, Professor, Deputy Director on Research and Science<sup>1</sup>

**Shidlovskaya Natal'ya Viktorovna** – PhD, Research Fellow, Department of Physiological Obstetrics<sup>1</sup>

✉ 22a Pokrovka ul., Moscow, 101000, Russian Federation.

Tel.: +7 (495) 623 03 73.

E-mail: ship2006@rambler.ru

**Pavlova Tat'yana Vasil'evna** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Pathology<sup>2</sup>

**Malyutina Elena Stanislavovna** – Obstetrician/ Gynaecologist, Perinatal center<sup>3</sup>

**Burumkulova Fatima Farkhadovna** – MD, PhD, Endocrinologist, Senior Research Fellow, Therapeutic Group<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Scientific Research Institute for Obstetrics and Gynecology; 22a Pokrovka ul., Moscow, 101000, Russian Federation

<sup>2</sup> Belgorod State National Research University; 85 Pobedy ul., Belgorod, 308050, Russian Federation

<sup>3</sup> Belgorod Regional Clinical Hospital of Saint Joasaph; 8/9 Nekrasova ul., Belgorod, 308007, Russian Federation





# Тестирование осциллометрического и аускультативного режимов работы монитора МЭКГ-ДП-НС-01 на беременных по протоколам ESH, BHS и AAMI

Федорова С.И. • Кулаков Н.В. • Пронина В.П. • Мравян С.Р.

**Федорова Светлана Ивановна** – канд. мед. наук, руководитель отделения функциональной диагностики<sup>1</sup>  
 ✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация.  
 Тел.: +7 (495) 681 55 71.  
 E-mail: fsi120@yandex.ru

**Кулаков Николай Викторович** – врач отделения функциональной диагностики<sup>1</sup>

**Пронина Виктория Петровна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения функциональной диагностики<sup>1</sup>

**Мравян Сергей Робертович** – д-р мед. наук, профессор, руководитель терапевтической группы<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»; 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а, Российская Федерация

**Актуальность.** Артериальная гипертония у беременных служит основной причиной летальных исходов и перинатальной смертности. Для проведения у беременных суточного мониторирования артериального давления (АД), основного метода диагностики артериальной гипертонии, согласно российским рекомендациям могут быть использованы только аппараты, прошедшие испытания по международным протоколам.

**Цель** – провести тестирование суточного монитора МЭКГ-ДП-НС-01, измеряющего АД на предплечье осциллометрическим и аускультативным методами в составе комплексов «Союз» и «СМАД», производимых ООО «ДМС Передовые Технологии», на беременных в соответствии с методиками международного протокола ESH 2010 (ESH-IP2), протоколов BHS 1993 и AAMI.

**Материал и методы.** Набрана группа из 39 беременных с различными сроками гестации (от 9 до 40 недель, средний срок 29,2±9,9 недели) в возрасте от 25 до 43 лет (средний возраст 31,9±4,3 года). У каждой обследованной проведены экспертные и приборные измерения АД в соответствии с требованиями вышеперечисленных протоколов.

**Результаты.** Тестируемый прибор прошел валидацию точности измерения АД у беременных

по протоколам BHS, ESH-IP2 и AAMI в обоих режимах работы, причем по протоколу BHS его точность соответствует категории A/A. Соответствие точности категории A/A сохраняется при раздельном анализе данных для низкого, среднего и высокого АД.

**Заключение.** Согласно протоколам BHS, ESH-IP2 и AAMI, прибор МЭКГ-ДП-НС-01 в составе комплексов «Союз» и «СМАД», производимых ООО «ДМС Передовые Технологии», может быть рекомендован для проведения суточного мониторирования АД у беременных как в осциллометрическом, так и в аускультативном режиме работы. В соответствии с подписанной производителем декларацией эквивалентности приборов для измерения АД МДП-НС-02с «Восход» и МЭКГ-ДП-НС-01 и критериями эквивалентности приборов для измерения АД результаты испытаний и вышеперечисленные выводы могут быть распространены на монитор МДП-НС-02с «Восход» производства ООО «ДМС Передовые Технологии».

**Ключевые слова:** суточное мониторирование артериального давления, точность измерения артериального давления, беременные, международный протокол ESH 2010, протокол BHS 1993, стандарт AAMI.



## Введение

Артериальная гипертония диагностируется у 7–30% беременных и служит основной причиной летальных исходов, перинатальной смертности, значительно ухудшает прогноз у матери и у детей [1]. Среднесуточное измерение артериального давления (АД) имеет преимущество перед разовыми измерениями, так как оно позволяет предсказать появление протеинурии, риск преждевременных родов, массу тела новорожденного и в целом исходы беременности.

Согласно российским рекомендациям для проведения суточного мониторирования АД у беременных могут быть использованы только аппараты, прошедшие испытания по международным протоколам для подтверждения точности измерения АД [1].

К основным международным протоколам для валидации приборов, измеряющих АД, относятся Международный протокол Европейского общества по проблеме гипертонии (European Society of Hypertension – ESH), принятый в 2010 г. [2], протокол Британского общества изучения гипертонии (British Hypertension Society – BHS) от 1993 г. [3] и стандарт Ассоциации содействия развитию медицинской техники (Association for the Advancement of Medical Instrumentation – AAMI) [4]. Протоколы выделяют беременных в специальную группу, поскольку изменения, которые претерпевает гемодинамика при беременности, могут существенно отражаться на точности измерения АД (особенно осциллометрическим методом). При этом тестирование прибора на специальных группах может проводиться после того, как прибор пройдет испытания на основной взрослой популяции с классом точности не хуже В/В по протоколу BHS.

Нами проведено тестирование на беременных по вышеперечисленным протоколам прибора МЭКГ-ДП-НС-01, измеряющего АД на плече осциллометрическим и аускультативным методами в составе комплекса суточного мониторирования электрокардиограмм и АД «Союз» и комплекса «СМАД», производимых ООО «ДМС Передовые Технологии» (г. Москва, Россия). Прибор может проходить валидацию на специальной группе, поскольку ранее он прошел испытания по вышеперечисленным протоколам на основной взрослой популяции [5], причем по итогам этих испытаний точность измерения АД по протоколу BHS 1993 соответствует категории А/А как в осциллометрическом, так и в аускультативном режиме работы.

## Материал и методы

Испытания проводились на базе ГБУЗ МО МОНИИАГ (г. Москва, Россия). Для испытаний была набрана группа из 39 беременных с различными сроками гестации (от 9 до 40 недель, средний срок  $29,2 \pm 9,9$  недели) в возрасте от 25 до 43 лет (средний возраст  $31,9 \pm 4,3$  года).

Из набранной группы была выбрана подгруппа из 30 человек, удовлетворяющая требованиям, предъявляемым протоколом BHS 1993 (Часть II: Процедура испытаний на специальных группах и в специальных обстоятельствах) к выборке, используемой для валидации приборов для измерения АД при тестировании на специальной группе «беременные». Подгруппа состоит из 2 женщин, находящихся на первом триместре беременности, 12 женщин – на втором и 16 – на третьем. Поскольку зачастую беременность сопровождается отеками мягких тканей, протокол BHS 1993 требует, чтобы в группе для тестирования было не менее 8 пациенток с обхватом плеча более 35 см. В выбранной подгруппе таких пациенток оказалось 13. Распределение по уровню АД обследованных из данной подгруппы представлено в табл. 1.

Таким образом, были выполнены все требования, предъявляемые протоколами BHS 1993 и ААМІ к группе, на которой должна проводиться валидация приборов для измерения АД при тестировании у беременных. Была также сформирована подгруппа из 33 пациенток, удовлетворяющая требованиям Международного протокола ESH 2010.

Испытания проводились двумя экспертами, которые изучили протоколы ESH-IP2, BHS 1993 и ААМІ. Эксперты были обучены по методике, рекомендованной BHS [6].

**Таблица 1.** Распределение по уровням АД обследованных из подгруппы, используемой для тестирования по протоколу BHS 1993

АД, мм рт. ст.	Количество обследованных, n (%)	
САД	< 100	2 (6,7)
	100–115	5 (16,7)
	116–130	7 (23,3)
	131–145	7 (23,3)
	146–160	5 (16,7)
	> 160	4 (13,3)
ДАД	< 70	3 (10)
	70–80	11 (36,7)
	81–90	7 (23,3)
	91–105	5 (16,7)
	> 105	4 (13,3)

АД – артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление

**Таблица 2.** Анализ точности по протоколу ESH-IP2 (осциллометрический метод)

1-я часть	Количество измерений			Оценка 1	Различия, мм рт. ст.	
	≤ 5 мм рт. ст.	≤ 10 мм рт. ст.	≤ 15 мм рт. ст.		Среднее	СКО
САД	83	96	98	Прошел	-1,6	4,3
ДАД	90	99	99	Прошел	0,3	3,5
2-я часть	2 из 3 измерений ≤ 5 мм рт. ст.		0 из 3 измерений ≤ 5 мм рт. ст.		Оценка 2	Оценка 3
САД	28 обследованных		1 обследованная		Прошел	Прошел
ДАД	32 обследованные		0 обследованных		Прошел	Прошел

САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, СКО – среднеквадратическое отклонение  
 Форма представления результатов валидации соответствует рекомендованной протоколом ESH-IP2 [2]

**Таблица 3.** Анализ точности по ESH-IP2 (аускультативный метод)

1-я часть	Количество измерений			Оценка 1	Различия, мм рт. ст.	
	≤ 5 мм рт. ст.	≤ 10 мм рт. ст.	≤ 15 мм рт. ст.		Среднее	СКО
САД	89	97	99	Прошел	-1,0	3,4
ДАД	79	97	99	Прошел	-2,0	4,1
2-я часть	2 из 3 измерений ≤ 5 мм рт. ст.		0 из 3 измерений ≤ 5 мм рт. ст.		Оценка 2	Оценка 3
САД	31 обследованная		0 обследованных		Прошел	Прошел
ДАД	28 обследованных		2 обследованные		Прошел	Прошел

САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, СКО – среднеквадратическое отклонение

Время релаксации перед началом измерений составляло 10–15 минут. Затем в положении сидя 9 раз измерялось АД на одной руке с интервалом 30–60 секунд. Измерения с порядковыми номерами 1, 3, 5, 7, 9 проводились экспертами при помощи ртутных тонометров, а измерения с номерами 2, 4, 6, 8 – тестируемым прибором. Первые два измерения используются для определения диапазона АД, к которому относится пациент, и в анализ точности не включаются.

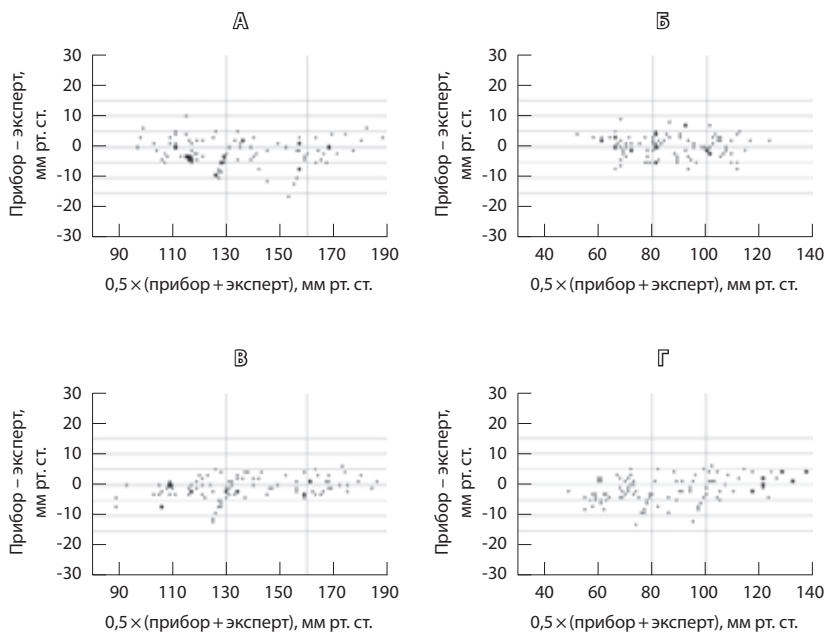
## Результаты и обсуждение

Оценка точности измерения АД по протоколу ESH-IP2 Для анализа используются 99 измерений (33 пациентки по 3 измерения). В части 1 протокола требуется, чтобы выполнялись хотя бы два из следующих трех условий: 1) в 73 измерениях из 99 различие между измерением прибора и средним экспертным значением ≤ 5 мм рт. ст.; 2) в 87 из 99 ≤ 10 мм рт. ст.; 3) в 96 из 99 ≤ 15 мм рт. ст. При этом также должны одновременно выполняться все три следующих условия: 1) в 65 измерениях из 99 различие между измерением прибора и средним экспертным значением ≤ 5 мм рт. ст.; 2) в 81

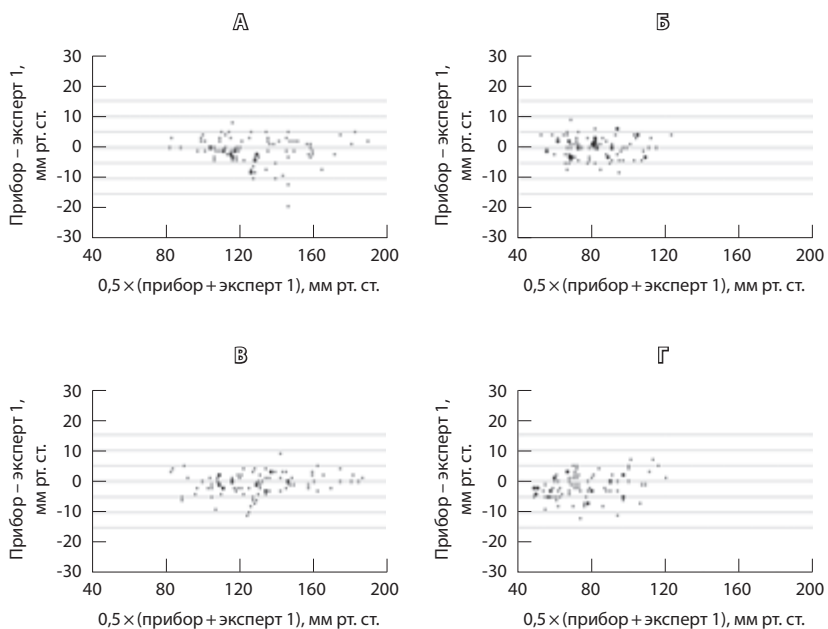
**Таблица 4.** Критерии точности BHS. Классы и процент различий приборного и экспертного АД по протоколу BHS 1993

Класс	Модуль разности между экспертом и тестируемым прибором, %		
	≤ 5 мм рт. ст.	≤ 10 мм рт. ст.	≤ 15 мм рт. ст.
A	60	85	95
B	50	75	90
C	40	60	85
D	Хуже, чем C		

из 99 ≤ 10 мм рт. ст.; 3) в 93 из 99 ≤ 15 мм рт. ст. В части 2 протокола требуется, чтобы как минимум у 24 обследованных из 33 различие между измерением прибора и средним экспертным значением было ≤ 5 мм рт. ст. хотя бы в двух измерениях из трех и чтобы число обследованных, у которых во всех трех измерениях различие между измерением прибора и средним экспертным значением оказалось выше 5 мм рт. ст., не превышало трех.



**Рис. 1.** График различий между измерениями прибором и средними экспертными значениями в группе из 33 человек ( $n=99$ ): **А** – систолическое артериальное давление (САД), осциллометрический метод; **Б** – диастолическое артериальное давление (ДАД), осциллометрический метод; **В** – САД, аускультативный метод; **Г** – ДАД, аускультативный метод. Совпавшие точки обозначены более крупными символами; реперные линии – различия в  $0, \pm 5, \pm 10$  и  $\pm 15$  мм рт. ст. и границы диапазонов АД



**Рис. 2.** График различий между измерениями прибора и «лучшего» эксперта в группе из 30 человек ( $n=99$ ): **А** – систолическое артериальное давление (САД), осциллометрический метод; **Б** – диастолическое артериальное давление (ДАД), осциллометрический метод; **В** – САД, аускультативный метод; **Г** – ДАД, аускультативный метод. Совпавшие точки обозначены более крупными символами; реперные линии – различия в  $0, \pm 5, \pm 10$  и  $\pm 15$  мм рт. ст.

Результаты валидации, представленные на рис. 1 и в табл. 2, 3 в форме, рекомендованной протоколом ESH-IP2, позволяют заключить, что тестируемый прибор как в осциллометрическом, так и в аускультативном режиме работы полностью прошел тестирование на группе беременных по протоколу ESH-IP2.

Оценка точности измерения АД по протоколам BHS 1993 и AAMI

Для анализа используются 90 измерений (30 пациенток по 3 измерения). Прибор удовлетворяет критериям стандарта AAMI, если среднее значение отличий измерений прибора от экспертных значений  $\leq 5$  мм рт. ст., а среднее квадратическое отклонение  $\leq 8$  мм рт. ст. По протоколу BHS тестируемому прибору присваивается класс точности (A, B, C или D). Класс определяется процентами отличий измерений прибора от измерений экспертов, лежащих в пределах 5, 10 и 15 мм рт. ст. (табл. 4).

Согласно протоколу BHS, анализ точности проводится отдельно для каждого эксперта, затем для систолического и диастолического АД по отдельности выбирается «лучший» эксперт – эксперт, сравнение с которым дало более высокие оценки. По значениям «лучшего» эксперта строятся графики (рис. 2) и получаются конечные оценки (табл. 5 и 6). Форма представления результатов в табл. 5 и 6 соответствует рекомендованной протоколом BHS [3].

Полученные результаты валидации (см. табл. 5, 6 и рис. 2) позволяют заключить, что точность тестируемого прибора соответствует категории A/A как в осциллометрическом, так и в аускультативном режиме работы.

## Заключение

Представленные результаты испытаний, проведенных на базе ГБУЗ МО МОНИИАГ, позволяют заключить, что прибор МЭКГ-ДП-НС-01, измеряющий АД на плече осциллометрическим и аускультативным методами в составе комплекса суточного мониторинга электрокардиограмм и АД «Союз» и комплекса «СМАД», производимых ООО «ДМС Передовые Технологии», полностью прошел тестирование на беременных по протоколам ESH-IP2, BHS 1993 и AAMI и может быть рекомендован для использования в медицинских учреждениях. По протоколу BHS 1993 точность испытуемого прибора соответствует категории A/A как в осциллометрическом, так и в аускультативном режиме работы.



**Таблица 5.** Анализ точности измерения АД осциллометрическим методом по протоколу BHS; диапазон АД: систолическое АД 82–189 мм рт. ст., диастолическое АД 52–122 мм рт. ст.; n = 90 измерений

Показатель	Класс	Различия, %			АД, мм рт. ст.	Различия, мм рт. ст.	АAMI критерии
		≤ 5 мм рт. ст.	≤ 10 мм рт. ст.	≤ 15 мм рт. ст.			
<b>Эксперт 1</b>							
САД	A	85,6	97,8	98,9	127,9±22,3	-1,1±4,3	Прошел
ДАД	A	92,2	100	100	81,3±15,5	0±3,4	Прошел
<b>Эксперт 2</b>							
САД	A	83,3	97,8	98,9	127,9±22,1	-0,9±4,8	Прошел
ДАД	A	90	100	100	81,1±15,5	0,4±3,5	Прошел
<b>Итоговые оценки</b>							
САД	A	85,6	97,8	98,9	127,9±22,3	-1,1±4,3	Прошел
ДАД	A	92,2	100	100	81,3±15,5	0±3,4	Прошел
<b>Различия между экспертами</b>							
САД	A	100	100	100		0±2,4	
ДАД	A	99,2	100	100		-0,4±2,2	

АД – артериальное давление, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД

Форма представления результатов валидации соответствует рекомендованной протоколом BHS 1993 [3]

**Таблица 6.** Анализ точности измерения АД аускультативным методом по протоколу BHS; диапазон АД: систолическое АД 83–186 мм рт. ст., диастолическое АД 49–120 мм рт. ст.; n = 90 измерений

Показатель	Класс	Различия, %			АД, мм рт. ст.	Различия, мм рт. ст.	АAMI критерии
		≤ 5 мм рт. ст.	≤ 10 мм рт. ст.	≤ 15 мм рт. ст.			
<b>Эксперт 1</b>							
САД	A	90	98,9	100	135,2±34,4	-0,7±3,5	Прошел
ДАД	A	83,3	97,8	100	80,9±19,3	-1,7±4	Прошел
<b>Эксперт 2</b>							
САД	A	90	97,8	100	135,1±34,4	-0,6±3,8	Прошел
ДАД	A	84,4	96,7	100	81,3±19,2	-2,2±4,3	Прошел
<b>Итоговые оценки</b>							
САД	A	90	98,9	100	135,2±34,4	-0,7±3,5	Прошел
ДАД	A	83,3	97,8	100	80,9±19,3	-1,7±4	Прошел
<b>Различия между экспертами</b>							
САД	A	100	100	100		0±2,4	
ДАД	A	99,2	100	100		-0,4±2,2	

АД – артериальное давление, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД

Форма представления результатов валидации соответствует рекомендованной протоколом BHS 1993 [3]

Согласно подписанной производителем декларации эквивалентности приборов для измерения АД МДП-НС-02с «Восход» и МЭКГ-ДП-НС-01 и критериям эквивалентности приборов для измерения

АД [7], результаты испытаний и вышеперечисленные выводы могут быть распространены на суточный монитор АД МДП-НС-02с «Восход» производства ООО «ДМС Передовые Технологии». ®



## Литература (References)

1. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Российские рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2013(4 Прилож. 1): 1–40. (Diagnosing and Treating of Cardiovascular Diseases in Pregnancy. Russian Recommendations. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal. 2013(4 Suppl 1):1–40. Russian).
2. O'Brien E, Atkins N, Stergiou G, Karpettas N, Parati G, Asmar R, Imai Y, Wang J, Mengden T, Shennan A; Working Group on Blood Pressure Monitoring of the European Society of Hypertension. European Society of Hypertension International Protocol revision 2010 for the validation of blood pressure measuring devices in adults. *Blood Press Monit.* 2010;15(1):23–38.
3. O'Brien E, Petrie J, Littler W, de Swiet M, Padfield PL, Altman DG, Bland M, Coats A, Atkins N. An outline of the revised British Hypertension Society protocol for the evaluation of blood pressure measuring devices. *J Hypertens.* 1993;11(6):677–9.
4. Association for the Advancement of Medical Instrumentation. American National Standard. Manual, electronic or automated sphygmomanometers ANSI/AAMI SP10-2002/A1. USA: AAMI; 2003.
5. Федорова СИ, Кулаков НВ, Кулакова ЕВ. Тестирование осциллометрического и аускультативного режимов работы монитора МЭКГ-ДП-НС-01 по протоколам ESH, BHS и AAMI. Альманах клинической медицины. 2014;31:34–9. (Fedorova SI, Kulakov NV, Kulakova EV. [Validation of the MEECG-DP-NS-01 monitor in oscillometry and auscultation modes, according to ESH, BHS and AAMI protocols]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny.* 2014;31:34–9. Russian).
6. O'Brien E, Mee F, Tan KS, Atkins N, O'Malley K. Training and assessment of observers for blood pressure measurement in hypertension research. *J Hum Hypertens.* 1991;5(1):7–10.
7. Atkins N, O'Brien E. The dabl Educational Trust device equivalence procedure. *Blood Press Monit.* 2007;12(4):246–9.

# Validation of the MEECG-DP-NS-01 monitor in oscillometry and auscultation modes in pregnancy, according to ESH IP-2, BHS and AAMI protocols

Fedorova S.I. • Kulakov N.V. • Pronina V.P. • Mravyan S.R.

**Background:** Arterial hypertension in pregnancy is a major cause of maternal death and perinatal mortality. According to the Russian recommendations, only devices that have been evaluated according to international protocols may be used for ambulatory blood pressure monitoring in pregnancy.

**Aim:** Validation of the MEECG-DP-NS-01 upper arm blood pressure monitor manufactured by the DMS Advanced Technologies Ltd., in oscillometry and auscultation modes for ambulatory blood pressure monitoring in pregnancy, according to the ESH International Protocol revision 2010 (ESH-IP2), the BHS protocol revision 1993 and the AAMI standard.

**Materials and methods:** A group of 39 pregnant women at various gestation time (from 9 to 40 weeks,  $29.2 \pm 9.9$  weeks) aged 25 to 43 years ( $31.9 \pm 4.3$  years) was recruited for the validation study. Expert and device blood pressure measurements were taken for each patient according to the international protocols.

**Results:** The MEECG-DP-NS-01 upper arm blood pressure monitor produced by the DMS Advanced Technologies Ltd. for ambulatory blood pressure monitoring was validated in oscillometry and

auscultation modes in pregnancy, according to the BHS protocol revision 1993, the ESH-IP2 and the AAMI standard. The device met an A/A grading for the BHS protocol revision 1993 both in the oscillometry and auscultation modes. The device maintained its A/A grading throughout the low-pressure, medium-pressure and high-pressure ranges.

**Conclusion:** The MEECG-DP-NS-01 met all the requirements and, fulfilling the standards of the protocols, is recommended for ambulatory blood pressure monitoring in pregnancy according to BHS protocol revision 1993, ESH-IP2 and AAMI standard. According to the Declaration of Blood Pressure Measuring Device Equivalence signed by the manufacturer, there are no differences that will affect blood pressure measuring accuracy between the MDP-NS-02s "Voshod" upper arm blood pressure monitor produced by the DMS Advanced Technologies Ltd. and the MEECG-DP-NS-01, which passed the ESH-IP2, BHS and AAMI protocols.

**Key words:** ambulatory blood pressure monitoring, blood pressure measurement accuracy, pregnant, ESH-IP2, BHS protocol revision 1993, AAMI standard.

**Fedorova Svetlana Ivanovna** – PhD, Head of the Department of Functional Diagnostics<sup>1</sup>  
✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation.  
Tel.: +7 (495) 681 55 71.  
E-mail: fsi120@yandex.ru

**Kulakov Nikolay Viktorovich** – Physician, Department of Functional Diagnostics<sup>1</sup>

**Pronina Viktoriya Petrovna** – PhD, Senior Research Fellow, Department of Functional Diagnostics<sup>1</sup>

**Mravyan Sergey Robertovich** – MD, PhD, Professor, Head of the Therapeutic Group<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

<sup>2</sup> Moscow Regional Scientific Research Institute for Obstetrics and Gynecology; 22a Pokrovka ul., Moscow, 101000, Russian Federation



# Причины формирования и методы профилактики несостоятельного рубца на матке после кесарева сечения

Щукина Н.А. • Благина Е.И. • Баринова И.В.

**Щукина Наталья Алексеевна** – д-р мед. наук, профессор, засл. врач Российской Федерации, гл. науч. сотр. отделения гинекологии<sup>1</sup>

**Благина Елизавета Игоревна** – аспирант отделения гинекологии<sup>1</sup>  
 ✉ 111625, г. Москва, ул. Лухмановская, 17–1–155, Российская Федерация.  
 Тел.: +7 (925) 323 39 16.  
 E-mail: elizaveta\_shvyreva@list.ru

**Баринова Ирина Владимировна** – канд. мед. наук, руководитель отделения патоморфологии<sup>1</sup>

Возросший интерес исследователей к проблеме рубца на матке после кесарева сечения объясняется изменением акушерской стратегии в сторону значительного увеличения частоты оперативного родоразрешения. Сегодня в мире каждая четвертая беременная родоразрешается путем кесарева сечения. Наличие рубца на матке нередко является «автоматическим» показанием к выполнению повторной операции кесарева сечения, при проведении которой частота осложнений возрастает в 3–4 раза по сравнению с естественными родами. Именно поэтому все большую актуальность приобретают вопросы

качества репарации шва на матке после кесарева сечения. В обзоре представлены данные литературы, посвященные вопросам родоразрешения пациенток после кесарева сечения. Анализ показал неоднозначность и недостаточность сведений по проблеме формирования несостоятельного рубца на матке после кесарева сечения, что определяет необходимость проведения дальнейших исследований в этом направлении.

**Ключевые слова:** кесарево сечение, рубец на матке, несостоятельность рубца на матке, факторы риска, репарация шва на матке.

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»; 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а, Российская Федерация

Сегодня в мире наблюдается значительное увеличение частоты оперативного родоразрешения: путем кесарева сечения (КС) родоразрешается каждая четвертая беременная. В России, по данным статистики, также отмечается ежегодный рост частоты КС примерно на 1%: если в 1997 г. частота КС составила 10,1%, то в 2006 – 18,4%, а в 2012 – уже 23%. Даже в Московском областном научно-исследовательском институте акушерства и гинекологии (МОНИИАГ), специалисты которого – последовательные сторонники естественного родоразрешения, частота КС в 2013 г. составила

23,8% (для сравнения: в Московской области – 23,5%). Такой высокий процент КС объясняется особенностями контингента беременных, госпитализируемых в МОНИИАГ из десятиmillionной Московской области, – пациентки после экстракорпорального оплодотворения, с рубцом на матке после КС и миомэктомии, беременные с тяжелыми экстрагенитальными заболеваниями, гестозами. За 5 лет (2009–2013 гг.) только в МОНИИАГ и клиниках Московской области проведено 80 450 операций КС – фактически это население целого города. Увеличение частоты оперативного родоразрешения создает новую

проблему – ведение беременности и родов у женщин с рубцом на матке после КС. Наличие рубца на матке нередко служит «автоматическим» показанием к выполнению повторного КС, наличие несостоятельного рубца – абсолютным. По данным В.И. Краснопольского и соавт., при проведении повторного КС вследствие наличия спаечного процесса и изменения топографо-анатомических взаимоотношений частота интраоперационных осложнений возрастает в 3–4 раза по сравнению с родами через естественные родовые пути [1]. И если частота послеродового эндометрита в популяции составляет 3–8%, то при патологических и оперативных родах она достигает 20%, то есть у каждой пятой пациентки послеоперационный период протекает с осложнениями [2, 3, 4]. При КС к имеющимся при естественном родоразрешении факторам риска развития послеродовых осложнений всегда присоединяются дополнительные, такие как травма матки (отек, ишемия, деструкция тканей в области шва), кровопотеря, наличие микрогематом, инородного шовного материала, рваной раны матки и связанных с ней осложнений (кровоизлияния как основа инфицирования и тромбоза при использовании методики Гусакова), не говоря уже о технических погрешностях, приводящих к разрыву тканей нижнего сегмента (разрез, переходящий в разрыв, шеечное КС и т.д.), в результате чего последующие процессы репарации протекают в условиях резкой ишемии тканей [5]. По этой причине в настоящее время все большую актуальность приобретают вопросы качества репарации шва на матке после КС, во многом определяющего благоприятное течение последующих беременностей и родов [6].

Изучение данной литературы, посвященных вопросам родоразрешения пациенток после КС, показало значительную вариабельность сведений о причинах формирования несостоятельного рубца на матке. Бесспорно, на заживление шва на матке после КС оказывает влияние большое число факторов, к которым относятся наличие экстрагенитальных и гинекологических заболеваний (особенно хронических воспалительных заболеваний), течение беременности, продолжительность родов, техника выполнения КС, продолжительность оперативного вмешательства, величина кровопотери и адекватность ее восполнения, непосредственное течение послеоперационного периода, а также характер воспалительной реакции (минимальная или выраженная), который, в свою очередь, определяется многими факторами, в том числе способом рассечения

и восстановления стенки матки и видом шовного материала. Считается, что основными причинами, приводящими к развитию несостоятельного рубца на матке, служат послеоперационные гнойно-септические осложнения в раннем послеоперационном периоде [7, 8, 9], прерывание беременности или наличие любых внутриматочных вмешательств в течение первого года после КС [7, 8, 10, 11].

Многими авторами внутриматочные вмешательства в течение года после КС рассматриваются как возможная причина возникновения локального эндометрита, а также непосредственной травматизации области послеоперационного шва и нарушения формирования рубца на матке [6, 7, 8, 10, 11]. Бесспорно, основной этиологический фактор формирования неполноценного рубца на матке и генерализации инфекции – это послеродовой эндомиометрит [12]. Особенности клинической картины послеродового эндометрита являются:

- первично-хроническое течение или короткая острая фаза манифестации заболевания, часто скрывающегося за различными «масками» (лохио- и гематометра);
- дальнейшее стертое клиническое течение, обусловленное, как правило, применением массивной антибактериальной терапии (в среднем два курса – 4–5 антибиотиков) и различных методов местной санации матки: вакуум-аспирации, выскабливания полости матки, лаважа (у 75,5% родильниц);
- скрытая или поздняя (после выписки) манифестация воспалительного процесса с волнообразным течением заболевания (ремиссия – обострение);
- преобладание инфильтративных и некротических форм воспаления в отсутствие типичных клинических и лабораторных признаков инфекции [13].

По данным гинекологической клиники МОНИИАГ, в 2001 г. в структуре осложненных форм гнойного воспаления доминировали осложнения, обусловленные длительным ношением внутриматочного контрацептива (44%), а послеродовые заболевания занимали второе место (16,9%) [14]. Факторами риска развития осложнений были: «воспалительный» акушерский и гинекологический анамнез (эндометрит после родов – 35,3%; мастит – 8,2%; раневая инфекция – 23,5%; эндометрит после аборта – 18,2%; эрозия шейки матки – 23,6%; острый и хронический сальпингоофорит – 12,7 и 29,1% соответственно); предшествующее бесплодие в анамнезе





(21,8%); ношение внутриматочного контрацептива, предшествующее настоящей беременности (4,1%); перенесенные или имеющиеся хронические заболевания бронхолегочной системы (29%); предлежание плаценты в разрез (38,6%); проведение операции в условиях резкого истончения нижнего сегмента (22,7%); наличие технических погрешностей в ходе операции (использование методики Гусакова – 72,7%; применение грубых ручных приемов выведения головки – 13,6%; использование непрерывного шва для зашивания матки – 38,6%; применение реактогенного материала – 9%; проведение неадекватного гемостаза – 9%); продолжительность операции более 2 часов (4,5%); наличие патологической кровопотери (9%). К 2011 г. в связи с устранением такого опасного метода контрацепции, как внутриматочный контрацептив, послеродовые осложнения стали занимать первое место в структуре осложненных форм гнойного воспаления (35,5%), при этом в прежнем соотношении (9:1) доминируют осложнения оперативных родов, что еще раз подчеркивает ценность родоразрешения через естественные родовые пути [14].

В качестве дополнительного метода диагностики несостоятельного шва (рубца на матке) применяется ультразвуковое исследование (УЗИ). Признаки воспалительного процесса в миометрии могут сочетаться с проявлением его анатомической несостоятельности в виде формирования дефекта стенки со стороны полости матки – «ниши» неправильной треугольной формы с выраженным истончением в ее дистальной части. Такая эхографическая картина – признак частичного расхождения шва на матке, которое практически невозможно выявить клинически [5]. Распространение ниши на  $\frac{1}{4}$  толщины стенки и более свидетельствует о полной несостоятельности шва [5, 15]. Оценка факторов риска, проведение профилактики, своевременной диагностики и эффективного системного лечения эндометрита необходимы для предупреждения развития несостоятельного рубца на матке после КС [16]. Объективная оценка состояния рубца с использованием всех существующих в настоящее время методов исследования – клинических, инструментальных (УЗИ, гистероскопия, магнитно-резонансная томография), лабораторных – позволяет судить об особенностях рубца на матке после КС еще до наступления повторной беременности, что имеет определяющее значение в прогнозе предстоящих родов после КС. Однако ни одна из методик не дает достоверной характеристики рубца [17]. Основными ультразвуковыми

критериями у больных с несостоятельными швами (рубцами на матке) после КС считаются деформация полости матки в области швов, наличие локального втяжения, визуализация «ниши» в области послеоперационного рубца [16].

Временной интервал после КС имеет определяющее значение для формирования полноценного рубца на матке [18]. В среднем полное морфологическое формирование рубца на матке наблюдается через 8–12 месяцев после операции КС [7]. Однако в случаях, когда имеется наименьшая вероятность развития несостоятельности рубца, временной интервал может составлять от 2 до 5 лет. Это объясняется тем, что до 2 лет полноценный рубец еще не успевает сформироваться, а по прошествии 5 лет в зоне рубца прогрессируют склеротические процессы, вследствие которых снижается его способность к растяжению [19]. В то же время имеются сведения о том, что определяющим фактором формирования состоятельного рубца является характер заживления раневой поверхности с преимущественным образованием мышечной или рубцовой ткани. Так, если заживление протекает по типу первичного (с преимущественным образованием мышечной ткани), то такие дополнительные факторы риска, как локализация плаценты, промежуток времени, прошедший после КС, производство медицинских абортос после КС в конечном исходе (состоятельный рубец на матке после КС) имеют принципиальное значение в выборе метода родоразрешения [6]. Способность миометрия к регенерации после миомэктоми, метропластики, перфорации матки и КС была описана еще в работах начала XX в. (J. Williams, 1917). А.С. Слепых на основании гистохимических исследований отмечал сложность процесса заживления матки после операции КС [20]. В более поздних работах было показано, что при заживлении матки могут наблюдаться два типа регенерации: субституция, представляющая собой неполноценную регенерацию, и реституция, при которой рубец клинически не выявляется. Естественно, замещение дефекта миометрия не инертной соединительной, а проявляющей сократительную активность гладкой мышечной тканью более адекватно [21, 22, 23].

Во многих работах большое значение придается виду шовного материала и способу зашивания раны на матке как значимым факторам риска формирования несостоятельного рубца на матке [2, 7, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32]. По поводу оптимальной методики зашивания раны на матке после КС единая точка зрения отсутствует. Одни авторы предпочитают двухрядный шов [25, 27],

другие – однорядный [26, 28, 32, 33]. Взгляды разнятся и по вопросу прошивания эндометрия при наложении швов [4, 20, 26, 28]. Не существует единого мнения относительно того, какой шов следует накладывать на матку: непрерывный [2, 24, 28, 34] или отдельные [20, 26, 34]. Техника зашивания разреза на матке может иметь решающее значение для формирования полноценного рубца, однако убедительных данных в отношении оптимального метода зашивания разреза на матке в настоящее время нет, отсутствуют и какие-либо общие национальные или международные указания на этот счет. Большинство рандомизированных исследований, посвященных технике зашивания матки во время КС, оценивали ее на основании числа и характера послеоперационных осложнений, не учитывая состоятельность рубца на матке на этапе прегравидарной подготовки перед последующей беременностью [31].

В настоящее время используют три техники зашивания разреза на матке после КС: отдельные узловы швы, непрерывный шов, однорядный или двухрядный шов [35, 36]. По результатам исследования, проведенного Y. Shakila и соавт., при двухрядном наложении швов на матку толщина рубца была больше, чем при зашивании матки однорядным швом [37]. Однако П.В. Буданов и соавт. считают, что при использовании техники многослойного зашивания в полости матки на уровне шва создается препятствие, нарушающее ее нормальную инволюцию [38]. По мнению J.M. Dodd, однорядный шов в отличие от двухрядного уменьшает время оперативного вмешательства и кровопотерю [39]. В.А. Ананьев также считает, что для оптимизации восстановительных процессов в рубце на матке наиболее эффективно восстановление целостности матки непрерывным однорядным слизисто-мышечным швом с использованием синтетических рассасывающихся нитей с последующей перитонизацией за счет пузырно-маточной складки [24]. Аналогичного мнения придерживаются и И.Ф. Фаткуллин и соавт. [7]. Согласно результатам проведенного ими комплексного иммуногистохимического исследования тканей матки, полученных при пункционной биопсии, оптимальным видом зашивания матки при КС является однорядный непрерывный викриловый шов. Существуют также данные о том, что использование однорядного шва может быть основным фактором, приводящим впоследствии к разрыву матки [29, 30, 40]. Р.И. Габидулина и соавт. апробировали модификацию однорядного непрерывного шва с дополнительной кооптацией верхних

краев раны, которая заключается в следующем: первый вкол иглы делают без захвата висцеральной брюшины на 0,7 см латеральнее верхнего края раны, выкол – на том же уровне чуть ниже, отступив 0,7 см от края раны. По направлению сверху вниз делают вкол через всю толщу стенки матки, а выкол – с противоположного края раны по направлению снизу вверх через всю толщу маточной стенки, отступив 0,7 см от края раны. Далее иглу перезаряжают в противоположном направлении и, начиная со стороны выкола на том же уровне, производят вкол на расстоянии 0,1–0,2 см от края раны на глубину 0,1 см с подхватом поверхностной фасции. Выкол выполняют аналогично вколу с противоположного края раны с последующим затягиванием лигатуры. Следующий порядок швов накладывают аналогично предыдущему с длиной шага, равной 1,5 см. На окончательном этапе наложения шва вкол и выкол осуществляют, отступив 0,5 см от края раны через все слои, а нить фиксируют узлом. Таким образом, по мнению авторов, при использовании однорядного непрерывного шва с дополнительной кооптацией краев раны на матке создаются оптимальные условия кровоснабжения в области шва, что обуславливает благоприятное течение раннего послеоперационного периода и позволяет улучшить исходы КС по сравнению с однорядным непрерывным и двухрядным швами, а также снизить процент гнойно-воспалительных осложнений [41]. О.Г. Пекарев и соавт. для обеспечения формирования в последующем полноценного рубца считают клинически обоснованным использование однорядного непрерывного викрилового шва [42]. В исследовании В.И. Краснопольского и соавт. при использовании отдельных слизисто-мышечных швов по Ельцову-Стрелкову частота несостоятельных рубцов составила 38,5% (35 из 91); при наложении отдельных мышечно-мышечных швов и непрерывного шва на собственную фасцию матки – 13,2% (10 из 76); при зашивании разреза на матке одно- и двухрядными непрерывными швами – 95,4% (105 из 110); при зашивании матки непрерывным швом по Ревердену – 95% (19 из 20) [43].

Как подтверждено большим опытом МОНИИАГ, методом зашивания разреза на матке при КС, создающим оптимальные условия репарации тканей, является однорядный мышечно-мышечный шов с использованием тонких рассасывающихся нитей с дополнительной герметизацией за счет наложения непрерывного шва на собственную фасцию матки. По данным Л.С. Логутовой, вышеописанная методика



служит профилактикой генерализованной инфекции, а также способствует снижению числа случаев развития эндометрита в послеоперационном периоде в 2 раза [26].

В отдаленные сроки после КС в отсутствие осложнений в послеоперационном периоде структура рубца матки не зависит от используемого шовного материала. Так, при применении различных швов (однорядного или двухрядного) не получено статистически значимых различий в размере кровеносных и лимфатических сосудов и цитограмме тканевых лейкоцитов в рубце и пограничных тканях. Недавно Е.Ю. Глухов и соавт. апробировали новую технологию интраоперационной аргоноплазменной коагуляции швов на матке при КС, получив при этом впечатляющие результаты [44]. Оказалось, что аргоноплазменная коагуляция благоприятно влияет на течение послеоперационного периода благодаря уменьшению интраоперационной кровопотери за счет более надежного гемостаза, уменьшения объема раневого экссудата и предотвращения отека тканей, травмирующихся при хирургическом доступе. Более того, применение аргоноплазменной коагуляции при КС способствует более быстрой нормализации микроциркуляции, уменьшению болевого синдрома, лучшей репарации тканей, формированию состоятельного рубца на матке, а также снижает количество тяжелых форм послеродовых инфекционных осложнений после КС, что в конечном итоге должно позволить увеличить число последующих родов через естественные родовые пути.

Определенное влияние на характер заживления раны на матке может оказывать длительность выполнения КС, а также условия проведения операции (в плановом или экстренном порядке). Согласно результатам анализа значительного клинико-статистического материала, наиболее благоприятный исход для плода наблюдается при плановом абдоминальном родоразрешении во время беременности или с началом регулярной родовой деятельности [17]. В работе N. Jastrow и соавт. выявлена связь между временем выполнения КС и толщиной нижнего маточного сегмента при последующих беременностях: при абдоминальном родоразрешении во время беременности толщина нижнего маточного сегмента, по данным УЗИ, составила 2,4 мм (межквартильный размах от 2 до 3,2 мм), в то время как в случае выполнения операции в активную фазу родов – 3,1 мм (межквартильный размах от 2,5 до 3,9 мм), что более благоприятно [45].

В качестве факторов, способствующих формированию несостоятельного рубца на матке,

могут рассматриваться не только инфекционные осложнения, технические аспекты выполнения КС и временной интервал между родами, но и индивидуальные, генетически обусловленные особенности течения раневого процесса. В настоящее время недостаточно изучена специфика репаративных процессов после КС у пациенток с дисплазией соединительной ткани (ДСТ). Под этим термином понимают группу генетически гетерогенных и клинически полиморфных патологических состояний, характеризующихся нарушением формирования соединительной ткани с уменьшением содержания отдельных видов коллагена, что снижает механическую прочность ткани и может приводить к нарушению процессов репарации [46]. В отечественной литературе имеются отдельные исследования морфологических особенностей неангиогенеза в рубцовой ткани матки у пациенток с недифференцированной ДСТ, где помимо выявления высокой частоты несостоятельного рубца на матке была установлена высокая степень корреляции между формированием несостоятельного рубца на матке и такими клиническими проявлениями ДСТ, как миопия высокой степени и пролапс митрального клапана [47, 48]. Несостоятельный рубец у пациенток с ДСТ характеризуется относительно сниженным уровнем ангиогенеза, что может приводить к дезорганизации соединительной ткани, обусловленной локальной ишемией [47, 48]. Показано, что полиморфизмы генов ESR1 при ДСТ играют роль в дезорганизации рубцовой ткани либо напрямую, управляя процессами ремоделирования соединительной ткани, либо через регуляцию процессов воспаления и репарации. Носительство гаплотипа CA по полиморфизмам ESR1 -397 T>C (PvuII) и -351 G>A (XbaI) является фактором риска формирования неполноценного рубца, а высокая частота встречаемости этого фактора в популяции обуславливает целесообразность проведения генетического скрининга среди женщин с рубцом на матке для определения тактики родоразрешения [49]. Выявлена связь между аллельными вариантами гена IL-10 и формированием неполноценного рубца матки после КС [50]. Течение репаративных процессов в миометрии при недифференцированной ДСТ характеризуется преобладанием механизмов субституции, приводящих к формированию неполноценного рубца матки, морфологическими критериями которого являются увеличение доли фиброзной ткани (более 10%) и признаки дезорганизации соединительной ткани. Возможным молекулярным фактором формирования неполноценного рубца матки является полиморфизм



гена эстрогенового рецептора  $\alpha$ , ламинина и сосудисто-эндотелиального фактора роста [47].

Таким образом, в настоящее время проблему формирования рубца на матке следует рассматривать только в рамках современной концепции

заживления ран, в которой можно выделить три стадии: воспаления, репарации и ремоделирования. При этом следует признать, что роль ДСТ в развитии несостоятельного рубца на матке недооценена. ©

## Литература (References)

1. Краснополский ВИ, Логутова ЛС, Буянова СН. Репродуктивные проблемы оперированной матки. М.: Миклош; 2006. 157 с. (Krasnopol'skiy VI, Logutova LS, Buyanova SN. Reproductive problems of the operated uterus. Moscow: Miklosh; 2006. 157 p. Russian).
2. Кулаков ВИ, Чернуха ЕА, Комиссарова ЛМ. Кесарево сечение. М.: Триада-Х; 2004. 320 с. (Kulakov VI, Chernukha EA, Komissarova LM. Cesarean section. Moscow: Triada-X; 2004. 320 p. Russian).
3. Орджоникидзе НВ, Федорова ТА, Данелян СЖ. Эндометрит и раневая инфекция у родильниц. Проблемы и пути их решения. Акушерство и гинекология. 2004;(5):3–5. (Ordzhonikidze NV, Fedorova TA, Danelyan SZh. [Endometritis and wound infection in puerpera. Problems and ways of their solution]. Akusherstvo i ginekologiya. 2004;(5):3–5. Russian).
4. Персианинов ЛС. Оперативная гинекология. М.: Медицина; 1976. 598 с. (Persianinov LS. Operative gynecology. Moscow: Meditsina; 1976. 598 p. Russian).
5. Краснополский ВИ, Буянова СН, Шукина НА. Акушерский сепсис как репродуктивная проблема. Акушерство и гинекология. 2007;(3):38–42. (Krasnopol'skiy VI, Buyanova SN, Shchukina NA. [Obstetric sepsis as a reproductive problem]. Akusherstvo i ginekologiya. 2007;(3):38–42. Russian).
6. Крамарский ВА, Мащакевич ЛИ, Дудакова ВН. Основные факторы риска развития неполноценности рубца на матке после кесарева сечения. Российский вестник акушера-гинеколога. 2003;(2):37–9. (Kramarskiy VA, Mashchakevich LI, Dudakova VN. [Major risk factors for the development of low-grade uterine scar after cesarean section]. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. 2003;(2):37–9. Russian).
7. Фаткуллин ИФ, Габидуллина РИ, Галимова ИР, Гурьев ЭН, Азанова ДБ, Шайхутдинова ЛР. Сравнительный анализ результатов кесарева сечения: выбор шовного материала и метода наложения шва на матку. Российский вестник акушера-гинеколога. 2001;(1):83–5. (Fatkullin IF, Gabidullina RI, Galimova IR, Gur'ev EN, Azanova DB, Shaykhutdinova LR. [Comparative analysis of results of cesarean section: choice of suture material and methods of uterine closure]. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. 2001;(1):83–5. Russian).
8. Габидуллина РИ, Фаткуллин ИФ, Киясов АП, Азанова ДБ, Резвяков ПН. Клинико-морфологические параллели в оценке состояния рубца на матке после кесарева сечения. Казанский медицинский журнал. 2002;(6):424–9. (Gabidullina RI, Fatkullin IF, Kiyasov AP, Azanova DB, Rezvyakov PN. [Clinical and morphological parallels in evaluation of status of a post-caesarean uterine scar]. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal. 2002;(6):424–9. Russian).
9. Залесный АВ. Математическая модель прогнозирования состояния рубца на матке после кесарева сечения в условиях практической медицины. Молодой ученый. 2011;2(3):167–72. (Zalesnyy AV. [A mathematical model for prediction of uterine scar status after caesarean section in practical medicine]. Molodoy uchenyy. 2011;2(3):167–72. Russian).
10. Густоварова ТА, Иванян АН, Коржув СИ. Ведение беременности и родов у пациенток с рубцом на матке после кесарева сечения. Российский вестник акушера-гинеколога. 2007;(4):45–9. (Gustovarova TA, Ivanyan AN, Korzhuev SI. [Management of pregnancy and labor in patients with an uterine scar after cesarean section]. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. 2007;(4):45–9. Russian).
11. Павлова ТЮ, Филиппова РД, Крамарский ВА, Аргунов ВА. Комплексная оценка характера репаративных процессов в области разреза матки после кесарева сечения. Якутский медицинский журнал. 2008;(4):37–40. (Pavlova TYu, Filippova RD, Kramarskiy VA, Argunov VA. [Complex assessment of pattern of reparative processes at the place of uterine incision after caesarean section]. Yakutskiy meditsinskiy zhurnal. 2008;(4):37–40. Russian).
12. Буянова СН, Пучкова НВ. Несостоятельный рубец на матке после кесарева сечения: диагностика, тактика ведения, репродуктивный прогноз. Российский вестник акушера-гинеколога. 2011;(4):36–8. (Buyanova SN, Puchkova NV. [An inconsistent uterine scar after cesarean section: diagnosis, management tactics, reproductive prognosis]. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. 2011;(4):36–8. Russian).
13. Краснополский ВИ, Буянова СН, Шукина НА. Гнойно-септические осложнения в акушерстве и гинекологии: особенности течения на современном этапе. Тактика ве-
- дения. Российский вестник акушера-гинеколога. 2013;(4):82–5. (Krasnopol'skiy VI, Buyanova SN, Shchukina NA. [Pyoseptic complications in obstetrics and gynecology: the specific features of their course at the present stage. Management tactics]. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. 2013;(4):82–5. Russian).
14. Краснополский ВИ, Буянова СН, Шукина НА, Попов АА. Оперативная гинекология. М.: МЕДпресс-информ; 2010. 320 с. (Krasnopol'skiy VI, Buyanova SN, Shchukina NA, Popov AA. Operative gynecology. Moscow: MEDpress-inform; 2010. 320 p. Russian).
15. Титченко ЮП, Логутова ЛС, Климова ИВ. Современные аспекты ультразвуковой диагностики осложнений в послеродовом периоде. Российский вестник акушера-гинеколога. 2006;(3):22–5. (Titchenko YuP, Logutova LS, Klimova IV. [Current aspects of ultrasound diagnosis of postpartum complications]. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. 2006;(3):22–5. Russian).
16. Буянова СН, Шукина НА, Чечнева МА, Мгелиашвили МВ, Титченко ЮП, Пучкова НВ, Барто РА. Современные методы диагностики несостоятельности швов или рубца на матке после кесарева сечения. Российский вестник акушера-гинеколога. 2013;(1):73–7. (Buyanova SN, Shchukina NA, Chechneva MA, Mgeliasvili MV, Titchenko YuP, Puchkova NV, Barto RA. [Current diagnostic techniques for inconsistent uterine sutures or scar after cesarean section]. 2013;(1):73–7. Russian).
17. Телегина ИВ, Нежданов ИГ, Павлов РВ, Аксененко ВА, Демяшкин ГА. Особенности репарации раны на матке после операции кесарева сечения. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2013;8(2):89–92. (Telegina IV, Nezhdanov IG, Pavlov RV, Akseenenko VA, Demyashkin GA. [Particulars of uterine wound reparation after caesarian section]. Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza. 2013;8(2):89–92. Russian).
18. Павлова ТЮ, Аргунов ВА, Филиппова РД. Клинико-морфологические аспекты рубца на матке после кесарева сечения. Сибирский медицинский журнал (Томск). 2007;22(2):10–2. (Pavlova TYu, Argunov VA, Filippova RD. [Clinical and morphological aspects of uterine scar after cesarean section]. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Tomsk). 2007;22(2 Suppl):10–2. Russian).



19. Никитина ЕВ, Васильева ЛН, Давыдова ДН. Методы родоразрешения женщин с рубцом на матке. В: Материалы VII Международного конгресса по репродуктивной медицине. Москва, 21–24 января 2013 г. Сборник тезисов. М., 2013. С. 186–8. Доступно на: [http://www.mediexpo.ru/fileadmin/user\\_upload/content/pdf/thesis/thesis\\_rzs13.pdf](http://www.mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/thesis/thesis_rzs13.pdf) (Nikitina EV, Vasil'eva LN, Davydova DN. Methods of labor management of women with uterine scar. In: Proceedings of the VII International congress on reproductive medicine; 2013 Jan 21–24; Moscow, Russia. Moscow; 2013. p. 186–8. Available from: [http://www.mediexpo.ru/fileadmin/user\\_upload/content/pdf/thesis/thesis\\_rzs13.pdf](http://www.mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/thesis/thesis_rzs13.pdf). Russian).
20. Слепых АС. Абдоминальное родоразрешение. Ленинград: Медицина; 1986. 192 с. (Slepykh AS. Abdominal delivery. Leningrad: Meditsina; 1986. 192 p. Russian).
21. Комиссарова ЛМ, Чернуха ЕА, Пучко ТК. Оптимизация кесарева сечения. Акушерство и гинекология. 2000;(1):14–6. (Komissarova LM, Chernukha EA, Puchko TK. [Optimization of caesarean section]. Akusherstvo i ginekologiya. 2000;(1):14–6. Russian).
22. Cahill AG, Macones GA. Vaginal birth after cesarean delivery: evidence-based practice. Clin Obstet Gynecol. 2007;50(2):518–25.
23. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Tissue renewal, regeneration and repair. In: Robbins SL, Kumar V, Cotran RS, editors. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 8th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2010. p. 79–110.
24. Ананьев ВА. Результаты кесарева сечения при наложении однорядного и двухрядного шва на матку. Акушерство и гинекология. 2000;(4):26–9. (Anan'ev VA. [Results of caesarean section with one- and two-layer closure of the uterus]. Akusherstvo i ginekologiya. 2000;(4):26–9. Russian).
25. Кулаков ВИ, Чернуха ЕА, Комиссарова ЛМ, Бабичева ТВ, Филонов СМ. Результаты кесарева сечения в зависимости от методики наложения шва на матку и шовного материала. Акушерство и гинекология. 1997;(4):18–21. (Kulakov VI, Chernukha EA, Komissarova LM, Babicheva TV, Filonov SM. [Results of caesarean section depending on a technique of uterine closure and suture material]. Akusherstvo i ginekologiya. 1997;(4):18–21. Russian).
26. Логутова ЛС. Критерии диагностики состояния рубца на матке после кесарева сечения. Российский вестник акушера-гинеколога. 2003;(1):59–64. (Logutova LS. [Criteria for diagnosis of the state of a uterine scar after cesarean section]. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. 2003;(1):59–64. Russian).
27. Стрижаков АН, Тимохина ТФ, Баев ОР, Рыбин МВ, Христофорова АВ. Модификация кесарева сечения. Акушерство и гинекология. 1997;(5):33–8. (Strizhakov AN, Timokhina TF, Baev OR, Rybin MV, Khristoforova AV. [Modification of caesarean section]. Akusherstvo i ginekologiya. 1997;(5):33–8. Russian).
28. Чернуха ЕА, Комиссарова ЛМ, Анкирская АС, Стыгар АМ, Озерова ОЕ, Филонов СМ, Фурсова СА. Результаты кесарева сечения в зависимости от методики наложения швов на матку с использованием синтетического шовного материала. Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. 1998;(1):79–83. (Chernukha EA, Komissarova LM, Ankirskaya AS, Stygar AM, Ozerova OE, Filonov SM, Fursova SA. [Results of caesarean section depending on a technique of uterine closure with the use of synthetic suture material]. Vestnik Rossiyskoy assotsiatsii akusherov-ginekologov. 1998;(1):79–83. Russian).
29. Bujold E, Bujold C, Hamilton EF, Harel F, Gauthier RJ. The impact of a single-layer or double-layer closure on uterine rupture. Am J Obstet Gynecol. 2002;186(6):1326–30.
30. Bujold E, Goyet M, Marcoux S, Brassard N, Cormier B, Hamilton E, Abdous B, Sidi EA, Kinch R, Miner L, Masse A, Fortin C, Gagné GP, Fortier A, Bastien G, Sabbah R, Guimond P, Roberge S, Gauthier RJ. The role of uterine closure in the risk of uterine rupture. Obstet Gynecol. 2010;116(1):43–50.
31. Bujold E. The optimal uterine closure technique during cesarean. N Am J Med Sci. 2012;4(8):362–3.
32. Tucker JM, Hauth JC, Hodgkins P, Owen J, Winkler CL. Trial of labor after a one- or two-layer closure of a low transverse uterine incision. Am J Obstet Gynecol. 1993;168(2):545–6.
33. Chapman SJ, Owen J, Hauth JC. One- versus two-layer closure of a low transverse cesarean: the next pregnancy. Obstet Gynecol. 1997;89(1):16–8.
34. Ананьев ВА, Побединский НМ. Повторное кесарево сечение. Российский вестник акушера-гинеколога. 2003;(1):53–5. (Anan'ev VA, Pobedinskiy NM. [Repeated cesarean section]. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. 2003;(1):53–5. Russian).
35. Berghella V, Baxter JK, Chauhan SP. Evidence-based surgery for cesarean delivery. Am J Obstet Gynecol. 2005;193(5):1607–17.
36. Guise JM, Hashima J, Osterweil P. Evidence-based vaginal birth after Caesarean section. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2005;19(1):117–30.
37. Shakila Y, Joveria S, Naheed F. Impact of methods for uterine incision closure on repeat caesarean section scar of lower uterine segment. J Coll Physicians Surg Pak. 2011;21(9):522–6.
38. Буданов ПВ, Чурганова АА, Мусаев ЗМ, Асланов АГ. Оценка состояния рубца на матке после кесарева сечения – эффективность эхографии и инвазивных технологий. В: Материалы VII Международного конгресса по репродуктивной медицине. Москва, 21–24 января 2013 г. Сборник тезисов. М., 2013. С. 50–1. Доступно на: [http://www.mediexpo.ru/fileadmin/user\\_upload/content/pdf/thesis/thesis\\_rzs13.pdf](http://www.mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/thesis/thesis_rzs13.pdf) (Budanov PV, Churganova AA, Musaev ZM, Aslanov AG. Evaluation of the uterine scar after cesarean section – efficiency echography and invasive technology. In: Proceedings of the VII International congress on reproductive medicine; 2013 Jan 21–24; Moscow, Russia. Moscow; 2013. p. 50–1. Available from: [http://www.mediexpo.ru/fileadmin/user\\_upload/content/pdf/thesis/thesis\\_rzs13.pdf](http://www.mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/thesis/thesis_rzs13.pdf). Russian).
39. Dodd JM, Anderson ER, Gates S. Surgical techniques for uterine incision and uterine closure at the time of caesarean section. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(3):CD004732.
40. CAESAR study collaborative group. Caesarean section surgical techniques: a randomised factorial trial (CAESAR). BJOG. 2010;117(11):1366–76.
41. Габидуллина РИ, Фаткуллин ИФ, Галимова ИР, Ситарская МВ, Мартынова ОФ. Локальный кровоток в области шва на матке при операции кесарева сечения. Казанский медицинский журнал. 2002;(3):203–8. (Gabidullina RI, Fatkullin IF, Galimova IR, Sitar'skaya MV, Martynova OF. [Local blood flow at the site of uterine closure during caesarean section]. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal. 2002;(3):203–8. Russian).
42. Пекарев ОГ, Стариков НВ, Майбородин ИВ. Влияние техники ушивания нижнего сегмента на формирование рубца после абдоминального родоразрешения. В: Актуальные проблемы перинатологии, акушерства и гинекологии: Сборник научных трудов, посвященных 65-летию кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета НГМА. Новосибирск; 2003. С. 101–4. (Pekarev OG, Starikov NV, Mayborodin IV. The influence of low segment closure technique on scarring after abdominal delivery. In: Actual problems of perinatology, obstetrics and gynecology. Compendium of research works on the 65th anniversary of the Chair of Obstetrics and Gynecology of NGMA Medical Faculty. Novosibirsk; 2003. p. 101–4. Russian).
43. Краснополянский ВИ, Логутова ЛС, Буянова СН. Несостоятельный рубец на матке после кесарева сечения: причины формирования и лечебная тактика. Акушерство и гинекология. 2013;(12):28–33. (Krasnopol'skiy VI, Logutova LS, Buyanova SN. [Inconsistent uterine scar after cesarean section: causes of formation and treatment policy]. Akusherstvo i ginekologiya. 2013;(12):28–33. Russian).
44. Глухов ЕЮ, Обоскалова ТА, Столин АВ, Спирин АВ, Бутонов ОВ. Рубец на матке после кесарева сечения в клинике и эксперимен-



- те. Российский вестник акушера-гинеколога. 2014;(1):10–8.  
(Glukhov EYu, Oboskalova TA, Stolin AV, Spirin AV, Butunov OV. [Post-caesarean section uterine scar in clinical and experimental settings]. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. 2014;(1):10–8. Russian).
45. Jastrow N, Gauthier RJ, Gagnon G, Leroux N, Beaudoin F, Bujold E. Impact of labor at prior cesarean on lower uterine segment thickness in subsequent pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(6):563.e1-7.
46. Кадурина ТИ. Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение и диспансеризация). СПб.: Невский диалект; 2000. 272 с. (Kadurina TI. Hereditary collagenopathies (clinical manifestation, diagnostics, treatment and regular medical follow-up). Saint Petersburg: Nevskiy dialekt; 2000. 272 p. Russian).
47. Сухих ГТ, Кесова МИ, Кан НЕ, Коган ЕА, Демурта ТА, Мартынов АИ, Болотова ОВ, Орджоникидзе НВ, Амирасланов ЭЮ. Беременность, роды и послеродовый период у женщин после операций на матке при недифференцированных формах дисплазии соединительной ткани. *Акушерство и гинекология.* 2010;(2):26–9.  
(Sukhikh GT, Kesova MI, Kan NE, Kogan EA, Demura TA, Martynov AI, Bolotova OV, Ordzhonikidze NV, Amiraslanov EYu. [Pregnancy, delivery and puerperium after uterine surgery in women with non-differentiated forms of connective tissue dysplasia]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2010;(2):26–9. Russian).
48. Сухих ГТ, Коган ЕА, Кесова МИ, Демурта ТА, Донников АЕ, Мартынов АИ, Трофимов ДЮ, Климанцев ИВ, Санникова МВ, Кан НЕ, Костин ПА, Орджоникидзе НВ, Амирасланов ЭЮ. Морфологические и молекулярно-генетические особенности неоангиогенеза в рубцовой ткани матки у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. *Акушерство и гинекология.* 2010;(6):23–7.  
(Sukhikh GT, Kogan EA, Kesova MI, Demura TA, Donnikov AE, Martynov AI, Trofimov DYU, Klimantsev IV, Sannikova MV, Kan NE, Kostin PA, Ordzhonikidze NV, Amiraslanov EYu. [The morphological and molecular genetic features of neoangiogenesis in the uterine cicatricial tissue of patients with undifferentiated connective tissue dysplasia]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2010;(6):23–7. Russian).
49. Сухих ГТ, Кесова МИ, Донников АЕ, Кан НЕ, Болотова ОВ, Коган ЕА, Демурта ТА, Климанцев ИВ, Амирасланов ЭЮ, Санникова МВ, Абрамов ДД, Кадочникова ВВ, Орджоникидзе НВ, Трифонов ДЮ. Роль полиморфизма гена эстрогенового рецептора альфа (ESR1) в формировании неполноценного рубца на матке после кесарева сечения. *Акушерство и гинекология.* 2011;(4):40–4.  
(Sukhikh GT, Kesova MI, Donnikov AE, Kan NE, Bolotova OV, Kogan EA, Demura TA, Klimantsev IV, Amiraslanov EYu, Sannikova MV, Abramov DD, Kadochnikova VV, Ordzhonikidze NV, Trifonov DYU. [Role of estrogen receptor-alpha (ESR1) gene polymorphism in inadequate uterine scar formation after cesarean section]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2011;(4):40–4. Russian).
50. Сухих ГТ, Донников АЕ, Кесова МИ, Кан НЕ, Коган ЕА, Демурта ТА, Климанцев ИВ, Амирасланов ЭЮ, Санникова МВ, Ломова НА, Сергунина ОА, Абрамов ДД, Кадочникова ВВ, Трофимов ДЮ. Взаимосвязь полиморфизма генов цитокинов с состоянием рубца матки после кесарева сечения. *Акушерство и гинекология.* 2012;(4-2):16–20.  
(Sukhikh GT, Donnikov AE, Kesova MI, Kan NE, Kogan EA, Demura TA, Klimantsev IV, Amiraslanov EYu, Sannikova MV, Lomova NA, Sergunina OA, Abramov DD, Kadochnikova VV, Trofimov DYU. [Relationship of cytokine gene polymorphisms to the uterine scar after cesarean section]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2012;(4-2):16–20. Russian).

## Causes of inefficient uterine scarring after caesarean section and methods of its prevention

Shchukina N.A. • Blagina E.I. • Barinova I.V.

Increased interest of investigators to the problem of post-caesarean uterine scar is to be explained by changes of obstetric strategies towards significant rise of surgical delivery rates. At present, every fourth pregnant woman in the world delivers by caesarean section. Presence of a uterine scar is often seen as an "automatic" indication to repeat caesarean section, which is associated with 3 to 4-fold higher rate of complications compared to natural deliveries. It is because of this fact that the problem

of quality of reparation of post-caesarean uterine scars is becoming more and more of importance. The review presents data from literature on issues of delivery after a caesarean section. The analysis has shown ambiguity and deficiency of evidence on inefficient uterine scarring after caesarean section that necessitates further research in this field.

**Key words:** caesarean section, uterine scar, inefficient uterine scar, risk factors, uterine scar reparation.

**Shchukina Natal'ya Alekseevna** – MD, PhD, Professor, Honored Physician of the Russian Federation, Senior Research Fellow, Department of Gynecology<sup>1</sup>

**Blagina Elizaveta Igorevna** – Postgraduate Student, Department of Gynecology<sup>1</sup>  
✉ 17–1–155 Likhmanovskaya ul., Moscow, 111625, Russian Federation. Tel.: +7 (925) 323 39 16.  
E-mail: elizaveta\_shvyreva@list.ru

**Barinova Irina Vladimirovna** – PhD, Head of Department of Pathomorphology<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Scientific Research Institute for Obstetrics and Gynecology; 22a Pokrovka ul., Moscow, 101000, Russian Federation



# Ультразвуковая диагностика ретроцервикального эндометриоза

Барто Р.А. • Чечнева М.А.

**Барто Руслан Александрович** – врач ультразвуковой диагностики<sup>1</sup>  
 ✉ 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а, Российская Федерация.  
 Тел.: +7 (926) 528 13 05.  
 E-mail: md\_barto@mail.ru

**Чечнева Марина Александровна** – д-р мед. наук, зав. отделением перинатальной диагностики<sup>1</sup>

**Актуальность.** Одной из важнейших проблем современной гинекологии является эндометриоз в связи с неуклонным ростом заболеваемости, поражением женщин молодого возраста, высокой частотой бесплодия и трудностями диагностики и лечения. Верификация диагноза при распространенном эндометриозе все еще остается прерогативой научных центров и крупных федеральных лечебных учреждений.

**Цель** – улучшение ультразвуковой диагностики и формирование алгоритма обследования при ретроцервикальном эндометриозе.

**Материал и методы.** Обследованы 72 женщины, которым выполнялась лапароскопия по поводу гинекологической патологии или бесплодия. На основании интраоперационных данных и морфологических исследований были сформированы 2 группы: в 1-ю (контрольную, n=26) вошли пациентки репродуктивного возраста, поступившие на плановое оперативное лечение по поводу гинекологической патологии; во 2-ю (основную, n=46) – пациентки с различными формами эндометриоза. Пациентки 2-й группы составили 3 подгруппы: 2а (n=17) – с поверхностными формами наружного генитального эндометриоза; 2б (n=18) – с эндометриоидными кистами; 2в (n=11) – с глубоким инфильтративным эндометриозом.

**Результаты.** Для пациенток с поверхностным наружным генитальным эндометриозом было характерно наличие положительного симптома складчатости (замороженности) задней поверхности матки и стенок прилежащих к ней кишок. При поражении эндометриозом задней

поверхности шейки матки совпадение ультразвукового диагноза с хирургическим составило 100%, при вовлечении крестцово-маточных связок – 3%. В группе больных с эндометриоидными кистами оказалось, что в большинстве случаев эти кисты имеют характерные эхографические признаки. Совпадение ультразвукового и морфологического диагноза отмечено в 98% случаев. При глубоком инфильтративном эндометриозе в большинстве случаев обнаруживалось поражение крестцово-маточных связок (72%) и параметрия (81%). Определялся положительный симптом складчатости и симптом головного убора индейца.

Для ретроцервикального эндометриоза было характерно поражение смежных органов: прямой кишки и ректо-сигмоидного отдела толстой кишки, стенок влагалища и влагалищно-прямокишечной перегородки, параметрия, вовлечение в спаечный процесс мочеточника с его обструкцией и пиелэктазией на стороне поражения. Несоответствие эхографического и хирургического диагнозов констатировано у 4% женщин. Ложноположительный результат отмечен в 2% наблюдений.

На основании проведенного исследования предложен оригинальный алгоритм ультразвуковой диагностики при эндометриозе.

**Заключение.** Доказана высокая информативность ультразвукового исследования при ретроцервикальном эндометриозе.

**Ключевые слова:** диагностика ретроцервикального эндометриоза, алгоритмы диагностики ретроцервикального эндометриоза.

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»; 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а, Российская Федерация

**Н**а втором Европейском конгрессе по эндометриозу в 2013 г. ведущие европейские ученые признали эндометриоз болезнью XXI века. В структуре гинекологической заболеваемости эндометриоз занимает второе место после воспалительного процесса и миомы матки (7–59%) [1]. По сводным данным С. Wellberg, он встречается у 7–50% женщин детородного возраста [2]. В структуре заболеваемости генитальный эндометриоз составляет 92–94%, экстрагенитальный – 6–8% [3]. Ежегодная заболеваемость, по данным мировой литературы, составляет 0,1–0,3%. До 50–60% женщин с хроническими тазовыми болями страдают эндометриозом [4]. В структуре причин женского бесплодия эндометриоз занимает одно из первых мест и встречается с частотой до 50%. Распространенность ретроцервикального эндометриоза среди всех локализаций составляет от 0,5 до 6,5% [5] и уступает по частоте только эндометриозу матки и яичников [2, 6, 7, 8]. Заболевание характеризуется опухолевидным типом роста, поражает смежные органы, значительно ухудшает качество жизни больных и в ряде случаев приводит к тяжелым осложнениям и даже инвалидизации пациенток: прорастанию кишечника, мочевого пузыря, кишечной непроходимости, спонтанному пневмотораксу и др. [9].

Определенные сложности вызывает диагностика эндометриоза, особенно его начальных (малых) форм. Это объясняется тем, что у женщин молодого возраста и нерожавших до сих пор не определены единые подходы к выявлению заболевания и дальнейшей тактике ведения пациенток. Верификация диагноза при распространенном эндометриозе все еще остается прерогативой научных центров и крупных федеральных лечебных учреждений. Врачи «на местах» не владеют знаниями о современных методах диагностики, навыками их применения, методами правильного стадирования и умениями прогнозировать осложнения при каждой стадии. Не решен вопрос о «золотом стандарте» диагностики при эндометриозе. Многие исследователи ссылаются на приоритет магнитно-резонансной томографии, но она обладает низкой чувствительностью и специфичностью при I и II стадиях перитонеального эндометриоза [7]. Нельзя не отметить низкую подготовку врачей лучевой диагностики общего профиля (функциональных диагностов), не имеющих достаточных знаний в области гинекологических заболеваний.

Цель настоящей работы – улучшение ультразвуковой диагностики и формирование

алгоритма обследования при ретроцервикальном эндометриозе.

## Материал и методы

Обследованы 72 женщины, которым выполнялась лапароскопия в условиях МОНИИАГ по поводу гинекологической патологии или бесплодия. Оперативное вмешательство проводили в первую фазу менструального цикла. На основании интраоперационных данных и результатов морфологических исследований были сформированы 2 группы. В 1-ю (контрольную) вошли 26 женщин репродуктивного возраста (36% от общего числа обследованных), поступивших для планового оперативного лечения по поводу гинекологической патологии. Во 2-ю группу (основную) включили 46 пациенток с разными формами эндометриоза. В зависимости от формы заболевания они были распределены в 3 подгруппы: 2а, которую составили 17 пациенток с поверхностными формами наружного генитального эндометриоза (24% от общего числа обследованных); 2б – 18 больных с эндометриоидными кистами (25%) и 2в – 11 больных с глубоким инфильтративным эндометриозом (15%). Во всех группах большинство женщин находилось в возрастных пределах от 27 до 34 лет: в группе контроля средний возраст составил 29 лет; в подгруппе 2а – 30 лет, 2б – 27 лет, 2в – 34 года.

Для верификации формы эндометриоза использовали критерии С. Charpon и соавт. [9]. Так, согласно этим критериям, при глубоком инфильтративном эндометриозе глубина инвазии превышает 5 мм, отмечается вовлечение гладких мышечных волокон смежных органов. Лапароскопия и гистологическое заключение подтвердили наличие эндометриоза у 46 женщин.

Всем пациенткам при поступлении в стационар – до начала оперативного лечения – проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) по стандартной методике с помощью вагинального мультимодального датчика 6–8 МГц. Были обследованы все органы малого таза, в том числе смежные, с обязательным исследованием мочевого пузыря, нижних мочевых путей вагинальным доступом; для исследования почек и мочеточников использовали конвексный мультимодальный датчик 3–6 МГц. Проводились измерения всех очагов поражения в трех плоскостях. Выполнялась проба тракцией датчиком на предмет смещаемости органов брюшной полости относительно задней стенки матки. Применялось также интраоперационное исследование полостным микроконвексным датчиком высокой частоты 6–12 МГц,





Рис. 1. Поздняя диагностика эндометриоза

введенным в брюшную полость или просвет прямой кишки.

## Результаты

Давность заболевания от момента появления первых жалоб до установления правильного диагноза составила от 1 до 7 лет (рис. 1).

В подгруппе 2а наиболее характерным для поверхностного эндометриоза признаком был положительный симптом складчатости. Он считался выявленным, если при тракции толкательными движениями вагинального датчика определялось слипание (замороженность) задней поверхности матки и стенок прилежащих к ней кишок. Задняя поверхность шейки матки была вовлечена в спаечный процесс в 82% случаев, крестцово-маточные связки были поражены в 2% (табл. 1). Полученные результаты коррелируют с данными литературы. Частота обнаружения поражения задней поверхности матки и крестцово-маточных

связок, по данным разных исследователей, составляет от 40 до 80% и 1–2% соответственно [10, 11]. В нашем исследовании при поражении эндометриозом задней поверхности шейки совпадение ультразвукового диагноза с хирургическим составило 100%, при поражении крестцово-маточных связок – 3% (табл. 2). Приведенные данные наглядно указывают на то, что при положительном симптоме складчатости ультразвуковой метод обладает высокой чувствительностью в отношении выявления поражения задней стенки тела и шейки матки, но низкой чувствительностью в случае определения поражения крестцово-маточных связок.

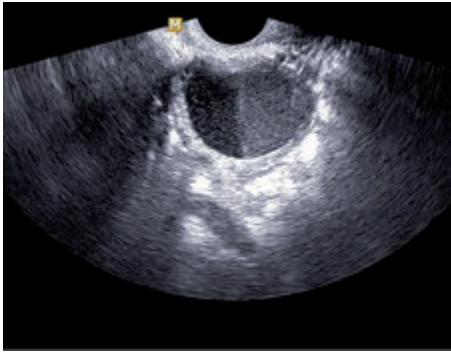
Как видно из таблиц, формы эндометриоза, которые ранее характеризовались как поверхностные, в подавляющем большинстве случаев сочетались с поражением задней поверхности шейки матки и крестцово-маточных связок, а при наличии эндометриозных кист – и с поражением параметрия.

Таблица 1. Ультразвуковые признаки поражения эндометриозом задней поверхности тела и шейки матки до оперативного лечения

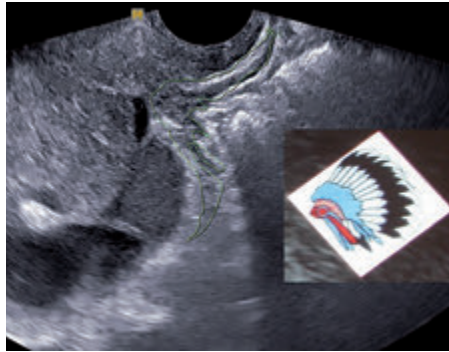
Локализация поражения	Подгруппа, n (%)		
	2а (n = 17)	2б (n = 18)	2в (n = 11)
Задняя поверхность шейки и тела матки	14 (82)	5 (27)	7 (63)
Крестцово-маточные связки	3 (2)	14 (77)	8 (72)
Параметрий	0	5 (27)	9 (81)

Таблица 2. Поражение эндометриозом задней поверхности тела и шейки матки, выявленное во время оперативного лечения

Локализация поражения	Подгруппа, n (%)		
	2а (n = 17)	2б (n = 18)	2в (n = 11)
Задняя поверхность шейки и тела матки	14 (82)	7 (38)	4 (36)
Крестцово-маточные связки	12 (70)	16 (88)	10 (90)
Параметрий	2 (1)	7 (38)	10 (90)



**Рис. 2.** Эндометриоидная киста яичника, определяется симптом «кофейного зерна». Трансвагинальное сканирование



**Рис. 3.** Положительный симптом головного убора индейца. Трансвагинальное сканирование



**Рис. 4.** Эндометриоидный инфильтрат заднего свода влагалища в форме ладьи. Трансвагинальное сканирование

В подгруппе 26 односторонние кисты были у 75% больных, двусторонние – у 25%. Размеры кист варьировали в широких пределах – от 5 до 14 см, в большинстве случаев (94%) они составляли в диаметре 3,5–7 см. Толщина стенок кист была от 2 до 5 мм. Содержимое кист яичника характеризовалось различным уровнем эхогенности. Так, эндометриоидные кисты в виде полностью анэхогенных образований были выявлены в 3% наблюдений. Пониженная эхогенность образований визуализировалась в 60% наблюдений, повышенная – в 20%, средняя – в 17%.

В 80% наблюдений эндометриоидные кисты содержали гомогенную мелкодисперсную взвесь. В 5% отмечалась сепарация содержимого кисты на две части – повышенной и пониженной эхогенности. Особенность строения в таких случаях придает образованию яичника вид двухкамерной кисты. Мы назвали такую особенность ультразвуковой картины эндометриоидных кист «симптомом кофейного зерна». Совпадение ультразвукового и морфологического диагноза наблюдалось в 100%. Симптом кофейного зерна обнаруживался в кистах размерами до 3 см (рис. 2).

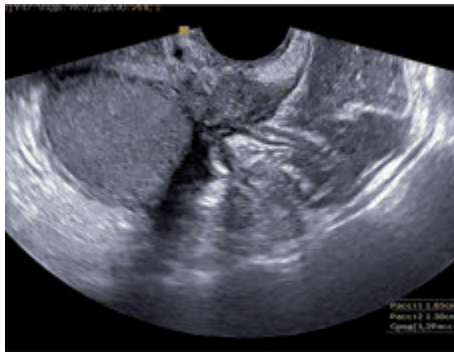
В 5% наблюдений внутри эндометриоидных кист определялись единичные или множественные плотные гиперэхогенные включения диаметром от 3 до 20 мм. У 15% пациенток в полости образования определялись различных размеров и форм единичные или множественные включения, имеющие несколько более высокую эхогенность по сравнению с содержимым кисты. Частота совпадений с хирургическим диагнозом составила 98%. Таким образом, можно заключить, что эндометриоидные кисты в большинстве случаев имеют довольно характерные эхографические признаки.

Наибольшую сложность представляет собой диагностика глубокого инфильтративного эндометриоза. В подгруппе 2в в большинстве случаев было выявлено поражение глубоким инфильтративным эндометриозом крестцово-маточных связок (72%) и параметрия (81%), тогда как задняя поверхность матки была затронута в 63%. В этой подгруппе чаще всего определялся положительный симптом складчатости. В 70% выявлено сочетание глубокого инфильтративного эндометриоза с эндометриоидными кистами яичников.

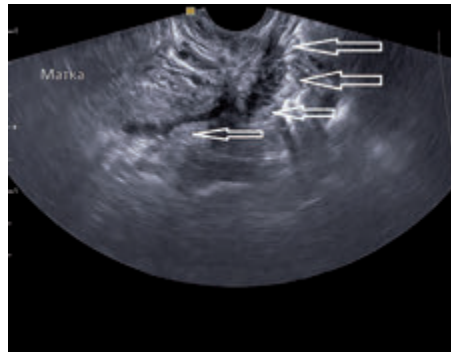
Основным ультразвуковым признаком при диагностике глубокого инфильтративного эндометриоза стала визуализация за шейкой и перешейком матки, а также в проекции крестцово-маточных связок и параметриев образования неправильной формы, плотно прилежащего к задней поверхности матки (спаивающего с ней). В 80% это образование имеет специфичную форму: при обведении его контуров сплошной линией появляется рисунок перьев от головного убора индейца. По аналогии с его англоязычным названием (Indian Headdress Symptom) мы обозначили данный признак как положительный симптом головного убора индейца (рис. 3). Чаще всего – в 45% наблюдений – образование имело продолговатую изогнутую форму, в 25% – форму ладьи (рис. 4). В 5% случаев оно было округлой или овоидной формы (рис. 5).

Длина эндометриоидных инфильтратов составляла от 1,5 до 6,5 см, ширина – от 0,5 до 2,9 см. В 97% наблюдений они имели гипозохогенную неоднородную структуру, в 2% выявлена средняя эхогенность. Контуров их были неровными, нечеткими.

Одной из наиболее характерных особенностей ретроцервикального эндометриоза является



**Рис. 5.** Эндометриоидный инфильтрат крестцово-маточной связки овоидной формы в сочетании с эндометриоидной кистой яичника. Трансвагинальное сканирование



**Рис. 6.** «Ползущий» эндометриоидный инфильтрат ретроцервикальной области. Стрелками указана облитерация позадиматочного пространства эндометриоидным инфильтратом. Трансвагинальное сканирование



**Рис. 7.** Микроконвексный высокочастотный датчик в полости прямой кишки. Определяется прорастание эндометриоидного инфильтрата до серозного слоя прямой кишки. Интраоперационная фотография

неоднородность внутренней структуры образования. На фоне гипэхогенных участков неправильной формы выявлялись зоны повышенной эхогенности и наоборот. В некоторых наблюдениях в структуре образования определялись отдельные небольшие гиперэхогенные включения. В единичных случаях были выявлены кистозные полости до 5 мм (рис. 6).

Со стороны плотных структур (тело, перешеек, задняя поверхность шейки матки) контуры образования чаще были четкие и ровные (85%). По заднему контуру чаще выявлялись зазубренность, размытость контура (вовлечение в спаечный и инфильтративный процесс стенок кишки и стенок кист яичников). При тракции датчиком в 80% случаев определялась болезненность.

В 95% наблюдений эндометриоидные инфильтраты при тракции датчиком были абсолютно неподвижными относительно заднего контура матки. В 5% выявлена умеренная подвижность образования – этот признак обнаружен при рецидивном инфильтративном эндометриозе после перенесенного ранее оперативного лечения.

Отличительной особенностью инфильтративного процесса при ретроцервикальном эндометриозе является способность

к инфильтративному росту, обычно в направлении прямой кишки и ректо-сигмоидного отдела толстой кишки, сводов влагалища и влагалищно-прямокишечной перегородки (рис. 7).

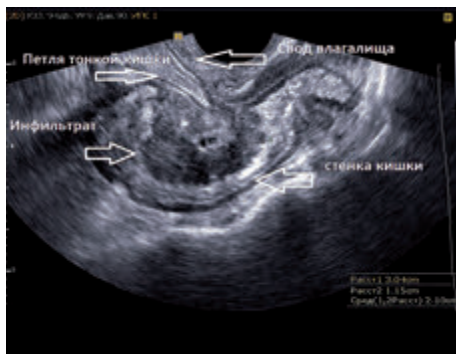
Ретроцервикальный эндометриоз по типу инфильтративного поражения кишки был выявлен в дооперационном периоде у 11 пациенток (15% от общей группы обследованных), среди них с инфильтрацией стенки кишки до серозного слоя – в 90%. Поражение мышечного слоя было обнаружено у 10%, поражение стенки кишки с ее прорастанием – у 5% (табл. 3).

При наличии ретроцервикального эндометриоидного инфильтрата во время УЗИ часто выявлялось вовлечение толстой кишки в инфильтративный процесс и поражение параметриев. Прорастание кишечника (появление в стенке кишки полулунной или удлинненно-овальной формы эхонегативной зоны) обнаружено у 15% пациенток, что было подтверждено интраоперационно и морфологически (рис. 8).

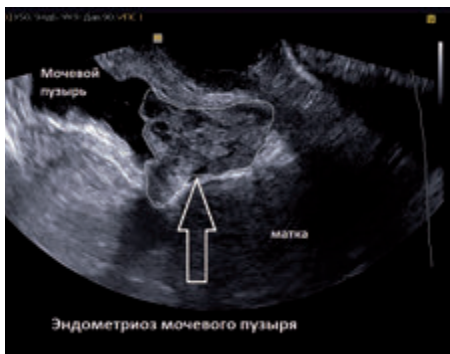
У 3 пациенток, не вошедших в наше исследование, было выявлено изолированное поражение эндометриозом мочевого пузыря. Данных за ретроцервикальный эндометриоз и эндометриоидные кисты яичников не получено. Одной из

**Таблица 3.** Корреляция признаков прорастания эндометриозом стенки кишки, полученных при ультразвуковом сканировании и лапароскопии, в подгруппе 2в (n = 11)

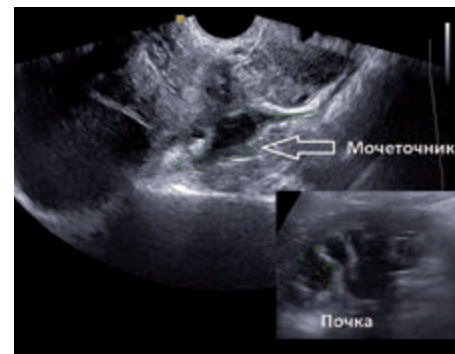
Признак	Ультразвуковые признаки, %	Лапароскопия, %
Прорастание до серозной оболочки кишки	100	100
Поражение мышечного слоя	90	90
Прорастание всей стенки кишки	5,4	4,5



**Рис. 8.** Вовлечение в инфильтративный процесс ректо-сигмоидного отдела толстой кишки с прорастанием мышечного слоя кишки. Калипером указан эндометриоидный инфильтрат. Трансвагинальное сканирование



**Рис. 9.** В проекции задней стенки мочевого пузыря визуализируется растущее в просвет пузыря солидно-кистозное образование средней экзогенности, неправильной формы с четкими неровными контурами, в структуре его несколько кистозных полостей 2–6 мм. Трансвагинальное сканирование



**Рис. 10.** Расширение нижней трети мочеточника на уровне эндометриоидного инфильтрата. Справа внизу ипсилатеральная почка: определяется каликопиелозктазия. Трансвагинальное сканирование

этих пациенток был диагностирован аденомиоз I стадии, двум – аденомиоз II стадии. Основной жалобой пациенток была гематурия в период менструации. Во всех случаях при УЗИ вагинальным датчиком в просвете мочевого пузыря были выявлены солидно-кистозные опухоли размерами до 3 см с ростом в просвет мочевого пузыря из задней стенки с признаками плотного сращения задней стенки пузыря с передней стенкой матки. По данным доплерометрии, кровоток характеризовался как неспецифический низкоскоростной высокорезистентный. Диагноз был подтвержден при цистоскопии, биопсии образований (рис. 9).

При наличии в ретроцервикальной области эндометриоидного инфильтрата всем пациентам было выполнено УЗИ почек и мочевых путей. В 30% было выявлено обструктивное поражение мочеточников в нижней их трети с расширением чашечно-лоханочной системы на ипсилатеральной стороне (рис. 10). Обструктивное поражение мочеточников эндометриозом было подтверждено интраоперационно. Несоответствие эхографического и хирургического диагнозов констатировано у 4% пациенток. Ложноположительный результат отмечен в 2% наблюдений.

### Обсуждение

Резюмируя полученный в данном исследовании опыт, можно предложить следующий алгоритм диагностики при ретроцервикальном эндометриозе.

1. При выявлении эндометриоидных кист яичников следует заподозрить ретроцервикальный эндометриоз и провести сканирование с целью исключения данного диагноза.

2. При выявлении положительного симптома складчатости, характерного для эндометриоза I–II стадии, требуется тщательное сканирование малого таза для исключения более глубокого поражения – инфильтративного эндометриоза.

3. При положительном симптоме головного убора индейца, характерного для III–IV стадии перитонеального эндометриоза, необходима оценка степени поражения смежных органов: глубины прорастания параметриев, стенки кишки, наличия вовлечения мочеточников.

4. При выявлении эндометриоидного инфильтрата требуется обязательное исследование обеих почек и мочеточников для исключения пиелозктазии.

### Заключение

Проведенное исследование доказало высокую информативность УЗИ при ретроцервикальном эндометриозе. Чем больше поражение органов, тем выше чувствительность сонографии. При глубоких формах эндометриоза (III и IV стадии) УЗИ имеет самую высокую корреляцию с хирургическим диагнозом, достигающую 96–100%. Использование правильных подходов и технических навыков позволяет улучшить чувствительность этого метода, а анализ полученных во время операции результатов и морфологических заключений после нее – повысить его специфичность. Таким образом, эхография представляет собой ценный метод, использование которого в подавляющем числе случаев позволяет поставить правильный диагноз, установить стадию заболевания и тем самым способствовать выбору наиболее рациональной тактики лечения. ©



## Литература (References)

1. Кулаков ВИ, Серов ВН, Гаспаров АС. Гинекология. М.: МИА; 2005. 616 с. (Kulakov VI, Serov VN, Gasparov AS. Gynecology. Moscow: MIA; 2005. 616 p. Russian).
2. Wellbery C. Diagnosis and treatment of endometriosis. *Am Fam Physician*. 1999;15;60(6):1753–62, 1767–8.
3. Баскаков ВП, Цвелев ЮВ, Кира ЕФ. Диагностика и лечение эндометриоза на современном этапе: Пособие для врачей. СПб.; 1998. 33 с. (Baskakov VP, Tsvelev YuV, Kira EF. Current diagnostics and treatment of endometriosis: a guidebook for physicians. Saint Petersburg; 1998. 33 p. Russian).
4. Somigliana E, Vercellini P, Viganò P, Benaglia L, Crosignani PG, Fedele L. Non-invasive diagnosis of endometriosis: the goal or own goal? *Hum Reprod*. 2010;25(8):1863–8.
5. Berek JS, Adashi EY, Hillard PA, editors. *Novak's gynecology*. 12<sup>th</sup> ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996.
6. Железнов БИ, Стрижаков АН. Генитальный эндометриоз. М.: Медицина; 1985. 160 с. (Zheleznov BI, Strizhakov AN. Genital endometriosis. Moscow: Meditsina; 1985. 160 p. Russian).
7. Timmerman D. Adenomyosis. In: Timor-Tritsch IE, Goldstein SR, editors. *Ultrasound in gynecology*. Philadelphia: Churchill-Livingstone Elsevier; 2007. p. 86–92.
8. Баскаков ВП. Клиника и лечение эндометриоза. Л.: Медицина; 1990. 240 с. (Baskakov VP. Clinical manifestations and treatment of endometriosis. Leningrad: Meditsina; 1990. 240 p. Russian).
9. Chapron C, Fauconnier A, Dubuisson JB, Barakat H, Vieira M, Bréart G. Deep infiltrating endometriosis: relation between severity of dysmenorrhoea and extent of disease. *Hum Reprod*. 2003;18(4):760–6.
10. Буланов МН. Ультразвуковая гинекология: курс лекций в трех томах. Т. 1. М.: Видар-М; 2010. 259 с. (Bulanov MN. Ultrasound gynecology: a course of lectures in 3 volumes. Vol. 1. Moscow: Vidar-M; 2010. 259 p. Russian).
11. Guerriero S, Ajossa S, Paoletti AM, Garau N, Mais V, Piras B, Gerada M, Silvetti E, Orrù M, Floris L, Melis GB. Ultrasound in the diagnosis of deep endometriosis. *Donald School J Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;3(1):15–20.

# Ultrasound diagnostics of retrocervical endometriosis

Barto R.A. • Chechneva M.A.

**Background:** Endometriosis is one of the major problems in current gynecology due to steady increase of its incidence, involvement of young females, high frequency of infertility and difficulties with diagnostics and treatment. Confirmation of diagnosis of advanced endometriosis is still within the competence of research centers and big federal treatment establishments.

**Aim:** To improve ultrasound diagnostics and to develop an algorithm of assessment in retrocervical endometriosis.

**Materials and methods:** Seventy two females were assessed laparoscopically due to a gynecology disorder or infertility. Based on intraoperational data and results of pathomorphological assessments, two groups were formed: group 1 (control group, n=26) comprised patients in reproductive age who had been admitted for elective surgery due to a gynecological disorder. Group 2 (main group, n=46) included patients with various types of endometriosis. Patients from group 2 were divided into 3 subgroups: 2a (n=17) – with superficial forms of external genital endometriosis; 2b (n=18) – with endometrioid cysts; 2c (n=11) – with deep infiltrative types of endometriosis.

**Results:** Patients with superficial external genital endometriosis were characterized by positive symptom of “folding” (“freezing”) of posterior uterine

surface and of the walls of adjacent intestine. In endometriosis of posterior surface of cervix uteri, the diagnosis made by an ultrasound assessment in 100% matched the diagnosis set during surgery, whereas if sacrouterine ligaments were involved, the diagnostic match was only 3%. In the group of patients with endometrioid cysts, in most of cases the cysts had specific ultrasound signs; coincidence of an ultrasound and a morphological diagnosis was seen in 98% of cases. Most cases of deep infiltrative endometriosis showed involvement of sacrouterine ligaments (72%) and of parametrium (81%). There was a positive folding sign and a “Indian headdress symptom”. Retrocervical endometriosis was characterized by involvement of adjacent organs, such as rectum and rectosigmoidal flexion of the colon, vaginal walls, vaginorectal septum, parametrium, as well as obstructive urethral adhesions with a pyeloectasy on the site of involvement. Diagnostic mismatches between the ultrasound method and surgery was seen in 4% of females. False positive results were found in 2% of cases. Based on the assessments performed, an original algorithm of ultrasound diagnostics of endometriosis is proposed.

**Conclusion:** Ultrasound assessment has a proven diagnostic value in retrocervical endometriosis.

**Key words:** diagnostics of retrocervical endometriosis, diagnostic algorithms for retrocervical endometriosis.

**Barto Ruslan Aleksandrovich** – Specialist in Ultrasound Diagnostics<sup>1</sup>

✉ 22a Pokrovka ul., Moscow, 101000, Russian Federation. Tel.: +7 (926) 528 13 05. E-mail: md\_barto@mail.ru

**Chechneva Marina Aleksandrovna** – MD, PhD, Head of Department of Perinatal Diagnostics<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Scientific Research Institute for Obstetrics and Gynecology; 22a Pokrovka ul., Moscow, 101000, Russian Federation



# Аномальные маточные кровотечения на фоне менопаузальной гормональной терапии

Зайдиева Я.З.

У женщин в климактерии, принимающих комбинированную гормональную терапию в непрерывном режиме, нередко возникают эпизоды ациклических кровотечений из половых путей. Причины этого явления до сих пор не ясны. Большинство исследователей считают, что возможным механизмом аномальных кровотечений на фоне менопаузальной гормональной терапии служат изменение соотношения про- и антиангиогенных факторов сосудистого эндотелиального фактора роста

и тромбоспондина-1, повреждения металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов, изменения тканевого фактора – медиатора гемостаза в эндометрии, а также повышение уровня лейкоцитов в эндометрии с преобладанием естественных киллерных клеток. Поскольку взаимосвязь между возникновением кровянистых выделений на фоне непрерывного комбинированного режима гормональной терапии и этими факторами не установлена, каждый из них является предметом исследований *in vivo*

и *in vitro*. В настоящее время отсутствуют терапевтические методы коррекции этого осложнения гормональной терапии. Важным представляется мониторинг пациенток с точки зрения исключения неопластических процессов в эндометрии.

**Ключевые слова:** климактерий, постменопауза, менопаузальная гормональная терапия, эндометрий, прогестагены, ангиогенез, аномальные маточные кровотечения.

**Зайдиева Яна Зайдиевна** – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения гинекологической эндокринологии<sup>1</sup>  
✉ 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (916) 169 57 93.  
E-mail: 7726101@rambler.ru

**М**енопаузальная гормональная терапия (МГТ) эффективно облегчает симптомы, связанные с менопаузой, в любом возрасте и предотвращает остеопороз преимущественно у женщин в возрасте до 60 лет или с длительностью постменопаузы до 10 лет. Эти лечебные и профилактические эффекты МГТ признаны в опубликованном в 2013 г. глобальном консенсусе по ее использованию [1]. Хотя во Фрамингемском исследовании показано, что МГТ оказывает положительное действие на сердечно-сосудистую систему женщин с дефицитом эстрогенов при физиологической или хирургической менопаузе, тем не менее единства в вопросе относительно снижения частоты сердечно-сосудистых заболеваний на фоне МГТ нет [2]. Еще одна важная проблема – повышение у женщин старше 50 лет риска развития рака молочной железы, ассоциированного с приемом МГТ [3, 4, 5]. Считается установленным, что повышение риска прямо коррелирует с добавлением прогестагена к эстрогенной терапии и с длительностью лечения более 5 лет. Однако риск возникновения рака молочной железы, обусловленного МГТ, невелик и снижается после прекращения терапии. Уменьшение риска рака молочной железы у женщин некоторые авторы связывают с ранним

выключением функции яичников (овариоэктомией) [6, 7]. Для того чтобы добиться максимально положительного эффекта от МГТ при одновременном снижении рисков, такая терапия должна подбираться индивидуально.

Женщинам с менопаузальными симптомами с лечебной целью назначают два режима комбинированной терапии, содержащей разные дозы эстрогенов и прогестагенов. Первый режим – циклический (scEPT) – предназначен для женщин с сохраненной маткой в периоде перименопаузы. При нем на фоне постоянного приема эстрогена ежемесячно в последние 10–14 дней месяца добавляется прогестаген. Второй режим – непрерывный комбинированный (ccEPT) – применяется в постменопаузе и предполагает ежедневный прием комбинации эстрогена и прогестагена.

В подавляющем большинстве случаев у женщин с интактной маткой в перименопаузе циклический режим вызывает ежемесячные закономерные кровотечения. В противоположность этому использование непрерывного комбинированного режима не вызывает ежемесячных маточных кровотечений [5, 8]. Добавление прогестагена требуется для защиты слизистой оболочки матки от чрезмерной пролиферации на фоне приема эстрогенов.

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»; 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а, Российская Федерация



У женщин с интактной маткой, использующих монотерапию эстрогенами, повышается риск развития рака матки и эндометрия. Этот риск непосредственно связан с дозой эстрогена, продолжительностью терапии и может сохраняться в течение 10–15 лет после прекращения лечения [9, 10]. Именно поэтому для женщин с интактной маткой в пери- и постменопаузе обязательным является добавление прогестагена к терапии эстрогенами, то есть комбинированная терапия эстрогенами и прогестагенами.

Многие исследования подтверждают, что у женщин на фоне приема эстрогена в сочетании с прогестагеном в адекватных дозах риск рака эндометрия ниже по сравнению с женщинами, никогда не принимавшими препараты, содержащие эстрогены [7, 11]. Не только в наблюдательных, но и в проспективном рандомизированном исследовании «Инициатива во имя здоровья женщин» (Women's Health Initiative – WHI) доказано, что риск рака эндометрия среди женщин, принимавших МГТ, ниже, чем в группе приема плацебо (отношение рисков 0,81, 95% доверительный интервал 0,48–1,36) [5, 12, 13]. Длительное применение последовательного (циклического) комбинированного режима МГТ может повысить риск гиперплазии и рака эндометрия, особенно это касается режимов с длительными циклами. Применение непрерывных комбинированных режимов терапии сопряжено с более низким риском рака эндометрия по сравнению с отсутствием лечения [1].

Результаты эпидемиологических и проспективных клинических исследований доказали безопасность обоих режимов МГТ (scERT и ccERT) в отношении увеличения риска гипер- и неопластических процессов эндометрия у женщин в климактерии [7, 8, 14, 15, 16, 17, 18, 19].

Среди причин отказа от приема препаратов для МГТ второе место после канцерофобии занимают аномальные маточные кровотечения, возникающие на фоне МГТ. Женщины, использующие циклический режим, имеют предсказуемый эпизод кровотечений, который длится в среднем 4–5 дней [20]. Согласно данным клинических исследований, чем меньше доза эстрогена, тем ниже частота нерегулярных кровотечений [2, 9, 21, 22, 23]. Для женщин в периоде постменопаузы разработан непрерывный комбинированный режим МГТ, сохраняющий атрофию эндометрия, характерную для женщин этого возраста [8, 9, 21, 23]. При использовании данного режима МГТ частота аменореи колеблется от 60 до 80% в течение первых нескольких циклов и нарастает при длительном применении [9, 21, 22, 23].

Сегодня нет полного понимания патофизиологических механизмов аномальных маточных кровотечений, возникающих у женщин в постменопаузе на фоне приема различных режимов МГТ. Кровотечение «прорыва» может встречаться при приеме как препарата эстрогена, так и комбинации эстрогена с прогестагеном, при этом вероятность возникновения кровотечения в последнем случае выше [5, 24, 25]. Чтобы понять причины возникновения кровотечений на фоне МГТ, рассмотрим анатомические особенности эндометрия. Это слизистая оболочка матки, имеющая мезенхимальное происхождение и обладающая памятью, пластичностью и регенеративными свойствами (даже после менопаузы). Эндометрий является мишенью для половых стероидных гормонов. Различают его базальный и функциональный слои. Эндометрий состоит из эпителиальных клеток, железистых эпителиальных клеток, смеси стромальных клеток, лейкоцитов и обширного капиллярного сплетения. Реакция эндометрия на гормональные изменения, как эндогенные, так и экзогенные, приводит к изменениям каждого из этих структурных компонентов. Рецепторы к эстрогенам и прогестерону присутствуют во внутриматочном эпителии, железистом эпителии, стромальных и сосудистых эндотелиальных клетках [20, 26, 27, 28]. Каждый из компонентов эндометрия отдельно или в комплексе может быть вовлечен в маточное кровотечение. Окончательная причина кровотечения – сосудистая (капиллярная) дисфункция, вызывающая хрупкость капилляров, что может стать причиной кровотечения «прорыва» [29]. Факторы, которые способны повредить эндотелиальную клетку или капиллярную целостность, по мнению ряда авторов, играют ключевую роль в генезе аномальных кровотечений. Имеются публикации о локальных изменениях внутриматочных структур, которые могут повредить капиллярную целостность и проницаемость сосудов у женщин, использующих МГТ [30]. При проведении гистероскопии женщинам с кровотечениями на фоне приема прогестинов можно обнаружить отдельные очаговые кровоточащие участки [29, 31]. Эти результаты подтверждают гипотезу, что к кровотечению приводят локальные, а не общие изменения во внутриматочном капилляре и близлежащей ткани [29, 31].

Предложено несколько механизмов, с помощью которых можно объяснить причину нарушений внутриматочного капиллярного русла. Один из них – ангиогенез, или развитие новых кровеносных сосудов. Он наблюдается в периоде менопаузального перехода у женщин с регулярными циклическими изменениями в слизистой

оболочке матки. Доказано, что в течение нормального менструального цикла ангиогенез в эндометрии регулируется половыми гормонами (эстрадиолом и прогестероном). Кроме того, важными регуляторами нормального ангиогенеза являются два про- и антиангиогенных фактора – сосудистый эндотелиальный фактор роста и тромбоспондин-1. Возможно, дисбаланс этих факторов способен влиять на структуру капилляров и приводить к капиллярной дисфункции сосуда, нарушая целостность капилляров, что способствует повышению проницаемости и/или кровоточивости мелких сосудов [32].

Второй причинный механизм состоит в том, что в тканевых факторах роста, вовлеченных в гемостаз в слизистой оболочке матки, происходят изменения, обусловленные воздействием прогестагенов [31]. Это было обнаружено при прицельной биопсии кровоточащих областей у женщин, принимавших противозачаточные средства, содержащие только прогестаген. Кроме того, выявлено снижение тканевого фактора роста в кровоточащих участках по сравнению с участками с нормальной структурой эндометрия. Вероятнее всего, именно этот фактор приводит к изменениям местной сосудистой проницаемости или целостности маточных сосудов и их кровоточивости.

Третий фактор заключается в способности прогестагенов подавлять индукцию металлопротеиназ [33, 34]. Повреждение внутриматочных металлопротеиназ приводит к роспуску внеклеточной матрицы слизистой оболочки матки. Металлопротеиназа и ее ингибитор ткани имеют характерные изменения в эндометрии у женщин, использующих МГТ в постменопаузе [35]. Изменения в соотношении металлопротеиназы и ее эндогенных ингибиторов могут быть вовлечены в целостность капиллярной эндотелиальной клетки [36].

Наконец, не исключено, что инициаторами кровотечения могут быть лейкоцитарная инфильтрация и особенно естественные клетки-киллеры под влиянием хемотаксического эффекта прогестагена. Доказано наличие связи между естественной клеткой-киллером и высокой частотой кровотечений у женщин, использующих левоноргестрелсодержащую внутриматочную систему. Цитокины, секретируемые клеткой-киллером или стромальной клеткой, могут способствовать изменению целостности капиллярного русла в слизистой оболочке матки у женщин в постменопаузе, использующих МГТ [37].

Все вышеперечисленное – это потенциальные патофизиологические механизмы, участвующие

в возникновении аномальных кровотечений на фоне МГТ в целом. Но они не объясняют причину кровотечения в каждом отдельно взятом случае. До настоящего времени нет четких доказательств наличия корреляции между локальным внутриматочным изменением в эндометрии и нерегулярным маточным кровотечением. Кроме того, нельзя исключить вероятность взаимосвязи аномальных кровотечений с индивидуальными особенностями конкретной женщины.

Поскольку точная причина неожиданных аномальных маточных кровотечений у женщин, использующих МГТ, не установлена, до сих пор не разработана адекватная единая стратегия ведения пациенток с данной патологией, и практикующий врач испытывает серьезные затруднения при принятии решения, что делать в такой клинической ситуации.

Очевидно, что отмена МГТ приводит к прекращению кровотечения. Практический опыт показывает: частоту кровотечений уменьшает также снижение дозы эстрогена [9, 21]. По всей видимости, при низких дозах эстрогена число рецепторов прогестерона в слизистой оболочке матки также снижено, вследствие чего возникают гипозэстрогения и атрофия слизистой оболочки матки. Это еще раз подтверждает, что кровотечение возникает вторично, будучи обусловлено комплексом механизмов, вызванных на локальном уровне прогестагеном. Любой подход, способный снизить число рецепторов к прогестерону или уменьшить прогестативную активность, позволит уменьшить риск возникновения кровотечения. Так можно объяснить уменьшение кровотечения при увеличении дозы прогестагена. Предположительно, повышение дозы прогестагена приводит к сокращению количества рецепторов эстрадиола и, как следствие, к атрофии слизистой оболочки матки. Однако никакой корреляции между результатом гистологического исследования соскоба эндометрия из полости матки и механизмом возникновения маточного кровотечения не выявлено [35, 38].

Большие надежды возлагались на определение толщины маточного эха (эндометрия) с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) как критерия оценки состояния эндометрия у женщин, использующих МГТ. Принято считать, что толщина маточного эха, не превышающая 4 мм, свидетельствует об отсутствии патологии в слизистой оболочке матки у женщин, не принимающих МГТ в периоде постменопаузы. Но этот критерий не может быть применим для оценки эндометрия у женщин, использующих МГТ, так как корреляции между толщиной маточного эха при УЗИ





и результатом гистологического исследования соскоба эндометрия, полученного при биопсии, не обнаружено [6, 39]. В связи с этим женщины, получающие гормонотерапию, должны находиться под пристальным наблюдением врача с момента начала лечения. При появлении аномальных маточных кровотечений обязательным является проведение диагностических процедур: УЗИ органов малого таза и внутриматочной биопсии (вакуум-кюретаж, офисная гистероскопия), а при наличии показаний – гистероскопии с раздельным диагностическим выскабливанием.

Таким образом, на основании изложенного можно сделать следующие выводы. Во-первых, частота аномальных маточных кровотечений на

фоне приема непрерывного режима МГТ крайне низкая. Во-вторых, в отсутствие по данным гистологического исследования признаков неоплазии эндометрия аномальное кровотечение, возникающее на фоне приема препаратов для МГТ, чаще всего обусловлено локальными изменениями в эндометрии, связанными в основном с влиянием прогестагенного компонента. Дальнейшие исследования должны способствовать более углубленному изучению механизмов, приводящих к аномальным маточным кровотечениям у женщин, получающих МГТ, и разработке практических руководящих рекомендаций в помощь практикующему врачу для адекватного лечения пациенток. ☺

## Литература (References)

- de Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ, Hall JE, Lobo RA, Pierroz DD, Rees M. Global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric*. 2013;16(2):203–4.
- Archer DF, Dorin MH, Heine W, Nanavati N, Arce JC. Uterine bleeding in postmenopausal women on continuous therapy with estradiol and norethindrone acetate. *Endometrium Study Group. Obstet Gynecol*. 1999;94(3):323–9.
- Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, Rodabough RJ, Gilligan MA, Cyr MG, Thomson CA, Khandekar J, Petrovitch H, McTiernan A; WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA*. 2003;289(24):3243–53.
- Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Detrano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2003;349(6):523–34.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321–33.
- Archer DF, Lobo RA, Land HF, Pickar JH. A comparative study of transvaginal uterine ultrasound and endometrial biopsy for evaluating the endometrium of postmenopausal women taking hormone replacement therapy. *Menopause*. 1999;6(3):201–8.
- Archer DF. The effect of the duration of progestin use on the occurrence of endometrial cancer in postmenopausal women. *Menopause*. 2001;8(4):245–51.
- Lethaby A, Suckling J, Barlow D, Farquhar CM, Jepson RG, Roberts H. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD000402.
- Archer DF, Dorin M, Lewis V, Schneider DL, Pickar JH. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on endometrial bleeding. *Fertil Steril*. 2001;75(6):1080–7.
- Archer DF. Endometrial bleeding during hormone therapy: the effect of progestogens. *Maturitas*. 2007;57(1):71–6.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Ovarian, endometrial, and colorectal cancers. *Obstet Gynecol*. 2004;104(4):S77–84.
- Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SA, Pettinger M, Liu J, McNeeley SG, Lopez AM; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003;290(13):1739–48.
- Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W, Knopp R, Lowery M, Satterfield S, Schrott H, Vittinghoff E, Hunninghake D; HERS Research Group. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA*. 2002;288(1):58–66.
- Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, Bonds D, Brunner R, Brzyski R, Caan B, Chlebowski R, Curb D, Gass M, Hays J, Heiss G, Hendrix S, Howard BV, Hsia J, Hubbell A, Jackson R, Johnson KC, Judd H, Kotchen JM, Kuller L, LaCroix AZ, Lane D, Langer RD, Lasser N, Lewis CE; Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(14):1701–12.
- Lacey JV Jr, Brinton LA, Lubin JH, Sherman ME, Schatzkin A, Schairer C. Endometrial carcinoma risks among menopausal estrogen plus progestin and unopposed estrogen users in a cohort of postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(7):1724–31.
- Lethaby A, Farquhar C, Sarkis A, Roberts H, Jepson R, Barlow D. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000402.
- Strom BL, Schinnar R, Weber AL, Bunin G, Berlin JA, Baumgarten M, DeMichele A, Rubin SC, Berlin M, Troxel AB, Rebbeck TR. Case-control study of postmenopausal hormone replacement therapy and endometrial cancer. *Am J Epidemiol*. 2006;164(8):775–86.
- Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA*. 1996;275(5):370–5.
- Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Magnusson C, Bergström R, Lindgren A, Correia N, Persson I. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91(13):1131–7.
- Krikun G, Schatz F, Taylor R, Critchley HO, Rogers PA, Huang J, Lockwood CJ. Endometrial endothelial cell steroid receptor expression and steroid effects on gene expression. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(3):1812–8.
- Rowan JP, Simon JA, Speroff L, Ellman H. Effects of low-dose norethindrone acetate plus ethinyl estradiol (0.5 mg/2.5 microg) in women with postmenopausal symptoms: updated



- analysis of three randomized, controlled trials. Clin Ther. 2006;28(6):921–32.
22. Simon JA, Liu JH, Speroff L, Shumel BS, Symons JP. Reduced vaginal bleeding in postmenopausal women who receive combined norethindrone acetate and low-dose ethinyl-estradiol therapy versus combined conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate therapy. Am J Obstet Gynecol. 2003;188(1):92–9.
23. Speroff L, Rowan J, Symons J, Genant H, Wilborn W. The comparative effect on bone density, endometrium, and lipids of continuous hormones as replacement therapy (CHART study). A randomized controlled trial. JAMA. 1996;276(17):1397–403.
24. Pickar JH, Archer DF. Is bleeding a predictor of endometrial hyperplasia in postmenopausal women receiving hormone replacement therapy? Menopause Study Group (United States, Italy, Netherlands, Switzerland, Belgium, Germany, and Finland. Am J Obstet Gynecol. 1997;177(5):1178–83.
25. Pickar JH, Bottiglioni F, Archer DF. Amenorrhea frequency with continuous combined hormone replacement therapy: a retrospective analysis. Menopause Study Group. Climacteric. 1998;1(2):130–6.
26. Charnock-Jones DS, Macpherson AM, Archer DF, Leslie S, Makkink WK, Sharkey AM, Smith SK. The effect of progestins on vascular endothelial growth factor, oestrogen receptor and progesterone receptor immunoreactivity and endothelial cell density in human endometrium. Hum Reprod. 2000;15 Suppl 3:85–95.
27. Critchley HO, Brenner RM, Henderson TA, Williams K, Nayak NR, Slayden OD, Millar MR, Saunders PT. Estrogen receptor beta, but not estrogen receptor alpha, is present in the vascular endothelium of the human and nonhuman primate endometrium. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(3):1370–8.
28. Lecce G, Meduri G, Ancelin M, Bergeron C, Perrot-Applanat M. Presence of estrogen receptor beta in the human endometrium through the cycle: expression in glandular, stromal, and vascular cells. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(3):1379–86.
29. Hickey M, Dewart D, Fraser IS. Superficial endometrial vascular fragility in Norplant users and in women with ovulatory dysfunctional uterine bleeding. Hum Reprod. 2000;15(7):1509–14.
30. Hickey M, Pillai G, Higham JM, Sullivan M, Horncastle D, Doherty D, Stamp G. Changes in endometrial blood vessels in the endometrium of women with hormone replacement therapy-related irregular bleeding. Hum Reprod. 2003;18(5):1100–6.
31. Lockwood CJ, Runic R, Wan L, Krikun G, Demopolous R, Schatz F. The role of tissue factor in regulating endometrial haemostasis: implications for progestin-only contraception. Hum Reprod. 2000;15 Suppl 3:144–51.
32. Mirkin S, Navarro F, Archer DF. Hormone therapy and endometrial angiogenesis. Climacteric. 2003;6(4):273–7.
33. Vincent AJ, Salamonsen LA. The role of matrix metalloproteinases and leukocytes in abnormal uterine bleeding associated with progestin-only contraceptives. Hum Reprod. 2000;15 Suppl 3:135–43.
34. Vincent AJ, Zhang J, Ostör A, Rogers PA, Afandi B, Kovacs G, Salamonsen LA. Decreased tissue inhibitor of metalloproteinase in the endometrium of women using depot medroxyprogesterone acetate: a role for altered endometria matrix metalloproteinase/tissue inhibitor of metalloproteinase balance in the pathogenesis of abnormal uterine bleeding? Hum Reprod. 2002;17(5):1189–98.
35. Whitehead MI, King RJ, McQueen J, Campbell S. Endometrial histology and biochemistry in climacteric women during oestrogen and oestrogen/progestogen therapy. J R Soc Med. 1979;72(5):322–7.
36. Hickey M, Crewe J, Mahoney LA, Doherty DA, Fraser IS, Salamonsen LA. Mechanisms of irregular bleeding with hormone therapy: the role of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(8):3189–98.
37. Hickey M, Crewe J, Goodridge JP, Witt CS, Fraser IS, Doherty D, Christiansen FT, Salamonsen LA. Menopausal hormone therapy and irregular endometrial bleeding: a potential role for uterine natural killer cells. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(10):5528–35.
38. Whitehead MI, Townsend PT, Pryse-Davies J, Ryder TA, King RJ. Effects of estrogens and progestins on the biochemistry and morphology of the postmenopausal endometrium. N Engl J Med. 1981;305(27):1599–605.
39. Goldstein SR. The endometrial echo revisited: have we created a monster? Am J Obstet Gynecol. 2004;191(4):1092–6.

## Abnormal uterine bleeding during menopausal hormonal therapy

Zaydieva Ya.Z.

Postmenopausal women using continuous combined estrogen/progestin therapy are likely to have irregular bleedings or spotting. Up to now, their causes remain unclear. Most investigators believe that a potential mechanism of abnormal bleedings during menopausal hormonal therapy could be a change in the ratio of pro- and anti-angiogenic factors, namely, of vascular endothelial growth factor to thrombospondin-1; alterations in metalloproteinases and their tissue inhibitors; changes in a tissue factor that is a mediator of endometrial hemostasis; as well as an increased number of endometrial leukocytes with predominance of uterine

natural killer cells. As long as no link between bleeding discharge during continuous combined hormonal treatment and any of these factors has been established, each and every of them is the subject of *in vivo* and *in vitro* investigations. At present, there are no therapeutic methods to correct this complication of hormonal treatment. Patient monitoring to exclude neoplastic abnormalities in endometrium are of paramount importance.

**Key words:** climacterium, postmenopause, menopausal hormonal therapy, endometrium, progestogens, angiogenesis, abnormal uterine bleedings.

**Zaydieva Yana Zaydievna** – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Gynecologic Endocrinology<sup>1</sup>

✉ 22a Pokrovka ul., Moscow, 101000, Russian Federation.

Tel.: +7 (916) 169 57 93.

E-mail: 7726101@rambler.ru

<sup>1</sup> Moscow Regional Scientific Research Institute for Obstetrics and Gynecology; 22a Pokrovka ul., Moscow, 101000, Russian Federation



# Эффективность вакцинопрофилактики ВПЧ- ассоциированных заболеваний и рака шейки матки в Московской области

Краснопольский В.И. • Логутова Л.С. • Зароченцева Н.В. • Белая Ю.М. • Тамазян Г.В. • Гридчик А.Л.

**Краснопольский Владислав Иванович** – д-р мед. наук, академик РАН, директор<sup>1</sup>

**Логутова Лидия Сергеевна** – д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе<sup>1</sup>

**Зароченцева Нина Викторовна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отделения гинекологической эндокринологии<sup>1</sup>

**Белая Юлия Михайловна** – канд. мед. наук, главный специалист Минздрава Московской области по детской гинекологии, науч. сотр. поликлинического отделения<sup>1</sup>  
✉ 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (916) 473 29 78.  
E-mail: belajay@yandex.ru

**Тамазян Гаянэ Вардановна** – д-р мед. наук, заместитель министра здравоохранения Московской области, начальник управления организации медицинской помощи матерям и детям<sup>2</sup>

**Гридчик Александр Леонидович** – д-р мед. наук, заведующий отделом в Управлении организации медицинской помощи матерям и детям Минздрава Московской области<sup>2</sup>

Все чаще в мировой и отечественной литературе встречаются данные о высокой распространенности папилломавирусной инфекции и ассоциированных с ней заболеваний как у взрослых пациентов, так и у подростков. Наиболее тяжелым исходом инфекции является рак шейки матки, который по частоте занимает второе место у женщин репродуктивного возраста. В настоящее время в арсенале специалистов – акушеров-гинекологов, педиатров, онкологов – имеется рекомбинантный вакцинный препарат, защищающий против вируса папилломы человека и представляющих собой один из действенных методов профилактики ассоциированных с вирусом папилломы человека

заболеваний. В мире существуют две профилактические вакцины (квадριвалентная Гардасил® и бивалентная Церварикс®), которые применяются в 44 странах. Одним из первых результатов, доказывающих эффективность вакцинации, является снижение заболеваемости аногенитальными кондиломами, что отражено в зарубежной литературе. В Московской области в результате вакцинации, проведенной в период с 2008 по 2013 г., также отмечено снижение заболеваемости аногенитальными кондиломами у девочек.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека, аногенитальные кондиломы, рак шейки матки, девочки-подростки, вакцинация.

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»; 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а, Российская Федерация

<sup>2</sup> Министерство здравоохранения Московской области; 143407, Московская область, г. Красногорск, бульвар Строителей, 1, Российская Федерация

**И**звестно, что вирус папилломы человека (ВПЧ) является главным фактором риска развития плоскоклеточной интраэпителиальной неоплазии и инвазивного рака шейки матки [1, 2]. В структуре онкогинекологической патологии в мире рак шейки матки составляет 15%, а смертность от него достигает 8%. В Российской Федерации распространенность рака шейки матки с каждым годом растет, в 2013 г. этот показатель составил 116,3 на 100 тыс. населения [3]. В настоящее время в Московской области также наблюдается негативная тенденция повышения заболеваемости раком шейки матки у женщин репродуктивного возраста, особенно в группе до 29 лет. Ежегодно диагностируется более 600 новых случаев рака шейки матки. Только за 10 лет заболеваемость выросла на порядок: с 7,9 на 100 тыс. женского населения в 2002 г. до 17,2 – в 2012 г. В 2012 г. в Московской области смертность от рака шейки матки составила 4,4 на 100 тыс. населения\*. Таким образом, оставаясь одной из наиболее частых онкогинекологических патологий, рак шейки матки представляет собой серьезную проблему здравоохранения Московской области.

Одним из последних достижений науки стало создание вакцин против рака шейки матки, а именно против ВПЧ [4, 5, 6, 7]. С июня 2006 г. во всем мире началась новая эра в профилактике ВПЧ-инфекции при помощи вакцинации, когда Международная организация по исследованиям в области рака (International Agency for Research on Cancer – IARC) официально признала, что предотвращение заражения и персистенции ВПЧ однозначно можно считать профилактикой рака шейки матки, а папилломавирусная инфекция является вакциноуправляемой [8, 9, 10].

В настоящее время в России зарегистрированы 2 вакцины: квадριвалентная вакцина Гардасил и бивалентная вакцина Церварикс. Обе вакцины прошли широкомасштабные международные рандомизированные клинические исследования. Вакцины являются профилактическими и защищают от заражения вирусом. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, первичной целевой группой для вакцинации против ВПЧ выступают дети и подростки в возрасте 9–14 лет, не начавшие половую жизнь [11]. В настоящее время вакцины против папилломавирусной инфекции активно применяются во многих странах мира. Национальные программы ВПЧ-вакцинации рекомендованы в 44 странах, причем в 39 из них

они проводятся за счет государственного финансирования.

Московская область стала первым регионом Российской Федерации, где была принята Областная программа иммунизации против рака шейки матки (2008–2012) «Вакцинопрофилактика онкологических заболеваний, вызываемых вирусом папилломы человека». В соответствии с приказом № 507 Министерства здравоохранения Московской области от 2 сентября 2008 г. «О вакцинальной профилактике рака органов репродуктивной системы у женщин» в Московской области были выбраны 9 пилотных муниципальных районов (Люберцы, Наро-Фоминск, Мытищи, Раменское, Видное, Клин, Красногорск, Коломна, Ногинск), определены график и сроки вакцинации. Условиями для реализации программы профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний в Московской области стали необходимый уровень финансирования; повышение информированности медицинских работников и населения в области профилактики заболеваний, связанных с ВПЧ; наличие пакета юридических, организационно-методических документов управления программой.

В 2012 г. данная программа была продолжена, но только в 4 муниципальных районах Московской области: Люберцы, Наро-Фоминск, Раменское, Видное, где вакцинированы 3992 девочки в возрасте 12–13 лет. Сегодня программой охвачены новые районы и некоторые прежние, в которых отмечена высокая заболеваемость раком шейки матки.

Для вакцинации применялась первая в мире (зарегистрирована в 2006 г.) профилактическая вакцина против ВПЧ – Гардасил® (компания Merck Sharp & Dohme Corp.). Эта вакцина защищает от рака шейки матки, предраковых дисплазий вульвы и влагалища, генитальных кондилом – заболеваний, вызываемых ВПЧ 6-го, 11-го, 16-го, 18-го типов. Показаниями к применению являются: профилактика предраковых диспластических состояний у детей и подростков в возрасте от 9 до 17 лет и рака шейки матки, рака вульвы, рака влагалища, генитального кондиломатоза, предраковых дисплазий (AIS, CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3, CIN 1) у молодых женщин в возрасте от 18 до 45 лет.

Учитывая, что средний возраст начала половой жизни в Московской области составляет 14,5 года, в программу вакцинопрофилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний были включены девочки-подростки 12–13 лет.

\* Данные статистического отдела ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», 2014 г.

**Таблица 1.** Инфицированность вирусом папилломы человека среди девочек-подростков в Московской области, n (%)

Тип ВПЧ	Всего обследованных (n=640)	Сексуально активные (n=176)	Сексуально неактивные (n=464)
ВПЧ высокого канцерогенного риска, в том числе	110 (17,2)	89 (50,5)	21 (4,5)
типы 16, 18	35 (5,5)	35 (19,8)	–
типы 6, 11	9 (1,4)	5 (2,8)	4 (0,9)

ВПЧ – вирус папилломы человека

**Таблица 2.** Эффективность вакцинации против вируса папилломы человека, по данным национальных программ

Параметр программы	Австралия	Новая Зеландия	США	Швеция
Начало программы, год	2007	2008	2006	2006
Охват вакцинацией, %	81–84	52	49	25
Стратегия вакцинации	Школа	Школа	Поликлиника и аптека	Поликлиника
Снижение частоты аногенитальных кондилом, %	Практически исчезли	63	30	25

Определению возраста вакцинируемых девочек предшествовало дополнительное обследование в рамках клинического исследования, проведенного на базе Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии совместно с Центральным научно-исследовательским институтом эпидемиологии. Его целью было изучение репродуктивного поведения и репродуктивных установок 640 девочек-подростков в возрасте 14–17 лет, проживающих в Люберецком районе Московской области, а также выявление их инфицированности ВПЧ. Обследование проводилось во время диспансеризации после подписания информированного согласия родителей девочек.

В ходе исследования было установлено, что сексуальные отношения имела каждая третья девочка-подросток (27,5%, n = 176). Среди школьниц в возрасте до 15 лет в половые контакты вступили 12,5% (n = 7) девочек, в возрасте 15–16 лет – 20,8% (n = 53), 16–17 лет – 35,2% (n = 116). Наибольшее число сексуально активных подростков зарегистрировано среди учащихся профессионально-технических училищ и колледжей – 80,3% (n = 57). Встревала высокая частота promiscuity: при наличии одного постоянного партнера 35,7% девушек имели отношения еще с 1 или 2 сексуальными партнерами. Барьерную контрацепцию (презерватив) использовали только 23,8%.

Среди 640 обследованных инфицированность ВПЧ высокого канцерогенного риска составила 17,2%, при этом среди сексуально активных – 50,5% (табл. 1). Вирус высокого канцерогенного риска был выявлен даже у 4,5% сексуально неактивных девочек-подростков. Известно, что наибольшим онкогенным потенциалом обладают ВПЧ 16-го и 18-го типов (примерно 70% всех случаев рака шейки матки) [10]. По данным нашего исследования, у сексуально неактивных девочек-подростков указанные типы ВПЧ не встречались, в то время как у сексуально активных они наблюдались в 19,8% случаев. Инфицированность низкоонкогенными типами ВПЧ (6-й и 11-й), которые ответственны за образование аногенитальных кондилом в 90% случаев и за развитие рецидивирующего вестибулярного папилломатоза у взрослых и детей в 100% случаев [10], среди всех обследованных девочек-подростков составила 1,4% (среди сексуально активных – 2,8%, среди сексуально неактивных – 0,9%).

Полученные нами результаты свидетельствуют о высокой инфицированности ВПЧ сексуально активных девочек-подростков, что диктует необходимость проведения вакцинации против ВПЧ до начала половой жизни. В этой связи отметим: результаты анонимного анкетирования девочек-подростков 14–17 лет и их родителей, проведенного в рамках вакцинации, выявили крайне низкую информированность населения

по вопросам, касающимся ВПЧ, его канцерогенной роли, методов профилактики и лечения. Кроме этого в ходе реализации программы организаторы столкнулись с тем, что родители не осознавали необходимость и важность вакцинации. Только каждая вторая мать была готова дать согласие на вакцинацию и всего лишь каждая четвертая – на вакцинацию дочерей в возрасте 12–13 лет.

Одним из актуальных вопросов в проведении вакцинации является оценка ее эффективности. К краткосрочным ранним результатам относят снижение заболеваемости ВПЧ и аногенитальными кондиломами, к промежуточным – снижение частоты предраковых поражений (CIN), к долгосрочным – снижение заболеваемости и смертности от рака шейки матки у женщин репродуктивного возраста. На данный момент опубликованы итоги нескольких национальных программ, выявивших на популяционном уровне уменьшение частоты заболеваний, вызываемых ВПЧ (табл. 2) [12].

Австралия – одна из первых стран в мире, которая еще в 2007 г. внедрила широкомасштабную национальную программу вакцинации, финансируемую государством. К этому времени в этой стране отмечалось снижение заболеваемости раком шейки матки на 50% по сравнению с показателями 1991 г. На этом фоне в 2007 г. в Австралии в национальный календарь прививок была введена вакцинация против ВПЧ четырех типов (6-го, 11-го, 16-го, 18-го). В основную вакцинируемую когорту вошли девочки 12–13 лет, в наверстывающую когорту – девушки и молодые женщины в возрасте от 13 до 26 лет. Охват вакцинацией составил около 70% (максимальный охват был среди девочек 12–13 лет). Девочки и женщины с австралийским гражданством вакцинировались за счет государства. Уже через год после введения вакцины в национальный календарь отмечалось снижение заболеваемости генитальными кондиломами на 25%. К концу 2009 г. среди женщин-резидентов в возрасте от 12 до 26 лет заболеваемость генитальными кондиломами снизилась на 59%, к концу 2010 – на 73%, а в 2011 г. (уже через 4 года после начала плановой вакцинации) отмечалось практически полное исчезновение генитальных кондилом (по данным национальной надзорной системы, учитывались вакцинированные и невакцинированные лица) [12]. При этом отмечалось 28% снижение частоты генитальных кондилом среди гетеросексуальных мужчин молодого

возраста, что говорит о возможной реализации популяционного иммунитета.

По данным из регистра цервикальной цитологии одного из штатов Австралии, к 2009 г., то есть через 3 года после начала плановой вакцинации, зарегистрировано снижение частоты предраковых поражений шейки матки на 38% среди девушек младше 18 лет. В других возрастных группах статистически значимой разницы не выявлено [12].

Вакцинация против ВПЧ 6-го, 11-го, 16-го, 18-го типов входит в Национальный календарь вакцинации США с 2006 г. Согласно популяционным данным (без учета вакцинального статуса), полученным из Калифорнийской системы здравоохранения, которая обслуживает малоимущие слои населения, к 2009 г. снижение частоты генитальных кондилом среди женщин младше 21 года составило 19,4%. Охват вакцинацией в США составлял менее 30%. Разница между уровнем снижения частоты генитальных кондилом в США и в Австралии подтверждает факт, что максимального эффекта от плановой вакцинации можно добиться лишь при высоком охвате.

В Великобритании плановая ВПЧ-вакцинация с использованием двухвалентной вакцины была введена в 2008 г. Программа ВПЧ-вакцинации в этой стране – одна из самых лучших в мире и предполагает высокий охват. Тем не менее в ноябре 2011 г. Министерство здравоохранения Великобритании приняло решение заменить двухвалентную вакцину на четырехвалентную, поскольку Гардасил имеет более широкий спектр защиты: помимо профилактики рака шейки матки она предотвращает возникновение рака вульвы, влагалища и аногенитальных кондилом. Считается, что вакцинация обоих полов будет способствовать существенному снижению распространенности ВПЧ или даже прекращению его циркуляции, а также защитит от ВПЧ-ассоциированных заболеваний не только женщин, но и мужчин. У последних ВПЧ вызывает рак половых органов, анальный рак и аногенитальные кондиломы. В 2011 г. в США была рекомендована плановая вакцинация четырехвалентной вакциной мальчиков в возрасте 11–12 лет и наверстывающая вакцинация – 13–21 года. В Австралии также было рекомендовано ввести плановую вакцинацию мальчиков [13].

Таким образом, в ряде стран программы плановой вакцинации против ВПЧ продемонстрировали свою эффективность и целе-

**Таблица 3.** Заболеваемость аногенитальными кондиломами у девочек Московской области

Заболеваемость на 100 тыс. девочек	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.
Проживающие в Московской области	127,2	107,3	258,4	164,6
Проживающие в районах, где проведена вакцинация	14,2	13,7	12	8,03

сообразность. Максимального эффекта можно добиться при вакцинации подростков обоих полов до начала половой жизни. Ожидать снижения заболеваемости раком шейки матки и раком других локализаций можно через 10–15 лет после внедрения вакцинации. Однако оценить эффективность вакцинации позволяют уже ближайшие результаты, выражающиеся в снижении заболеваемости генитальными кондиломами.

В 2013 г. на основании ежегодных статистических отчетов детских гинекологов Московской области мы проанализировали данные по заболеваемости аногенитальными кондиломами и оценили результативность проведенной вакцинации девочек-подростков с использованием четырехвалентной вакцины. По всей Московской области у девочек до 17 лет отмечен рост заболеваемости аногенитальными кондиломами: в 2009 г. этот показатель составил 127,2 случая на 100 тыс., в 2012 – 164,6 случая на 100 тыс. Напротив, в районах, где проводится вакцинация, зарегистрировано снижение заболеваемости в той же возрастной группе: в 2009 г. – 14,2 случая на 100 тыс. девочек, в 2012 г. – 8,03 случая на 100 тыс. (табл. 3). Снижение заболеваемости аногенитальными кондиломами составило 42%. Такие показатели объясняются тем, что в программу вакцинации против рака шейки матки вошли только девочки 12–13 лет и охват составил порядка 40%. Подчеркнем, что эффективность вакцинации напрямую зависит от охвата – по рекомендации Всемирной организации здравоохранения он

должен составлять не менее 70% от подлежащего вакцинации населения [11].

В настоящее время согласно приказу № 565 «Об организации вакцинальной профилактики рака органов репродуктивной системы у женщин» в целях реализации долгосрочной целевой программы Московской области «Совершенствование медицинской помощи детям, беременным женщинам и матерям в Московской области на период 2013–2015 гг.» определены 5 муниципальных районов (Воскресенский, Красногорский, Железнодорожный, Ногинский, Одинцовский), где планируется проведение вакцинации девочек 12–13-летнего возраста. Для этого закуплено 12 936 доз бивалентной вакцины, которыми будут охвачены 4312 вакцинируемых.

В заключение отметим: рост ВПЧ-ассоциированных заболеваний и инфицированности ВПЧ среди подростков обуславливает проведение обязательной вакцинации. Анализ данных статистики продемонстрировал эффективность вакцинопрофилактики папилломавирусной инфекции в Московской области, что выразилось в снижении заболеваемости аногенитальными кондиломами. Полученные нами результаты подтверждаются опытом тех стран мира, которые внедрили программы вакцинопрофилактики ВПЧ. Рак шейки матки может исчезнуть примерно через 15–20 лет после начала их реализации. Для обеспечения успеха такой программы необходимо повышать информированность населения, врачей, а также работников образования о канцерогенном риске вируса и о методах профилактики папилломавирусной инфекции. ☺

## Литература (References)

1. Башмакова МА, Савичева АМ. Вирусы папилломы человека и их роль в образовании опухолей. М.: Медицинская книга; Н. Новгород: НГМА; 1999. 16 с.
2. Бебнева ТН, Прилепская ВН. Папилломавирусная инфекция и патология шейки матки. Гинекология. 2001;3(3):77–81. (Bebneva TN, Prilepskaya VN. [Papillomaviral infection and cervical pathology]. Ginekologiya. 2001;3(3):77–81. Russian).
3. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России; 2014. 235 с. (Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV. Status of oncology care to the population of Russia in 2013. Moscow: FGBU "MNI OI im. P.A. Gertsena" Minzdrava Rossii; 2014. 235 p. Russian).



4. Ван Крог Г, Лейси Д, Гросс Г, Баррассо Р, Шнайдер А. Европейский курс по заболеваниям, ассоциированным с ВПЧ: рекомендации для врачей общей практики по диагностике и лечению аногенитальных бородавок. Инфекции, передаваемые половым путем. 2001;(1):5–13.  
(von Krogh G, Lacey C, Gross G, Barrasso R, Schneider A. European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts. *Sex Transm Infect.* 2000;76(3):162–8).
5. Ершов ФИ, Киселев ОИ. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: ГЭОТАР-Медиа; 2005. 368 с.  
(Ershov FI, Kiselev OI. Interferons and their inducers (from molecules to medicines). Moscow: GEOTAR-Media; 2005. 368 p. Russian).
6. Киселев ВИ. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. М.: Димитрейд График Групп; 2004. 180 с.  
(Kiselev VI. Human papilloma viruses in cervical cancerogenesis. Moscow: Dimitreyd Grafik Grupp; 2004. 180 p. Russian).
7. Киселев ВИ, Киселев ОИ. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. СПб. – М.: Роза мира; 2003. 184 с.  
(Kiselev VI, Kiselev OI. Human papilloma viruses in cervical cancerogenesis. Saint Petersburg – Moscow: Roza mira; 2003. 184 p. Russian).
8. Минкина ГН. Вакцинопрофилактика рака шейки матки и других заболеваний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2007;(6):47–51.  
(Minkina GN. [Vaccine prophylaxis of cervical cancer and other disorders associated with human papilloma virus infection]. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika.* 2007;(6):47–51. Russian).
9. Роговская СИ. Вакцины против вируса папилломы человека: новые возможности профилактики цервикального рака. Гинекология. 2007;(1):15–20.  
(Rogovskaya SI. [Vaccines against human papilloma virus: new opportunities for cervical cancer prevention]. *Ginekologiya.* 2007;(1):15–20. Russian).
10. Роговская СИ. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 192 с.  
(Rogovskaya SI. Papillomaviral infection in women and cervical pathology. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 192 p. Russian).
11. WHO Weekly epidemiological report. 2009, April 10; 84(15):117–32. Available from: <http://www.who.int/wer/2009/wer8415/en/>
12. Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, Kitchener H, Castellsague X, Teixeira JC, Skinner SR, Hedrick J, Jaisamram U, Limson G, Garland S, Szarewski A, Romanowski B, Aoki FY, Schwarz TF, Poppe WA, Bosch FX, Jenkins D, Hardt K, Zahaf T, Descamps D, Struyf F, Lehtinen M, Dubin G, HPV PATRICIA Study Group. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a doubleblind, randomised study in young women. *Lancet.* 2009;374:301–14.
13. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, Jaisamram U, Garland SM, Castellsagué X, Skinner SR, Apter D, Naud P, Salmerón J, Chow SN, Kitchener H, Teixeira JC, Hedrick J, Limson G, Szarewski A, Romanowski B, Aoki FY, Schwarz TF, Poppe WA, DeCarvalho NS, Germar MJ, Peters K, Mindel A, De Sutter P, Bosch FX, David MP, Descamps D, Struyf F, Dubin G; HPV PATRICIA Study Group. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(1):89–99.

## Efficacy of vaccine prevention of HPV-associated diseases and cervical cancer in the Moscow region

Krasnopol'skiy V.I. • Logutova L.S. • Zarochentseva N.V. • Belaya Yu.M. • Tamazyan G.V. • Gridchik A.L.

Data on high prevalence of papilloma virus infection and associated disorders in adults as well as in adolescents are becoming more and more frequently published in the world and domestic literature. The most severe outcome of the infection is cervical cancer which takes the second place in women of reproductive age. At present, the armamentarium of obstetricians, gynecologists, pediatricians and oncologists is enriched by a recombinant vaccine protecting against human papilloma virus and representing one of effective methods of prevention of

HPV-associated disorders. There are two prophylactic vaccines in the world (quadrivalent Gardasil® and bivalent Cervarix®), which are used in 44 countries. One of the first results proving efficacy of vaccination is a decrease of incidence of anogenital warts that is well described in foreign literature. In the Moscow region, as a result of vaccination performed from 2008 to 2013, a decrease of incidence of anogenital warts in girls is also observed.

**Key words:** human papilloma virus, anogenital warts, cervical cancer, adolescent girls, vaccination.

**Krasnopol'skiy Vladislav Ivanovich** – MD, PhD, Academician of Russian Academy of Sciences, Director<sup>1</sup>

**Logutova Lidiya Sergeevna** – MD, PhD, Professor, Deputy Director on Research<sup>1</sup>

**Zarochentseva Nina Viktorovna** – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Gynecologic Endocrinology<sup>1</sup>

**Belaya Yuliya Mikhailovna** – PhD, Chief Specialist of the Ministry of Healthcare of the Moscow Region on pediatric gynecology, Research Fellow, Out-patient Department<sup>1</sup>

✉ 22a Pokrovka ul., Moscow, 101000, Russian Federation.

Tel.: +7 (916) 473 29 78.

E-mail: belajay@yandex.ru

**Tamazyan Gayane Vartanovna** – MD, PhD, Deputy Minister of Healthcare of the Moscow Region, Head of Department of Organization of Medical Care to Mothers and Children<sup>2</sup>

**Gridchik Aleksandr Leonidovich** – MD, PhD, Head of Section in the Department of Organization of Medical Care to Mothers and Children<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Scientific Research Institute for Obstetrics and Gynecology; 22a Pokrovka ul., Moscow, 101000, Russian Federation

<sup>2</sup> Ministry of Healthcare of Moscow Region; 1 bul'var Stroiteley, Krasnogorskiy, Krasnogorskiy oblast', 143407, Russian Federation





# Факторы женского здоровья с точки зрения старения репродуктивной системы и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний

Лопатина О.В. • Балан В.Е. • Ткачева О.Н. • Шарашкина Н.В. • Журавель А.С.

**Лопатина Ольга Владимировна** – аспирант<sup>1</sup>

**Балан Вера Ефимовна** – д-р мед. наук, профессор, руководитель научно-консультативного отделения<sup>1</sup>

✉ 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а, Российская Федерация.

Тел.: +7 (905) 736 08 00.

E-mail: balanmed@gmail.com

**Ткачева Ольга Николаевна** – д-р мед. наук, профессор, первый заместитель директора по научной и лечебной работе<sup>2</sup>

**Шарашкина Наталья Викторовна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр.<sup>2</sup>

**Журавель Анастасия Сергеевна** – аспирант<sup>1</sup>

В репродуктивном возрасте распространенность сердечно-сосудистой патологии у женщин невелика. Но в этот период происходит формирование факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. К ним относят ожирение, артериальную гипертензию, дислипидемию, инсулинорезистентность, сахарный диабет и др. В обзоре показана связь факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с акушерской и гинекологической патологией начиная с менархе и заканчивая постменопаузой. Одним

из показателей возрастных изменений сердечно-сосудистой системы принято считать степень выраженности старения сосудов. Выявлено наличие ассоциации между маркерами старения – длиной теломер и активностью теломеразы – и дефицитом эстрогенов.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, менархе, осложнения беременности, репродуктивные потери, постменопауза, биология теломер, инсулинорезистентность, метаболический синдром.

## Этапы старения женской репродуктивной системы

Становление зрелого типа функционирования репродуктивной системы женского организма – многоэтапный и многокомпонентный биологический процесс. Он обусловлен генетическими и филогенетическими особенностями развития индивидуума, а также подвержен влиянию множества средовых и социальных факторов. За последние годы наши представления о структуре и функции репродуктивной системы значительно расширились. Это произошло в первую очередь благодаря углубленному изучению процессов, происходящих на клеточном и молекулярном уровнях.

Репродуктивная система представляет собой совокупность конкретных структурных элементов: центральной нервной системы, гипоталамуса, гипофиза, гонад, органов-мишеней (маточные трубы, матка и др.), связанных между собой информационными сигналами и обеспечивающих реализацию детородной функции. Оптимальной функциональной активности репродуктивная

система достигает к 16–18 годам – возрасту, когда организм готов к зачатию, вынашиванию беременности и вскармливанию ребенка. Особенностью функционирования репродуктивной системы является ее постепенное прижизненное угасание: с 35 лет – генеративной, с 45–50 – менструальной и гормональной функций [1].

Современная концепция репродуктивного старения женщины предполагает ведущую роль истощения фолликулярного аппарата яичников [2]. Старение репродуктивной системы – сложный процесс. Активно изучались отдельные биомаркеры, специальные модели и стадийные системы, помогающие лучше охарактеризовать отдельные фазы этого процесса. В 2001 г. рабочей группой экспертов по изучению стадий старения репродуктивной системы STRAW (Stages of Reproductive Aging Workshop) были разработаны терминология и система критериев, которые широко применялись как в научных исследованиях, так и в клинической практике. Спустя 10 лет эти критерии были пересмотрены (STRAW + 10) с учетом новых данных, полученных при изучении возрастных

<sup>1</sup>ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»; 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а, Российская Федерация

<sup>2</sup>ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России; 101000, г. Москва, Петроверигский пер., 10, Российская Федерация

изменений функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы [3].

Продолжительность жизни женщины тесно связана с ее репродуктивным здоровьем. К факторам женского здоровья, предположительно оказывающим влияние на продолжительность жизни, относят возраст менархе, количество беременностей, их течение, количество родов, искусственных и самопроизвольных абортов, менопаузу. В преддверии старости формируются так называемые болезни старости: инсулинорезистентность, сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, артериальная гипертония, дислипотеинемия и др. В этот период крайне важны вмешательства для улучшения общего состояния, повышения качества жизни, профилактики заболеваний старения [4]. В современных социально-экономических условиях, характеризующихся высоким уровнем заболеваемости и общей смертности населения, снижением рождаемости и ухудшением здоровья детей, вопросы охраны репродуктивного здоровья населения путем профилактики и решения ряда социально-экономических проблем приобретают особую значимость [5].

### Возраст менархе

Менархе обычно наступает через 2–2,5 года после того, как происходят первые изменения в развитии груди (телархе), – у большинства девушек в 12–13 лет (с разбросом от 9–11 до 15–17 лет). С точки зрения медицины и социологии это центральное событие в женском половом развитии, указывающее на способность организма к беременности.

Менархе – оптимальный дискретный признак, позволяющий анализировать исторические тенденции развития детей. Наступление менархе определяется множеством факторов, главными из которых являются генетическая предрасположенность, расовая принадлежность, а также география проживания, характер питания, физическое развитие организма, перенесенные заболевания, социально-бытовые условия. У девочек, проживающих в городских условиях, районах, расположенных на высотах, близких к уровню моря, или широтах, близких к экватору, период полового созревания, как правило, наступает в более раннем возрасте. У детей с ожирением половая зрелость также наступает рано, а у девочек с дефицитом массы тела, страдающих дистрофией или хроническими заболеваниями, сопровождающимися потерей массы тела, менструации начинаются позднее [6]. Чрезмерные физические нагрузки, связанные с повышением расхода энергии, могут задерживать наступление менархе. Полагают, что

на возраст менархе влияет лептин – пептид, выделяющийся жировой тканью, а половая зрелость у здоровых девочек наступает при постоянной средней массе тела около 48 кг [6].

Таким образом, существует зависимость между массой тела и временем наступления менархе. Психологические факторы, тяжелые невротические или психические расстройства и длительная изоляция могут препятствовать нормальному наступлению половой зрелости (аналогично развитию гипоталамической аменореи у взрослых). В настоящее время в США средний возраст наступления менархе составляет 12,4 года [6]. В течение XIX и XX столетий в европейских странах и России возраст менархе уменьшился с 17 до 12 лет (каждое десятилетие снижаясь в среднем на 2–3 месяца); соответственно, изменились и сроки полового развития детей. Возрастной интервал наступления менархе в Московском регионе находится в пределах от 10 лет 3 месяцев до 14 лет 6 месяцев [7].

### Ожирение

Особого внимания заслуживает проблема возникновения нарушений менструальной функции при избыточной массе тела и ожирении. По данным Всемирной организации здравоохранения, ожирением страдают более 30% населения планеты. В России также не менее 30% трудоспособного населения имеют избыточную массу тела и 25% – ожирение. Частота бесплодия у женщин с ожирением составляет 33,6%, что почти вдвое превышает его распространенность среди женщин с нормальной массой тела [8].

Полагают, что изучение соотношения мышечной массы тела и ожирения в популяции в целом позволит определить возрастные границы наступления менархе [9, 10, 11]. Ожирение или дефицит массы тела, возраст становления менструальной функции оказывают существенное влияние на последующую функцию репродуктивной системы, однако данные литературы об особенностях репродуктивной функции при ожирении весьма разноречивы. По мнению большинства исследователей, нарушения менструального цикла вторичны и являются следствием ожирения. Влияние ожирения на репродуктивную функцию связывают с более ранним менархе и мутацией гена  $\beta 3$ -адренорецептора, влияющего на процессы липогенеза и термогенеза. Полагают, что ранний возраст менархе может служить независимым предиктором нарастания индекса массы тела, развития инсулинорезистентности и других осложнений ожирения. Но еще более неблагоприятным



фактором для последующего развития нарушений репродуктивной системы выступает позднее менархе, постпонирующие (длительностью более 30–34 дней) циклы и длительный период становления ритма менструаций [9, 10].

Женщины с ранним менархе, поздними первыми родами (28–30 лет), поздней менопаузой (старше 55 лет) подвергаются повышенному риску рака молочной железы, а также таким осложнениям, как избыточный вес, преждевременные роды и низкий уровень рождаемости [12].

Авторы многочисленных научных исследований, проведенных в ряде европейских стран и США, пришли к выводу, что раннее менархе ассоциируется с повышенным риском сахарного диабета 2-го типа [13, 14, 15, 16, 17, 18]. Аналогичную взаимосвязь выявили и в двух азиатских наблюдениях [19, 20], в то время как в параллельном исследовании у китайских женщин эта связь не была определена [21]. Доказано, что при раннем менархе (в 8 лет) повышается уровень инсулиноподобного фактора роста-1, андростендиона, дегидроэпиандростерон-сульфата, лептина и инсулина натощак, снижается уровень глобулина, связывающего половые стероиды [22], возникает высокий риск метаболического синдрома [23, 24, 25].

Результаты этих исследований послужили богатой базой данных для уникального изучения связи возраста менархе с развитием сахарного диабета и других факторов риска кардиометаболических заболеваний. Продолжение исследований в этой области может способствовать успешной ранней профилактике риска развития метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний.

Репродуктивная система в детском и юношеском возрасте в процессе функциональной дифференцировки становится высокочувствительной к влиянию повреждающих внешних и внутренних воздействий. Более того, по сравнению с другими функциональными системами организма она оказывается наиболее ранимой, а к наступлению периода репродуктивной зрелости у значительного числа молодых женщин наблюдаются ее повреждения разной степени выраженности [26, 27].

### Осложненная беременность

В 2011 г. Американская кардиологическая ассоциация (American Heart Association – АНА) квалифицировала осложнения беременности как факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин [28]. Преэклампсия или сахарный диабет во время беременности, а также рождение недоношенного ребенка либо ребенка с низкой массой тела свидетельствуют о повышении

сердечно-сосудистого риска в определенный гестационный период при следующей беременности. Учет данных о предыдущих беременностях представляет уникальную возможность раннего выявления женщин с повышенным сердечно-сосудистым риском. Это позволит осуществлять динамический контроль факторов риска, а при необходимости проводить более агрессивную профилактическую терапию [28].

Исследования, результаты которых были опубликованы в течение последних 10 лет, показали, что у женщин с осложнениями на поздних сроках беременности в дальнейшем действительно повышался риск ишемической болезни сердца. Была найдена взаимосвязь повышения риска сердечно-сосудистых заболеваний при таких акушерских осложнениях, как преэклампсия, преждевременные роды в анамнезе, артериальная гипертония [29, 30, 31] и гестационный сахарный диабет [32, 33].

Невынашивание беременности является наиболее распространенным осложнением (от 12 до 24% беременностей заканчиваются невынашиванием). Несмотря на высокую частоту репродуктивных потерь их связь с сердечно-сосудистыми рисками до недавнего времени почти не обсуждалась. Первый метаанализ причинно-следственной связи между невынашиванием беременности и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин опубликован в 2013 г. Установлено, что у женщин, имеющих в анамнезе один самопроизвольный аборт или привычное невынашивание беременности, риск ишемической болезни сердца повышается на 45% [34]. По мнению ряда авторов, одним из главных факторов, негативно влияющих на репродуктивный потенциал женщины, является аборт. Вместе с тем искусственный неосложненный аборт рассматривается как один из важнейших факторов, влияющих на функциональное состояние сердечно-сосудистой, эндокринной, нервной и других систем женского организма [35, 36]. Доказано увеличение риска развития фиброзно-кистозной болезни и рака молочных желез у женщин, имеющих в анамнезе три и более искусственных аборта [37].

### Климактерий

По данным Федеральной службы государственной статистики, в 2013 г. Россия достигла самого высокого в истории страны показателя продолжительности жизни женщин – 76,5 года [38]. Наряду с характерной для современного общества тенденцией – ростом продолжительности жизни женщин – увеличивается число женщин, находящихся в климактерии, а также риск развития

возраст-ассоциированных заболеваний. Именно в перименопаузе и ранней постменопаузе одновременно формируются состояния, связанные с эстрогенным дефицитом, и болезни старения: атеросклероз, артериальная гипертензия, дислипотеинемия, инсулинорезистентность, сердечно-сосудистые, неврологические, костно-мышечные заболевания [4]. Сердечно-сосудистые заболевания остаются главной причиной смерти женщин. Согласно данным АНА от 2012 г., более трети взрослых женщин имеют те или иные сердечно-сосудистые заболевания [39]. Повышение риска таких заболеваний выявляется у 37,2% женщин в возрасте 40–59 лет, 71,9% женщин в возрасте 60–79 лет и 86,7% женщин в возрасте 80 лет и старше [39].

### Маркеры репликативного старения клеток

Основным показателем возрастных изменений сердечно-сосудистой системы принято считать степень выраженности старения сосудов. В последние годы успехи в развитии сосудистой биологии позволили проникнуть в клеточные механизмы старения, что вызвало попытки предупредить или замедлить процессы ускоренного старения. Большое внимание уделяется клеточным маркерам старения организма, к которым в числе прочих относят концевые участки хромосом – теломеры. Одна из основных теорий клеточного старения связана с укорочением теломер.

Теломера – элемент эукариотической хромосомы, расположенный на ее конце. Она необходима, как полагают, для стабильности хромосомы в ее митотическом цикле. Укорочение теломеры приводит к развитию репликативного старения, и ее длина служит индикатором нормального старения клетки [40]. Основным механизмом поддержания длины теломер заключается в достраивании теломерных повторов дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) ферментом теломеразой.

Сокращение длины теломер является признаком многих возраст-ассоциированных заболеваний. В настоящее время доказано, что для сахарного диабета 2-го типа и нарушенной толерантности к глюкозе характерно укорочение длины теломер [41, 42, 43]. Укорочение может быть связано как с нарушением секреции инсулина, так и с развитием инсулинорезистентности [44]. В большом популяционном перекрестном исследовании установлена обратная корреляция между длиной теломеры и инсулинорезистентностью, уровнем сывороточного лептина и индексом массы тела [45]. Результаты Фрамингемского исследования показали, что укорочение теломеры у пациентов

с артериальной гипертензией в большой степени ассоциировано с инсулинорезистентностью, которая неразрывно связана с хроническим воспалением и окислительным стрессом, также влияющими на укорочение длины теломер [46].

В работе O.S. Al-Attas и соавт. установлена взаимосвязь между наличием инсулинорезистентности, висцерального ожирения и длиной теломер у арабов детского возраста [47]. В аналогичном исследовании J. Daubenmier и соавт. также выявлен вклад инсулинорезистентности в изменение активности теломеразы [48]. По мнению авторов, активность теломеразы у 47 пациентов с ожирением и нарушением толерантности к глюкозе была существенно ниже, чем у здоровых лиц без нарушений углеводного обмена. Это позволяет предположить, что моделью преждевременного старения могут служить наличие инсулинорезистентности и развитие метаболического синдрома.

Исследования по изучению взаимосвязи длины теломер и репродуктивного старения весьма противоречивы. Длина теломер может быть связана с различными показателями репродуктивного старения как положительно, так и отрицательно. Так, при сравнении длины теломер в лейкоцитах периферической крови женщин с идиопатической преждевременной недостаточностью яичников и привычным невынашиванием беременности укорочение длины теломер установлено только при привычном невынашивании беременности [49].

Надежные биомаркеры старения пока не найдены. Для изучения физиологических механизмов, влияющих на длину теломер, активность теломеразы и процессы репродуктивного старения, необходимы дальнейшие исследования.

### Влияние менопаузальной гормональной терапии на длину теломер у женщин в постменопаузе

Благодаря сложным биологическим механизмам регуляции эстрогенами активности эндотелиальных и гладкомышечных клеток стенок кровеносных сосудов и кардиомиоцитов сердечно-сосудистая система женщины вплоть до менопаузы находится под защитой женских половых гормонов. Через  $\alpha$ - и  $\beta$ -эстрогеновые рецепторы они оказывают воздействие на сердечно-сосудистую систему посредством геномных и негеномных эффектов. Эти механизмы объясняют благоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему своевременно назначенной продолжительной гормональной терапии [50].

Можно полагать, что длительная гормональная терапия влияет на здоровье человека, воздействуя



на биологию теломер. Многие ученые считают, что скорость удлинения теломер и их укорочение различаются в зависимости от пола [51]. При рождении длина теломер у мужчин и женщин одинакова, но с возрастом соотношение меняется, и длина теломер у женщин становится больше, чем у мужчин [52, 53]. Возможно, это различие связано с эффектами эстрогенов. Высказано предположение, что эстрогены могут защищать теломеры от воздействия активных форм кислорода, повреждающих ДНК, а также вызывать активацию теломеразы, тем самым прямо или косвенно стимулируя продукцию оксида азота [54, 55]. Эти исследования позволяют предположить, что менопаузальная гормональная терапия за счет эстрогенов может влиять на длину теломер. Однако возможные механизмы этого эффекта изучались лишь в единичных работах. В ретроспективном исследовании «случай – контроль» анализировалось влияние длительной (более 5 лет) менопаузальной гормональной терапии на длину теломер у женщин в постменопаузе [56]. Полученные данные показали, что длина теломер, определяемая методом полимеразной цепной реакции, в группе женщин, получавших менопаузальную гормональную терапию, достоверно больше, чем у женщин, ее не получавших ( $p < 0,05$ ). Вероятно, применение менопаузальной гормональной терапии способно замедлять укорочение длины теломер, связанное с возрастом.

Как показано в исследованиях *in vitro*, в дополнение к своим антиоксидантным свойствам эстрогены могут стимулировать активность теломеразы [55, 57, 58]. Высказана гипотеза о том,

что активация теломеразы замедляет укорочение длины теломер у женщин, принимающих менопаузальную гормональную терапию [56].

## Заключение

Обзор литературы, посвященной проблеме развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин, указывает на связь кардиоваскулярных рисков с функцией репродуктивной системы женщины в период от менархе до постменопаузы. Анализ их взаимовлияния приобретает большое значение для прогнозирования, профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. К таким факторам большинство авторов относят: возраст менархе, ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет, патологическое течение беременности, невынашивание беременности. Рядом исследователей получены противоречивые данные о наличии ассоциации между возрастом менархе и риском развития инсулинорезистентности, сахарного диабета. Полагают, что нарушения менструального цикла у женщин вторичны и являются следствием ожирения. В постменопаузе риск сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается в 2–3 раза. Анализ работ, проведенных в области сосудистой биологии, показал, что существует связь между клеточными маркерами старения – длиной теломер и активностью теломеразы – и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также уровнем эстрогенов. В этой связи представляется интересным изучить вопросы, связанные с индивидуальной выраженностью рисков сердечно-сосудистых заболеваний у женщин. ©

## Литература (References)

- Сметник ВП, Тумилович ЛГ. Неоперативная гинекология. М.: МИА; 2006. 632 с. (Smetnik VP, Tumilovich LG. Non-surgical gynecology. Moscow: MIA; 2006. 632 p. Russian).
- Викторов ИВ, Сухих ГТ. Медико-биологические аспекты применения стволовых клеток. Вестник РАМН. 2002;(4):24–30. (Viktorov IV, Sukhikh GT. [Medical and biological aspects of stem cell use]. Vestnik RAMN. 2002;(4):24–30. Russian).
- Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, Sherman S, Sluss PM, de Villiers TJ; STRAW 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop+10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. Menopause. 2012;19(4):387–95.
- Сметник ВП, ред. Медицина климактерия. М.: Литтерра; 2006. 848 с. (Smetnik VP, editor. Medicine of climacterium. Moscow: Litterra; 2006. 848 p. Russian).
- Проект Федерального закона об охране репродуктивного здоровья населения Российской Федерации. Доступно на: [www.opamur.ru/docs/ekspertiza/zakon\\_o\\_zdorovie.doc](http://www.opamur.ru/docs/ekspertiza/zakon_o_zdorovie.doc). (The draft of the Federal Law on Protection of Reproductive Health of the population of the Russian Federation. Available from: [www.opamur.ru/docs/ekspertiza/zakon\\_o\\_zdorovie.doc](http://www.opamur.ru/docs/ekspertiza/zakon_o_zdorovie.doc). Russian).
- Хакер НФ, Гамбон ДК, Хобел КД. Акушерство и гинекология. Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. (Hacker NF, Gambone JC, Hobel CJ. Hacker and Moore's Essentials of Obstetrics and Gynecology. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. Russian).
- Дедов ИИ, Мельниченко ГА, Чеботникова ТВ, Кучма ВР, Скоблина НА, Бутрова СА, Савельева ЛВ, Андреева ЕН, Реброва ОЮ, Есаян РМ. Ожирение и половое развитие: эпидемиологическое исследование детей и подростков Московского региона. Ожирение и метаболизм. 2006;(3):14–20. (Dedov II, Mel'nichenko GA, Chebotnikova TV, Kuchma VR, Skobolina NA, Butrova SA, Savel'eva LV, Andreeva EN, Rebrova OYu, Esayan RM. [Obesity and sexual development: an epidemiological study of children and adolescents in the Moscow region]. Ozhirenije i metabolism. 2006;(3):14–20. Russian).
- Дедов ИИ, Мельниченко ГА, ред. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. М.: МИА; 2006. 465 с. (Dedov II, Mel'nichenko GA, editors. Obesity: etiology, pathophysiology, clinical aspects. Moscow: MIA; 2006. 465 p. Russian).
- Bates GW, Whitworth NS. Effect of body weight reduction on plasma androgens in obese, infertile women. Fertil Steril. 1982;38(4):406–9.
- Clark AM, Ledger W, Galletly C, Tomlinson L, Blaney F, Wang X, Norman RJ. Weight loss results in significant improvement in pregnan-



- cy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod.* 1995;10(10):2705–12.
11. Conway GS, Agrawal R, Betteridge DJ, Jacobs HS. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1992;37(2):119–25.
  12. Харченко ВП, Рожкова НИ, ред. Маммология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 328 с. (Kharchenko VP, Rozhkova NI, editors. *Mammology: national guidebook.* Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 328 p. Russian).
  13. He C, Zhang C, Hunter DJ, Hankinson SE, Buck Louis GM, Hediger ML, Hu FB. Age at menarche and risk of type 2 diabetes: results from 2 large prospective cohort studies. *Am J Epidemiol.* 2010;171(3):334–44.
  14. Lakshman R, Frouhi N, Luben R, Bingham S, Khaw K, Wareham N, Ong KK. Association between age at menarche and risk of diabetes in adults: results from the EPIC-Norfolk cohort study. *Diabetologia.* 2008;51(5):781–6.
  15. Stöckl D, Döring A, Peters A, Thorand B, Heier M, Huth C, Stöckl H, Rathmann W, Kowall B, Meisinger C. Age at menarche is associated with prediabetes and diabetes in women (aged 32–81 years) from the general population: the KORA F4 Study. *Diabetologia.* 2012;55(3):681–8.
  16. Pierce MB, Kuh D, Hardy R. The role of BMI across the life course in the relationship between age at menarche and diabetes, in a British Birth Cohort. *Diabet Med.* 2012;29(5):600–3.
  17. Elks CE, Ong KK, Scott RA, van der Schouw YT, Brand JS, Wark PA, Amiano P, Balkau B, Barricarte A, Boeing H, Fonseca-Nunes A, Franks PW, Grioni S, Halkjaer J, Kaaks R, Key TJ, Khaw KT, Mattiello A, Nilsson PM, Overvad K, Palli D, Quirós JR, Rinaldi S, Rolandsson O, Romieu I, Sacerdote C, Sánchez MJ, Spijkerman AM, Tjønneland A; InterAct Consortium. Age at menarche and type 2 diabetes risk: the EPIC-InterAct study. *Diabetes Care.* 2013;36(11):3526–34.
  18. Dreyfus JG, Lutsey PL, Huxley R, Pankow JS, Selvin E, Fernández-Rhodes L, Franceschini N, Demerath EW. Age at menarche and risk of type 2 diabetes among African-American and white women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetologia.* 2012;55(9):2371–80.
  19. Conway BN, Shu XO, Zhang X, Xiang YB, Cai H, Li H, Yang G, Gao YT, Zheng W. Age at menarche, the leg length to sitting height ratio, and risk of diabetes in middle-aged and elderly Chinese men and women. *PLoS One.* 2012;7(3):e30625.
  20. Mueller NT, Odegaard AO, Gross MD, Koh WP, Yuan JM, Pereira MA. Age at menarche and cardiovascular disease mortality in Singaporean Chinese women: the Singapore Chinese Health Study. *Ann Epidemiol.* 2012;22(10):717–22.
  21. Qiu C, Chen H, Wen J, Zhu P, Lin F, Huang B, Wu P, Lin Q, Lin Y, Rao H, Huang H, Liang J, Li L, Gong X, Peng S, Li M, Chen L, Tang K, Chen Z, Lin L, Lu J, Bi Y, Ning G, Chen G. Associations between age at menarche and menopause with cardiovascular disease, diabetes, and osteoporosis in Chinese women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(4):1612–21.
  22. Thankamony A, Ong KK, Ahmed ML, Ness AR, Holly JM, Dunger DB. Higher levels of IGF-I and adrenal androgens at age 8 years are associated with earlier age at menarche in girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(5):E786–90.
  23. Akter S, Jesmin S, Islam M, Sultana SN, Okazaki O, Hiroe M, Moroi M, Mizutani T. Association of age at menarche with metabolic syndrome and its components in rural Bangladeshi women. *Nutr Metab (Lond).* 2012;9(1):99.
  24. Glueck CJ, Morrison JA, Wang P, Woo JG. Early and late menarche are associated with oligomenorrhea and predict metabolic syndrome 26 years later. *Metabolism.* 2013;62(11):1597–606.
  25. Stöckl D, Meisinger C, Peters A, Thorand B, Huth C, Heier M, Rathmann W, Kowall B, Stöckl H, Döring A. Age at menarche and its association with the metabolic syndrome and its components: results from the KORA F4 study. *PLoS One.* 2011;6(10):e26076.
  26. Clark AM, Ledger W, Galletly C, Tomlinson L, Blaney F, Wang X, Norman RJ. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod.* 1995;10(10):2705–12.
  27. Correa H, Jacoby J. Nutrition and fertility: some iconoclastic results. *Am J Clin Nutr.* 1978;31(8):1431–6.
  28. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, Newby LK, Piña IL, Roger VL, Shaw LJ, Zhao D, Beckie TM, Bushnell C, D'Armiento J, Kris-Etherton PM, Fang J, Ganiats TG, Gomes AS, Gracia CR, Haan CK, Jackson EA, Judelson DR, Kelepouris E, Lavie CJ, Moore A, Nussmeier NA, Ofili E, Oparil S, Ouyang P, Pinn VW, Sherif K, Smith SC Jr, Sopko G, Chandra-Strobo N, Urbina EM, Vaccarino V, Wenger NK. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women – 2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123(11):1243–62.
  29. Catov JM, Wu CS, Olsen J, Sutton-Tyrrell K, Li J, Nohr EA. Early or recurrent preterm birth and maternal cardiovascular disease risk. *Ann Epidemiol.* 2010;20(8):604–9.
  30. Lykke JA, Langhoff-Roos J, Lockwood CJ, Triche EW, Paidas MJ. Mortality of mothers from cardiovascular and non-cardiovascular causes following pregnancy complications in first delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2010;24(4):323–30.
  31. Wang IK, Chang SN, Liao CC, Liang CC, Chang CT, Lin HH, Liu JH, Liu YL, Chuang FR, Hsu CY, Huang CC, Sung FC. Hypertensive disorders in pregnancy and preterm delivery and subsequent stroke in Asian women: a retrospective cohort study. *Stroke.* 2011;42(3):716–21.
  32. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Tong J, Wallace TM, Kodama K, Shofer JB, Heckbert SR, Boyko EJ, Fujimoto WY, Kahn SE. Gestational diabetes mellitus increases the risk of cardiovascular disease in women with a family history of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29(9):2078–83.
  33. Shah BR, Retnakaran R, Booth GL. Increased risk of cardiovascular disease in young women following gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2008;31(8):1668–9.
  34. Oliver-Williams CT, Heydon EE, Smith GC, Wood AM. Miscarriage and future maternal cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2013;99(22):1636–44.
  35. Серов ВН, Кожин АА, Прилепская ВН. Клинико-физиологические основы гинекологической эндокринологии. Ростов-на-Дону: Эверест; 1988. 368 с. (Serov VN, Kozhin AA, Prilepskaya VN. *Clinical and physiological basis of gynecological endocrinology.* Rostov-on-Don: Everest; 1988. 368 p. Russian).
  36. Дурасова НА. Аборт и его последствия. Справочник фельдшера и акушерки. 2011;(7):20–5. (Durasova NA. [Abortion and its consequences]. *Spravochnik fel'dshera i akusherki.* 2011;(7):20–5. Russian).
  37. Старостина ТА, Размахнина НИ, Торганова ИГ. Планирование семьи. М.: Медицина; 1996. 78 с. (Starostina TA, Razmakhnina NI, Torganova IG. *Family planning.* Moscow: Meditsina; 1996. 78 p. Russian).
  38. Федеральная служба государственной статистики. Официальная статистика. Население. Демография. Ожидаемая продолжительность жизни при рождении. Доступно на: [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#) (Federal Service of State Statistics. Official statistics. Population. Demography. Life expectancy at birth. Available from: [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#). Russian).
  39. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Makuc DM, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, Moy CS, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Soliman EZ, Sorlie PD, Sotoodehnia N, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics



- Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125(1): e2–e220.
40. Allsopp RC, Harley CB. Evidence for a critical telomere length in senescent human fibroblasts. *Exp Cell Res*. 1995;219(1):130–6.
41. Adaikalakoteswari A, Balasubramanyam M, Ravikumar R, Deepa R, Mohan V. Association of telomere shortening with impaired glucose tolerance and diabetic macroangiopathy. *Atherosclerosis*. 2007;195(1):83–9.
42. Le Roith D, Taylor SI, Olefsky JM, editors. *Diabetes Mellitus: A Fundamental and Clinical Text*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
43. Sampson MJ, Winterbone MS, Hughes JC, Dozio N, Hughes DA. Monocyte telomere shortening and oxidative DNA damage in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(2):283–9.
44. Mulder H. Is shortening of telomeres the missing link between aging and the Type 2 Diabetes epidemic? *Aging (Albany NY)*. 2010;2(10):634–6.
45. Valdes AM, Andrew T, Gardner JP, Kimura M, Oelsner E, Cherkas LF, Aviv A, Spector TD. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. *Lancet*. 2005;366(9486):6620–4.
46. Demissie S, Levy D, Benjamin EJ, Cupples LA, Gardner JP, Herbert A, Kimura M, Larson MG, Meigs JB, Keaney JF, Aviv A. Insulin resistance, oxidative stress, hypertension, and leukocyte telomere length in men from the Framingham Heart Study. *Aging Cell*. 2006;5(4):325–30.
47. Al-Attas OS, Al-Daghri N, Bamakhramah A, Shaun Sabico S, McTernan P, Huang TT. Telomere length in relation to insulin resistance, inflammation and obesity among Arab youth. *Acta Paediatr*. 2010;99(6):896–9.
48. Daubenmier J, Lin J, Blackburn E, Hecht FM, Kristeller J, Maninger N, Kuwata M, Bacchetti P, Havel PJ, Epel E. Changes in stress, eating, and metabolic factors are related to changes in telomerase activity in a randomized mindfulness intervention pilot study. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(7): 917–28.
49. Courtney W, Hanna CW, Bretherick KL, Gair JL, Fluker MR, Stephenson MD, Robinson WP. Telomere length and reproductive aging. *Hum Reprod*. 2009;24(5):1206–11.
50. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 1999;340(23):1801–11.
51. Cherif H, Tarry JL, Ozanne SE, Hales CN. Ageing and telomeres: a study into organ- and gender-specific telomere shortening. *Nucleic Acids Res*. 2003;31(5):1576–83.
52. Benetos A, Okuda K, Lajemi M, Kimura M, Thomas F, Skurnick J, Labat C, Bean K, Aviv A. Telomere length as an indicator of biological aging: the gender effect and relation with pulse pressure and pulse wave velocity. *Hypertension*. 2001;37(2 Pt 2):381–5.
53. Jeanclos E, Schork NJ, Kyvik KO, Kimura M, Skurnick JH, Aviv A. Telomere length inversely correlates with pulse pressure and is highly familial. *Hypertension*. 2000;36(2):195–200.
54. Aviv A. Telomeres, sex, reactive oxygen species, and human cardiovascular aging. *J Mol Med (Berl)*. 2002;80(11):689–95.
55. Vasa M, Breitschopf K, Zeiher AM, Dimmeler S. Nitric oxide activates telomerase and delays endothelial cell senescence. *Circ Res*. 2000;87(7):540–2.
56. Lee DC, Im JA, Kim JH, Lee HR, Shim JY. Effect of long-term hormone therapy on telomere length in postmenopausal women. *Yonsei Med J*. 2005;46(4):471–9.
57. Kyo S, Takakura M, Kanaya T, Zhuo W, Fujimoto K, Nishio Y, Orimo A, Inoue M. Estrogen activates telomerase. *Cancer Res*. 1999;59(23):5917–21.
58. Rahimian R, Chan L, Goel A, Poburko D, van Breemen C. Estrogen modulation of endothelium-derived relaxing factors by human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;322(2):373–9.

## Factors of women's health from the perspective of reproductive ageing and risk of cardiovascular disorders

Lopatina O.V. • Balan V.E. • Tkacheva O.N. • Sharashkina N.V. • Zhuravel' A.S.

Prevalence of cardiovascular abnormalities in women of reproductive age is not high. However, it is during this period that the risk factors of cardiovascular disorders are being formed. They include obesity, arterial hypertension, dyslipidemia, insulin resistance, diabetes mellitus, etc. The review demonstrates the link between cardiovascular risk factors and obstetric and gynecological disorders, starting from menarche and ending up with menopause.

Degree of vascular ageing is considered to be one of indicators of age-related changes of cardiovascular system. There is an association between markers of ageing, such as length of telomeres and telomerase activity, and estrogen deficiency.

**Key words:** cardiovascular disorders, menarche, complications of pregnancy, reproductive losses, postmenopause, telomere biology, insulin resistance, metabolic syndrome.

**Lopatina Ol'ga Vladimirovna** – Postgraduate Student<sup>1</sup>

**Balan Vera Efimovna** – MD, PhD, Professor, Head of Research and Consultative Department<sup>1</sup>

✉ 22a Pokrovka ul., Moscow, 101000, Russian Federation.  
Tel.: +7 (905) 736 08 00.  
E-mail: balanmed@gmail.com

**Tkacheva Ol'ga Nikolaevna** – MD, PhD, Professor, First Deputy Director on Research and Medical Care<sup>2</sup>

**Sharashkina Natal'ya Viktorovna** – PhD, Senior Research Fellow<sup>2</sup>

**Zhuravel' Anastasiya Sergeevna** – Postgraduate Student<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Scientific Research Institute for Obstetrics and Gynecology; 22a Pokrovka ul., Moscow, 101000, Russian Federation

<sup>2</sup> State Research Center for Preventive Medicine; 10 Petroverigskiy per., Moscow, 101000, Russian Federation



# Опыт применения синтетических протезов для лечения тяжелых форм пролапса гениталий у женщин в пожилом возрасте

Мгелиашвили М.В. • Буянова С.Н. • Марченко Т.Б. • Рижинашвили И.Д.

**Мгелиашвили Мамука Важаевич** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения гинекологии<sup>1</sup>

**Буянова Светлана Николаевна** – д-р мед. наук, профессор, засл. врач Российской Федерации, руководитель отделения гинекологии<sup>1</sup>

**Марченко Тимофей Борисович** – аспирант отделения гинекологии<sup>1</sup>

✉ 140100, Московская обл., г. Раменское, ул. Коммунистическая, 2–55, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (915) 136 18 30.  
E-mail: marckela@gmail.com

**Рижинашвили Илья Давыдович** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. консультативно-диагностического отдела<sup>1</sup>

**Актуальность.** Проплапс гениталий – одна из наиболее трудно решаемых проблем в гинекологии. Частота рецидива заболевания после его хирургической коррекции достигает 33–40%.

**Цель** – провести анализ применения аллопластических материалов для коррекции тяжелых форм опущения и выпадения внутренних половых органов в пожилом и старческом возрасте.

**Материал и методы.** 228 женщин в возрасте от 60 до 70 лет с пролапсом гениталий III–IV степени (согласно классификации Бадена – Уолкера) разделены на 3 группы в зависимости от ведущей в пролапсе анатомической структуры. Всем пациенткам была выполнена экстраперитонеальная кольпопексия с использованием проленового протеза, дополненная пластикой промежности: 165 пациенткам 1-й группы (средний возраст 63 года) – передняя, 47 пациенткам 2-й группы (средний возраст 65 лет) – задняя, 12 пациенткам 3-й группы (средний возраст 68 лет) – тотальная. Эффективность операции оценивалась через 2–4 месяца по степеням пролапса гениталий (по Бадену – Уолкеру), отсутствию эрозии стенок влагалища и отсутствию сморщивания и/или диспозиции аллопласта.

**Результаты.** Почти у 50% пациенток диагностирована скрытая форма недержания мочи, что потребовало проведения уретропексии свободной синтетической петлей трансобтураторным доступом. Отмечена низкая частота интраоперационных осложнений (n = 1). Из послеоперационных осложнений у 60% пациенток

1-й и 3-й групп отмечалось нарушение мочеиспускания, восстановленное на 4–5-е сутки после операции на фоне противовоспалительной терапии и применения препаратов, повышающих тонус детрузора. Частота выявления эрозии стенки влагалища и частичной экспульсии протеза составила по 4,2% в 1-й и 2-й группах. В 3-й группе эрозии стенок влагалища не выявлено. Клинически незначимое частичное сморщивание проленового протеза отмечено в 4,5, 4,2 и 5,9% случаев в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно. После хирургической коррекции у 100% пациенток 1-й и 3-й группы, а также у 70,6% пациенток 2-й группы пролапс гениталий был оценен как I степень по Бадену – Уолкеру, у 29,4% пациенток 2-й группы – как II степень. Однако наблюдалось большое число случаев прогрессирования опущения противоположной стенки влагалища: у 72 (44%) пациенток 1-й группы и у 4 (23,5%) – 2-й, что в ряде наблюдений (18,4%) требовало проведения повторной операции.

**Заключение.** Применение проленовых протезов для экстраперитонеального укрепления тазового дна в пожилом возрасте – эффективный метод лечения. При соблюдении оперативной техники он сопровождается минимальным числом осложнений, которые в основном легко устранить.

**Ключевые слова:** пролапс гениталий, экстраперитонеальная кольпопексия, проленовый протез, исход хирургического лечения, осложнения, пожилой и старческий возраст.

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»; 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а, Российская Федерация





**В**ыпадение женских половых органов является одной из трудно решаемых проблем в гинекологии. По данным разных авторов, частота патологии варьирует от 28 до 40% всех гинекологических заболеваний. В России средний возраст пациенток с пролапсом гениталий составляет 50 лет [1, 2]. Заболевание имеет мультифакторную природу, среди причин основную роль играет наличие у пациенток дисплазии соединительной ткани [1, 3]. Тот факт, что пролапс гениталий встречается у нерожавших женщин, а также у женщин, имевших в анамнезе одни неосложненные роды, свидетельствует о большом значении наследственной патологии соединительной ткани в патогенезе заболевания.

Согласно исследованиям, проведенным в Финляндии, частота семейной формы пролапса достигает 30% [4]. Результаты многочисленных работ подтверждают, что заболевания, сопровождающиеся поражением соединительной ткани (например, синдром Марфана, некоторые формы патологии сердечно-сосудистой, нервной систем), ассоциированы с пролапсом гениталий, развивающимся в молодом возрасте [5].

Роды крупным плодом, тяжелая физическая работа, связанная с выраженным повышением внутрибрюшного давления, хронические заболевания бронхолегочной системы на фоне дисплазии соединительной ткани непременно способствуют развитию пролапса гениталий тяжелой степени даже у молодых женщин [6, 7].

Лечение пролапса гениталий осложняется тем, что самые тяжелые и рецидивные формы встречаются у пациенток в пожилом и старческом возрасте. Согласно данным исследования, проведенного в США среди 1004 женщин в возрасте от 18 до 83 лет, проходивших ежегодное гинекологическое обследование, распространенность пролапса гениталий возрастала примерно на 40% с каждой последующей декадой жизни [8]. С учетом того, что по прогнозу Всемирной организации здравоохранения, в XXI в. предполагается резкое увеличение числа пожилых людей, остро встает вопрос о необходимости поиска более эффективных и надежных методов лечения этого заболевания.

Методы лечения пациенток с пролапсом гениталий кардинально различаются в зависимости от периода жизни женщины: в молодом возрасте необходимо учитывать потребность в сохранении или восстановлении сексуальных ощущений, в пожилом важное значение

приобретает проблема надежности оперативного вмешательства, а в старческом этот вопрос становится основным.

По мнению многих авторов, хирургический метод является единственно эффективным в лечении пролапса гениталий [9], однако частота рецидива заболевания после коррекции достигает 33–40% [10, 11].

Перед хирургами всегда стояла задача заменить несостоятельные фасциальные структуры малого таза более прочным синтетическим материалом, но до конца прошлого столетия все попытки заканчивались частичным или полным отторжением аллопласта. В связи с появлением гипоаллергенных синтетических материалов эффективность операций, корригирующих пролапс, резко возросла. Среди множества вмешательств с применением проленовых протезов следует особенно выделить переднюю, заднюю и тотальную экстраперитонеальную кольпопексию. Эти операции обладают высокой степенью эффективности и при правильном применении сопровождаются минимальным числом осложнений [12].

Показания для применения сетчатых протезов с целью коррекции пролапса гениталий чаще всего встречаются в возрастном диапазоне от 60 до 70 лет, то есть в пожилом возрасте. Как правило, в этот период жизни во главу угла ставится надежность операции с сохранением сексуальной функции. Пролапс гениталий у большинства женщин сочетается с разными формами недержания мочи. Согласно данным многих авторов, наиболее часто с опущением и выпадением женских половых органов ассоциируется стрессовая форма недержания мочи (20–30%) [13]. Определенную проблему представляет так называемое скрытое недержание мочи, которое проявляется после репозиции гениталий [14, 15]. Самым доступным методом исследования для оценки состояния сфинктера уретры является ультразвуковое исследование (УЗИ) [16].

## Материал и методы

Оперированы 228 женщин в возрасте от 60 до 70 лет с пролапсом гениталий тяжелой степени. В зависимости от характера пролапса пациентки разделены на 3 группы: в 1-ю группу вошли 165 женщин с опущением передней стенки влагалища III степени, во 2-ю – 47 с опущением задней стенки влагалища III степени, в 3-ю – 17 с выпадением матки, культы шейки матки или купола и стенок влагалища III–IV степени.

В 1-й группе средний возраст больных составил 63 года. Из них 72 (44%) ранее были оперированы по поводу пролапса гениталий. Средний возраст пациенток из 2-й группы составил 65 лет. Рецидивная форма пролапса отмечена у 17 (36%) из них. В 3-й группе объединены пациентки с самыми тяжелыми формами пролапса, причем у 12 (70,6%) из них наблюдалась рецидивная форма заболевания. Средний возраст больных в этой группе составил 68 лет.

Все больные оперированы влагалищным доступом. В 1-й группе всем пациенткам проводилась операция – передняя экстраперитонеальная кольпопексия с использованием проленового протеза, пластика задней стенки влагалища и промежности. У 49 (29,7%) пациенток этой группы в ходе обследования диагностировано недержание мочи при напряжении, причем почти у половины из них ( $n = 24$ ) была отмечена скрытая форма стрессового недержания мочи. В связи с этим операция была дополнена проведением уретропексии свободной синтетической петлей трансобтураторным доступом.

Во 2-й группе всем пациенткам проводилась задняя экстраперитонеальная кольпопексия с применением проленового протеза. Во всех случаях операция была дополнена пластикой промежности. У 11 (23,4%) пациенток этой группы диагностировано стрессовое недержание мочи, в связи с чем операция была также дополнена проведением уретропексии свободной синтетической петлей трансобтураторным доступом.

В 3-й группе в качестве альтернативы ряду пациенток было предложено проведение надежной, незаслуженно, на наш взгляд, забытой операции Лефора – Нейгебауэра. Однако, несмотря на возраст и наличие самых тяжелых форм пролапса, пациентки отказались от оперативного вмешательства, исключаящего в последующем возможность половой жизни, в связи с чем для коррекции пролапса гениталий у них была выбрана тотальная экстраперитонеальная кольпопексия проленовым протезом. У 7 (41%) больных во время тотальной экстраперитонеальной кольпопексии проленовый протез был разрезан на переднюю и заднюю части. В 2 случаях это было обусловлено выраженной рубцовой деформацией купола влагалища после ранее перенесенной гистерэктомии, а в 5 случаях – наличием матки или культи шейки матки.

Перед проведением операции мы ставили перед собой следующие задачи:

- устранить симптомы заболевания;

- восстановить нормальные анатомические взаимоотношения всех органов, участвующих в пролапсе;
- использовать хирургические технологии, наиболее подходящие для решения перечисленных задач.

Все операции были проведены без особых технических сложностей. Максимальный объем кровопотери не превышал 200 мл. Следует отметить одно интраоперационное осложнение: при инсталляции тотального протеза была нарушена целостность передней стенки прямой кишки. Стенка кишечника была восстановлена интраоперационно без негативных последствий.

В послеоперационном периоде у ряда пациенток 1-й и 3-й групп отмечено нарушение акта мочеиспускания – полная или частичная задержка мочи. Эта проблема наблюдалась у 60% пациенток, перенесших переднюю экстраперитонеальную кольпопексию. Данное осложнение, вероятно, было обусловлено частичной денервацией мочевого пузыря во время установки протеза, а также естественным послеоперационным отеком парауретральных и паравагинальных тканей. После проведения противовоспалительной терапии и применения препаратов, повышающих тонус детрузора, у всех пациенток на 4–5-е сутки после операции восстановилось нормальное мочеиспускание.

Эффективность операции оценивалась спустя 2–4 месяца после проведения хирургического вмешательства по степеням пролапса гениталий согласно классификации Бадена-Уолкера, а также по следующим показателям: отсутствие эрозии стенок влагалища, отсутствие сморщивания и/или диспозиции аллопласта.

## Результаты

Через 2–4 месяца все оперированные нами пациентки отмечали положительный эффект от перенесенной операции. В 3-й группе больных эрозии стенок влагалища не выявлено. Эрозия стенок влагалища и частичная экспульсия протеза отмечена у 7 (4,2%) больных 1-й группы и у 2 (4,2%) – 2-й группы. Площадь эрозии не превышала 1,5 см<sup>2</sup>. Для устранения этого осложнения 4 пациентки 1-й группы оперированы в условиях стационара (проведены частичное иссечение протеза, наложение вторичных швов на слизистую оболочку влагалищной стенки). У остальных больных площадь эрозии не превышала 0,1 см<sup>2</sup>, в связи с чем эпителизации влагалищной стенки удалось достичь в амбулаторных условиях.



По данным УЗИ, частичное сморщивание пролезового протеза выявлено в 9 (5,45%) случаях в 1-й группе, в 2 (4,2%) – во 2-й и в 1 (5,9%) – в 3-й. Частичное сморщивание протеза клинически никак не проявлялось, фиксация стенки влагалища оценивалась как удовлетворительная.

В 1-й и 3-й группах после проведения коррекции пролапса гениталий во всех наблюдениях степень опущения соответствовала первой по классификации Бадена-Уолкера. Во 2-й группе у 5 (29,4%) пациенток состояние оперированной задней стенки влагалища соответствовало II степени опущения, а у остальных – I. И все-таки у 72 (44%) пациенток 1-й группы и у 4 (23,5%) 2-й отмечено прогрессирование опущения противоположной стенки. У 14 (18,4%) из них опущение неоперированной стенки влагалища впоследствии достигло III–IV степени, в связи с чем они были оперированы повторно, также с применением пролезового протеза. Это обстоятельство можно объяснить изменением вектора внутрибрюшного давления после фиксации одной из влагалищных стенок синтетическим, практически нерастягивающимся протезом. Все сказанное вынуждает нас более критически оценивать степень опущения влагалищных стенок и своевременно ставить вопрос об укреплении протезом, в том числе не доминирующей в пролапсе стенки влагалища.

В 3-й группе у 2 (11,7%) пациенток отмечено выпадение купола влагалища между двумя частями протеза (этим пациенткам протез во время

операции был рассечен на 2 части – переднюю и заднюю), причем стенки влагалища были фиксированы хорошо. В этих случаях произошло чрезмерное растяжение тканей в области купола влагалища и их пролабирование между частями протеза. Среди неудовлетворительных результатов в 3-й группе больных отметим 1 случай смещения проксимального отдела протеза (в области купола влагалища), что явилось причиной так называемого бокового смещения купола влагалища. Всем 3 пациенткам была произведена лапароскопическая сакровагинопексия с удовлетворительными отдаленными результатами.

### Заключение

Применение пролезовых протезов для экстраперитонеального укрепления тазового дна в пожилом возрасте является эффективным методом лечения. При соблюдении оперативной техники он сопровождается минимальным числом осложнений, которые в основном легко устранить. Однако мы считаем, что данный метод должен занимать четко определенную нишу, его следует применять только для лечения тяжелых (III–IV степени) и рецидивных форм пролапса, в основном среди женщин, достигших пожилого возраста. Необходима также оценка состояния сфинктера уретры с помощью УЗИ у пациенток с опущением передней стенки влагалища тяжелой степени, позволяющая своевременно выявить и подвергнуть коррекции скрытую форму стрессового недержания мочи при данной патологии. ©

### Литература (References)

1. Буянова СН, Смольнова ТЮ, Иоселиани МН, Куликов ВФ. К патогенезу опущения и выпадения внутренних половых органов. Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. 1998;(1):77–9. (Buyanova SN, Smol'nova TYu, Ioseliani MN, Kulikov VF. [On the pathophysiology of ptosis and prolapse of internal genitals]. Vestnik Rossiyskoy assotsiatsii akusherov-ginekologov. 1998;(1):77–9. Russian).
2. Буянова СН, Щукина НА, Журавлева АС. Эффективность использования сетчатых протезов при осложненных формах пролапса гениталий. Российский вестник акушера-гинеколога. 2009;(1):76–81. (Buyanova SN, Shchukina NA, Zhuravleva AS. [Efficiency of using mesh prostheses in complicated forms of genital prolapse]. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. 2009;(1):76–81. Russian).
3. Смольнова ТЮ, Буянова СН, Савельев СВ, Петрова ВД. Дисплазия соединительной ткани как одна из возможных причин недержания мочи у женщин с пролапсом гениталий. Урология. 2001;(2):25–30. (Smol'nova TYu, Buyanova SN, Savel'ev SV, Petrova VD. [Connective tissue dysplasia as one of potential reasons of urine incontinence in females with genital prolapse]. Urologiya. 2001;(2):25–30. Russian).
4. Rinne KM, Kirkinen PP. What predisposes young women to genital prolapse? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1999;84(1):23–5.
5. Norton PA, Baker JE, Sharp HC, Warenski JC. Genitourinary prolapse and joint hypermobility in women. Obstet Gynecol. 1995;85(2):225–8.
6. Woodman PJ, Swift SE, O'Boyle AL, Valley MT, Bland DR, Kahn MA, Schaffer JI. Prevalence of severe pelvic organ prolapse in relation to job description and socioeconomic status: a multicenter cross-sectional study. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2006;17(4):340–5.
7. Буянова СН, Савельев СВ, Петрова ВД, Шойбонов БЖ, Муравьева ТГ, Федоров АА, Лукашенко СЮ. Роль дисплазии соединительной ткани в патогенезе пролапса гениталий и недержания мочи. Российский вестник акушера-гинеколога. 2005;(5):19–23. (Buyanova SN, Savel'ev SV, Petrova VD, Shoybonov BZh, Murav'eva TG, Fedorov AA, Lukashenko SYu. [Role of connective tissue dysplasia in the pathogenesis of genital prolapse and urinary incontinence]. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. 2005;(5):19–23. Russian).
8. Swift S, Woodman P, O'Boyle A, Kahn M, Valley M, Bland D, Wang W, Schaffer J. Pelvic Organ Support Study (POSST): the distribution,



- clinical definition, and epidemiologic condition of pelvic organ support defects. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(3):795–806.
9. Jha S, Moran PA. National survey on the management of prolapse in the UK. *Neurourol Urodyn.* 2007;26(3):325–31.
10. Carey M, Higgs P, Goh J, Lim J, Leong A, Krause H, Cornish A. Vaginal repair with mesh versus colporrhaphy for prolapse: a randomised controlled trial. *BJOG.* 2009;116(10):1380–6.
11. Martan A, Svabík K, Masata J, El-Haddad R, Pavlikova M. Correlation between stress urinary incontinence or urgency and anterior compartment defect before and after surgical treatment. *Ceska Gynekol.* 2010;75(2): 118–25.
12. Elmér C, Altman D, Engh ME, Axelsen S, Väyrynen T, Falconer C; Nordic Transvaginal Mesh Group. Trocar-guided transvaginal mesh repair of pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol.* 2009;113(1):117–26.
13. Bai SW, Jeon MJ, Kim JY, Chung KA, Kim SK, Park KH. Relationship between stress urinary incontinence and pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2002;13(4):256–60.
14. Rosenzweig BA, Pushkin S, Blumenfeld D, Bhatia NN. Prevalence of abnormal urodynamic

test results in continent women with severe genitourinary prolapse. *Obstet Gynecol.* 1992;79(4):539–42.

15. Al-Mandeel H, Ross S, Robert M, Milne J. Incidence of stress urinary incontinence following vaginal repair of pelvic organ prolapse in objectively continent women. *Neurourol Urodyn.* 2011;30(3):390–4.
16. Johnson JD, Lamensdorf H, Hollander IN, Thurman AE. Use of transvaginal endosonography in the evaluation of women with stress urinary incontinence. *J Urol.* 1992;147(2): 421–5.

## The experience of the use of synthetic prostheses for treatment of severe genital prolapse in elderly females

Mgeliashvili M.V. • Buyanova S.N. • Marchenko T.B. • Rizhinashvili I.D.

**Background:** Genital prolapse is one of the most difficult-to-solve problems of gynecology. Rates of relapse after surgical correction of this disorder amounts to 33–40%.

**Aim:** To analyze the use of alloplastic materials for correction of severe forms of ptosis and prolapse of internal genitals in the elderly.

**Materials and methods:** 228 females aged from 60 to 70 with genital prolapse grade III–IV (according to classification by Baden-Walker) were divided into 3 groups depending on the leading anatomical structure in the prolapse. In all patients, extraperitoneal colpopexy with a prolene mesh was performed, with additional perineal plastics, in 165 patients from Group 1 (mean age, 63 years) being an anterior plastics, in 47 patients from Group 2 (mean age, 65 years) – posterior, in 12 patients from Group 3 (mean age, 68 years) – total. Efficacy of surgery was assessed at 2 to 4 months according to degree of genital prolapse, absence of erosions of vaginal walls and absence of the alloplast shrinkage and/or displacement.

**Results:** Almost in 50% patients, a latent form of urine incontinence was diagnosed that required an urethropexy by a free synthetic loop through a transobturator approach. Frequency of intraoperative complications was low (n=1). Among post-operation complications, 60% patients from Groups 1

and 3 had urination disorders that resolved by days 4–5 after surgery with anti-inflammatory treatment and with the use of agents increasing the detrusor tone. Frequency of vaginal wall erosions and of a partial prosthesis expulsion was 4.2% each in Groups 1 and 2. There were no vaginal wall erosions in Group 3. Clinically insignificant partial shrinkage of the prolene mesh was noted in 4.5, 4.2 and 5.9% of cases in Groups 1, 2 and 3, respectively. After the surgical correction, in 100% of patients from Groups 1 and 3 and in 70.6% of patients from Group 2 their genital prolapse was assessed as having grade I according to Baden-Walker, and in 29.4% of patients from Group 2, as grade II. However, there were many cases of prolapse progression of the contralateral vaginal wall: in 72 (44%) of patients in Group 1 and in 4 (23,5%) in Group 2, that in some cases (18,4%) necessitated the surgery to be repeated.

**Conclusion:** The use of prolene mesh for extraperitoneal strengthening of the pelvic fundus in the elderly is an effective way of treatment. With strict adherence to proper surgical technique it is associated with a minimal number of complications that are mainly easily eliminated.

**Key words:** genital prolapse, extraperitoneal colpopexy, prolene mesh, surgery outcome, complications, elderly.

**Mgeliashvili Mamuka Vazhaevich** – PhD, Senior Research Fellow, Department of Gynecology<sup>1</sup>

**Buyanova Svetlana Nikolaevna** – MD, PhD, Professor, Honored Physician of the Russian Federation, Head of the Department of Gynecology<sup>1</sup>

**Marchenko Timofey Borisovich** – Postgraduate Student, Department of Gynecology<sup>1</sup>

✉ 2–55 Kommunisticheskaya ul., Ramenskoe, Moskovskaya obl., 140100, Russian Federation. Tel.: +7 (915) 136 18 30. E-mail: marckela@gmail.com

**Rizhinashvili Il'ya Davydovich** – PhD, Senior Research Fellow, Consultative and Diagnostics Department<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Scientific Research Institute for Obstetrics and Gynecology; 22a Pokrovka ul., Moscow, 101000, Russian Federation



# Иммунологические аспекты эндометриозной болезни

Слободянюк Б.А. • Попов А.А. • Чантурия Т.З. • Мананникова Т.Н. • Мачанските О.В. • Федоров А.А. • Будыкина Т.С.

**Слободянюк Борис Александрович** – канд. мед. наук, науч. сотр. отделения эндоскопической хирургии<sup>1</sup>

**Попов Александр Анатольевич** – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения эндоскопической хирургии<sup>1</sup>

**Чантурия Теона Зурабовна** – аспирант<sup>1</sup>

✉ 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (916) 563 32 33.  
E-mail: dr-teona@mail.ru

**Мананникова Татьяна Николаевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения эндоскопической хирургии<sup>1</sup>

**Мачанските Ольга Витовтовна** – канд. мед. наук, науч. сотр. отделения эндоскопической хирургии<sup>1</sup>

**Федоров Антон Андреевич** – канд. мед. наук, науч. сотр. отделения эндоскопической хирургии<sup>1</sup>

**Будыкина Татьяна Сергеевна** – д-р мед. наук, руководитель клинико-диагностической лаборатории<sup>1</sup>

**Актуальность.** Иммунологические процессы с участием макрофагов, возможно, играют ключевую роль в развитии и прогрессировании наружного генитального эндометриоза.

**Цель** – исследовать содержание MCP-1, RANTES и С-реактивного белка и выявить корреляционные взаимоотношения с выраженностью эндометриоза.

**Материал и методы.** Обследованы 72 пациентки – 26 здоровых и 46 с эндометриозом. Пациентки были разделены на группы: 17 с поверхностным эндометриозом, 18 с эндометриомами и 11 с инфильтративным эндометриозом. Всем произведена лапароскопия в 1-ю фазу менструального цикла и определены уровни MCP-1, RANTES и С-реактивного белка методом

иммуноферментного анализа в крови и перитонеальной жидкости.

**Результаты.** Выявлена положительная корреляция сывороточного MCP-1 ( $p=0,03$ ) и С-реактивного белка ( $p=0,45$ ) с выраженностью эндометриозной болезни, что может свидетельствовать о дефективной функции перитонеальных макрофагов при распространенных формах эндометриоза.

**Заключение.** Показатели уровня MCP-1 и С-реактивного белка в периферической крови могут быть использованы в качестве маркера активности эндометриоза.

**Ключевые слова:** эндометриоз, хемокины, перитонеальная жидкость, периферическая кровь, макрофаги, моноциты.

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»; 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а, Российская Федерация

Эндометриоз относится к числу наиболее распространенных гинекологических заболеваний. Он сопровождается нарушением менструальной и репродуктивной функции, стойким болевым синдромом, снижением трудоспособности [1, 2]. Среди женщин репродуктивного возраста частота встречаемости эндометриоза составляет от 5 до 15% [1]. При этом у женщин с бесплодием неясной этиологии он диагностируется в 40–60% случаев [3, 4]. В последние годы отмечен значительный рост заболеваемости эндометриозом [1].

Сегодня эндометриоз рассматривается как патологический процесс, при котором в миометрии,

других органах половой системы или вне ее возникают включения (очаги), по морфологическим и функциональным свойствам подобные эндометрию. В эндометриозной ткани происходят циклические изменения, соответствующие фазам менструального цикла. Согласно одной из распространенных теорий патогенеза этого заболевания, оно является следствием заброса менструальной крови с частичками слизистой матки через маточные трубы в брюшную полость во время менструации [5]. Хотя ретроградная менструация – обычное явление у всех женщин с проходимыми трубами, только у немногих из них эндометрий может имплантироваться в брюшную полость [5, 6, 7, 8].

Иммунологическая дисфункция, наблюдаемая у женщин с эндометриозом, может быть как его причиной, так и следствием [9, 10]. Эндометриоз считается одним из этиологических факторов бесплодия. При эндометриозе наблюдается непроходимость маточных труб, связанная со спаечным процессом в малом тазу. Кроме того, провоспалительные цитокины, образованные макрофагами и эндометрием, активизируют и другие факторы, отрицательно влияющие на подвижность сперматозоидов и на способность к зачатию [5, 8, 11].

Известно, что хемокины (хемотаксические цитокины) участвуют в развитии и прогрессии эндометриоза путем регулирования функции лейкоцитов. Особое место здесь занимают два представителя семейства  $\beta$ -хемокинов: моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1) и хемокин, экспрессируемый и секретируемый Т-клетками при активации (RANTES). MCP-1, который наряду с активацией моноцитов и макрофагов взаимодействует с Т-лимфоцитами, естественными киллерами и тучными клетками, был обнаружен в клетках эндометрия, причем при эндометриозе его экспрессия становится бесконтрольной [5, 12]. Хемокин RANTES играет важную роль в иммунном воспалительном ответе, способствуя привлечению лейкоцитов из кровотока и изменению их функции. Он является сильным хемоаттрактантом для различного типа клеток, включая моноциты, Т-лимфоциты, эозинофилы и базофилы. RANTES также синтезируется в стромальных клетках нормального эндометрия. У женщин с эндометриозом хемокин RANTES в 70% случаев вызывал миграцию моноцитов в перитонеальную жидкость из кровяного русла [5]. Наличие связи между хемокинами MCP-1 и RANTES и возникновением эндометриоза было выявлено рядом исследователей [13, 14, 15].

Большое значение при воспалении, некрозе, защите от чужеродных агентов и, что существенно, при аутоиммунных процессах имеет С-реактивный белок (СРБ). Этот многофункциональный белок считается одним из самых чувствительных и ранних индикаторов воспаления, вызванного бактериальными инфекциями и иммунопатологическими заболеваниями, в том числе при эндометриозе [16, 17].

Целью нашей работы было определение уровней MCP-1, RANTES и СРБ в перитонеальной жидкости и периферической крови, а также выявление связи этих уровней с возникновением эндометриоза и его разными формами.

## Материал и методы

В эндоскопическом отделении МОНИИАГ обследованы 72 женщины, обратившиеся по поводу гинекологической патологии или бесплодия. Всем пациенткам в 1-ю фазу менструального цикла проведена лапароскопия. По результатам обследования были сформированы 2 группы: в 1-ю – контрольную – включены 26 женщин без признаков эндометриозной болезни, во 2-ю – 46 пациенток с диагнозом наружного генитального эндометриоза, подтвержденного гистологически. Для верификации формы эндометриоза использовались критерии С. Charpon. Согласно этим критериям, в частности, глубокий инфильтративный эндометриоз определяется как форма, при которой глубина инвазии превышает 5 мм и обнаруживается вовлечение гладких мышечных волокон смежных органов [18]. Пациентки 2-й группы составили 3 подгруппы: 2а (n=17) – с поверхностными формами наружного генитального эндометриоза, 2б (n=18) – с эндометриозными кистами и 2в (n=11) – с глубоким инфильтративным эндометриозом.

Забор перитонеальной жидкости осуществлялся стерильным шприцем из малого таза на начальном этапе лапароскопии. Периферическую кровь получали в асептических условиях из локтевой вены в пробирки, содержавшие 0,5 мл раствора гепарина в среде 199 (25 ЕД гепарина на 1 мл крови). Жидкость и кровь центрифугировали со скоростью 1700 об/мин в течение 5–7 минут и до проведения анализа замораживали при температуре  $-30^{\circ}\text{C}$ . Уровень хемокинов в перитонеальной жидкости и периферической крови определяли с помощью иммуноферментного анализа, используя иммуноферментный анализатор Sunrise фирмы Tecan (Австрия) и наборы Human MCP-1 (eBioscience/Affymetrix, Австрия) и Human RANTES (RayBiotech, США); при определении СРБ использовали набор реагентов Olympus System CRP (Latex, Франция).

Статистический анализ проводили при помощи пакета программ Statistica 6.0. При оценке результатов применяли непараметрические статистические методы: U-критерий Манна – Уитни, критерий Колмогорова – Смирнова, точный критерий Фишера.

## Результаты

Клиническая характеристика обследованных представлена в табл. 1. Анализ жалоб пациенток позволил выявить следующие закономерности. Дисменорею регистрировали у подавляющего



Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных

Показатель	1-я группа	2-я группа			p
		2а	2б	2в	
Возраст, годы <sup>†</sup>	29,64 ± 4,134	30,63 ± 5,427	27 ± 4,153	34 ± 2,264	< 0,1
Рост, м <sup>†</sup>	1,66 ± 0,0634	1,67 ± 0,062	1,68 ± 0,94	1,69 ± 0,622	< 0,1
Индекс массы тела <sup>†</sup>	23,59 ± 1,98	20,26 ± 2,194	21 ± 1,64	21,56 ± 1,134	< 0,1
Менархе, годы <sup>†</sup>	13,05 ± 1,64	13,19 ± 1,974	12 ± 1,322	12,82 ± 0,987	< 0,1
Нециклические боли в области таза, ВАШ <sup>†</sup>	1,14 ± 0,37	1 ± 2,28	3,35 ± 4,23*	3,82 ± 4,19*	0,001*
Дисменорея, n (%)	2 (8,3)	1 (5,8)	2 (11)	9 (81)*	0,025*
Дисменорея, ВАШ <sup>†</sup>	0	1,69 ± 0,85	3,24 ± 2,44*	6,36 ± 2,16*	0,001*
Диспареуния, n (%)	0	2 (11,7)	5 (27,7)*	6 (54,5)*	0,025*
Диспареуния, ВАШ <sup>†</sup>	0	2,06 ± 1,01	3,81 ± 2,34	4,91 ± 3,23	0,001*
Боли при овуляции, n (%)	0	1 (5,8)	2 (11)*	2 (18)*	0,04
Бесплодие, n (%)					
первичное	20 (83)	10 (58,8)	10 (55,5)	5 (20,8)	< 0,1
вторичное	2 (8,3)	4 (23,5)	1 (5,5)	2 (18)	< 0,1
Симптомы со стороны ЖКТ, n (%)	1 (4)	0 (0)	1 (5)	5 (45)	< 0,1
Ректоррагия, n (%)	0	0	0	1 (9)	< 0,1
Симптомы со стороны мочевыводящей системы, n (%)	0	0	4 (22)	5 (45)	< 0,1
Гематурия, n (%)	0	0	0	1 (9)	< 0,1

ВАШ – 10-балльная визуальная аналоговая шкала, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

<sup>†</sup> Данные представлены как средние значения (M) и стандартное отклонение (± σ)

\* Статистически значимые различия при сравнении с контрольной группой

большинства (81%,  $p=0,025$ ) больных с глубоким инфильтративным эндометриозом. При оценке болевого синдрома по 10-балльной визуальной аналоговой шкале установлено, что пациентки с эндометриозом испытывают более сильные боли, связанные с менструацией, чем женщины из контрольной группы ( $p=0,001$ ).

У больных из 2б и 2в подгрупп чаще по сравнению с контролем выявлялась диспареуния ( $p=0,025$ ), причем пациентки с глубоким инфильтративным эндометриозом испытывали боли при коитусе в 2 раза чаще, чем больные с эндометриодными кистами (54,5 и 27,7% соответственно). При более глубоких формах эндометриоза нециклические боли в области таза ( $p=0,001$ ) и боли при овуляции ( $p=0,04$ ) более выражены, чем в контроле. Частота бесплодия была выше в контрольной группе. Это связано

с тем, что в группу контроля часто включались женщины, направленные на диагностическую лапароскопию по поводу бесплодия.

Жалобы на симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта во время менструации (диарея, запор, проктит, резкая боль в прямой кишке, тенезмы) и со стороны мочевыводящей системы (гематурия, боль при мочеиспускании) преобладали в группе пациенток с инфильтративным эндометриозом и с эндометриодными кистами. При этом мочевые симптомы были выражены только при тотальном поражении стенки мочевого пузыря.

Как видно из данных табл. 2, у пациенток с наружным генитальным эндометриозом по сравнению с больными без эндометриоза статистически значимое ( $p=0,02$ ) повышение зарегистрировано только в отношении уровня МСР-1

**Таблица 2.** Содержание МСР-1, RANTES и СРБ в периферической крови и перитонеальной жидкости у больных наружным генитальным эндометриозом в сравнении с контролем

Белки	1-я группа (n=26)	2-я группа (n=46)	p
МСР-1 ПК, пг/мл	481 ± 219	624 ± 272	0,02*
МСР-1 ПЖ, пг/мл	1217 ± 839	1330 ± 869	0,6
RANTES ПК, пг/мл	22217 ± 2148	29536 ± 1930	0,14
RANTES ПЖ, пг/мл	1824 ± 1187	1364 ± 854	0,34
СРБ ПК, мг/л	2,12 ± 1,35	5,61 ± 3,2	0,28
СРБ ПЖ, мг/л	0,69 ± 0,32	0,61 ± 0,33	0,24

ПК – периферическая кровь, ПЖ – перитонеальная жидкость, СРБ – С-реактивный белок

Данные представлены как средние значения (M) и стандартное отклонение (± σ)

\* Статистически значимые различия

в периферической крови. Причем это произошло исключительно за счет подгруппы 2в (больные с глубоким инфильтративным эндометриозом,  $p=0,03$ ) (рис. 1). У больных эндометриозом отмечено также повышение содержания RANTES и СРБ в периферической крови по сравнению с контролем, но разница не достигла уровня статистической значимости ( $p=0,14$  и  $p=0,28$  соответственно).

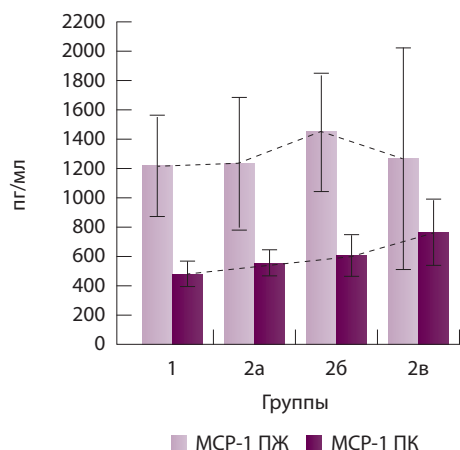
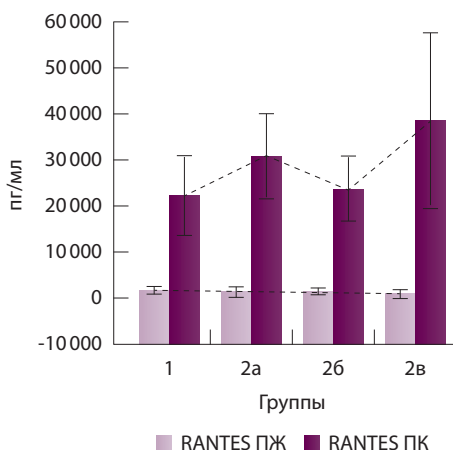
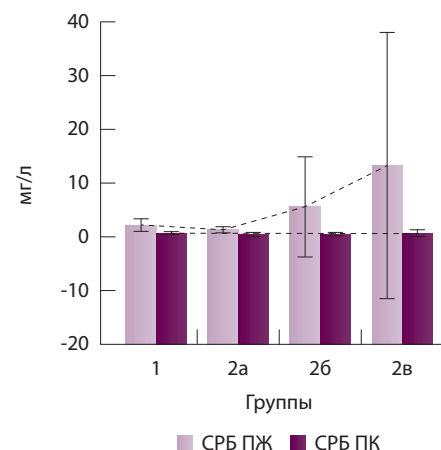
Анализ уровней белков по подгруппам показал, что у больных с эндометриоидными кистами уровень МСР-1 в перитонеальной жидкости значительно превышает аналогичный показатель у пациенток из остальных групп ( $p=0,24$ ), а у женщин с легкой формой заболевания значение этого

показателя приближено к таковому контрольной группы. В целом у пациенток с эндометриозом содержание МСР-1 в перитонеальной жидкости выше, чем в контроле, хотя и статистически незначимо ( $p=0,6$ ). Этим, предположительно, можно объяснить имплантацию эндометриальных клеток в брюшную полость и прогрессирование болезни. Однако для проверки гипотезы о том, может ли уровень МСР-1 служить маркером тяжести или усугубления болезни, необходимо провести дополнительные исследования.

Что касается значений RANTES и СРБ в перитонеальной жидкости, межгрупповых различий по этим показателям не выявлено (рис. 2, 3). В периферической крови обнаружено повышение уровней RANTES по сравнению с контролем у пациенток с поверхностным и глубоким инфильтративным эндометриозом ( $p=0,23$  и  $p=0,11$  соответственно), а также уровней СРБ у пациенток с эндометриоидными кистами и глубоким инфильтративным эндометриозом ( $p=0,09$  и  $p=0,045$  соответственно).

## Обсуждение

В основе сегодняшнего понимания патогенеза эндометриоза лежит восприятие его как перитонеального воспалительного процесса. Предполагается, что во время менструаций при эндометриозе в брюшной полости возникает воспалительная реакция. Возможной причиной попадания клеток эндометрия в брюшную полость служит ретроградная менструация. Факторы, приводящие к адгезии и росту этих клеток, мало изучены [13, 19, 20].

**Рис. 1.** Содержание МСР-1 в перитонеальной жидкости (ПЖ) и периферической крови (ПК) у больных наружным генитальным эндометриозом в зависимости от стадии болезни в сравнении с контролем**Рис. 2.** Содержание RANTES в перитонеальной жидкости (ПЖ) и периферической крови (ПК) у больных наружным генитальным эндометриозом в зависимости от стадии болезни в сравнении с контролем**Рис. 3.** Уровень С-реактивного белка (СРБ) в перитонеальной жидкости (ПЖ) и периферической крови (ПК) у больных наружным генитальным эндометриозом в зависимости от стадии болезни в сравнении с контролем





Считается, что у здоровых женщин клетки и строма эндометрия, достигающие брюшной полости, эффективно удаляются перитонеальными макрофагами. У женщин, страдающих эндометриозом, перитонеальные макрофаги хуже прикрепляются в брюшной полости и неэффективно уничтожают клетки эндометрия, за счет чего происходит персистенция и прогрессирование эндометриоза [9]. Описанный механизм предполагает в качестве центрального фактора патогенеза эндометриоза активность перитонеальных макрофагов. Эти макрофаги дифференцируются из мигрировавших в брюшную полость моноцитов [13]. У здоровых женщин они, как правило, малочисленны и находятся в состоянии покоя, но могут активно притягиваться хемокинами в зону воспаления. В момент активации макрофаги секретируют каскад цитокинов, которые усиливают локальное воспаление [18, 21]. Существует гипотеза о том, что у больных эндометриозом моноциты из кровяного русла мигрируют в брюшную полость в связи с местной секрецией хемокинов.

В нашем исследовании установлено, что у пациенток с эндометриозом в отличие от здоровых перитонеальная жидкость обладает высокой ангиогенной активностью. Это подтверждается данными литературы. Так, A. Agici и соавт. выявили в образцах перитонеальной жидкости здоровых женщин снижение уровня MCP-1 по сравнению с больными эндометриозом [13]. Авторы наблюдали ту же тенденцию, что и мы: при легкой форме заболевания значение MCP-1 в перитонеальной жидкости приближено к уровню контрольной группы, а самые высокие значения зарегистрированы у пациенток с эндометриозными кистами. В то же время уровень MCP-1 периферической крови четко коррелирует с распространенностью процесса.

Ряд исследователей отметили наличие различий показателей хемокина RANTES в перитонеальной жидкости у больных легкой и тяжелой формами эндометриоза [14, 22]. В нашей работе таких закономерностей не обнаружено. Тем не менее мы наблюдали повышенный уровень RANTES в периферической крови по сравнению с контролем ( $p=0,14$ ), при этом самые высокие значения регистрировались в подгруппах 2а и 2в. Нам также не удалось выявить положительную корреляцию

между уровнем RANTES и стадией заболевания. Мы пытались проанализировать соотношение RANTES и MCP-1, но оказалось, что группы не различались в зависимости от значений этого коэффициента.

Выявленное в нашей работе статистически значимое повышение содержания СРБ в периферической крови у больных с тяжелыми формами эндометриоза (особенно в группе с глубоким инфилтративным эндометриозом) может указывать на выраженность воспалительного процесса в брюшной полости. Предположительно, СРБ можно использовать как маркер активности эндометриоза, однако эта гипотеза нуждается в проверке.

### Заключение

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что изменения в иммунной системе при наружном генитальном эндометриозе характеризуются увеличением уровня провоспалительных хемокинов. Как показано в работе N. Santanam и соавт., при эндометриозе нарушаются процессы прикрепления моноцитов к элементам внеклеточного матрикса; как следствие, они не могут выполнять функции удаления чужеродных объектов (клетки-старьевщики, или скавенджеры) [9]. Логично предположить: в связи с этим происходит увеличение синтеза хемокинов для привлечения новых моноцитов и прогрессирование заболевания. В нашей работе у женщин с эндометриозом уровни MCP-1 и СРБ в периферической крови были статистически значимо повышены по сравнению с показателями контрольной группы. При этом получена прямая корреляция уровней данных белков и тяжести заболевания (максимальные концентрации при инфилтративных формах эндометриоза), что также может служить маркером тяжести при прогрессировании эндометриоза. Полученные данные могут косвенно указывать на количество и адекватность функционирования перитонеальных макрофагов, которые влияют на воспалительный ответ и играют важную роль в развитии и прогрессировании наружного генитального эндометриоза. Дальнейшие исследования будут направлены на уточнение иммунных механизмов в патогенезе эндометриоза. ©

### Литература (References)

1. Адамьян ЛВ, Кулаков ВИ, Андреева ЕН. Эндометриозы: Руководство для врачей. М.: Медицина; 2006. 411 с.
2. Кудрина ЕА, Станоевич ИВ, Коган ЕА. Комплексная терапия больных наружным генитальным эндометриозом. В: Новые
- (Adamyan LV, Kulakov VI, Andreeva EN. Endometrioses: a guidebook for physicians. Moscow: Meditsina; 2006. 411 p. Russian).



технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. Материалы XXIII международного конгресса с курсом эндоскопии. Москва, 7–10 июня 2010 г. М.; 2010. с.159.

- (Kudrina EA, Stanoevich IV, Kogan EA. Complex therapy of patients with external genital endometriosis. In: New technologies in diagnostics and treatment of gynecological disorders. Abstracts of XXIII International Congress with a Course on Endoscopy. 2010 Jun 7–10; Moscow, Russia. Moscow; 2010. p. 159. Russian).
3. Ozkan S, Murk W, Arici A. Endometriosis and infertility: epidemiology and evidence-based treatments. *Ann NY Acad Sci.* 2008;1127:92–100.
  4. Rogers PA, D'Hooghe TM, Fazleabas A, Gargett CE, Giudice LC, Montgomery GW, Rombauts L, Salamonsen LA, Zondervan KT. Priorities for endometriosis research: recommendations from an international consensus workshop. *Reprod Sci.* 2009;16(4):335–46.
  5. Sampson JA. Peritoneal endometriosis is due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol.* 1927;14:422–69.
  6. Berkkanoglu M, Arici A. Immunology and endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 2003;50(1): 48–59.
  7. Nishida M, Nasu K, Narahara H. Role of chemokines in the pathogenesis of endometriosis. *Front Biosci (Schol Ed).* 2011;3:1196–204.
  8. Olovsson M. Immunological aspects of endometriosis: an update. *Am J Reprod Immunol.* 2011;66 Suppl 1:101–4.
  9. Santanam N, Murphy AA, Parthasarathy S. Macrophages, oxidation, and endometriosis. *Ann NY Acad Sci.* 2002;955:183–98.
  10. Agic A, Xu H, Finas D, Banz C, Diedrich K, Hornung D. Is endometriosis associated with systemic subclinical inflammation? *Gynecol Obstet Invest.* 2006;62(3):139–47.
  11. Wu MY, Ho HN. The role of cytokines in endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 2003;49(5):285–96.
  12. Yadav A, Saini V, Arora S. MCP-1: chemoattractant with a role beyond immunity: a review. *Clin Chim Acta.* 2010;411(21–22):1570–9.
  13. Arici A, Oral E, Attar E, Tazuke SI, Olive DL. Monocyte chemoattractant protein-1 concentration in peritoneal fluid of women with endometriosis and its modulation of expression in mesothelial cells. *Fertil Steril.* 1997;67(6):1065–72.
  14. Ludański P, Szamatowicz J, Oniszczyk M. Profiling of peritoneal fluid of women with endometriosis by chemokine protein array. *Adv Med Sci.* 2006;51:148–52.
  15. Zeyneloglu HB, Senturk LM, Seli E, Oral E, Olive DL, Arici A. The role of monocyte chemoattractant protein-1 in intraperitoneal adhesion formation. *Hum Reprod.* 1998;13(5):1194–9.
  16. Lermann J, Mueller A, Körber F, Oppelt P, Beckmann MW, Dittrich R, Renner SP. Evaluation of

high-sensitivity C-reactive protein in comparison with C-reactive protein as biochemical serum markers in women with endometriosis. *Fertil Steril.* 2010;93(7):2125–9.

17. Kianpour M, Nematbakhsh M, Ahmadi SM. C-reactive protein of serum and peritoneal fluid in endometriosis. *Iran J Nurs Midwifery Res.* 2012;17(2 Suppl 1):S115–9.
18. Chapron C, Fauconnier A, Dubuisson JB, Barakat H, Vieira M, Bréart G. Deep infiltrating endometriosis: relation between severity of dysmenorrhoea and extent of disease. *Hum Reprod.* 2003;18(4):760–6.
19. Adamson GD, Pasta DJ. Surgical treatment of endometriosis-associated infertility: meta-analysis compared with survival analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171(6): 1488–504.
20. Oral E, Olive DL, Arici A. The peritoneal environment in endometriosis. *Hum Reprod Update.* 1996;2(5):385–98.
21. Halme J, Becker S, Wing R. Accentuated cyclic activation of peritoneal macrophages in patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;1;148(1):85–90.
22. Bersinger NA, von Roten S, Wunder DM, Raio L, Dreher E, Mueller MD. PAPP-A and osteoprotegerin, together with interleukin-8 and RANTES, are elevated in the peritoneal fluid of women with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(1):103–8.

## Immunological aspects of endometrial disease

Slobodyanyuk B.A. • Popov A.A. • Chanturia T.Z. •  
Manannikova T.N. • Machanskite O.V. • Fedorov A.A. •  
Budykina T.S.

**Background:** Immunological processes involving peritoneal macrophages could play a critical role in pathophysiology of external genital endometriosis.

**Aim:** To assess levels of MCP-1, RANTES, and C-reactive protein and to identify their correlations with endometriosis.

**Materials and methods:** Seventy two patients were evaluated: 26 healthy controls and 46 with endometriosis. Patients were divided into groups as follows: 17 with superficial endometriosis, 18 with endometriomas and 11 with deep infiltrative endometriosis. All patients underwent a laparoscopy during the proliferative phase of the cycle; levels of peritoneal

and serum MCP-1, RANTES and C-reactive protein were measured using standard ELISA assays.

**Results:** There were positive correlations between serum MCP-1 ( $p=0.03$ ) and C-reactive protein ( $p=0.045$ ) and severity of endometriosis, that could indicate malfunctioning of peritoneal macrophages in advanced stages of endometriosis.

**Conclusion:** MCP-1 and C-reactive protein levels in peripheral blood can be used as markers of endometriosis activity.

**Key words:** endometriosis, chemokine, peritoneal fluid, peripheral blood, macrophages, monocytes.

**Slobodyanyuk Boris Aleksandrovich** – PhD, Research Fellow, Endoscopic Surgery Department<sup>1</sup>

**Popov Aleksandr Anatol'evich** – MD, PhD, Professor, Head of Endoscopic Surgery Department<sup>1</sup>

**Chanturia Teona Zurabovna** – Postgraduate Student<sup>1</sup>

✉ 22a Pokrovka ul., Moscow, 101000, Russian Federation.

Tel.: +7 (916) 563 32 33.

E-mail: dr-teona@mail.ru

**Manannikova Tat'yana Nikolaevna** – PhD, Senior Research Fellow, Endoscopic Surgery Department<sup>1</sup>

**Machanskite Ol'ga Vitovtovna** – PhD, Research Fellow, Endoscopic Surgery Department<sup>1</sup>

**Fedorov Anton Andreevich** – PhD, Research Fellow, Endoscopic Surgery Department<sup>1</sup>

**Budykina Tat'yana Sergeevna** – MD, PhD, Head of Clinical Diagnostic Laboratory<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Scientific Research Institute for Obstetrics and Gynecology; 22a Pokrovka ul., Moscow, 101000, Russian Federation



Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования

Первый Московский государственный  
медицинский университет имени И.М. Сеченова

«ПЕРВЫЙ СРЕДИ РАВНЫХ...»

Научно-практический рецензируемый журнал  
**«СЕЧЕНОВСКИЙ ВЕСТНИК»** –  
официальное издание ГБОУ ВПО  
Первый Московский государственный  
медицинский университет имени И.М. Сеченова  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации.

Журнал «Сеченовский вестник» публикует оригинальные и обзорные статьи по актуальным вопросам медицины, биологии, а также высшего медицинского и фармацевтического образования. Все представленные для публикации материалы проходят независимое рецензирование. Требования к оформлению статей соответствуют общепринятым и размещены на странице журнала на официальном сайте Университета ([www.mma.ru](http://www.mma.ru)). Там же представлен архив номеров в формате pdf.

Редакция журнала «Сеченовский вестник» разрешает некоммерческое использование материалов, опубликованных в журнале, при условии соблюдения норм международного авторского права и обязательной ссылки на первоисточник.



E-mail: [sechenov-journal@mma.ru](mailto:sechenov-journal@mma.ru), [sechenov-journal@mail.ru](mailto:sechenov-journal@mail.ru)

Сайт: <http://www.mma.ru>

