

# OL

## Opinion Leader

лидер мнений

# ”

**Обеспечение  
репродуктивного  
и перинатального  
здоровья нации —  
одна из серьезнейших  
проблем  
современности**

*Доктор медицинских наук,  
академик РАН*

**САВЕЛЬЕВА**  
Галина  
Михайловна

~ С. 04 ~

**# 3 (4) 2018**

ГИНЕКОЛОГИЯ





**Надежная контрацепция с хлормадинона ацетатом – производным прогестерона с антиандрогенной активностью**



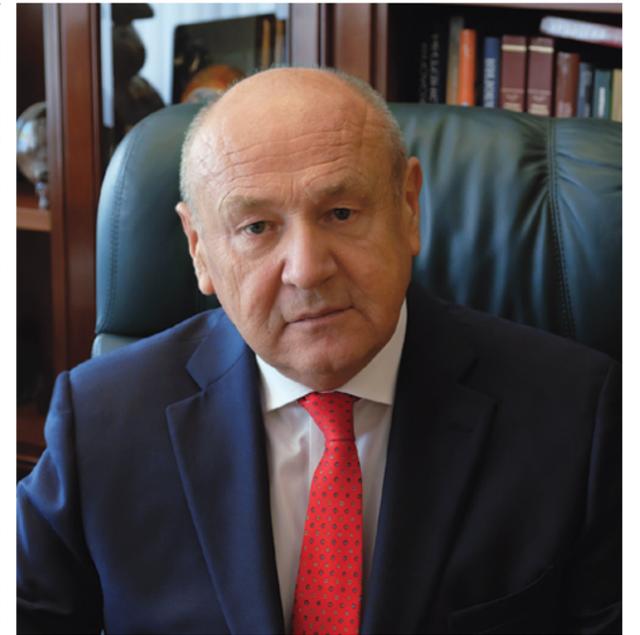
**ГЕДЕОН РИХТЕР**

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): г. Москва 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8  
Тел.: (495) 987-15-55, Факс: (495) 987-15-56 e-mail: cent@g-richter.ru www.g-richter.ru

Реклама

## Уважаемые коллеги, дорогие друзья!

Позвольте от имени оргкомитета и Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова приветствовать вас на XIX Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя».



**В** демографическом кризисе смертность играет существенно меньшую роль, чем рождаемость. Следовательно, разработка эффективных мер, влияющих на повышение рождаемости, — первоочередная задача с политической, социальной и медицинской составляющими.

За прошедшие годы сделано немало, в стране достигнуты показатели младенческой и материнской смертности, сравнимые с европейскими. Также внедрена трехуровневая система родовспоможения, в основе которой — перинатальные центры, давно и эффективно работающие и новые, которые открываются во многих регионах страны. Особое внимание сейчас уделяется вопросам сохранения и развития репродуктивного потенциала будущих матерей, рождению здоровых детей и развитию семьи, реализуются приоритетные национальные и региональные проекты.

Как отметил в своем Послании к Федеральному собранию 1 марта 2018 года Президент В. В. Путин: «За счет активной поддержки семьи, материнства, детства мы смогли переломить негативные демографические тенденции».

Но несмотря на то, что государство продолжает стимулировать рождаемость, ее уровень за последние годы снизился. Это связано со многими социально-экономическими факторами: сокращением числа подростков и женщин репродуктивного возраста, значительным снижением количества заключаемых браков за последние годы, с изменением репродуктивного поведения женщин и многим другим.

Полагаю, ответом на ухудшение демографической ситуации должно стать развитие профилактической направленности работы акушеров-гинекологов, совершенствование процесса непрерывного повышения профессионализма врачей, максимально быстрое внедрение новых технологий в практику. Это сложная

разноплановая работа, требующая согласованности, высокой квалификации и междисциплинарного взаимодействия.

Площадка форума «Мать и Дитя», ставшего уже традиционным, призвана обеспечить такое серьезное и профессиональное взаимодействие. На очередном форуме планируется рассмотреть актуальные вопросы акушерства, гинекологии, неонатологии, онкогинекологии, репродуктологии. Значительное внимание будет уделено применению современных технологий в охране здоровья женщин и новорожденных детей.

В ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. А. Кулакова» мы апробируем и внедряем наиболее прогрессивные технологии в области акушерства и перинатологии, за последнее десятилетие сделано немало в плане реанимации и интенсивной терапии новорожденных, выхаживания детей с низкой и экстремально низкой массой тела, улучшения перинатальных исходов родов у пациенток с осложнениями беременности, внедрения ВРТ.

Такое активное развитие невозможно без серьезных научных школ и многолетней работы лидеров мнений, профессиональных ученых и практикующих врачей.

Директор ФГБУ НМИЦАГиП  
им. В. И. Кулакова  
академик РАН Г. Т. Сухих



# Opinion Leader

лидер мнений

Издатель  
**АННА ГУРЧИАНИ**  
Главный редактор  
**СВЕТЛАНА ЕПИСЕЕВА**  
Руководитель направления  
**ЛИДИЯ ТУМБИНСКАЯ**  
Макет, дизайн, верстка  
**ЕЛЕНА МАППЫРОВА**  
Корректор  
**МАРИНА БАЛАБАНОВА**  
Фотографы  
**АЛЕКСАНДР ИВАНОВ**  
**АЛЕКСАНДР ИЗОТОВ**  
Журнал зарегистрирован  
в Роскомнадзоре. Свидетельство  
о регистрации СМИ ПИ № ФС77-66303  
от 01 июля 2016 года.  
125412, г. Москва, ул. Ангарская,  
д. 55, оф. 6 / +7 (926) 317-4445  
[opinionleaderjournal@gmail.com](mailto:opinionleaderjournal@gmail.com)  
[www.opinionleaderjournal.com](http://www.opinionleaderjournal.com)

Журнал распространяется  
бесплатно среди врачей. 18+  
Подписано в печать 17.09.2018  
Тираж 2500 экз.  
Отпечатано в ООО «Красногорская  
типография»: 143405, Россия,  
Московская область, Красногорск,  
Коммунальный квартал, д. 2  
[www.ktprint.ru](http://www.ktprint.ru)

Фото на 1-й странице обложки:  
**Заслуженный деятель  
науки РФ, академик РАН**  
**Галина Михайловна Савельева**

Перепечатка материалов,  
опубликованных в журнале  
Opinion Leader, допускается только  
по согласованию с редакцией.

# Содержание

04–09

КРУПНЫМ ПЛАНОМ

Г. М. Савельева /

**Сегодня все  
современные  
достижения в  
акушерстве  
и гинекологии  
доступны  
в России**

19–22

ПРОФИЛАКТИКА

А. Г. Коноплянников /

**Профилактика  
резус-изоиммунизации**

23–26

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Л. Г. Сичинава, О. Б. Панина,  
О. А. Латышкевич,  
К. Г. Гамсахурдия /

**Двойня: проблема  
дискордантного роста  
плодов**

10–13

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Г. М. Савельева /

**Некоторые аспекты  
современной акушерской  
науки и практики**

28–34

ПРОФИЛАКТИКА

О. Б. Панина, Л. Г. Сичинава,  
Е. Б. Ларина /

**Прегавидарная  
подготовка  
в профилактике  
плацента-  
ассоциированных  
осложнений**

14–18

НОЗОЛОГИЯ

М. А. Курцер,  
И. Ю. Бреслав, В. Б. Евтеев,  
Т. О. Нормантович,  
Е. И. Спиридонова,  
И. В. Платицин, А. М. Григорьян,  
О. А. Латышкевич,  
А. Г. Коноплянников /

**Placenta accreta  
Эндоваскулярные  
методы остановки  
кровотечения**

35–40

ЭКСПЕРТНЫЙ АНАЛИЗ

Т. А. Назаренко,  
К. В. Краснопольская /

**Алгоритм обследования  
супружеских пар с  
неудачными попытками  
ЭКО**

42–50

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ

В. Н. Прилепская,  
А. Н. Мгерян,  
Е. А. Межевитинова /

**Дисменорея:  
эффективность  
и приемлемость  
лечения препаратом,  
содержащим 2 мг  
хлормадинона  
ацетата и 0,03 мг  
этинилэстрадиола**

52–58

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

В. Г. Бреусенко, Ю. А. Голова,  
О. И. Мишиева, Б. И. Баисова,  
К. И. Степанов, Т. А. Плахова,  
О. С. Ковалева /

**Морфофункциональное  
состояние яичников  
у больных периода  
постменопаузы  
с пролиферативными  
процессами эндометрия,  
перенесших  
органосохраняющие  
методы  
внутриматочной  
хирургии**

59–62

УЗКАЯ СПЕЦИАЛИЗАЦИЯ

Г. М. Савельева, И. А. Краснова,  
В. Г. Бреусенко, В. Б. Аксенова,  
Д. Г. Арютин, Я. С. Даниелян,  
Ю. Н. Ступина /

**Повышение  
эффективности лечения  
миомы матки методом  
эмболизации маточных  
артерий**

63–72

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

И. А. Есипова, В. Г. Бреусенко,  
И. А. Краснова, Е. Н. Каухова,  
А. В. Демидов, В. А. Хитрая /

**Роль трехмерной  
эхографии и  
гидросонографии  
в диагностике пороков  
развития матки**

73–78

НОЗОЛОГИЯ

А. А. Евсеев, О. В. Шабрина /

**Современное  
течение острой  
восходящей гонореи  
у женщин**

79–84

НА ПИКЕ ТЕХНОЛОГИЙ

И. А. Аполихина,  
И. А. Куликов, Е. А. Горбунова /

**Лазерные  
технологии – мировые  
лидеры в эстетической  
гинекологии**

85–88

ИННОВАЦИИ

М. Патрин, Р. И. Хусаинова /

**Новые лабораторные  
технологии для быстрой  
и точной диагностики  
в практическом  
здравоохранении**

89–96

ПРОФИЛАКТИКА

М. Р. Кузнецов, О. В. Папышева /

**Профилактика  
сердечно-сосудистых  
рисков в менопаузе**

# СЕГОДНЯ ВСЕ СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ ДОСТУПНЫ В РОССИИ

Новые технологии работают только в совокупности с профессиональной подготовкой того, кто их использует

**Профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова, заслуженный деятель науки РФ, д. м. н., академик РАН Галина Михайловна Савельева о достижениях и проблемах акушерства и гинекологии**

**А**кадемик Г. М. Савельева в этом году отметила свой 90-летний юбилей. Акушерством и гинекологией она занимается уже более 60 лет. Как блестящий клиницист, выдающийся ученый и талантливый педагог Галина Михайловна на высоком профессиональном уровне сочетает в своей работе навыки опытного врача и самые современные технологии.

— Галина Михайловна, одним из ответов на ухудшение демографической ситуации должно стать развитие профилактической направленности работы акушеров-гинекологов и максимально быстрое внедрение новых технологий. Как вы считаете, насколько это сложно организовать на практике?

— Я считаю, что акушеры-гинекологи должны сделать все возможное для того, чтобы, с одной стороны, увеличить рождаемость и, с другой стороны, обеспечить здоровье будущего поколения. Дело все в том, что демографическая ситуация ухудшилась не только потому, что был недостаток рожаящих, а и потому, что их здоровье оставляло желать лучшего. Отсутствие здоровья у родителей 90-х годов прошлого века сказывается теперь на поколении, которое рождает детей в настоящее время. Поэтому, конечно, перед акушерами-гинекологами в этом плане стоит огромная задача. Я только полагаю, что новые технологии, на которые возлагают такие надежды, сами по себе ничего сделать не могут. Это мое глубочайшее убеждение. Новые

## Сейчас нередко начинают знакомство с пациенткой, используя новые технологии, и забывают о том, что существуют обычные клинические методы, которыми раньше владели опытные врачи, а это нельзя забывать

технологии работают только в совокупности с профессионализмом того, кто их использует. Например, на этапе диагностики, чтобы правильно распознать заболевание, пользуясь новыми технологиями, нельзя перекладывать все на них, потому что иногда клиника не совсем совпадает с тем, что получается на том или ином аппарате.

Приведу простой пример. Во время родов для нас имеет большое значение определение массы плода еще до родов, и в этом мы сегодня надеемся на ультразвуковой аппарат. Поскольку на мою практику пришлось и то время, когда еще не было никаких высоких технологий, мы владели навыком определять предполагаемый вес плода, сопоставляя каждый раз массу плода с массой рождающегося ребенка, вырабатывая свой опыт. Так вот, я не раз была свидетелем того, что в каких-то спорных ситуациях не показания ультразвука оказывались верными, а мои или моих опытных коллег. Технологии — это хорошо, но еще лучше, когда они сочетаются с профессиональным видением врача.

— А какова у нас сегодня ситуация с этим самым профессиональным видением?

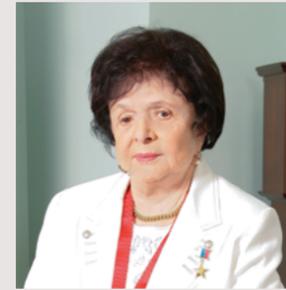
— Вот с этим уже хуже, потому что в настоящее время надежда на технологии чрезмерно преувеличена. У врача обязательно должна быть клиническая прак-

Галина Михайловна Савельева — яркий пример профессионального ученого, выдающийся деятель науки, академик РАН, замечательный врач, профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Николая Ивановича Пирогова.

Многие годы Галина Михайловна ведет активную работу в области акушерства и гинекологии. В течение 46 лет она возглавляла кафедру акушерства и гинекологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова (в прошлом 2-й МОЛГМИ им. Н. И. Пирогова). В настоящее время Г. М. Савельева почетный профессор кафедры. В 2000 году Галина Михайловна организовала и дополнительно возглавила кафедру акушерства и гинекологии факультета фундаментальной медицины МГУ. Являясь известным ученым в нашей стране и за рубежом, блестящим педагогом, она создала ведущую школу акушеров-гинекологов. Ею подготовлено 140 кандидатов и 39 докторов медицинских наук.

Научные работы Г. М. Савельевой отличаются новаторством и посвящены актуальным вопросам акушерства, гинекологии и перинатологии. В области перинатологии на основании проведенных ею фундаментальных исследований по изучению физиологии плода и новорожденного разработаны и широко внедрены в практику методы реанимации и интенсивной терапии. Полученные данные легли в основу приказа МЗ РФ по первичной реанимации новорожденных, родившихся в состоянии асфиксии. Сейчас исследования Галины Михайловны направлены на улучшение перинатальных исходов при различных осложнениях беременности и родов, обоснование показаний к различным методам родоразрешения с целью улучшения состояния новорожденных. Эта огромная и значимая работа направлена на сокращение числа кесаревых сечений и улучшение перинатальных исходов.

Директор ФГБУ НМИЦАГиП  
им. В. И. Кулакова  
академик РАН  
Г. Т. Сухих



Савельева  
Галина  
Михайловна

д. м. н., профессор, академик РАН

Галина Михайловна Савельева — автор более 800 научных работ, из них 18 монографий и учебников: «Акушерство» (2002, 2018), «Гинекология» (2004, 2014), «Эндоскопия в гинекологии» (2004), «Справочник по акушерству, гинекологии и перинатологии» (2005) и др. Галина Михайловна соавтор учебника «Акушерство» (2008, 2013).

Академик Г. М. Савельева — вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ), член редакционных коллегий ведущих отечественных и зарубежных журналов в области акушерства и гинекологии. В 2002 году избрана почетным членом Медицинской академии наук Хорватии, в 2016 году — почетным членом Международной академии перинатальной медицины.

Лауреат Государственной премии СССР за цикл научных работ по реанимационным мероприятиям у новорожденных, родившихся в состоянии асфиксии (1986), лауреат премии мэрии Москвы (2001), дважды лауреат премии правительства Российской Федерации (2003, 2010), премии им. В. С. Груздева (1986), премии им. В. Ф. Снегирева (1994).

Награждена орденами «Знак почета» (1976), «Дружбы» (1997), «За заслуги перед Отечеством IV степени», знаком «За заслуги перед Московским здравоохранением» (2018), медалью «Герой труда Российской Федерации» (2018).

тика. И задача преподавателей, тех, кто передает свой опыт молодым, обучить их определенным вещам, которые ни с чем нельзя путать и которые необходимо определять для правильного ведения родов и лечения того или иного осложнения в области акушерства и гинекологии. Это не просто, но это нужно.

— В каком объеме современная диагностика, на ваш взгляд, оправдана для беременных женщин? Возможно, какие-то из обязательных методов избыточны и требуют корректировки при индивидуальном подходе к пациентке?

— Такая корректировка, конечно, нужна. Мы должны фиксировать деятельность плода абсолютно всем беременным: нормальные роды, осложненные роды. Это, собственно, не мое мнение, а мнение всех акушеров-гинекологов мира, что внедрение кардиомонитора, который фиксирует частоту сердцебиения плода, привело к увеличению частоты кесарева сечения. Почему так произошло? Иногда сердцебиение плода меняется оттого, что он действительно страдает, и тогда надо принять какие-то меры, а иногда это происходит просто рефлекторно. И вот здесь появляется то, что мы называем агрессией в родах. Часто на кесарево сечение идут, основываясь на анализе сердцебиения, а следовало бы это уточнять и другими методами. Наша задача — обучить начинающего врача правильно оценивать постоянно меняющуюся ситуацию во время родов. Чрезвычайно важно для врача умение выявлять отношение рождающейся головки к плоскостям таза. Сейчас нередко начинают знакомство с пациенткой, используя новые технологии, и забывают о том, что существуют обычные клинические методы, которыми раньше владели опытные врачи, а это нельзя забывать. Если сочетать традиционную клинику с современными методами, то и результаты будут лучше.

Приведу пример из своей практики. Я когда-то была в одной американской университетской клинике, и там стоял вопрос о возможной внематочной беременности у пациентки. И вот врачи смотрели ее на трех разных аппаратах УЗИ и все никак не могли точно поставить диагноз (в анамнезе у пациентки оперативное создание непроходимости труб). Я спросила: «А провели вы двуручное исследование?» Отвечают: «Нет, а зачем? У нас же есть три аппарата». В результате ей сделали лапароскопию и установили внематочную беременность, но женщина столько времени теряла кровь, а ведь опытный клиницист мог это определить при обычном гинекологическом осмотре. Вот к чему приводит чрезмерное увлечение технологиями.

И все эти технологии приходят к нам. Они, к сожалению, не рождаются у нас, а идут в Россию из-за рубежа. На практике нужно уметь сочетать все возможные методы. В той же клинике я присутствовала

при разборе истории родов. Профессор общается с дежурными врачами, при этом он ни разу не говорил о каких-то клинических данных, а все время только изучал кардиотокограмму. Я смотрела и думала: «Да что же они никак не решают вопрос о кесареве?» И наконец, когда уже нужно было бежать на кесарево сечение, а не спокойно идти, они решили эту проблему. Я это к тому рассказываю, чтобы показать, что когда во главу угла ставят использование новых технологий, а не сопоставление их с клиникой, то ничего хорошего из этого не получается. Мне страшно, что у нас такое тоже может быть.

— *Сейчас очень много надежд врачи питают по отношению к генетическим исследованиям: выявлению наследственных тромбофилий, развитию эндометриоза, которые могут стать причиной невынашивания и бесплодия. Каково ваше мнение об этом?*

— Что касается генетических исследований, то здесь я не вижу ничего избыточного. Наследственная тромбофилия и любое нарушение свертываемости крови действительно имеют огромное значение, и особенно это важно в тех случаях, когда используют экстракорпоральное оплодотворение. Каждая пациентка, имеющая какие-то проблемы, должна тщательно обследоваться, почему у нее эти проблемы возникли, почему не наступает беременность. И тут целый комплекс мероприятий, который сейчас регламентирован стандартами, и все нужно использовать.

Прежде чем провести прегравидарную подготовку, все нарушения в работе организма должны быть выявлены и по возможности устранены. Чаще всего к бесплодию приводят воспалительные процессы, которых мы не видим, но они сказываются на слизистой оболочке матки, поэтому нужно обязательно установить причину бесплодия, провести лечение и обеспечить рождение здорового ребенка. По этому поводу сейчас много работ, но, к сожалению, не всегда выполняется то, что нужно, потому что не все регламентировано в стандартах, а должно бы. Я имею в виду пациентов с теми или иными проблемами.

— *Что, по вашему мнению, явилось интеллектуальным прорывом последних лет во врачебных подходах к улучшению перинатальных исходов при осложненной беременности? Возможна ли какая-либо профилактика у пациенток из группы высокого риска?*

— Прегравидарная подготовка чрезвычайно важна, и наша клиника и многие другие проводят очень много исследований в этой области. Но пока все еще нет четких рекомендаций, что нужно делать для пациенток группы риска. Нами показано, что если у женщин группы риска проводить профилактические мероприятия до беременности, то можно снизить частоту преждевременных родов, преэклампсии и

других осложнений. Я считаю, что стандарты должны меняться как можно чаще, потому что современная наука развивается настолько интенсивно, что сегодня выработанные стандарты могут устареть очень быстро.

На эту тему у меня тоже есть пример. Шесть лет назад вышел приказ Минздрава РФ № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению», который регламентировал при ЭКО пересаживать не более 2-х эмбрионов. В то время это было прорывом, потому что пересаживали 3 эмбриона и более, считали, что лишнее потом можно удалить, а из-за этого часто прерывалась беременность. На самом деле нужно пересаживать 1 эмбрион. И в Америке, и наши исследования показали, что при пересадке 1 эмбриона имеют место те же самые результаты по частоте беременности, но при одноплодной беременности в 3 раза меньше преждевременных родов, чем при многоплодной. Казалось бы, все просто, но приказ тот еще действует — не больше двух. Правда, в последнее время практика стала меняться, я думаю, в том числе и благодаря нашим выступлениям везде и всюду, но это нужно закрепить документально.

— *Вы сказали, что новые технологии приходят к нам из-за рубежа. Значит ли это, что все, что имеет отношение к беременности и родам, на Западе лучше?*

— Я считаю, что сейчас очень сложно сравнивать, потому что в последнее время практически все, что есть за рубежом, есть и у нас. Наши врачи ездят на конгрессы, слушают доклады, перенимают опыт в зарубежных клиниках. К нам приезжают зарубежные специалисты и большие ученые, которые делают чрезвычайно интересные доклады.

— *И все-таки в последнее время, может быть, меньше, но существует стереотип: у кого есть деньги, лучше поехать рожать за границу.*

— В России тоже есть прекрасно оснащенные центры. Вот, например, заведующий нашей кафедрой Марк Аркадьевич Курцер открыл блестящий многофункциональный госпиталь в Лапино, перинатальный центр в Москве и еще в нескольких российских городах, где все оборудование и обслуживание соответствует самым последним технологиям и даже лучше, чем во многих зарубежных клиниках. Зачем куда-то ехать рожать? У нас есть все, что нужно. И многие созданные в нашей стране бесплатные перинатальные центры сейчас могут обеспечить достойное обслуживание. А тем, кто хочет особых условий, я бы рекомендовала рожать в российских платных клиниках.

— *В настоящее время очень сильно меняется система последипломного образования. Внедряется непрерыв-*

## **Зачем куда-то ехать рожать? У нас есть все, что нужно. И многие созданные в нашей стране бесплатные перинатальные центры сейчас могут обеспечить достойное обслуживание. А тем, кто хочет особых условий, я бы рекомендовала рожать в российских платных клиниках**

*ное обучение, дистанционное обучение. Как это, на ваш взгляд, влияет на качество оказания медицинской помощи?*

— Учитывая современный ритм жизни, дистанционное обучение полезно и для кого-то даже предпочтительно. Но мне больше нравится, когда доктора приезжают к нам, когда мы им читаем лекции, когда мы их спрашиваем, когда они смотрят, как поставлена работа в клинике. Я понимаю, что это накладно для учреждений, которые посылают врачей учиться, это и время отрыва от работы, но, мне кажется, что очная учеба эффективнее и поэтому целесообразнее. Все эти чтения, когда ты почитал и сдал, — не значит, что ты теперь знаешь. Безусловно, лучше вживую увидеть какую-то операцию, а не просто посмотреть ее по Интернету. Я понимаю, что сейчас и в образовании не обойтись без внедрения новых технологий, учитывая, что идет ориентация на дистанционное обучение, и мы на это перестраиваемся, готовим соответствующие документы. Но все-таки я считаю, что личное общение ученика и учителя ничто не заменит.

— *Расскажите, пожалуйста, о последних достижениях, практических внедрениях, интересной клинической работе на вашей кафедре.*

— Заведующий кафедрой Марк Аркадьевич Курцер в 2016 году впервые в нашей стране начал внутриутробно оперировать беременных с диагнозом «спина бифида» — это порок развития позвоночника у плода. Проведение такой операции дает возможность ребенку родиться с закрытым спинным мозгом. Это не наше начинание, к этому шли долго вместе с зарубежными авторами, но внедрено в России это в нашей клинике. Кроме того, в нашей клинике широко производится эмболизация маточных артерий. Не все одинаково к этому относятся, и часто мне говорят, ссылаясь на работы зарубежных авторов, что нужно это делать, когда женщина закончила свою репродуктивную функцию. А наши исследования показали, что там, где стоит вопрос оставить матку или ее удалить по всем показаниям, мы все-таки делаем эмболизацию маточных артерий, и женщины после этого рожают, и даже у них успешно может проводиться экстракорпоральное оплодотворение. И это очень важно. Вот за этот метод мы получили премию правительства. Специалисты нашей клиники одни из первых начали успешно применять эндоваскулярную хирургию при целом ряде заболеваний, особенно часто при миоме матки, в том числе и с целью сохранения репродукции. Большое значение имеют работы по обоснованию целесообразности органосохраняющих подходов при оперативных вмешательствах в акушерстве и гинекологии.

— *Галина Михайловна, о чем вы мечтаете?*

— Мечтаю, чтобы снизилась частота кесаревых сечений с одновременным улучшением исходов для плода. Расширить список показаний к кесаревому и научить врачей этой технике было нетрудно, а вот теперь снизить в мире количество этих операций очень сложно. Но мечта такая есть. И еще очень хочется, чтобы мы повысили профессиональный уровень специалистов, выпускаемых медицинскими университетами.

# НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ СОВРЕМЕННОЙ АКУШЕРСКОЙ НАУКИ И ПРАКТИКИ

Г. М. Савельева

ГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

**В данной работе коротко изложены некоторые положения, полученные в акушерстве и перинатологии и рекомендованные для внедрения в практику или подлежащие дискуссии (часть вопросов более подробно освещена в представленных статьях сотрудников кафедры). Рассмотрены такие проблемы, как тяжелая преэклампсия (ПЭ), ранние преждевременные роды, прегравидарная подготовка, органосохраняющие операции при неотложных состояниях в акушерстве**

**В**узовская наука занимает значительную часть исследований, проводимых в стране, хотя их выполнение в учебных заведениях гораздо сложнее, чем в научно-исследовательских учреждениях. Сложность заключается в отсутствии собственных лабораторий для осуществления фундаментальных изысканий, в большей загруженности сотрудников кафедр, которые, помимо научной, ведут учебно-методическую и лечебную работу. В то же время в последние годы научные достижения во многом определяются новыми технологиями, которые используются для совершенствования как диагностических, так и лечебных мероприятий. Также важны исследования, проводимые на клеточном и субклеточном уровнях, для изучения развития плода и процессов, связанных с репродуктивной функцией.

Однако не следует забывать о весьма непросто направленности

таких научных разработок, как изучение достаточного количества клинических наблюдений. Получение нескольких положительных или отрицательных результатов не должно являться основанием для обоснованного заключения по интересующему вопросу. Мета-анализ представляет собой непростую задачу, так как он предполагает не только единый подход к ведению пациенток при осложненном течении беременности и родов, общность при анализе итогов клинического опыта (в настоящее время таковой имеется — приказ № 572 Минздрава РФ), но и стандартизацию при написании истории родов. Целесообразно создать для каждой нозологической формы заболевания своеобразное клише (протокол), как это принято в отношении протоколов операции. Описание клинических симптомов без стандартизации ставит в тупик: непонятно, отсутствовал тот или иной характерный симптом или врач, заполнявший историю родов, не знал о нем или забыл. Наша

попытка сопоставить отдаленные результаты развития детей, родившихся до 27 нед. в ряде родильных домов страны, не привела к успеху, поскольку не учитывалась ни этиология родов (индуцированные, спонтанные), ни способ родоразрешения (кесарево сечение или роды через естественные родовые пути) или другие детали. Возможно, в родовспомогательных учреждениях II–III уровней следует создать протоколы изложения на бумажных или цифровых носителях.

В клинике акушерства и гинекологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова ведутся научные изыскания с использованием новых технологий, применяемых в лечебной работе либо в лабораториях в рамках кооперации с другими кафедрами. Наряду с этим осуществляется анализ клинических наблюдений на основании богатого опыта Центра планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения (ДЗ) Москвы, где ежегодно проходит не менее 7000–8000 родов и где осуществ-

ляется концентрация пациенток с тяжелыми осложнениями беременности и родов (тяжелые формы преэклампсии, ранние преждевременные роды, резус-сенсibilизация, вращение плаценты в рубец после кесарева сечения, синдром фето-фетальной трансфузии при многоплодной беременности и др.). При использовании анализа клинических наблюдений полученные сведения сопоставляются с таковыми лечебных учреждений ДЗ Москвы и статистическими данными Минздрава РФ.

## ТЯЖЕЛАЯ ПРЕЭКЛАМПСИЯ

По проблеме тяжелой преэклампсии хотелось бы подчеркнуть два основных момента: 1) атипичное течение тяжелых форм преэклампсии у многих пациенток (не соответствующее американской классификации); 2) необходимость введения термина, определяющего угрозу наступления приступа эклампсии. Первое обстоятельство объясняет несвоевременную диагностику тяжелой, опасной для жизни ситуации, когда отсутствуют такие симптомы, как повышение АД до цифр 140/90 мм рт. ст., выраженная протеинурия, но может быть повышение АД по отношению к исходному до беременности, не достигая 140/90 мм рт. ст. Очевидно, что при гипотонии до беременности и 130/80 мм рт. ст. будет слишком высоким давлением. По нашему мнению, необходимо принимать во внимание прирост ДАД на 15 мм рт. ст. и более. Учитывать следует и такое важное проявление ПЭ, как тромбоцитопения, синдром гиперкоагуляции, повышение уровня трансаминаз, задержка роста плода II–III степени. Ни в коем случае нельзя игнорировать признаки страдания головного мозга, печени и почек: жалобы на головную боль, тяжесть в затылке, нарушение зрения, тошноту и боль в эпигастральной области,

повышение уровня креатинина, гипопротеинемию и снижение сатурации оксигемоглобина. Наличие вышеописанных симптомов свидетельствует о полиорганной недостаточности, проявляющейся особенно в ЦНС, печени, почках, и требует специального обозначения в диагнозе. Мы в своей практике успешно используем термин «Тяжелая преэклампсия. Критическое состояние», что обязывает к проведению дополнительных исследований и лечебных мероприятий в соответствии с приказом № 572 Минздрава РФ; и если интенсивное лечение в течение ближайших часов не приводит к улучшению состояния пациентки, показано экстренное кесарево сечение.

Обществом акушеров-гинекологов Канады (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, SOGC) был предложен термин «угрожающее состояние», когда имели место следующие проявления ПЭ:

- / головная боль и зрительные нарушения;
- / боль в груди, диспноэ, сатурация оксигемоглобина менее 97%;
- / лейкоцитоз, тромбоцитопения, повышение МНО или АЧТВ;
- / повышение уровня креатинина и мочевой кислоты;
- / тошнота и рвота, боли в эпигастрии или правом наружном квадранте живота, повышение концентрации АЛТ, АСТ, ЛДГ, билирубина, гипоальбуминемия;
- / тахи- или брадикардия плода, задержка роста плода, маловодие, нулевой или реверсный конечно-диастолический компонент кровотока в венозном протоке при доплерометрии.

## РАННИЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ

Анализируя ранние преждевременные роды (249 наблюдений за 7 лет), мы могли отметить, что выживаемость новорожденных зависит в

**Научные достижения во многом определяются новыми технологиями, которые используются для совершенствования как диагностических, так и лечебных мероприятий. Также важны исследования, проводимые на клеточном и субклеточном уровнях, для изучения развития плода и процессов, связанных с репродуктивной функцией**

большой мере от срока беременности, чем от массы тела. Эту правку следовало бы внести в отчетную форму Минздрава РФ. По нашим данным, больше месяца прожили только 6,3% детей, рожденных в 22–23 нед. гестации, 13,1% — в 24–25 нед. и 53,4% — в 26–27 нед. вне зависимости от массы тела.

В этой связи стоит напомнить, что во многих странах перинатальную смерть учитывают только с 24–25 нед. беременности и реанимацию новорожденных до 25 нед. в полном объеме (включая искусственную вентиляцию легких) проводят только по настоятельным просьбам родителей. В нашей стране реанимация в полном объеме детей, родившихся с массой 500 г и выше, осуществляется даже при сроке гестации 22–23 нед. Этот вопрос требует очень тщательного изучения. Ни в коем случае не следует уменьшать массу новорожденного, переводя ранние преждевременные роды в аборт, поскольку ложное снижение числа преждевременных родов не устраняет проблему.

Да, нужно постараться создать благоприятные условия для выживания такого ребенка, однако проводить реанимацию «во что бы то ни стало», чтобы получить пожизненного инвалида, вряд ли стоит. У рожденных на сроке 22–26 нед. очень часто наблюдают поражение ЦНС (гидроцефалию, судороги, синдром вегетативных дисфункций и др.), дыхательной системы и органов зрения (ретинопатии), а также инфекционные осложнения (пневмония, трахеобронхит, сепсис, инфекция мочевыводящих путей). Процесс лечения чрезвычайно длительный и дорогой, и, несмотря на все усилия, многие из глубоко недоношенных, к сожалению, умирают.

В разных странах мира рекомендации по тактике выхаживания глубоко недоношенных детей

неодинаковы, но в большинстве случаев на сроке 22–23 нед. вопрос решается индивидуально, после разъяснения родителям всех рисков и последствий. В полном объеме реанимационные мероприятия таким пациентам проводят только в России и Турции. После 24,5–25 нед. реанимацию в полном объеме выполняют почти везде.

Конечно, надо стремиться к снижению количества преждевременных родов. Что можно сделать? Одна из причин недонашивания — многоплодие (в 2017 году более половины беременностей при многоплодии завершились досрочно), в том числе в результате использования вспомогательных репродуктивных технологий. Приказ Минздрава России предписывает: «При внутриматочном переносе эмбрионов в полость матки следует переносить не более 2-х эмбрионов, решение о переносе 3-х эмбрионов принимается пациенткой посредством дачи информированного добровольного согласия после предоставления полной информации лечащим врачом о высоком риске». Нужно пересаживать один эмбрион, и

лучше после криовоздействия. Кстати, наши данные подтверждают научные сведения последних лет, что вероятность наступления беременности при переносе и одного, и двух эмбрионов одинакова и составляет >50%. Пациенткам перед ЭКО следует объяснять, что рождение доношенного ребенка обеспечивается при пересадке одного эмбриона.

Благоприятное течение беременности, развитие эмбриона и плода в значительной мере определяются состоянием эндометрия. Снизить вероятность преждевременных родов и преэклампсии позволяет прегравидарная подготовка, которая изложена в соответствующей статье данного издания.

#### **ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ НЕОТЛОЖНЫХ СОСТОЯНИЯХ В АКУШЕРСТВЕ**

К неотложным состояниям относятся: гипотонические кровотечения, вращение плаценты, разрывы матки. Чаще всего речь идет о гипотонических кровотечениях, сохранение матки при которых привело к снижению материнской смертности. Так, с 2015-го по 2017

год в Москве не было ни одной смерти, связанной с акушерским кровотечением. Основной вопрос — какую тактику выбрать: органосохраняющую или провести гистерэктомию?

Нужно понимать, что в условиях маточного кровотечения экстирпация сама по себе связана со значительной кровопотерей — 1000 мл и более! Для пациентки такая «добавка» может стать фатальной. Кроме того, понятны последствия этого вмешательства — потеря репродуктивной функции. В Москве количество гистерэктомий в последние годы в связи с гипотоническим кровотечением значительно снизилось: если в 2008 году их было выполнено 20, то в 2013 году — всего 3, а в 2016 году — ни одной. Какие есть альтернативы? Эмболизация маточных артерий эффективна у 98,7% пациенток, причем вне зависимости от объема кровопотери. А вот результативность перевязки внутренних подвздошных артерий зависит от того, когда ее начинают: при кровопотере до 2000 мл кровотечение удается остановить у 92,3% пациенток, при кровопотере более 2000 мл операция бывает эффективной только у 18,2% родильниц.

Стоит приветствовать тот факт, что врачи стараются делать органосохраняющие операции во всех ситуациях, сопровождающихся кровотечением, в том числе и при разрывах матки. Так, в период с 2013-го по 2017 год в родильных домах Москвы не было выполнено ни одной гистерэктомии по этому поводу. Удастся сохранить матку и у 97% пациенток с вращением предлежащей плаценты в рубце после кесарева сечения.

Подводя итог сказанному, хотелось бы подчеркнуть, что в статье «мазками» представлены отдельные аспекты снижения материнской и детской как смертности, так и заболеваемости.

В этой статье не обсуждался еще один важнейший вопрос современности — это снижение частоты кесарева сечения при относительных показаниях к таковому. Высокий процент кесарева сечения свидетельствует об акушерской агрессии, потере навыка ведения родов через естественные родовые пути. Решение вопроса непростое, так как зачастую при изучении течения родов, закончившихся рождением большого ребенка, высказываются претензии к дежурному врачу о причинах не сделанного кесарева сечения. Снижение частоты кесарева сечения остается одной из серьезнейших проблем современности.

В повышении качества оказания акушерской помощи огромное значение имеет подготовка кадров. При этом большую роль играет работа научных кружков, которая в настоящее время недостаточно учитывается при предоставлении ординатуры на кафедре после окончания вуза. К сожалению, работа на кафедре в силу обстоятельств не является столь престижной, как это было в недалеком прошлом. Многих пугает работа акушера по причине ее ответственности. Возможно, акушерскому сообществу целесообразно обратиться в Министерство образования с просьбой пересмотреть критерии отбора студентов для клинической ординатуры с учетом итогов работы их в студенческих кружках.

В заключение можно сказать, что проблемы современного акушерства и перинатологии требуют вдумчивого поиска правильных решений. Какие аспекты сегодня особенно важны? Снижение частоты преждевременных родов, ятрогенного многоплодия и плацентозависимых состояний во время гестации, улучшение перинатальных исходов при своевременных и запоздалых родах,

**Анализируя ранние преждевременные роды, мы могли отметить, что выживаемость новорожденных зависит в большей мере от срока беременности, чем от массы тела. Эту правку следовало бы внести в отчетную форму Минздрава РФ**

# PLACENTA ACCRETA ЭНДОВАСКУЛЯРНЫЕ МЕТОДЫ ОСТАНОВКИ КРОВОТЕЧЕНИЯ

М. А. Курцер<sup>1</sup>, И. Ю. Бреслав<sup>1</sup>, В. Б. Евтеев<sup>2</sup>, Т. О. Нормантович<sup>3</sup>, Е. И. Спиридонова<sup>4</sup>,  
И. В. Платицин<sup>4</sup>, А. М. Григорьян<sup>4</sup>, О. А. Латышкевич<sup>2</sup>, А. Г. Коноплянников<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра акушерства и гинекологии педиатрического факультета, Москва

<sup>2</sup> Центр планирования семьи и репродукции ДЗ Москвы

<sup>3</sup> Перинатальный медицинский центр «Мать и Дитя», Москва

<sup>4</sup> Клинический госпиталь «Лапино», Московская область

**Ключевые слова:** placenta accreta, органосохраняющие операции, временная баллонная окклюзия общих подвздошных артерий, эмболизация, маточная артерия

**Врастание плаценты (placenta accreta) в настоящее время определяется с частотой 1:1200 родов и, по данным ряда авторов, является причиной экстирпации матки в 38–64% наблюдений [1, 2, 3]. Placenta accreta остается лидирующей причиной массивных акушерских кровотечений ввиду невозможности сокращения истонченного нижнего маточного сегмента. Объем кровопотери достигает 3000–5000 мл, а у некоторых пациенток доходит до 16 000 мл [4]. Долгое время гистерэктомия рассматривалась как обязательный атрибут при родоразрешении пациенток с placenta accreta [5, 6, 7, 8, 9, 10]. Максимально уменьшить артериальное кровоснабжение матки можно путем перевязки магистральных артерий таза либо эндоваскулярно. Неоценимый вклад в снижение интраоперационной кровопотери вносят эндоваскулярные вмешательства: транскатетерная эмболизация маточных артерий (ЭМА), чаще применяемая при оставлении плаценты in situ, и временная баллонная окклюзия общих подвздошных артерий, используемые как при гистерэктомии, так и при метропластике.**

**С**елективная ЭМА — альтернатива хирургическому гемостазу и при placenta accreta оказывается успешной у 50–87% пациенток [11, 12]. Неудачи обычно связывают с хорошо развитой сетью коллатералей, а также несоответствием размеров эмболов диаметру сосуда [13]. Однако неудовлетворенность недостаточным уменьшением объема кровопотери способствовала изменению эндоваскулярной тактики. В 2005 году была предпринята попытка раздувания баллонных катетеров в общих подвздошных артериях, что сделало операционное поле практически «сухим» [14, 15, 16, 17]. В имеющихся публикациях временная баллонная окклюзия а. iliaca communis сопровождалась экстирпацией матки во время кесарева сечения [18, 19]. Были описаны такие осложнения, как ишемическое повреждение нижних конечностей вследствие тромбоза внутренней подвздошной или бедренной артерий у 15–16% пациенток [20, 21, 22].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В зависимости от типа эндоваскулярного вмешательства пациентки были распределены на две группы: I — пациентки, родоразрешение которых было дополнено временной баллонной окклюзией общих подвздошных артерий с обеих сторон (n=38), II — пациентки, которым перед удалением плаценты выполнялась селективная эмболизация маточных артерий (n=59). Обе группы были статистически сопоставимы по возрасту, весу, числу беременностей, родов и рубцов на матке, сроку гестации, площади маточной аневризмы. В обеих группах оценивали объем кровопотери, уровень гемоглобина, эритроцитов, гематокрит до и через 24 часа после операции, послеоперационный койко-день, объем аутогемотрансфузии, объем требуемых препаратов крови (свежезамороженная плазма, до-

норская эритроцитарная масса). Проведено ретроспективное обследование пациенток, родоразрешенных в Центре планирования семьи и репродукции ДЗ Москвы, Перинатальном медицинском центре Москвы и Клиническом госпитале «Лапино» в период с 2009-го по 2016 год.

Во всех наблюдениях диагноз вставания плаценты был установлен при ультразвуковом исследовании. Для уточнения диагноза проводили магнитно-резонансную томографию. Несмотря на сопоставимость по чувствительности (80–90%) и специфичности (98%) обоих методов диагностики, предпочтение отдается более экономичному методу — ультразвуковой диагностике [23].

У пациенток I группы среди соматических заболеваний выделялись: варикозное расширение вен — у 9 (23,6%), хронический пиелонефрит — у 5 (13,1%), наследственная тромбофилия — у 1 (2,6%). Из гинекологических заболеваний субсерозная миома матки наблюдалась у 2 (5,2%) женщин, параовариальная киста — у 1 (2,6%). Все беременности были самопроизвольными, из них 3 (7,9%) двойни.

Все пациентки имели в анамнезе кесарево сечение. Рубец после одной операции был у 17 (44,7%), после двух операций — у 14 (36,8%), после трех — у 5 (13,2%), после четырех — у 2 (5,3%). Артифициальные или самопроизвольные аборт в анамнезе имели 19 (50,0%) пациенток.

У 1 (1,6%) пациентки II группы имел место аутоиммунный тиреоидит. Среди гинекологических заболеваний миома матки наблюдалась у 2 (3,3%) пациенток. Все беременности были самопроизвольными. Рубец после одной операции был у 32 (54,2%), после двух операций — у 22 (37,3%), после трех — у 5 (8,5%) обследованных.

Большинство пациенток I и II групп — 23 (60,5%) и 49 (83,1%) родоразрешены в 35–38 недель.

У 8 (21,1%) женщин I группы по результатам МРТ нельзя было исключить вовлечение задней стенки мочевого пузыря, интимно спаянного с истонченным нижним сегментом матки. Во II группе таких пациенток было 4 (6,8%).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Во всех случаях пациенткам обеих групп удалось выполнить органосохраняющую операцию.

У 8 (21,1%) потребовалась резекция мочевого пузыря из-за невозможности его отделения среди пациенток I группы и у 4 (6,8%) во II группе.

Родоразрешение в плановом порядке выполнено у 29 (76,3%) пациенток I группы, по экстренным показаниям прооперированы 9 (23,4%) из-за начавшегося кровотечения из половых путей.

Донный разрез на матке во время кесарева сечения произведен у 37 (97,3%) пациенток, корпоральный над плацентой — у 1 (2,7%).

Среди пациенток II группы в плановом порядке были оперированы 58 (98,3%), в экстренном — 1 (1,7%). У всех пациенток II группы произведен донный разрез на матке.

В I группе пациенток после извлечения плода с целью гемостаза перед выполнением метропластики проводилась временная баллонная окклюзия общих подвздошных артерий с обеих сторон, а во II группе для этой цели выполнялась эмболизация маточных артерий с обеих сторон.

Эффективность методов эндоваскулярной поддержки представлена по следующим параметрам: уровень кровопотери (объем и процентное отношение от объема циркулирующей крови), изменение показателей красной крови до операции и в послеоперационном периоде (уровень гемоглобина,

эритроцитов, гематокрит), объем реинфузии аутологичной эритроцитарной взвеси и инфузионной терапии (необходимость использования СЗП и донорских эритроцитов).

Для пациенток I группы величина кровопотери колебалась от 400 до 4800 мл (или  $27,5 \pm 22,0\%$  ОЦК), составляя в среднем  $1642 \pm 1146$  мл. У большинства пациенток — 29 (76,3%) — величина кровопотери не превышала 2000 мл (18 пациенток с кровопотерей до 1000 мл и 11 — от 1000 до 2000 мл).

Во II группе объем кровопотери составил в среднем  $1974 \pm 1445$  мл (или  $29,7 \pm 22,4\%$  ОЦК), варьируя от 400 до 6000 мл. В данной группе число пациенток с кровопотерей до 2000 мл было 43 (72,9%), при этом в отличие от I группы преобладали пациентки с кровопотерей от 1000 до 2000 мл — 25 (42,4%), в то время как с кровопотерей до 1000 мл было 18 (30,5%) пациенток.

С целью восполнения кровопотери проводилась аппаратная реинфузия аутоэритроцитов, переливание СЗП и донорских эритроцитов. В I группе аппаратная реинфузия аутологичной эритроцитарной взвеси выполнялась у 37 (97,4%) родильниц. Было собрано в среднем  $1754 \pm 1660$  мл крови, реинфузия —  $804 \pm 643$  мл. В трансфузионной терапии препаратами крови нуждались 26 (68,4%) пациенток, 19 (73,1%) обследованным потребовалась трансфузия СЗП в объеме  $1474 \pm 556$  мл, а 7 (26,9%) — эритроцитарной массы в объеме  $1082 \pm 474$  мл. Среди пациенток II группы доля тех, которым потребовалась аппаратная реинфузия аутологичной эритроцитарной взвеси составила 91,5% (54 пациентки). Было собрано в среднем  $1900 \pm 1304$  мл, а объем реинфузии составил  $1057 \pm 820$  мл. В переливании компонентов крови нуждались 39 (66,1%) пациенток: 33 (84,6%) потребовалось переливание СЗП в объеме в среднем  $1531 \pm 846$  мл, 6 (15,4%) — донорских

эритроцитов в объеме  $600 \pm 176$  мл. Уровень гемоглобина для пациенток I группы на дооперационном периоде колебался от 76 до 130 г/л, составляя в среднем 104,5 (95,25; 115), а для пациенток II группы — 112 (107; 118), варьируя от 53 до 141 г/л. В послеоперационном периоде этот показатель составил для пациенток I группы 91 (80,25; 101,25) и для пациенток II группы 96 (87,5; 105,5) соответственно. Показатель эритроцитов составлял на дооперационном периоде у пациенток I группы 3,4 (3,29; 3,7), варьируя от 2,3 до 4,4x10x12, а для пациенток II группы 3,8 (3,5; 4,01), находясь в пределах от 1,9 до 4,4x10x12. В послеоперационном периоде уровень эритроцитов для I группы составил 2,9 (2,6; 3,4), а для II группы — 3,2 (2,7; 3,74). Уровень гематокрита у пациенток I группы составил 30,8 (27,5; 34,1), варьируя от 21 до 42%, в то время как у пациенток II группы — 32,7 (31,1; 34,9), варьируя от 18,5 до 44,6%. В послеоперационном периоде гематокрит был равен 27,65 (23,1; 29,1) и 27,75 (25,13; 29,6) соответственно для пациенток I и II групп.

Продолжительность оперативного вмешательства для пациенток I группы составила 161,5 [128,7; 200], а для II группы — 175 [145; 218,7] минут. Длительность послеоперационного периода была сопоставима у пациенток I и II групп и составила 9 [7; 11] дней.

Осложнения ближайшего послеоперационного периода наблюдались у 5 (13,2%) пациенток I группы: маточное кровотечение в раннем послеродовом периоде у одной пациентки и на 7 сутки у второй пациентки, что потребовало выполнения эмболизации маточных артерий обеим родильницам; внутрибрюшное кровотечение объемом 1000 мл спустя 10 часов после операции, в связи с чем была проведена релaparотомия и наложение дополнительных

## Полученные результаты показывают возможность и эффективность применения временной баллонной окклюзии общих подвздошных артерий у пациенток с рубцом на матке после операции кесарева сечения и placenta accreta

ных гемостатических швов; тампонада мочевого пузыря сгустком, что было диагностировано при помощи УЗИ на 5-е сутки, устранена при проведении уретроцистоскопии путем коагуляции кровоточащего сосуда; тромбоз бедренной артерии в раннем послеоперационном периоде в связи с разрывом баллона при очередном нагнетании смеси шприцем-манометром устранен посредством тромбэктомии. Следует отметить, что среди пяти развившихся осложнений послеродового периода только одно — тромбоз общей бедренной артерии — было связано непосредственно с оказываемой эндоваскулярной поддержкой, в остальных наблюдениях развившиеся осложнения связаны с техническими особенностями выполняемой операции.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты показывают возможность и эффективность применения временной баллонной окклюзии общих подвздошных артерий у пациенток с рубцом на матке после операции кесарева сечения и placenta accreta. Продолжительность оперативного вме-

шательства у родильниц, которым выполнялась временная баллонная окклюзия общих подвздошных артерий была существенно меньше, чем у пациенток, родоразрешение которым было дополнено эмболизацией маточных артерий — 161,5 [128,7; 200] и 175 [145; 218,7] минут соответственно. Было отмечено некоторое преобладание снижения показателей красной крови для пациенток II группы. Так, уровень эритроцитов у пациенток I группы снизился в 1,17 раза — с 3,4 (3,29; 3,7) до 2,9 (2,6; 3,4), в то время как у пациенток II группы в 1,18 раза — с 3,8 (3,5; 4,01) до 3,2 (2,7; 3,74). Уровень гемоглобина снизился в 1,14 раза для пациенток I группы — со 104,5 (95,25; 115) до 91 (80,25; 101,25) и в 1,16 раза для II группы — со 112 (107; 118) до 96 (87,5; 105,5). В свою очередь, гематокрит в I группе снизился в 1,1 раза — с 30,8 (27,5; 34,1) до 27,65 (23,1; 29,1), а во II группе в 1,2 раза — с 32,7 (31,1; 34,9) до 27,75 (25,13; 29,6). Также среди пациенток I группы был существенно ниже объем кровопотери:  $1642 \pm 1146$  мл (или  $27,5 \pm 22,0\%$  ОЦК) против  $1974 \pm 1445$  мл (или  $29,7 \pm 22,4\%$  ОЦК) во II группе. В переливании донорской эритроцитарной массы

нуждались 7 пациенток I группы и 6 — II группы, в то время как объем перелитой плазмы был выше у пациенток II группы — 1531±846 мл против 1474±556 мл у пациенток I группы.

### Выводы

Первоначально поставленная цель исследования о предпочтительности использования метода временной баллонной окклюзии общих подвздошных артерий с обеих сторон при вращении плаценты у пациенток после операции кесарева сечения с рубцом на матке по сравнению с эмболизацией маточных артерий, который значительно уменьшает объем кровопотери и сокращает послеоперационный и восстановительный периоды, полностью подтвердилась.

### Литература

1. Chantraine F, Braun T, Gonser M., Henrich W., Tutschek B. Prenatal diagnosis of abnormally invasive placenta reduces maternal peripartum hemorrhage and morbidity // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2013. 92(4):439-444.
2. Timor-Tritsch I.E., Monteagudo A., Cali G., Palacios-Jaraquemada J.M., Maymon R., Arslan A.A. et al. Cesarean scar pregnancy and early placenta accreta share common histology // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2014. 43(4):383-395.
3. Knight M. Peripartum hysterectomy in the UK: management and outcomes of the associated haemorrhage // BJOG. 2007. 114(11):1380-1387.
4. Shrivastava V., Nageotte M., Major C., Haydon M., Wing D. Case-control comparison of cesarean hysterectomy with and without prophylactic placement of intravascular balloon catheters for placenta accrete // Am. J. Obstet. Gynecol. 2007. 197(4):402.
5. ACOG Committee Opinion. Placenta accreta. Number 529, July 2012. American College of Obstetricians and Gynaecologists // Obstet. Gynecol. 2012. 120(1):207-211.
6. Broekman E.A., Versteeg H., Vos L.D., Dijksterhuis M.G., Papatsonis D.N. Temporary balloon occlusion of the internal iliac arteries to prevent massive hemorrhage during cesarean delivery among patients with placenta previa // Int. J. Gynaecol. Obstet. 2015. 128(2): 118-121.
7. Minas V., Gul N., Shaw E., Mwenenchanya S. Prophylactic balloon occlusion of the common iliac arteries for the management of suspected placenta accreta/percreta: conclusions from a short case

- series // Arch. Gynecol. Obstet. 2015. 291(2):461-465.
8. Silver R.M., Barbour K.D. Placenta accreta spectrum: accreta, increta, and percreta // Obstet. Gynecol. Clin. North Am. 2015. 42(2):381-402.
  9. Palacios Jaraquemada J.M., Pesaresi M., Nassif J.C., Hermosid S. Anterior placenta percreta: surgical approach, hemostasis and uterine repair // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2004. 83(8):738-744.
  10. D'Souza D.L., Kingdom J.C., Amsalem H., Beecroft J.R., Windrim R.C., Kachura J.R. Conservative management of invasive placenta using combined prophylactic internal iliac artery balloon occlusion and immediate postoperative uterine artery embolization // Can. Assoc. Radiol. J. 2015. 66(2):179-184.
  11. Duan X.H., Wang Y.L., Han X.W., Chen Z.M., Chu Q.J., Wang L., Hai D.D. Cesarean section combined with temporary aortic balloon occlusion followed by uterine artery embolization for the management of placenta accreta // Clin. Radiol. 2015. 70(9):932-937.
  12. Dubois J., Garel L., Grignon A., Lemay M., Leduc L. Placenta percreta: balloon occlusion and embolization of the internal iliac arteries to reduce intraoperative blood losses // Am. J. Obstet. Gynecol. 1997. 176(3):723-726.
  13. Eller A.G., Bennett M.A., Sharshiner M., Masheter C., Soisson A.P., Dodson M., Silver R.M. Maternal morbidity in cases of placenta accreta by a multidisciplinary care team compared with standard obstetric care // Obstet. Gynecol. 2011. 117(2, Pt 1):331-337.
  14. Dilauro M.D., Dason S., Athreya S. Prophylactic balloon occlusion of internal iliac arteries in women with placenta accreta: literature review and analysis // Clin. Radiol. 2012. 67(6):515-520.
  15. Gagnon J., Boucher L., Kaufman I., Brown R., Moore A. Iliac artery rupture related to balloon insertion for placenta accrete causing maternal hemorrhage and neonatal compromise // Can. J. Anesth. 2013. 60(12):1212-1217.
  16. Teixidor Viñas M., Chandrahara E., Monea M.V., Belli A.M. The role of interventional radiology in reducing haemorrhage and hysterectomy following caesarean section for morbidly adherent placenta // Clin. Radiol. 2014. 69(8):e345-351.
  17. Shih J.C., Liu K.L., Shyu M.K. Temporary balloon occlusion of the common iliac artery: new approach to bleeding control during cesarean hysterectomy for placenta percreta // Am. J. Obstet. Gynecol. 2005. 193(5):1756-1758.
  18. Matsubara S., Nonaka H., Kobayashi M., Kuwata T., Fujii H. Intrauterine balloon occlusion during cesarean hysterectomy for placenta previa accreta: the internal or common iliac artery? // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2014. 93(1):122-123.
  19. Hishikawa K., Koshiyama M., Ueda M., Yamaguchi A., Ukita S., Yagi H., Kakui K.

- Exchange of intraoperative balloon occlusion of the internal iliac artery for the common iliac artery during cesarean hysterectomy in a patient with placenta percreta // Am. J. Case Rep. 2013. 14:409-411.
20. Chou M.M., Kung H.F., Hwang J.I., Chen W.C., Tseng J.J. Temporary prophylactic intravascular balloon occlusion of the common iliac arteries before cesarean hysterectomy for controlling operative blood loss in abnormal placentation. Taiwan // J. Obstet. Gynecol. 2015. 54(5):493-498.
  21. Курцер М.А., Бреслав И.Ю., Григорьян А.М., Латышкевич О.А. Опыт использования временной баллонной окклюзии общих подвздошных артерий при органосохраняющих операциях у пациенток с вращением плаценты // Акушерство и гинекология. 2013. 7:80-84. [Kurtser M.A., Breslav I.Yu., Grigoryan A.M., Latsyhevich O.A. Experience with temporary balloon occlusion of the common iliac arteries in patients with placenta accreta during organsparing operations // Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2013. (7):80-84. (in Russian)].
  22. Курцер М.А., Бреслав И.Ю., Латышкевич О.А., Лукашина М.В., Штабницкий А.М. Опыт выполнения органосохраняющей операции при placenta accreta у пациентки с бихориальной двойней // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2015. 14(4):75-78. [Kurtser M.A., Breslav I.Yu., Latsyhevich O.A., Lukashina M.V., Stabnitsky A.M. Experience of preserving surgery for placenta accreta in a patient with twins pregnancy // Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2015. 14(4):75-78. (in Russian)].
  23. Латышкевич О.А., Курцер М.А., Савельева Г.М., Бреслав И.Ю., Евтеев В.Б., Платицын И.В., Шербакова Л.Н., Анисимова Н.Б., Аболиц М.А., Панина О.Б. Антенатальная диагностика вращающейся плаценты у женщин с кесаревым сечением в анамнезе // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2013. 12(6):36-41. [Latsyhevich O.A., Kurtser M.A., Savelyeva G.M., Breslav I.Yu., Evteev V.B., Platitsyn I.V., Scherbakova L.N., Anisimova N.B., Abolits M.A., Panina O.B. Antenatal diagnosis of placenta accreta in women with caesarean section history // Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2013. 12(6):36-41. (in Russian)].

□

# ПРОФИЛАКТИКА РЕЗУС-ИЗОИММУНИЗАЦИИ

## В помощь практическому врачу

Вопросам профилактики гемолитической болезни плода и новорожденного (ГБПиН) посвящено большое количество работ как отечественных [1, 2, 3, 4, 5], так и зарубежных авторов [8, 9, 10, 11]. В 2018 году весь мир отмечает пятидесятилетний юбилей начала внедрения профилактики резус-изоиммунизации в клиническую практику

Впервые исследования по специфической профилактике резус-изоиммунизации проведены в Англии профессором Clarke и соавторами в 1968 году [10]. Одновременно и независимо от группы английских ученых в США также осуществляли исследования, направленные на предупреждение резус-сенсibilизации [11]. После успешных экспериментов было начато клиническое испытание по профилактике резус-сенсibilизации у женщин с резус-отрицательной кровью во многих центрах мира, которое убедительно продемонстрировало, что введение анти-D-иммуноглобулина после всех видов прерывания беременности, родов, а также антенатально снижает число сенсibilизированных до 0,2% [7, 8, 9]. В результате в экономически развитых странах среди коренного населения проблема лечения ГБПиН в настоящее время решена полностью.

В нашей стране антирезус-иммуноглобулин был внедрен в клиническую практику благодаря работам В. М. Сидельниковой [5]. Однако до настоящего времени он не нашел широкого применения в отечественных медицинских учреждениях. А ставший за рубежом рутинным метод антенатальной профилактики ГБ почти не применялся в отечественной практике в течение длительного времени [1]. Как следствие, количество беременных с резус-сенсibilизацией в России заметно не уменьшается. Гемолитическая болезнь в нашей стране диагностируется приблизительно у 0,6% новорожденных, при этом частота развития резус-изоиммунизации за последние годы еще не получила существенной тенденции к снижению [1, 3]. Показатели перинатальной смертности при гемолитической болезни плода остаются высокими и составляют 15–16‰ [4, 9, 10]. Значимое снижение перинатальной заболеваемости и смертности от гемолитической болезни плода



**Коноплянников Александр Георгиевич**

д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

невозможно без организации мер по своевременной и всеобщей профилактики резус-изоиммунизации во время беременности и в раннем послеродовом периоде на популяционном уровне. Показано, что внедрение в практику методов профилактики в Великобритании за 20 лет позволило снизить частоту резус-изоиммунизации почти в 30 раз: с 46 до 1,6 случаев на 100 тыс. родов [13, 14].

Более того, успехи в развитии молекулярно-генетических технологий в настоящее время сделали возможным неинвазивное определение резус-генотипа плода уже в конце первого триместра беременности путем пренатального тестирования свободной ДНК плода в образцах крови матери с чувствительностью и специфичностью близкой к 100%. Возможность неинвазивного опре-

деления Rh-генотипа плода у беременных с резус-отрицательной кровью позволяет снизить затраты на ведение беременности, избежать многократного скринингового определения резус-антител и обеспечить профилактическое применение антирезусной иммунопрофилактики только при резус-положительном генотипе плода. У резус-сенсibilизированных женщин определение резус-D гена плода позволяет избежать ненужных инвазивных диагностических и лечебных процедур при отрицательной резус-принадлежности крови плода. В случаях положительной резус-принадлежности плода дает возможность на ранних сроках оценить риск развития гемолитической болезни плода, своевременно начать проведение диагностических мероприятий.

## Достижения преимплантационной генетической диагностики в программе ЭКО при гетерозиготном генотипе отца по резус-фактору позволяет осуществить селективный отбор эмбрионов с гомозиготным резус-отрицательным генотипом, что предотвращает возможность развития гемолитической болезни у плода

Достижения преимплантационной генетической диагностики в программе ЭКО при гетерозиготном генотипе отца по резус-фактору (RhD+ \ RhD-) позволяют семьям, пережившим гибель плодов или новорожденных от гемолитической болезни плода, осуществить селективный отбор и перенос в полость матки эмбрионов с гомозиготным резус-отрицательным генотипом, что предотвращает возможность развития у них гемолитической болезни.

Важно отметить, что для системы здравоохранения затраты на осуществление профилактики резус-изоиммунизации существенно меньше по сравнению с затратами на лечение гемолитической болезни плода и новорожденного [13, 14].

### СПЕЦИФИЧЕСКАЯ АНТЕНАТАЛЬНАЯ ПРОФИЛАКТИКА У ПАЦИЕНТОК С РЕЗУС-ОТРИЦАТЕЛЬНОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТЬЮ КРОВИ ПРИ ОТСУТСТВИИ У НИХ ИЗОИММУНИЗАЦИИ

После первого визита по постановке на учет по беременности необходимо определение групповой и резус-принадлежности крови матери. При выявлении/подтверждении резус-отрицательной принадлежности крови показано проведение анализа по исключению/выявлению анти-Rh-антител, а также определение групповой и резус-принадлежности крови отца. В случае резус-отрицательной принадлежности крови последнего беременность ведется как неосложненная и профилактика резус-изоиммунизации при данной беременности не показана.

При отсутствии резус-изоиммунизации матери и при резус-положительной/неизвестной принадлежности крови отца каждые 4 недели показано проведение скрининговых исследований крови матери на



## НЕИНВАЗИВНАЯ ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА



### Тест – RHD

определение резус-фактора ребенка



### Тест – SRY

определение пола ребенка

- ✓ С 10-ой недели беременности
- ✓ Достоверность – 99%
- ✓ Неинвазивность (без прокола для плода)
- ✓ Безопасность
- ✓ На основе венозной крови матери
- ✓ Для любого ПЦР оборудования

наличие анти-Rh-антител вплоть до 28 недели беременности. В случае отсутствия резус-изоиммунизации у матери на этом сроке беременности показана антенатальная профилактика: внутримышечное введение одной дозы анти-Rh(D)-иммуноглобулина (1250–1500 МЕ — 250–300 мкг). Если профилактика не была проведена в 28 недель, она показана в ближайшее возможное время при любом сроке беременности.

При отсутствии резус-изоиммунизации матери после проведения инвазивных диагностических и лечебных вмешательств во время беременности (биопсия хориона, амниоцентез, кордоцентез, серкляж, редукция числа плодов при многоплодии, поворот плода на головку при тазовом предлежании; инструментальное прерывание беременности в конце I триместра; самопроизвольное и медицинское прерывание беременности во II триместре; акушерские кровотечения во II и III триместре; антенатальная гибель плода; перенесенная абдоминальная травма) показана дополнительная антенатальная профилактика резус-изоиммунизации: введение в I триместре 625 МЕ (125 мкг), во II и III триместрах — 1250–1500 МЕ (250–300 мкг) анти-Rh(D)-иммуноглобулина.

Дополнительную профилактику резус-изоиммунизации на ранних сроках беременности необходимо проводить непосредственно после завершения вышеуказанных показаний, и факт ее выполнения не исключает планового введения анти-Rh(D)-иммуноглобулина в 28 недель. После антенатального профилактического введения анти-Rh(D)-иммуноглобулина в течение 12 недель возможно выявление следовых уровней титра анти-Rh-антител, что ввиду ложноположительных результатов делает проведение скрининговых исследований нецелесообразными.

### СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПОСТНАТАЛЬНАЯ ПРОФИЛАКТИКА У ПАЦИЕНТОК С РЕЗУС-ОТРИЦАТЕЛЬНОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТЬЮ КРОВИ ПРИ ОТСУТСТВИИ У НИХ ИЗОИММУНИЗАЦИИ

После родов следует проводить определение групповой и резус-принадлежности крови новорожденного. В случае резус-отрицательной принадлежности крови последнего проведение специфической профилактики резус-изоиммунизации не показано.

При резус-положительной принадлежности крови плода обязательно проведение специфической профилактики резус-изоиммунизации путем внутримышечного введения анти-Rh(D)-иммуноглобулина в дозе 1500 МЕ (300 мкг): оптимально непосредственно после получения результатов исследования крови плода и желательно не позже, чем через 72 часа после родов (лучше в течение первых двух часов). Однако если по каким-либо причинам профилактика не была проведена, возможно введение анти-Rh(D)-иммуноглобулина до 10-х суток послеродового периода.

### НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА

По возможности сохранять первую беременность у женщин с резус-отрицательной принадлежностью крови.

Предотвращать переливание пациенткам любых препаратов компонентов донорской крови без учета резус-принадлежности крови донора.

#### Литература

1. Савельева Г.М., Курцер М.А., Панина О.Б., Сичинава Л.Г., Коноплянников А.Г. Гемолитическая болезнь плода у беременных с резус-сенсibilизацией. Диагностика, лечение, профилактика // Методическое письмо. Минздравсоцразвития. 2012. 18 с.

2. Коноплянников А.Г., Павлова Н.Г. Иммунологическая несовместимость крови матери и плода. Гемолитическая болезнь плода и новорожденных // Акушерство. Национальное руководство. 2015. С. 324-334.
3. Кулаков В.И. Новые технологии и научные приоритеты в акушерстве и гинекологии // Акуш. и гин. 2002. № 5. С. 3-5.
4. Савельева Г.М., Коноплянников А.Г., Курцер М.А. Резус-сенсibilизация. Старые проблемы. Новые решения // Вопр. гин., акуш. и перинат. 2005. Т. 4. № 3. С. 89-93.
5. Сидельникова В.М. Антенатальная диагностика, лечение гемолитической болезни плода при резус-сенсibilизации и меры ее профилактики // Акуш. и гин. 2005. № 5. С. 56-60.
6. Суханова Л.П. Динамика перинатальной смертности в акушерских стационарах России в 1991-2002 гг. // Акуш. и гин. 2005. № 4. С. 46-48.
7. Фролова О.Г., Токова З.З. Основные показатели деятельности акушерско-гинекологической службы и репродуктивного здоровья // Акуш. и гин. 2005. № 1. С. 3-6.
8. Delaney M., Matthews D.S. Hemolytic disease of fetus and newborn: managing the mother, fetus and newborn // Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Programme. 2015. Dec. 5. 2015 (1):146-151.
9. Harkness U.F., Spinnato J.A. Prevention and management of RhD isoimmunization // Clin. Perinatol. 2004. Dec. 31(4):721-742.
10. Clarke C.A. Prevention of Rhesus isoimmunization // Lancet. 1968. Vol. 2. P. 1.
11. Freda V., Gorman J., Pollack W. Successful prevention of experimental Rh-sensitization preliminary report // Transfusion. 1964. Vol. 4. P. 26-32.
12. Ravinet J., Carbone B. Economic analysis of the prevention of anti-D immunization // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris). 2006 Feb. Vol. 35. Suppl. 1. P. 1S104-1S111.
13. Qureshi H., Massey E., Kirwan D. et al. BCSH guideline for the use of anti-D immunoglobulin for the prevention of haemolytic disease of the fetus and newborn // Transfusion medicine. 2014. 24:8-20.
14. Bennardello F., Coluzzi S., Curciarello G. et al. Recommendations for the prevention and treatment of haemolytic disease of the foetus and newborn // Blood Transfus. 2015. 13:109-134.



Л. Г. Сичинава<sup>1</sup>, О. Б. Панина<sup>2</sup>, О. А. Латышкевич<sup>3</sup>, К. Г. Гамсахурдиа<sup>3</sup>

<sup>1</sup> РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

<sup>2</sup> МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва

<sup>3</sup> Центр планирования семьи и репродукции ДЗ г. Москвы

# ДВОЙНЯ: ПРОБЛЕМА ДИСКОРДАНТНОГО РОСТА ПЛОДОВ

**Ключевые слова:** двойня, бихориальная двойня, монохориальная двойня, физиологический рост плодов, дискордантный рост плодов, задержка роста плода/плодов

**Проблема многоплодной беременности остается одной из самых актуальных в современном акушерстве в связи с неуклонным ростом ее частоты во всем мире и многочисленными перинатальными осложнениями. Течение и исходы многоплодной беременности связаны с высоким риском таких осложнений, как преждевременные роды, преэклампсия, анемия, задержка роста плода/плодов, внутриутробная гибель плода/плодов и пр. Частота неблагоприятных перинатальных исходов при многоплодии в 7–10 раз превышает таковую при одноплодной беременности [1, 2]. В последние годы большое значение уделяется изучению перинатальных исходов не только при задержке роста плода/плодов, но и при дискордантном росте плодов из двойни. В связи с этим целью настоящего исследования явилось определение значимости дискордантности роста плодов в прогнозировании перинатальных исходов у беременных с монохориальной и бихориальной двойнями.**

erreira I. и соавт. (2005) считают рост плодов дискордантным при разнице масс более 18% независимо от хориальности [3]. Особое внимание уделяется клинической значимости диссоциированного роста при разнице массы плодов не менее 20–25% [4].

Особенно расходятся мнения о значимости дискордантности роста плодов при монохориальном (МХ) типе плацентации, который относится к факторам высокого риска осложнений для плодов, а показатель перинатальной смертности при МХ двойне в 3–4 раза превышает таковой при бихориальной (БХ) двойне [5, 6, 7]. Именно при МХ типе плацентации в 15–20% случаев может развиваться такое специфическое осложнение многоплодной беременности, как синдром фето-фетальной гемотрансфузии (СФФГ), при котором перинатальная смертность без лечения достигает 60–100% [8, 9]. Диагностические критерии, лечение и перинатальные исходы при МХ беременности, осложненной СФФГ, достаточно четко определены в литературе. В то же время монохориальным двойням без СФФГ, которые более часто встречаются в клинической практике (80–85%), уделяется недостаточно внимания [10]. Это касается дискордантного роста и задержки роста (ЗР) плода/плодов, которые вносят существенный вклад в неблагоприятные перинатальные исходы при МХ типе плацентации. Диссоциированное развитие близнецов в отсутствие СФФГ, как правило, связано с гемодинамическим дисбалансом и неодинаковым

поступлением питательных веществ из единого плацентарного круга кровообращения, а также с неравноценным разделением плаценты [11]. Мнения о значимости дискордантности роста плодов и степени ее выраженности в настоящее время расходятся, особенно при различной хориальности. Имеются указания на дискордантность роста как независимый фактор риска неблагоприятного исхода и для меньшего, и для большего по массе плода из двойни [12, 13]. В то же время некоторые авторы придерживаются точки зрения, что различные темпы роста плодов из двойни не играют самостоятельной роли, а связаны с различным генетическим потенциалом плодов [14].

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами обследовано 120 беременных с двойней: 65 с бихориальной и 55 с монохориальной. Критерием включения явился дискордантный рост плодов. Из исследования были исключены пациентки с МХ двойней, осложненной СФФГ и синдромом обратной артериальной перфузии.

Возраст беременных с БХ и МХ двойнями достоверно не различался и в среднем составил 31,2±4,4 и 29±3,9 года соответственно. Процент первородящих и повторно-родящих в обеих группах был идентичный, составил соответственно 63–68% и 31–36%.

У 61,0% пациенток с БХ и у 58,2% с МХ двойней течение беременности осложнилось угрозой прерывания, из них стационарное лечение проходили 59% беременных. Анемия различной степени тяжести была выявлена у 62,5% и 54,7% пациенток с БХ и МХ двойнями соответственно. Преэклампсия различной степени тяжести была диагностирована у 70 пациенток (37 – БХ, 33 – МХ).

Доля преждевременных родов (ПР) составила 43,1% и 70,9% при БХ и МХ двойнях соответственно. Частота кесарева сечения в исследуемых группах составила 76,9% (при БХ) и 69,1% (при МХ), при этом следует отметить, что в обеих группах преобладавало экстренное оперативное родоразрешение: 64% и 89,5% соответственно.

Помимо клинического обследования и общепринятых лабораторных исследований, всем пациенткам проводился ультразвуковой мониторинг с ранних сроков беременности с определением специфических УЗ-маркеров би- и монохориального типов плацентации. Фето- и плацентометрию, а также определение количества околоплодных вод проводили по общепринятой методике.

Дискордантность плодов по массе и ее степень ( $\leq 10\%$ ,  $>10 - \leq 15\%$ ,  $>15 - \leq 20\%$ ,  $>20 - \leq 25\%$ ,  $>25\%$ ) определяли по формуле:  $Mб - Mм / Mб$ , где  $Mб$  — масса большего плода,  $Mм$  — масса меньшего плода. Распределение

по степени выраженности разницы предполагаемой массы плодов при двойнях представлено в таблице 1. Гипотрофия новорожденных определялась с помощью нормативов физического развития для БХ и МХ двоен, разработанных в нашей клинике [15], а также с использованием перцентильной кривой для детей из двойни (менее 10 ‰) [16].

Критериями неблагоприятных перинатальных исходов считали: ПР в сроки  $\leq 34$  недель, гипотрофию одного или обоих новорожденных; гипоксию плода и асфиксию новорожденного, перинатальные потери, поражение ЦНС по данным нейросонографии (НСГ).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как показали наши исследования, одним из наиболее частых осложнений у обследованных нами пациенток с двойнями явились преждевременные роды, частота которых, как и следовало ожидать, была значительно выше популяционной. При этом процент ПР был в 1,65 раза больше при МХ двойне (70,9% против 43,1% при БХ). Доля ПР до 34 недель практически не различалась у пациенток с различными типами плацентации: 19,2% и 21,7% при БХ и МХ двойнях. Обращает внимание, что при МХ двойне из указанных ранних преждевременных родов пять пациенток были родоразрешены в связи с ухудшением состояния одного/обоих плодов до 30 недель (при БХ двойне — одна в связи с отслойкой нормально расположенной плаценты, кровотечением). Что касается дискордантности плодов по массе, то выявляется четкая корреляция между степенью ее выраженности и частотой ранних преждевременных родов. Наибольшая частота ранних ПР приходилась на пациенток с максимальным различием масс плодов ( $>25\%$ ): 33,3% при БХ и 61,9% при МХ двойне.

Частота задержки роста у дискордантных по массе плодов составила 11,5% (15 из 130) при БХ двойне и 27,3% (30 из 110) при МХ двойне, то есть четко прослеживается зависимость от хориальности. При учете степени дискордантности роста плодов ( $\leq 20\%$  и  $>20\%$ ) также выявлены существенные различия в частоте ЗР плода/плодов как при БХ, так и при МХ двойне: 6,9% и 28,6% (БХ), 11,1% и 42,9% (МХ). Как и следовало ожидать, наибольшая частота ЗР плодов была при максимальной степени дискордантности ( $>25\%$ ): 38,9% при БХ двойне и 47,6% при МХ двойне, в то время как в популяции двоен (без учета хориальности и особенностей роста плодов) частота ЗР не превышает 25%. При этом следует отметить, что именно при выраженной дискордантности мы наблюдали наибольшую степень ЗР ( $>5 ‰$ ): 27,8% (5 из 18 плодов с ЗР) при БХ двойне и 35,7% (15 из 42 плодов с ЗР) при МХ двойне. То есть разница в предполагаемой массе плодов при двойне, особенно МХ, должна рассматриваться как фактор

Таблица 1

#### Дискордантный рост плодов у пациенток с БХ и МХ двойнями

Выраженность дискордантности БХ	БХ, n (%)	МХ, n (%)
$\leq 10\%$	50 (38,5%)	28 (25,5%)
$>10 - \leq 15\%$	34 (26,2%)	18 (16,4%)
$>15 - \leq 20\%$	18 (13,8%)	8 (7,3%)
$>20 - \leq 25\%$	10 (7,7%)	14 (12,7%)
$>25\%$	18 (13,8%)	42 (38,2%)

высокого риска ЗР плода, при которой внутриутробная гибель возрастает в 5–7 раз по сравнению с плодами, характеризующимися физиологическим ростом [17]. Дистресс плода/плодов во время беременности, по данным кардиомониторного и доплерометрического исследований, диагностирован у 1 из 130 плодов при БХ двойне и у 19,1% (21 из 110) плодов при МХ двойне. Наибольшая частота внутриутробной гипоксии отмечена при МХ типе плацентации с дискордантностью по массе плодов  $>25\%$  (13 из 21); именно с этим было связано то, что у всех пациенток данной группы, родоразрешенных путем кесарева сечения, операция производилась в экстренном порядке. В противоположность этому в группе пациенток с БХ двойней экстренность оперативных вмешательств была, как правило, условной: начало родовой деятельности, преждевременное излитие околоплодных вод.

В состоянии асфиксии (оценка по шкале Апгар на 1 минуте  $\leq 7$  баллов) родились 58 (44,6%) детей из БХ двоен и 75 (68,2%) из МХ двоен. Четко прослеживалось увеличение частоты асфиксии новорожденных по мере нарастания степени выраженности дискордантности роста в обеих группах наблюдений. При разнице в массе плодов  $\leq 20\%$  в состоянии асфиксии родилось 39 из 102 детей при БХ двойнях, 29 из 54 детей при МХ двойнях, в то время как при более выраженной дискордантности ( $>20\%$ ) — 19 из 28 и 46 из 56 детей при БХ и МХ двойнях соответственно.

Подобная тенденция наблюдалась и в отношении более выраженной асфиксии ( $\leq 6$  баллов по шкале Апгар), частота которой как при БХ, так и при МХ двойнях была максимальной при дискордантности  $>25\%$ . Из всех родившихся в асфиксии оценку по шкале Апгар  $\leq 6$  баллов получили 23,1% новорожденных из БХ двоен и 47,2% — из МХ двоен.

Нейросонография (НСГ) проведена в течение 1–4 суток после рождения 236 из 240 новорожденных (4 перинатальных потери) из двоен с дискордантным ростом плодов различной степени выраженности. Процент

патологических изменений при НСГ составил 36,9% при БХ и 48,2% при МХ двойне.

При анализе структуры патологических изменений при НСГ выявлены значительные различия в зависимости от хориальности. Это касалось гипоксически-ишемических поражений (ГИП) головного мозга, внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК), перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ). Если в БХ группе у детей преобладавали умеренные ГИП, то в МХ группе почти вдвое была выше частота ВЖК (15,1% против 8,3% в БХ группе) и в 4 раза — частота ПВЛ (9,4% против 2,1% в БХ группе).

ВЖК 2 степени и развитие ПВЛ у одного ребенка (нормотрофичного) из БХ двойни при минимальной дискордантности ( $\leq 10\%$ ), по-видимому, объясняется глубокой недоношенностью (28 недель) и острой гипоксией на фоне преждевременной отслойки плаценты. Пять детей с ПВЛ из МХ двойни были из пар с выраженным дискордантным ростом ( $>25\%$ ) и ЗРП ( $<5 ‰$ ).

Обращает внимание, что среди пациенток с МХ двойней и дискордантным ростом плодов наибольший процент (38,2%) составляла подгруппа с более высокой степенью диссоциации по массе —  $>25\%$ , что в настоящее время в сочетании с ЗР плода выделяется в отдельную нозологическую форму — «селективная задержка роста плода», которая представляет высокий риск в отношении неблагоприятных перинатальных исходов для обоих плодов [18].

Это подтверждается и нашими данными: 2 из этой группы новорожденных погибли антенатально в 28 и 29 недель беременности; 1 ребенок умер через 20 минут после рождения (35 недель гестации). Именно внутриутробной гибелью и доказанным фактом «сброса» крови от живого плода в русло мертвого объясняется развитие выраженной ПВЛ. В остальных группах МХ двоен (при меньшей степени дискордантности) перинатальных потерь не было. Что касается БХ двойни, то единственный случай антенатальной гибели плода

## Дискордантный рост плодов при двойне, независимо от хориальности, представляет собой фактор риска неблагоприятных перинатальных исходов. По мере нарастания степени дискордантности возрастает частота и тяжесть поражений

массой 1700 г в 35 недель беременности не сопровождался неблагоприятным перинатальным исходом для второго. Родившийся с массой 2550 г (степень дискордантности с погибшим — >25%) ребенок был выписан домой.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, дискордантный рост плодов при двойне, независимо от хориальности, представляет собой фактор риска неблагоприятных перинатальных исходов. По мере нарастания степени дискордантности возрастает частота и тяжесть задержки роста плодов, гипоксии плода и асфиксии новорожденного, поражений ЦНС по данным НСГ, внутриутробной гибели. У пациенток с разницей предполагаемой массы плодов >20%, особенно при МХ двойнях, требуется более тщательный антенатальный мониторинг с контролем функционального состояния плодов (КТГ, доплерометрия кровотока в системе мать — плацента — плод) для решения вопроса о необходимости досрочного родоразрешения.

Дискордантность по массе ≤10% следует рассматривать как вариант физиологического роста плодов при двойне.

### Литература

1. Сичинава Л. Г., Панина О. Б. Современные аспекты ведения многоплодной беременности // Вопр. гинекол., акуш. и перинатол. 2010. № 1. С. 71–76.
2. Mathews T, MacDorman M. Infant mortality statistics from the 2007 period linked birth // National vital statistics reports. 2011. V. 59. P. 1–11.
3. Ferreira I. et al. Chorionicity and adverse perinatal outcome // Acta. Med. Port. 2005. V. 18. № 3. P. 183–188.
4. Clinical maternal-fetal medicine. Edited by HN Winn, JC Hobbins // Parthenon publishing. 2000. P. 42, 44.
5. Сичинава Л. Г., Калашников С. А., Панина О. Б. Монохориальная двойня: особенности течения беременности и родов, перинатальные исходы // Акушерство и гинекология. 2003. № 2. С. 12–18.
6. Hirtenlehner-Ferber K, Krampl E, Strohmmer H, et al. Multiple pregnancy // Ther. Umsch. 2002. V. 59. № 12. P. 683–688.
7. Imaizumi Y. Perinatal mortality in twins and factors influencing mortality in Japan, 1980–98 // Paediatr. Perinat. Epidemiol. 2001. V. 15. № 3. P. 298–305.
8. Cordero L., Franco A., Joy SD. et al. Monochorionic diamniotic infants without twin-to-twin transfusion syndrome // J. Perinatol. 2005. V. 25. № 12. P. 753–758.
9. Crombleholme T.M. The treatment of twin-twin transfusion syndrome // Semin. Pediatr. Surg. 2003. V. 12. № 3. P. 175–181.
10. Leduc L., Takser L., Rinfret D. Persistence of adverse obstetric and neonatal outcomes in monochorionic twins after exclusion of disorders unique to monochorionic placentation // Am. J. Obstet. Gynecol. 2005. V. 193. № 5. P. 1670–1675.
11. Fick A.L., Feldstein V.A., Norton M.E. et al. Unequal placental sharing and birth weight discordance in monochorionic diamniotic twins // Am. J. Obstet. Gynecol. 2006. V. 195. № 1. P. 78–83.
12. Breathnach F.M. et al. Definition of intertwin birth weight discordance // Obstet. Gynecol. 2011. Vol. 118. P. 94–103.
13. Breathnach F.M., Malone F. Fetal growth disorders in twin gestations // Seminars in Perinatology. 2012. Vol. 36. P. 175–181.
14. Garite T., Clark R., Elliott J., Thorp J. Twins and triplets: The effect of plurality and growth on neonatal outcome compared with singleton infants // Am. J. Obstet. Gynecol. 2004. Vol. 191. P. 700–707.
15. Калашников С. А., Зябликова Р. В., Сичинава Л. Г. Оценка физического развития новорожденных из двойни. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2004. Т. 3. № 3, С. 55–58.
16. Ananth C.V., Vintzileos A.M., Shen-Schwartz S. et al. Standards of birth weight in twin gestations stratified by placental chorionicity // Ob.Gyn. 1998. V. 91. P. 917–924.
17. Multiple pregnancy. Edited by I Blickstein, LG Keith // Taylor and Francis Group. Parthenon Book. 2005. 2nd edition. P. 514–520.
18. Gratacos E. Selective intrauterine growth restriction in MC twins // The J. of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. 2009. V. 22. P. 28.



**medela** 

материнское молоко —  
ежедневное счастье

Грудное вскармливание — это молочный  
депозит в здоровье Вашего малыша



### Клинический двойной молокоотсос Symphony®:

технологии запуска лактации и двухфазного сцеживания 2-Phase Expression®,  
благодаря электронной карте Symphony PLUS для матерей недоношенных и доношенных детей

Горячая линия Medela

**8-800-200-6808**

Звонок по России БЕСПЛАТНЫЙ

О. Б. Панина<sup>1</sup>, Л. Г. Сичинава<sup>2</sup>, Е. Б. Ларина<sup>1</sup><sup>1</sup> МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва<sup>2</sup> РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

**Ключевые слова:** прегравидарная подготовка, плацента-ассоциированные осложнения, антикоагулянты, низкомолекулярные гепарины

# ПРЕГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА В ПРОФИЛАКТИКЕ ПЛАЦЕНТА-АССОЦИИРОВАННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

**Осложнения, связанные с плацентарной недостаточностью, такие как синдром задержки развития плода (ЗРП), преэклампсия, антенатальная гибель плода, являются одной из основных причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, обуславливают около 50% преждевременных родов. Затраты на комплексное лечение пациенток с тяжелой преэклампсией, а также выхаживание недоношенных новорожденных и детей с ЗРП приносят значительный социальный и экономический ущерб обществу [1, 2, 3].**

**Однако на данный момент не разработано клинических рекомендаций по профилактике тяжелых осложнений беременности, нет четких показаний к назначению низкомолекулярных гепаринов (НМГ) для профилактики плацента-ассоциированных осложнений.**

**В связи с этим целью исследования стала разработка патогенетических подходов к профилактике ЗРП, преэклампсии и преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП) у пациенток с данными плацента-ассоциированными осложнениями в анамнезе.**

**П**атогенетически плацента-ассоциированные осложнения обусловлены недостаточной инвазией вневорсинчатого трофобласта и трансформацией спиральных артерий, что приводит к ишемии маточно-плацентарной площадки и нарушению формирования ворсинчатого дерева [4, 5]. Известно, что пациентки, анамнез которых отягощен плацента-ассоциированными осложнениями, находятся в группе риска, и их следующая беременность вновь может осложниться тяжелой плацентарной недостаточностью [6, 7].

По данным многих крупных мультицентровых исследований, назначение низкомолекулярных гепаринов с ранних сроков беременности пациенткам с отягощенным анамнезом позволяет снизить риск развития плацента-ассоциированных осложнений [8, 9].

Обсуждают различные механизмы действия НМГ, но предполагается, что прямо или косвенно они влияют на формирование ворсинчатого дерева и сосудистой сети плаценты [10, 11].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На первом этапе для выявления клинической целесообразности применения антикоагулянтной терапии с целью профилактики плацентарной недостаточности было проанализировано течение беременности, родов и раннего неонатального периода у 120 пациенток, получавших НМГ с различных сроков гестации (1 группа — с прегравидарного этапа, 2 группа — с I триместра гестации, 3 группа — со II или III триместра).

В рамках второго этапа исследования для определения влияния антикоагулянтной терапии на формирование плаценты и ее сосудистой сети исследовано 55 последов пациенток, вошедших в первый этап иссле-

дования. Кроме стандартного макро- и микроскопического анализа проводилась компьютерная морфометрия плацентарной ткани, а также оценка иммуногистохимической экспрессии VEGF-A в трофобласте и эндотелии капилляров ворсин.

На третьем этапе исследования проведена оценка вклада минорных аллелей гена VEGF-A(G(-1154) A, C(-2578)A, C(-936)T, G(-634)C) у пациентки в развитие плацентарной недостаточности.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования доказано, что применение НМГ значительно снижает риск развития тяжелых плацента-ассоциированных осложнений (ЗРП, преэклампсия, ПОНРП, антенатальная гибель плода, фетоплацентарная недостаточность (ФПН)) за счет влияния на экспрессию VEGF-A в плацентарной ткани: выраженная или умеренная экспрессия данного фактора роста обеспечивает правильное формирование развитого ворсинчатого древа и преобладание разветвляющего ангиогенеза. Эффективность данного вида терапии во многом определяется сроком ее назначения, а наиболее благоприятные исходы наблюдаются при проведении прегравидарной подготовки.

В рамках клинической оценки эффективности применения НМГ для профилактики плацентарной недостаточности нами было доказано, что назначение антикоагулянтной терапии с прегравидарного этапа или первого триместра значительно снижает частоту возникновения преэклампсии, ЗРП, ФПН, ПОНРП, преждевременных родов, а также осложнений раннего неонатального периода, обусловленных внутриутробной гипоксией и недоношенностью.

На данный момент существует множество исследований, посвященных оценке влияния НМГ на течение беременности у пациенток

с плацента-ассоциированными осложнениями гестации в анамнезе [12, 13]. Результаты данных работ достаточно противоречивы. В подавляющем большинстве исследований оценивается эффективность антикоагулянтов при назначении их с первого триместра беременности по сравнению с отсутствием лечения. В нашей работе мы оценивали также эффективность НМГ при их назначении с прегравидарного этапа и со II или III триместра гестации. При сравнении наших результатов с данными других исследователей выявлены как сходства, так и различия.

По результатам проведенного исследования доказано достоверное снижение частоты развития ЗРП, преждевременных родов, ПОНРП и перинатальной смертности при применении антикоагулянтной терапии (вне зависимости от срока начала антикоагулянтной терапии) по сравнению с предыдущей беременностью. Так, перинатальная смертность в настоящую беременность снизилась до 1,6% по сравнению с анамнестическими данными (68,3%). Таким образом, показана необходимость проведения антикоагулянтной терапии пациенткам с плацента-ассоциированными осложнениями в анамнезе.

По результатам проведенного анализа впервые была показана значимость срока начала антикоагулянтной терапии.

Установлено, что назначение антикоагулянтов с прегравидарного этапа по сравнению с более поздним назначением (со II или III триместра) значительно снижает как частоту преэклампсии в целом (вне зависимости от степени тяжести и срока возникновения), так и риск развития тяжелой и ранней (до 34 недель) ее форм. Кроме того, только в случае назначения НМГ в фертильном цикле снижалась частота развития преэклампсии по сравнению с предыдущей беременностью.

Таким образом, назначение НМГ с фертильного цикла позволяет достоверно снизить риск развития преэклампсии в любой ее форме до минимальных значений.

Частота развития ЗРП как основного проявления плацентарной недостаточности также снижается на фоне проведения антикоагулянтной терапии с фертильного цикла по сравнению с назначением НМГ с I триместра гестации или с момента манифестации плацентарной недостаточности. Также только в случае прегравидарной подготовки снижается частота развития ЗРП в 8 раз по сравнению с анамнестическими данными. Однако важно отметить, что риск возникновения ЗРП III степени, а также ЗРП, сочетающейся с нарушением доплерометрии кровотока в артерии пуповины, достоверно ниже по сравнению с поздним назначением антикоагулянтов как при начале терапии с прегравидарного этапа, так и с I триместра гестации.

Вероятно, отсутствие прегравидарной подготовки в значимой степени нивелирует положительный эффект НМГ, в связи с чем некоторыми учеными признается отсутствие целесообразности их применения для профилактики плацента-ассоциированных осложнений [14]. Так, в большинстве исследований, отрицающих положительный эффект антикоагулянтной терапии, препараты применялись с I триместра гестации. В нашей работе назначение антикоагулянтов с I триместра гестации не приводило к снижению частоты развития ЗРП, преэклампсии и ранней преэклампсии.

Плацента-ассоциированные осложнения обуславливают около половины преждевременных родов, что, конечно, ухудшает перинатальные исходы. За счет снижения частоты развития преэклампсии и ЗРП (в том числе тяжелых форм) назначение антикоагулянтной те-

рапии с фертильного цикла или I триместра гестации позволяет снизить частоту индуцированных преждевременных родов (в том числе ранних и очень ранних) в 4 раза по сравнению с пациентками, которым терапия была назначена со II или III триместра гестации. Второй после гестационного срока важнейший фактор благоприятного течения неонатального периода — масса новорожденного. По результатам нашего исследования наибольшая средняя масса при рождении выявлена при прегравидарном назначении НМГ и составила 2955,7±600,0 г, что оказалось достоверно выше аналогичного показателя при назначении НМГ во время беременности (как с первого триместра, так и на более поздних сроках). При анализе течения неонатального периода было доказано, что назначение антикоагулянтной терапии с прегравидарного этапа или I триместра гестации достоверно снижает частоту асфиксии и ацидоза при рождении, количество госпитализаций в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН), необходимость искусственной вентиляции легких (ИВЛ), а также частоту гипоксически-ишемических поражений головного мозга по данным нейросонографии по сравнению с группой пациенток, которым НМГ были назначены со II или III триместра гестации. Несмотря на то что достоверных различий по частоте развития указанных осложнений между группами 1 (прегравидарная подготовка) и 2 (терапия с I триместра) не было, все-таки наименьшее количество патологий неонатального периода выявлено при назначении терапии с фертильного цикла. Сопоставить полученные нами данные с литературными сложно, так как в доступных источниках анализ течения раннего неонатального периода не проводился.

## При анализе течения неонатального периода было доказано, что назначение антикоагулянтной терапии с прегравидарного этапа или I триместра гестации достоверно снижает частоту асфиксии и ацидоза при рождении

Таким образом, наличие в анамнезе ранней преэклампсии, ЗРП III степени, сочетающейся с нарушением гемодинамики в артерии пуповины, ПОНРП в сроке до 37 недель и антенатальной гибели плода, обусловленной плацентарной недостаточностью, является показанием к назначению антикоагулянтной терапии НМГ с прегравидарного этапа вне зависимости от наличия наследственной и/или приобретенной тромбофилии и показателей коагулограммы, так как это значительно улучшает перинатальные исходы. Как было отражено в обзоре литературы по данной проблеме, мнения ученых относительно эффективности НМГ в профилактике плацента-ассоциированных осложнений неоднозначны. Результаты нашего исследования согласуются с данными G. Mello и соавт. [15] в том, что назначение НМГ с I триместра гестации снижает частоту развития тяжелой преэклампсии и ЗРП III степени. Однако по влиянию терапии НМГ на развитие преэклампсии, а также ранней формы и ЗРП в целом наши данные расходятся с G. Mello и соавт. [15] и совпадают с J. Dodd [16]. Вероятно, такие различия обуслов-

лены недоучетом формы и степени тяжести преэклампсии, а также разнородностью критериев включения в указанные исследования. Принципиально новым в нашей работе является оценка влияния антикоагулянтной терапии, назначенной с прегравидарного этапа, так как мы не нашли подобных данных в других источниках. При этом именно терапия НМГ с фертильного цикла позволяет максимально снизить частоту развития плацента-ассоциированных осложнений и улучшить перинатальные исходы.

Для определения вероятных механизмов влияния НМГ на течение беременности нами был проведен второй этап исследования, в рамках которого сделан анализ особенностей структуры плаценты и экспрессии VEGF-A в ее ткани у пациенток, получавших антикоагулянтную терапию во время беременности (n=56). Аналогично первому этапу исследования было выделено 3 группы в зависимости от сроков начала терапии: с прегравидарного этапа (n=18) — группа 1, с I триместра (n=21) — группа 2, со II или III триместра (n=17) — группа 3.

Назначение антикоагулянтной терапии с прегравидарного этапа ассоциировалось в подавляющем большинстве наблюдений с нормальной массой и размерами плаценты, отсутствием крупных инфарктов. При микроскопическом исследовании преимущественно отмечалось нормальное строение плацентарной ткани, отсутствие нарушений созревания ворсинчатого древа, незначительный удельный объем патологических изменений (участки массивного отложения вневорсинчатого фибриноида, истинные инфаркты, участки афункциональных ворсин). Периферические отделы ворсинчатого древа плаценты преимущественно представлены специализированными терминальными ворсинами с широкими синусоидами и протяженными синцитио-капиллярными мембранами. При анализе данных компьютерной морфометрии в данной группе было получено максимальное среднее значение удельной площади ворсин и минимальное — межворсинчатого пространства, что косвенно говорит о преобладании разветвляющего ангиогенеза в плацентарной ткани. Сочетание максимальной разветвленности ворсинчатого древа с развитой сосудистой сетью (о чем говорит высокое значение стромально-сосудистого коэффициента) обеспечивает максимальную диффузионную поверхность ворсин. Иммуногистохимически в плацентарной ткани при такой морфологической картине отмечалась умеренная или выраженная экспрессия VEGF-A в эндотелии сосудов ворсин и синцитиотрофобласте. Клинически у данной группы пациенток отсутствовали проявления преэклампсии, ЗРП, антенатальных нарушений гемодинамики в системе «мать — плацента — плод». Таким образом, логично предположить,

что антикоагулянтная терапия в фертильном цикле позволяет сформировать оптимальную микроциркуляцию в эндометрии и обеспечить наиболее благоприятные условия еще на этапе имплантации бластоцисты и инвазии вневорсинчатого трофобласта. В результате чего происходит полноценная трансформация спящих артерий и достаточная оксигенация маточно-плацентарной площадки для формирования ворсинчатого древа плаценты. При назначении антикоагулянтной терапии с I триместра гестации чаще отмечалась гипоплазия плаценты, ее средняя масса была достоверно ниже. При макроскопическом исследовании в 2,5 раза чаще встречались инфаркты плацентарной ткани различной сте-

пени давности. Гистологически у трети пациенток данной группы отмечались нарушения созревания ворсинчатого древа, картина преобладания неразветвляющего ангиогенеза, чаще, чем в первой группе, встречались истинные инфаркты, а также зоны патологического сближения ворсин. Однако стоит отметить, что в подавляющем большинстве наблюдений (16 из 21) строение ворсинчатого древа также соответствовало сроку гестации. По данным компьютерной морфометрии удельная площадь ворсин оказалась достоверно ниже, чем в группе пациенток, получавших НМГ с прегравидарного этапа. При этом удельная площадь сосудистого русла и стромально-сосудистое соотношение были сопоставимы

## **Применение непрямых антикоагулянтов с первого триместра гестации у пациенток с плаценто-ассоциированными осложнениями в анамнезе в большинстве наблюдений позволяет сформироваться сосудистой сети плаценты с разветвленными капиллярами, развитыми синусоидами терминальных ворсин и протяженными синцитио-капиллярными мембранами**

с таковыми в первой группе. Экспрессия VEGF-A в плацентарной ткани в данной группе преимущественно была умеренной. Из вышесказанного можно заключить, что применение непрямых антикоагулянтов с первого триместра гестации у пациенток с плаценто-ассоциированными осложнениями в анамнезе в большинстве наблюдений позволяет сформироваться сосудистой сети плаценты с разветвленными капиллярами, развитыми синусоидами терминальных ворсин и протяженными синцитио-капиллярными мембранами. В результате чего клинически наблюдается сохранная гемодинамика в системе «мать — плацента — плод», отсутствие тяжелых форм ЗРП и преэклампсии.

При назначении антикоагулянтной терапии только со II или III триместра гестации как клинически, так и морфологически наблюдается неблагоприятная картина. При макроскопическом изучении последствий в данной группе чаще всего выявляются инфаркты плаценты, в том числе и крупные (более 10% площади плаценты). Гипоплазия плаценты (снижение массы более чем на 20% от должной) отмечена в 2/3 наблюдений. Микроскопически в подавляющем большинстве образцов (70,6%) плацентарной ткани отмечалось нарушение созревания ворсинчатого древа (по типу преобладания промежуточных дифференцированных ворсин, хаотичных склерозированных ворсин или диссоциированного созревания котиледонов), картина неразветвляющего ангиогенеза: преобладание длинных неветвящихся ворсин с узкими центрально расположенными капиллярами. Такая гистологическая картина сопровождалась слабой или отрицательной экспрессией VEGF-A в эндотелии ворсин и синцитиотрофобласте. Соответственно, при обработке данных морфометрии в

данной группе отмечалось самое низкое значение удельной площади ворсин, сосудов и стромально-сосудистого соотношения. При такой структуре диффузионная поверхность ворсин наименьшая, газообмен в плацентарной ткани значительно снижается, что приводит к выраженной гипоксии и страданию плода. Клинически данные структурные особенности плацентарной ткани сочетаются с развитием тяжелых плаценто-ассоциированных осложнений (ранняя преэклампсия, ЗРП III степени), выраженных нарушений гемодинамики в системе «мать — плацента — плод», приводящих в большинстве наблюдений (64,7%) к преждевременным индуцированным родам по витальным показаниям со стороны пациентки (нарастание тяжести преэклампсии, ПОНРП) и/или плода (острая гипоксия по данным КТГ, критическое состояние плода по данным доплерометрии кровотока в артерии пуповины, brain sparing феномен). В тех наблюдениях, где не было отмечено преобладания неразветвляющего ангиогенеза, при гистологическом исследовании удельная площадь сосудистого русла была снижена, а также отмечались маркеры нарушения гемодинамики в плаценте (стазы и тромбозы в межворсинчатом пространстве и сосудах ворсин, массивные отложения внутри- и межворсинчатого фибриноида). Клинически у этих пациенток отмечалось развитие поздней преэклампсии и/или ЗРП. Таким образом, назначение НМГ со II или III триместра гестации не приводит к снижению частоты развития плаценто-ассоциированных осложнений, так как основной процесс инвазии трофобласта, трансформации спиральных артерий и формирования ворсинчатого древа происходит в I триместре гестации. Нарушения инвазии

вневорсинчатого трофобласта и физиологической перестройки спиральных артерий на ранних сроках гестации приводят к недостаточному кровоснабжению хориона, повреждению синцитиотрофобласта, в результате чего нарушается синтез факторов роста (в частности VEGF-A), созревание ворсинчатого древа и развитие сосудистого русла плаценты. Назначение терапии на поздних сроках гестации не может достаточно компенсировать нарушения ангиогенеза, так как к этому моменту основной источник факторов роста — синцитиотрофобласт — уже значительно поврежден. Конечно, терапия НМГ во II и III триместре гестации позволяет улучшить микроциркуляцию в межворсинчатом пространстве и оказывает протекторное действие на эндотелий сосудов самой пациентки, за счет чего может быть достигнут некоторый положительный эффект. Однако предотвратить развитие плаценто-ассоциированных осложнений данный вид терапии не позволит.

На третьем этапе нашего исследования с целью оценки вклада полиморфизмов гена VEGF-A в развитие плацентарной недостаточности нами была определена частота минорных аллелей VEGF-A (G(-1154)A, C(-2578)A, C(-936)T, G(-634)C) у пациенток с плаценто-ассоциированными осложнениями в анамнезе и контрольной группы. В результате проведенной работы показано, что данные полиморфизмы не ассоциированы с развитием плацентарной недостаточности. Таким образом, снижение экспрессии данного фактора роста в плацентарной ткани при плацентарной недостаточности возникает вторично, не обусловлено структурной патологией данного гликопротеина и, соответственно, может быть терапевтически скорректировано.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, профилактическое назначение НМГ приводит к снижению частоты тяжелой преэклампсии, ЗРП III степени, преждевременных родов, улучшению перинатальных исходов у пациенток с плацента-ассоциированными осложнениями в анамнезе. Профилактическое назначение НМГ с прегравидарного этапа или I триместра гестации способствует выраженной/умеренной экспрессии VEGF-A и формированию разветвленного ворсинчатого древа и капиллярной сети плаценты.

Объединяя клинические, морфологические и генетические данные, можно предполагать, что основой плацентарной недостаточности и плацента-ассоциированных осложнений является вторичное снижение синтеза VEGF-A синцитиотрофобластом (вероятно, в результате его повреждения и замещения фибриноидом на ранних этапах формирования хориона), приводящее к нарушению ветвления ворсинчатого древа и ангиогенеза. Применение НМГ с прегравидарного этапа у пациенток с неблагоприятными перинатальными исходами в анамнезе, обусловленными декомпенсированной плацентарной недостаточностью, позволяет снизить частоту развития тяжелых плацента-ассоциированных осложнений (ранняя преэклампсия, ЗРП III степени, ПОНРП) как по сравнению с анамнестическими данными, так и по сравнению с началом терапии со II или III триместра. Вероятно, улучшение перинатальных исходов обусловлено тем, что имплантация бластоцисты и инвазия трофобласта происходит в максимально благоприятных условиях. В результате сохраняется правильное соотношение про- и антиангиогенных факторов. Морфологически это подтверждается корреляцией срока начала анти-

коагулянтной терапии с уровнем экспрессии VEGF-A синцитиотрофобластом ворсин, а также высокой удельной площадью ворсин и сосудов при прегравидарном назначении НМГ. Таким образом, именно начало антикоагулянтной терапии с прегравидарного этапа у пациенток с тяжелыми плацента-ассоциированными осложнениями в анамнезе — клинически и морфологически обоснованный метод профилактики плацентарной недостаточности. При отсутствии прегравидарной подготовки пациентке показано назначение НМГ с максимально раннего срока гестации.

**Литература**

1. Серов В.Н. Синдром задержки развития плода // Русский медицинский журнал. 2005. 13(1):31-33.
2. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В. Синдром задержки роста плода. М.: ГЭОТАР, 2013. 120 с.
3. Gudmundsson S. Long term outcome of the compromised fetus // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2003. V. 22. № 1. P. 31-37.
4. Ananth C.V., Peltier M.R., Chavez M.R., Kirby R.S., Getahun D., Vintzileos A.M. Recurrence of ischemic placental disease // Obstet. Gynecol. 2007. 110(1):128-133.
5. Kwiatkowski S., Kwiatkowska E., Rzepka R., Torbe A., Dolegowska B. Ischemic placental syndrome-prediction and new disease monitoring // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2016. 29(12):2033-2039.
6. Ananth C.V., Getahun D., Peltier M.R., Smulian J.C. Placental abruption in term and preterm gestations: evidence for heterogeneity in clinical pathways // Obstet. Gynecol. 2006. 107(4):785-792.
7. Norrby K., Nordenhem A. Dalteparin, A low-molecular-weight heparin promotes angiogenesis mediated by heparin-binding VEGF-A in vivo // APMIS. 2010 Dec. 118(12):949-957.
8. Атабаева Х.Л. Основные принципы подготовки к беременности и ее ведение у беременных с преэклампсией на фоне выявленной тромбофилии // Акушерство, гинекология и репродукция. 2016. Т. 4. № 4. С. 30-38.
9. Dodd J.M., McLeod A., Windrim R.C., Kingdom J.P. Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction // Cochrane Database Syst. Rev. 2013 Jul 24;(7).
10. Grandone E., Chinni E., Villani M., Scianamè N., Tiscia G.L., Favuzzi G., Cappucci F., Petruzzelli F., Margaglione M. Modulation of factors involved in placental

haemostasis and angiogenesis by low-molecular-weight-heparins // Arch. Gynecol. Obstet. 2016 Nov. 294(6):1323-1329.

11. Sela S., Natanson-Yaron S., Zcharia E., Vlodaysky I., Yagel S., Keshet E. Local retention versus systemic release of soluble VEGF receptor-1 are mediated by heparin-binding and regulated by heparanase // Circ. Res. 2011 Apr 29. 108(9):1063-1070.
12. Gris J.C., Chauleur C., Molinari N., Mares P., Fabbro-Peray P., Quere I., Lefrant J.Y., Haddad B & Dauzat M. Addition of enoxaparin to aspirin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with severe pre-eclampsia. The pilot randomized controlled NOH-PE trial // Thrombosis and Haemostasis. 2011. 106:1053-1061.
13. Rodger M., Hague W., Kingdom J.P. et al. Antepartum dalteparin versus no antepartum alteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): a multinational open label randomised trial // The Lancet. 2014. 5:1243-1252.
14. Rey E., Garneau P., David M. et al. Dalteparin for the prevention of recurrence of placental-mediated complications of pregnancy in women without thrombophilia: a pilot randomized controlled trial // Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2009. 7:58-64.
15. Mello G., Parretti E., Fatini C. et al. Low-molecular-weight heparin lowers the recurrence rate of preeclampsia and restores the physiological vascular changes in angiotensin-converting enzyme DD women // Hypertension. 2005. 45:86-91.
16. Dodd J.M., Sahi K., McLeod A., Windrim R.C., Kingdom J.P. Heparin therapy for complications of placental dysfunction: a systematic review of the literature // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2008. 87(8):804-811.



# АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ СУПРУЖЕСКИХ ПАР С НЕУДАЧНЫМИ ПОПЫТКАМИ ЭКО

**В последнее время значительно увеличилась частота использования экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) для преодоления различных форм бесплодия. Несмотря на то что ЭКО является самым эффективным методом лечения бесплодия, на протяжении нескольких десятилетий частота наступления беременности остается неизменной, составляя в среднем 30% беременностей на попытку лечения. Естественно, невысокие результаты вызывают неудовлетворенность пациентов и заставляют врачей заниматься поиском средств, способных гарантированно повысить эффективность программ ЭКО**

**П**роводимые исследования касаются определения состояния репродуктивного здоровья партнеров, рецептивности эндометрия, качества гамет, особенностей эмбриогенеза, проведения преимплантационной диагностики полученных эмбрионов и т. д.

Одно из важных, но не вполне ясных направлений — необходимость предварительной подготовки пациентов и определение средств, доказано эффективных для этой подготовки. Не секрет, что при неудачах ЭКО врачи проводят разнообразные подготовительные мероприятия, которые в основном носят эмпирический характер. Рандомизированных доказательных исследований на этот счет практически нет, и провести их крайне сложно. Говорить об общих алгоритмах подготовки пациентов при неудачном ЭКО невозможно, речь может идти только об индивидуально подобранных методиках, зависящих



**Назаренко  
Татьяна  
Алексеевна**

д. м. н., профессор,  
директор Института  
репродуктивной  
медицины в составе  
ФГБУ НМИЦАиГП  
им. В. И. Кулакова,  
Москва



**Краснопольская  
Ксения  
Владиславовна**

д. м. н., профессор,  
руководитель отделения  
репродуктологии  
ГБУЗ МО МОНИИАГ,  
Московская область

от состояния репродуктивной системы больных и результатов предыдущего лечения. В контексте сказанного попытаемся, весьма приблизительно, рассмотреть некоторые подходы, которые могут быть применимы в клинической практике. Во-первых, необходимо, по возможности, определиться, когда мы можем говорить о неудачах ЭКО и насколько предсказуемы неудачи, исходя из предварительного прогноза исхода лечения.

#### ПЕРВАЯ ГРУППА

Женщины до 35 лет с нормальными показателями овариального резерва, отсутствием патологии эндометрия, и у них, как правило, трубно-перитонеальный, мужской факторы бесплодия, бесплодие, ассоциированное с НГЭ, но без эндометриозных кист и резекции яичников, бесплодие неясного генеза. При проведении программы врачи получают, как правило, 10–15 зрелых ооцитов, на 5-е сутки культивирования — не менее 4 бластоцист, переносят одну бластоцисту, остальные консервируют. Это наиболее перспективная группа пациенток, когда частота наступления беременности в «свежем» цикле составляет около 40–45%, а кумулятивная частота с учетом криопереносов достигает 70% [1, 3]. Если все-таки беременность не наступила, имеет смысл рассмотреть следующие факторы перед повторной попыткой:

/ При мужском факторе бесплодия оценить выраженность патозооспермии. При сочетанных формах патозооспермии (олигоастеротозооспермия), также при выраженной тератозооспермии консультация уролога-андролога, генетика, дополнительные исследования, направленные на выявления сбалансированных мутаций в кариотипе, AZF-делетций, носительство гена мукосцидоза, исследование ДНК

сперматозоидов. Правильно провести эти исследования до программы ЭКО при тяжелых формах патозооспермии или азооспермии, а при неудачной попытке они обязательны. К сожалению, действенных мер коррекции нарушений и доказательно эффективной подготовки пациента не существует. В случаях тяжелой патозооспермии уже со второй попытки лечения целесообразно проведение преимплантационного генетического скрининга.

/ Оценить состояние эндокринной системы женщины более подробно: функцию щитовидной железы, метаболические нарушения, особенно в случаях избыточной массы тела. При обнаружении провести коррекцию в течение 3 месяцев перед следующей попыткой ЭКО.

/ Оценить состояние эндометрия. По нашему мнению, гистероскопия и биопсия эндометрия может быть показана в случаях, если есть УЗИ-данные о возможной патологии эндометрия или же в собственном или индуцированном цикле зарегистрирована его недостаточная трансформация. Мы считаем неоправданными, а возможно, даже вредными, многократные вхождения в матку без наличия на то показаний.

/ Неудача двух попыток ЭКО у этой группы пациенток следует расценивать как показание для проведения преимплантационного генетического скрининга.

#### ВТОРАЯ ГРУППА

Ее могут составить молодые женщины с сохраненным овариальным резервом, прогностически перспективные для проведения стимуляции и получения достаточного числа зрелых ооцитов и бластоцист, но в процессе стимуляции нет адекватной реакции яичников, не получаем достаточ-

ного числа зрелых ооцитов, и/или имеет место нарушение раннего эмбриогенеза, когда не удается получить эмбрионы, пригодные для переноса. У молодых пациенток такие ситуации встречаются нечасто (5–7% среди общего числа больных). Практическое решение ситуации — назначение большой дозы гонадотропинов, не менее 300 МЕ в сутки, и добавление ЛГ-содержащих препаратов. Если в двух и более попытках не удается получить эмбрионы, пригодные для переноса, то следует провести обследование пациентки с оценкой генетических параметров, эндокринно-метаболического статуса. Следует признать, что неполучение эмбрионов, пригодных для переноса в двух и более попытках ЭКО, заставляет задуматься об использовании ооцита донора. Однако решение этого вопроса остается за пациентами.

#### ТРЕТЬЯ ГРУППА

Это молодые женщины (до 35 лет) со сниженными показателями овариального резерва, с прогнозируемым бедным (3 и менее ооцита) или субоптимальным ответом (менее 7 ооцитов) на стимуляцию яичников. В данном случае возможны следующие варианты тактики:

/ Снижение овариального резерва, обусловленное резекцией яичников, происходит чаще всего в связи с наличием эндометриозных кист. В этих случаях у молодых женщин нужно прилагать максимальные усилия для достижения беременности, используя различные подходы: стимуляцию яичников с назначением различных схем, в том числе и модифицированных, — двойная стимуляция, накопление эмбрионов для последующего переноса, использование предварительной подготовки, так называемого «прайминга», путем назначения эстрогенов или андрогенов в

лютеиновую фазу предыдущего менструального цикла. Смысл всех мероприятий — добиться наступления беременности у молодой женщины со сниженными показателями овариального резерва после резекции яичников [7, 9]. Для успеха требуется гораздо больше времени и усилий, чем у сверстниц с хорошими показателями резерва, но в силу молодого возраста пациенток успех программ ЭКО реален, и следует стремиться к положительному результату.

/ Более сложная ситуация наблюдается в случаях, когда снижение овариального резерва у молодых женщин не связано с возрастом. Это может быть следствием генетических причин, обусловленных синдромом ломкой X хромосомы, наличием аутоиммунных заболеваний, таких как аутоиммунный тиреоидит и гипотиреоз, коллагенозами, заболеваниями почек, сахарным диабетом и рядом других. В большинстве из этих случаев снижение овариального резерва может быть связано с длительным приемом препаратов с гонадотоксичным действием. Типичные примеры: химио/лучевая терапия при лечении онкологических заболеваний или прием антиретровирусной терапии ВИЧ-инфицированными пациентками. Методами сохранения репродуктивной функции в этих случаях может быть предварительная криоконсервация ооцитов или эмбрионов перед началом лечения основного заболевания.

#### ЧЕТВЕРТАЯ ГРУППА

К ней можно отнести пациенток старшего репродуктивного возраста, после 38 лет, с несколькими неудачными попытками ЭКО в анамнезе. Это наиболее сложная проблема для специалистов всего

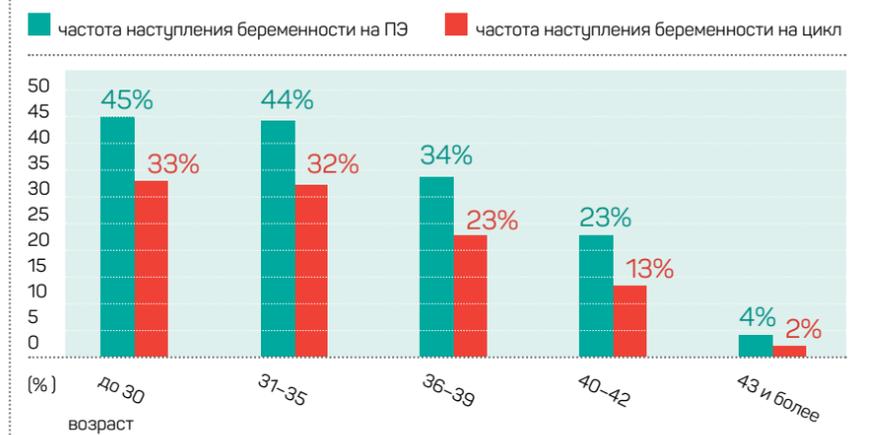


Рис. 1  
Частота наступления беременности у пациентов разных возрастных групп (n=3263/2271) (собственные данные)



Рис. 2  
Доля пациентов разных возрастных групп с бедным ответом на стимуляцию яичников

мира, ведь сегодня в структуре пациентов ЭКО женщины старшего возраста составляют около 40%, а частота наступления беременности на попытку лечения гораздо ниже, чем у молодых пациенток, и это абсолютно физиологическое явление. Демонстрируют вышесказанное следующие данные (рис. 1). На рис. 1 представлена частота наступления беременности у женщин разного возраста. Очевидно резкое снижение эффективности

лечения после 40 лет, когда в возрасте 40–42 лет беременность наступила лишь у 13% женщин на попытку лечения, а после 43 лет результаты были практически нулевыми. Подтверждают это данные, представленные на рис. 2, который показывает, что «бедный» ответ яичников имеет место у 89% пациенток старше 43 лет, что, естественно, драматически снижает эффективность лечения.

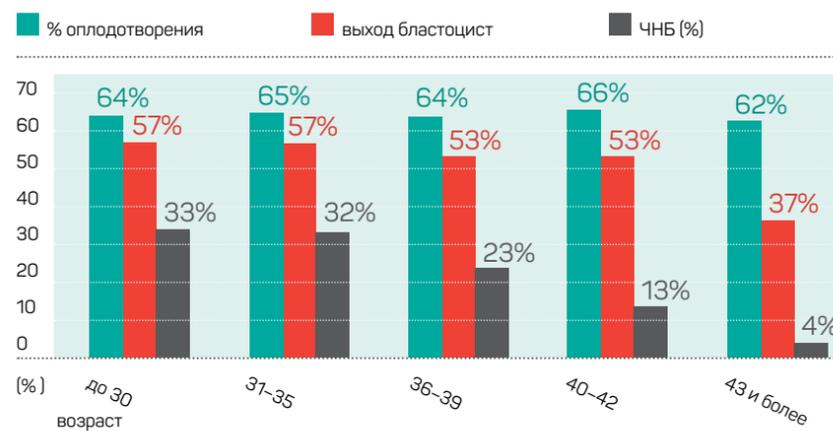


Рис. 3  
Эмбриологические параметры пациентов различных возрастных групп (n=3263) [собственные данные]

Таблица 1

#### Частота наступления беременности и роды у пациентов различных возрастных групп

ЧНБ и роды	Возраст			
	≤35	35-37	38-40	≥41
Частота наступления беременности, %	46,7	37,8	29,7	19,8
Роды, %	40,7	31,3	22,2	11,8

**Проведенные исследования показали, что снижается не только количество получаемых ооцитов, но и их качество, что приводит к формированию анеуплоидных эмбрионов, не способных привести к наступлению полноценной беременности**

Более того, если все-таки получены яйцеклетки, произошло оплодотворение и эмбрионы дробятся, частота наступления беременности остается крайне низкой. Это демонстрирует рис. 3.

Многочисленные данные международных исследований подтверждают низкую эффективность программ ЭКО у женщин старше 42 лет [5, 6, 8] (табл. 1.)

Проведенные исследования показали, что снижается не только количество получаемых ооцитов, но и их качество, что приводит к формированию анеуплоидных эмбрионов, не способных привести к наступлению полноценной беременности. По данным Европейской ассоциации репродукции и эмбриологии, доля неполноценных эмбрионов у женщин 41–42 лет достигает 80% и более (рис. 4).

По консолидированному мнению специалистов, после 42 лет получить беременность, которая закончилась бы рождением здорового ребенка, практически невозможно [2, 4, 10].

Что же делать в этих случаях, особенно с учетом факта увеличивающейся доли пациенток позднего возраста, которые обращаются в клиники ЭКО для достижения бе-

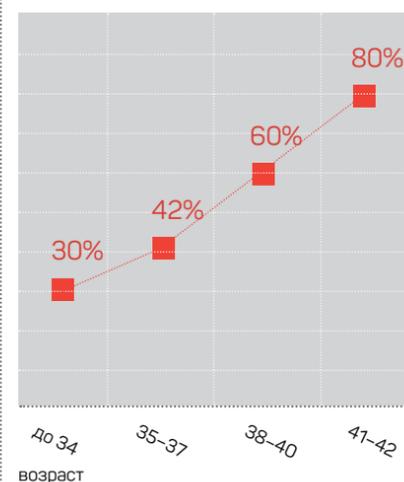


Рис. 4  
Процент анеуплоидных эмбрионов в зависимости от возраста



Рис. 5  
Востребованность программ ЭКО с использованием ооцитов донора [3]

регенности? В подавляющем большинстве пациентки позднего репродуктивного возраста прибегают к помощи доноров ооцитов, используя яйцеклетку молодой женщины — донора. Это очень сложная тема, и супружеская пара самостоятельно, с полной ответственностью должна выбрать этот вариант лечения, понимая, что генетически рожденный ребенок будет неродным матери. Недаром в ряде стран (Германия, Норвегия, Швеция) запрещены программы с использованием ооцитов донора. В Израиле, Соединенном Королевстве, Канаде допускаются программы с безвозмездным пожертвованием ооцитов. В Испании, Португалии, Греции, Бельгии, Финляндии и России нет запретов, но эти программы не финансируются государством, поэтому они возможны как на безвозмездной основе (близкие родственники и знакомые), так и на коммерческой основе.

Тем не менее частота наступления беременности и роды при использовании ооцитов донора высокие, о чем свидетельствуют данные, представленные в таблице 2, а потребность в этом виде лечения растет (рис. 5).

Таблица 2

#### Частота наступления беременности и роды у пациентов различных возрастных групп при использовании ооцитов донора [1, 3]

Возраст	ЭКО (собственные ооциты)		ЭКО (ооциты донора)	
	ЧНБ	Роды	ЧНБ	Роды
До 34	35%	26%	48%	34%
35-39	29%	20%	46%	34%
Старше 40	14%	8%	46%	32%

**Донорство ооцитов— это очень сложная тема, и супружеская пара самостоятельно, с полной ответственностью должна выбрать этот вариант лечения, понимая, что генетически ребенок будет неродным матери**

## В ряде стран (Германия, Норвегия, Швеция) запрещены программы с использованием ооцитов донора. В Израиле, Соединенном Королевстве, Канаде допускаются программы с безвозмездным пожертвованием ооцитов

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя приведенные данные, можно сделать следующие заключения:

- / При отсутствии беременности в трех и более программах ЭКО, при условии получения достаточного числа эмбрионов хорошего качества и адекватной трансформации эндометрия целесообразно рекомендовать проведение генетического обследования и преимплантационного генетического скрининга эмбрионов.
- / У молодых женщин (до 35 лет) со сниженным резервом вследствие проведенных ранее резекций яичников следует прилагать усилия для достижения беременности, используя модифицированные протоколы, «накопление» эмбрионов, средства, повышающие ответ яичников, большие дозы гонадотропинов при стимуляции яичников, если в этом есть необходимость, несколько (пять и более) попыток ЭКО.
- / При риске резкого снижения или потери овариального резерва перед гинекологической операцией или же перед назначением гонадотоксичного лечения имеет

смысл ставить вопрос о сохранении репродуктивного материала путем предварительной криоконсервации гамет или эмбрионов.

- / Женщинам позднего репродуктивного возраста от 38 до 42 лет, имеющим сохраненные показатели овариального резерва, могут быть проведены попытки ЭКО, но не более четырех. Пациентки должны быть предупреждены о низкой эффективности лечения.
- / Пациентки после 43 лет мало перспективны для достижения беременности методом ЭКО, и они должны быть информированы об этом. При сохраненном овариальном резерве можно провести одну-две попытки, направленные на получение собственных ооцитов. При их неудаче, к сожалению, приходится обсуждать другие методы достижения беременности.

### Литература

1. Краснопольская К.В., Назаренко Т.А. Клинические аспекты лечения бесплодия в браке. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 327 с.
2. Назаренко Т.А. Стимуляция функции яичников. М.: МЕДпресс-информ, 2015. 288 с.
3. Регистр ВРТ. Отчет за 2015 год.

4. Boucret L., de la Barca J.M., Morinière C., Descamps P., et al. Relationship between diminished ovarian reserve and mitochondrial biogenesis in cumulus cells // Hum. Reprod. 2015. 30(7):1653-1664.
5. Bozdar G., Polat M., Yarali I., Yarali H. Live birth rates in various subgroups of poor ovarian responders fulfilling the Bologna criteria // Reprod. Biomed. Online. 2017 Jun. 34(6):639-644.
6. Alviggi C., Andersen C.Y., Buhler K., Alessandro Conforti A., De Placido G., Esteves S., Fischer R., Galliano D., Polyzos N., Sunkara S., Ubaldi F., Humaidan P. A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: from a poor ovarian response to a low prognosis concept, Fertility and Sterility. 2016 Jun 1. 105(6):1452-1453.
7. Chang X., Wu J. Effects of luteal estradiol pre-treatment on the outcome of IVF in poor ovarian responders // Gynecological Endocrinology [Internet]. Informa UK Limited. 2012 Nov 30. 29(3):196-200. Available from: <http://dx.doi.org/10.3109/09513590.2012.736558>.
8. Munné S., Chen S., Fischer J., Colls P. et al. Preimplantation genetic diagnosis reduces pregnancy loss in women aged 35 years and older with a history of recurrent miscarriages // FertilSteril 2015. 84(2):331-335.
9. Rashtian J., Zhang J. Luteal-phase ovarian stimulation increases the number of mature oocytes in older women with severe diminished ovarian reserve // Syst. Biol. Med. 2018 Jun. 64(3):216-219. Doi:10.1080/19396368.2018.1448902. Epub 2018 Mar 22.
10. Zhao J., Xu B., Zhang Q., Li YP. Which one has a better obstetric and perinatal outcome in singleton pregnancy, IVF/ICSI or FET: a systematic review and meta-analysis // Reprod. Biol. Endocrinol. 2016 Aug 30. 14(1):51.

□



### ● Фемофлор® + ИммуноКвантэкс

предгравидарная подготовка, обследование в рамках протокола ВРТ, плановая гинекологическая операция

### ● Генетика наследственных заболеваний. Делеции локуса AZF

исключение/установление мужского фактора бесплодия

### ● Обследование пары на HLA-совместимость

оценка генетических факторов репродуктивных проблем

В. Н. Прилепская, А. Н. Мгерян, Е. А. Межевитинова

ФГБУ НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова, Москва

**Ключевые слова:** дисменорея, комбинированные оральные контрацептивы, этинилэстрадиол, хлормадинона ацетат

# ДИСМЕНОРЕЯ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПРИЕМЛЕМОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТОМ, СОДЕРЖАЩИМ 2 МГ ХЛОРМАДИНОНА АЦЕТАТА И 0,03 МГ ЭТИНИЛЭСТРАДИОЛА

**По данным различных исследований, первичной дисменореей страдают от 20 до 91% женщин. Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) — препараты первого выбора у молодых женщин с первичной дисменореей. Они обладают высокой эффективностью, лечебными и протективными свойствами. В научно-поликлиническом отделении ФГБУ НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова имеется опыт применения КОК, содержащего 2 мг хлормадинона ацетата (ХМА) и 0,03 мг ЭЭ (Белара), у женщин с первичной дисменореей различной степени выраженности. Тщательно проанализированы клинические данные, эффективность и приемлемость препарата.**

**Г**ормональная контрацепция (ГК) — наиболее изученный, распространенный и эффективный метод планирования беременности. С каждым годом все большее число женщин применяют различные виды ГК, что связано не только с их высокой эффективностью, но и выраженными лечебными эффектами при различных гинекологических заболеваниях. Следует отметить, что в настоящее время около 80 млн женщин мира используют ГК [1, 2].

После синтеза первой гормональной таблетки (1960) все исследования в области контрацепции были направлены на снижение дозы эстрогенного компонента (с 50 до 30 и 20 мг), усовершенствование гестагенного компонента, изменение режима приема препаратов. Большое разнообразие современных методов контрацепции позволяет снизить материнскую смертность и сохранить репродуктивное здоровье в первую очередь за счет снижения числа аборт и расширения дифференцированного применения современных контрацептивных средств [3].

Нередко различные методы ГК назначаются врачом исключительно с лечебной целью. Это связано с тем, что, помимо высокой эффективности, ГК обладают профилактическими (при миоме матки, эндометриозе, функциональных кистах яичников, гиперпластических процессах эндометрия, раке эндометрия и яичников, воспалительных заболеваниях органов малого таза и т. д.) и лечебными (при нарушениях менструального цикла, предменструальном синдроме, овуляторных болях, гиперандрогении, дисменорее и др.) эффектами.

Рак остается одной из главных причин смертности в мире. Применение КОК привело к снижению риска развития злокачественных опухолей в целом на 12%, сокращению кумулятивного риска гинекологических раков на 29% [4].

В мета-анализе, опубликованном в 2008 году, было показано, что использование КОК оказывает протективный эффект на развитие рака яичников. В зависимости от длительности применения оральных контрацептивов (ОК) относительный риск (ОР) снижается на 20% (95% доверительный интервал — ДИ 18–23%,  $p < 0,0001$ ) каждые 5 лет применения. Протективный эффект сохраняется в течение 15 лет после прекращения приема ОК. В критериях приемлемости и безопасности использования методов контрацепции пациентки с повышенным риском развития рака яичников относятся к категории 1. Отмечен также профилактический эффект КОК при риске развития рака эндометрия. Поскольку данное заболевание считается следствием митогенного эффекта несбалансированной эстрогеновой стимуляции, то теоретически протективным эффектом обладают все прогестагены, входящие в состав ОК. Положительные непротивопоказательные эффекты гормональных контрацептивов, которые достаточно хорошо изучены и имеют высокий уровень доказательной базы (1А) [5]:

- / снижение риска развития рака эндометрия, яичников функциональных кист яичников и колоректального рака;
- / увеличение плотности костной массы и профилактика остеопороза у женщин в перименопаузе;
- / поддержка регулярности менструального цикла;
- / предотвращение развития менструальных мигреней;
- / лечебный эффект при гиперандрогенных состояниях (акне, гирсутизм и т. д.);
- / профилактика развития меноррагии, миомы матки и эндометриоза;
- / лечение предменструального синдрома и дисменореи.

Дисменорея — одно из самых распространенных заболеваний в гинекологии [6], проявляющееся спастическими болями внизу живота во время менструации (болезненные менструации). Выделяют первичную и вторичную дисменорею.

Первичная дисменорея характеризуется болезненными менструациями, не связанными с органическими заболеваниями половых органов [7]. Наиболее часто встречается у подростков [8], как правило, через год после менархе. Боли могут быть схваткообразного или ноющего характера, возникают за 12–24 ч до менструации или в 1-й день цикла. Продолжительность их колеблется от 2 ч до окончания менструального кровотечения [9].

Необходимо отметить, что дисменорея характеризуется не только болезненными менструациями, но и вегетативно-сосудистыми (обмороки, головная боль, головокружение, тахикардия, брадикардия, экстрасистолия, боли в сердце, похолодание, чувство онемения

рук и ног, отеки век, лица и др.), эмоционально-психическими (раздражительность, анорексия, депрессия, сонливость, бессонница, булимия, непереносимость запахов, извращение вкуса и др.), обменно-эндокринными (рвота, ощущение ватных ног, общая резкая слабость, зуд кожи, боли в суставах, отеки, полиурия и т. д.) нарушениями. По данным различных исследований, первичной дисменореей страдают от 20 до 91% женщин [10, 11].

При вторичной дисменорее болезненные менструации обусловлены наличием гинекологических заболеваний: чаще всего это эндометриоз, воспалительные заболевания половых органов, миома матки, опухоли яичников, тазовые ганглионевриты, внутриматочная контрацепция, пороки развития половых органов, опущение внутренних половых органов, варикозное расширение вен малого таза, спаечный процесс в малом тазу, туберкулез гениталий и др. [12, 13]. Боль может быть разной интенсивности, ноющего характера, способна начинаться до и заканчиваться после начала менструального кровотечения.

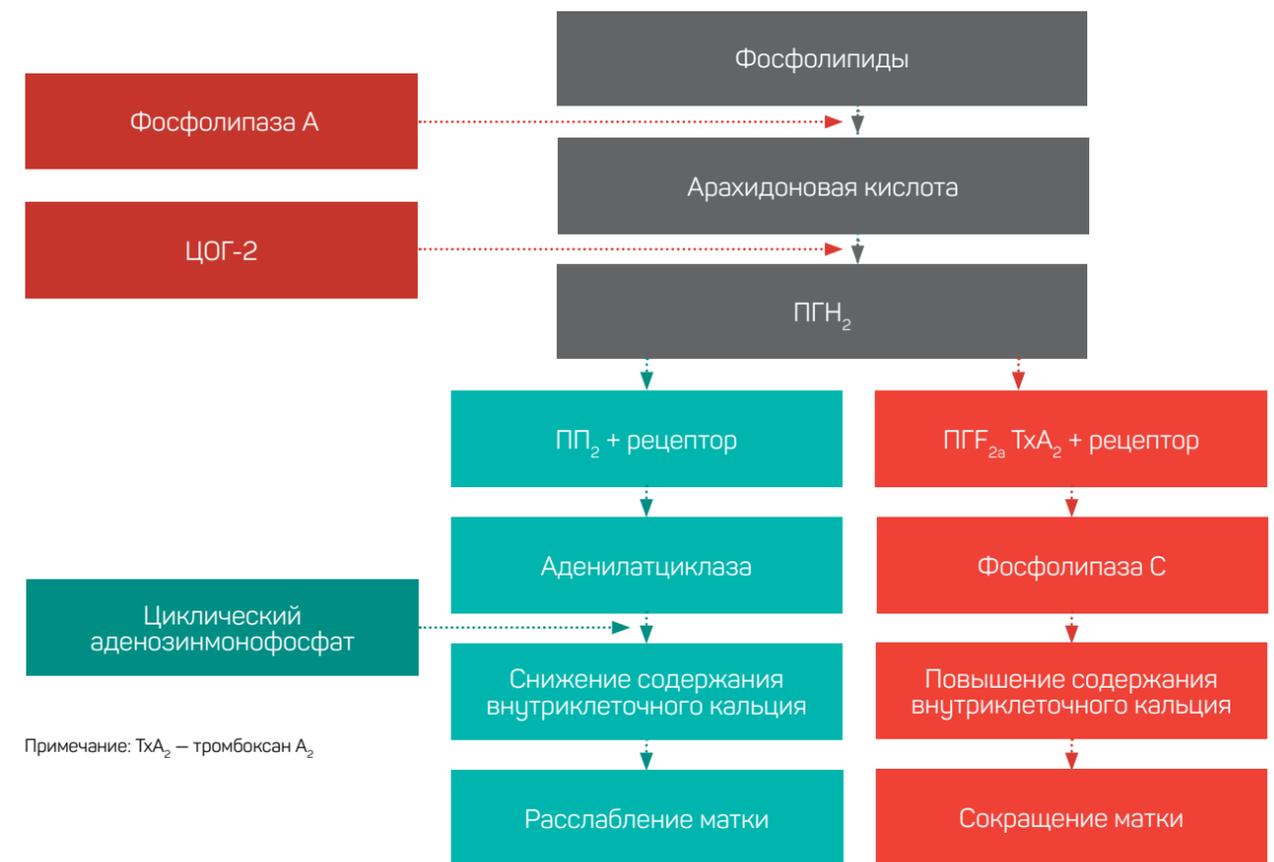
#### ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ДИСМНОРЕИ

Еще в 1970-х годах XX века была установлена роль простагландина (ПГ)F в патогенезе развития дисменореи, приводящей к сокращению матки и, соответственно, болевому синдрому [14, 15]. Позже Н. Jabbour и соавт. в 2006 году показали, что повышенный синтез не только ПГF, но и циклооксигеназы (ЦОГ) повышает сократительную способность матки [16].

Синтез ПГ в матке находится под контролем половых гормонов. В 1980 году было показано, что эстрогены стимулируют образование ПГF<sub>2α</sub>, а гестагены — блокируют [17].

Снижение уровня прогестерона перед менструацией приводит к освобождению из клеточных мембран фосфолипидов — преимущественно омега-6 жирных кислот, которые под влиянием фосфолипазы-2 преобразуются в арахидоновую кислоту. Она в дальнейшем преобразуется в ПГF<sub>2α</sub> (через ПГH<sub>2</sub> и ПГE<sub>2</sub>), стимулирующей сократительную способность матки (рис. 1), и вызывает боль и дискомфорт, с которыми сталкиваются женщины с дисменореей [18].

Существуют исследования, показывающие, что у части пациенток с дисменореей выявляются высокие концентрации арахидоновой кислоты, ПГF<sub>2α</sub>, ПГE<sub>2</sub>, лейкотриены В4 и С4 [19] по сравнению со здоровыми женщинами. ПГF<sub>2α</sub> был признан патогенетически наиболее важным фактором в развитии дисменореи [16]. Так, по данным ряда авторов [20], последние 80 лет отмечается неуклонный рост первичной дисменореи, что скорее всего связано не только с диетой с высоким содержанием омега-6 жирных кислот [21], но и боль-



Примечание: TxA<sub>2</sub> — тромбоксан A<sub>2</sub>

Рис. 1  
Механизм сокращения  
и релаксации матки

шим количеством менструальных циклов, меньшим количеством беременностей и ранним менархе.

#### СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ДИСМНОРЕИ

В настоящее время основные препараты для устранения болевого синдрома при дисменорее — нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и КОК. Известно, что большинство НПВП неспецифически подавляют ЦОГ-1 и ЦОГ-2 ферменты, например ибупрофен. ЦОГ-2 локализуется в эндометрии на протяжении всего менструального цикла и является важнейшим катализатором образования ПГ, соответственно, болевого синдрома, и считается гормонзависимым ферментом. Что касается ЦОГ-1, то он поддерживает нормальный гомеостаз организма.

В этой связи длительное применение НПВП для лечения болевого симптома при дисменорее, о чем свидетельствуют сводные данные плацебо-контролируемых исследований, может привести к нарушениям функции сердечно-сосудистой системы, печени и почек [22, 23].

ГК, блокирующая рост эндометрия и, следовательно, синтез ПГ, — один из наиболее важных методов терапии дисменореи [18]. Приоритетной в использовании КОК при дисменорее остается возможность их длительного применения.

Хлормадинона ацетат (ХМА) представляет собой производное прогестерона (17α-ацетокси-6-хлор-4,6-прегнадиен-3,20-дион), впервые синтезированное в 1961 году. После перорального применения он практически полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте, его биодоступность составляет почти 100%. Локализуется в жировой ткани, а также эндометрии, миометрии, ткани шейки матки и маточных трубах. Период полувыведения составляет 34–39 ч [24, 25]. Метаболизм ХМА происходит путем гидроксилирования и деацетилирования через удаление группы кето- в положении С3. Основные метаболиты — 2α-, 3α- и 3β-гидроксиды — производные обеспечивают антиандрогенный эффект ХМА. Большая часть метаболитов экскретируется через почки в виде глюкуронидов.

#### ХМА В СОСТАВЕ КОК

ХМА входит в состав контрацептивного препарата Белара (2 мг ХМА и 0,03 мг ЭЭ) и успешно применяется в России с 1999 года. ХМА обладает выраженным

гестагенным, антиандрогенным, антигонадотропным и, в отличие от прогестерона, глюкокортикоидным эффектом. Антиандрогенный эффект ХМА реализуется путем связывания его с рецепторами андрогенов, конкурентно блокируя действие эндогенного тестостерона и дигидротестостерона, ингибируя активность фермента 5 $\alpha$ -редуктазы. Антигонадотропный эффект ХМА проявляется за счет отрицательной обратной связи по отношению к секреции гонадотропина и был применен более 20 лет для контрацепции у женщин с высоким риском артериальной гипертензии [26].

A. Nanjalic-Beck и соавт. в 2012 году провели исследование с включением 15 женщин репродуктивного возраста (18–42 лет) с диагностированной первичной дисменореей, не получавших гормональную терапию за последние 3 мес. У всех пациенток был взят аспират из полости матки. Авторы пришли к выводу, что ХМА оказывает выраженное супрессивное влияние на ЦОГ-2-экспрессию матричной РНК и уровень ПГF<sub>2a</sub> в ткани эндометрия человека не только как синтетический прогестаген, но и благодаря своему глюкокортикоидному эффекту. Также было показано, что прогестины более эффективно подавляют уровень арахидоновой кислоты по сравнению с глюкокортикоидами [19]. H. Lee и соавт. в 2007 году показали, что преимуществом ХМА в терапии дисменореи является его влияние на ядерный фактор kB, играющий ключевую роль в синтезе ЦОГ-2 в эндометрии [27]. Таким образом, ХМА снижает синтез ПГ и ЦОГ-2 не только в связи с контрацептивным влиянием на эндометрий (тонкий эндометрий на фоне КОК), что демонстрирует его преимущество перед другими прогестинами.

H. Maia и соавт. в 2008 и 2010 годах показали снижение синтеза ЦОГ-2 в эндометрии у женщин, принимающих КОК, которые содержат гестоден и дроспиренон [28, 29]. Однако несколько ранее H. Critchley и соавт. в 1999 году и N. Sugino и соавт. в 2004 году в своих исследованиях выявили, что данные гестагены индуцируют ЦОГ-2 и увеличивает концентрацию ПГF<sub>2a</sub> [30, 31]. Следовательно, КОК, содержащий ХМА (Белара), на сегодняшний день можно считать весьма эффективным препаратом в терапии дисменореи. Однако в связи с необходимостью длительного приема КОК важно учитывать и возможные побочные эффекты, в частности у женщин с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний.

Общеизвестно, что на фоне применения любых гормональных контрацептивов повышается риск тромботических осложнений, как венозных, включая тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоз эмболию легочной артерии (ТЭЛА), так и артериальных, включая острый инфаркт миокарда и инсульт [32]. В настоящее время доказано, что артериальные тромбозы при примене-

нии современных низкодозированных гормональных контрацептивов встречаются крайне редко. Риск их возникновения ассоциирован только с увеличением дозы ЭЭ>40 мкг/сут. У молодых здоровых женщин не выявлено повышения частоты острого инфаркта миокарда и ишемического или геморрагического инсульта при длительном применении низкодозированных эстроген-гестагенных препаратов по сравнению с теми, кто не применяет методы ГК. Значимое влияние на риск развития артериальных тромботических осложнений оказывают такие факторы, как курение, возраст старше 40 лет, гипертония, дислипидемия, ожирение и сахарный диабет. Все они, будучи независимыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, могут увеличивать риск развития инсульта и инфаркта у женщин, использующих контрацептивы с ЭЭ. Так, курение, помимо негативного влияния на дыхательную систему и организм в целом, обуславливает высокий риск развития артериальных тромботических осложнений. По данным Всемирной организации здравоохранения, количество случаев развития инфаркта миокарда у некурящих женщин моложе 35 лет, как принимающих, так и не принимающих гормональные контрацептивные препараты, составляет 4 на 10 тыс. в год. У молодых курящих женщин, не использующих методы ГК, показатель артериальных тромбозов в 2 раза выше и увеличивается с возрастом еще в 20 раз. При приеме комбинированных контрацептивов у женщин молодого возраста курение повышает частоту

## **В настоящее время доказано, что артериальные тромбозы при применении современных низкодозированных гормональных контрацептивов встречаются крайне редко**

артериальных тромботических осложнений в 10 раз (около 40 случаев на 10 тыс. женщин в год), а у пациенток после 35 лет — в сотни раз (485 случаев на 10 тыс. женщин в год) [33, 34]. В отличие от артериальных тромботических осложнений частота венозных тромбозов на фоне приема гормональных контрацептивов увеличивается. В этой связи большинство исследований, посвященных изучению влияния синтетических аналогов половых гормонов на систему свертывания крови, ограничивается областью венозных тромботических осложнений — ТЭЛА и ТГВ.

Было проведено несколько крупных исследований, оценивающих возможный риск венозных тромбозов при применении разных видов гормональных контрацептивов [33–35]. В целом вероятность осложнений на фоне ГК повышается (преимущественно в виде ТГВ), но она значительно меньше, чем при беременности и в послеродовом периоде. Так, среди женщин репродуктивного возраста, некурящих и не принимающих гормональные контрацептивы, ОР развития венозных тромбозов составляет, по разным данным, от 2,1 до 4,7 случая на 10 тыс. женщин в год. Во время беременности этот риск возрастает в среднем в 6 раз — до 9,5–30 случаев на 10 тыс. женщин в год. В первые 6–8 нед. послеродового периода частота венозных тромбозов увеличивается еще более значительно — в 14 раз — и оценивается разными авторами от 19,4 до 50 случаев на 10 тыс. женщин в год [35].

В критериях приемлемости и безопасности использования методов контрацепции пациентки в возрасте старше 35 лет и выкуривающие менее 15 сигарет в день относятся к категории 2, а более 15 сигарет в день — к категории 4. Пациентки с ТГВ нижних конечностей и ТЭЛА в анамнезе или в настоящее время (ТГВ/ТЭЛА) и выявленными тромбогенными мутациями относятся к категории 4 приемлемости, с ТГВ/ТЭЛА у близких родственников и тромбозами поверхностных вен в анамнезе — к категории 2, варикозное расширение вен не является противопоказанием к использованию комбинированных гормональных контрацептивов и относится к категории 1.

В начале 1980-х годов С. Pelissier и J. Caby провели многочисленные проспективные исследования, посвященные оценке влияния ХМА (в составе КОК и менопаузальной гормональной терапии) на метаболизм липидов, углеводов, гемостаза и показатели артериального давления (АД). В исследование были включены 92 женщины 20–52 лет с высоким риском гипертонической болезни (трансплантация почки в анамнезе, гемодиализ, заболевания сердца, гиперлипидемия, тромбозы в анамнезе) [36]. Исследователями был выбран именно ХМА в связи с тем, что данный гестаген не оказывает влияния на параметры АД, не оказывает существенного

влияния на толерантность к углеводам или секрецию инсулина, отсутствует клинически значимое влияние на гемостаз и липидный спектр крови [26].

Препарат ХМА был назначен в суточной дозе 10 мг с 8–26-го дня цикла на протяжении 1559 мес. (суммарно). Результаты исследования показали высокую эффективность препарата (ни у одной женщины беременность не наступила), снижение уровня (в крови) фолликулостимулирующего, лютеинизирующего гормонов и отсутствие секреции прогестерона. Ни у одной пациентки не было зарегистрировано повышение исходных параметров АД. У 91 женщины было зарегистрировано снижение уровня холестерина и триглицеридов, у одной было установлено повышение уровня триглицеридов. Нормальные параметры АД были зарегистрированы у 91 пациентки, у одной (с почечной недостаточностью) — повышение. У 11 из 12 пациенток с гипертонической болезнью были зарегистрированы нормальные показатели АД.

Позже, в 1987 году, С. Pelissier и соавт. [37] провели еще одно проспективное исследование у 20 пациенток с отягощенным соматическим анамнезом (стенокардия, тромбозы, гипертония, сахарный диабет, гиперлипидемия и тромбоз эмболии), у которых изучалась клиническая и метаболическая переносимость ХМА. Всем пациенткам был назначен ХМА 5 мг утром и вечером на 18-й или 21-й день цикла. Авторы оценивали динамику таких показателей, как: уровень глюкозы в крови, инсулина, общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), апопротеины и параметры гемостаза (антитромбин III и протеин С). Также изучались: влияние на массу тела, параметры АД, антигонадотропная активность ХМА. Результаты исследования показали отсутствие существенных изменений всех изучаемых параметров. Было выявлено снижение уровня эстрадиола, прогестерона и лютеинизирующего гормона [37].

В другом исследовании, проведенном в 1990-х годах С. Pelissier и соавт. [36], изучена приемлемость ХМА у женщин с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, которым были противопоказаны КОК и гестагены, производные 19-нортестостерона. Это было открытое проспективное исследование, в котором 11 пациенток принимали утром и вечером 5 мг ХМА в течение 18–20 дней для контрацепции. В данном исследовании также не были выявлены изменения в параметрах массы тела, АД, уровня глюкозы в крови, инсулина, триглицеридов, общего холестерина, холестерина ЛПВП, холестерина ЛПНП. Через 1 год после применения отмечалось незначительное повышение антитромбина III, однако значения его нормализовались после 2,5 лет применения ХМА.

В 1999 году та же группа исследователей изучала применение ХМА в сочетании с эстрадиолом для менопаузальной гормональной терапии [38]. Проводилось проспективное рандомизированное исследование на протяжении 18 мес., включая 6-месячное двойное слепое исследование с ХМА/ЭЭ и микродозированным препаратом — прогестерон/ЭЭ, у больных с высоким риском гипертонической болезни. Результаты исследования показали, что ХМА/ЭЭ, так же как микродозированный прогестерон/ЭЭ, обладает высокой эффективностью и не оказывает существенного влияния на сердечно-сосудистую систему и метаболическую активность организма [38].

В 1999 году U. Winkler и соавт. также продемонстрировали отсутствие риска развития тромбозомических осложнений на фоне приема КОК, содержащего 0,03 мг ЭЭ и 2 мг ХМА, а также 0,03 мг ЭЭ и 0,15 мг дезогестрела [39].

В исследовании J. Conard и соавт. было показано, что применение ХМА как прогестинового орального контрацептива не оказывает негативного влияния на женщин с высоким риском венозных тромбозомических осложнений. Последние, по данным F. Martinez и соавт., возникают, как правило, в течение одного года приема КОК при наличии предрасполагающих факторов [41]. Два независимых постмаркетинговых исследования, оценивающих эффективность и переносимость КОК, содержащего ХМА/ЭЭ, были проведены G. Schramm и соавт. и D. Steffens и соавт. [42, 43]. Оба исследования показали высокую эффективность контрацептива, индекс Перля составил 0,076 [42] и 0,04 [43]. У 504 (61,7%) из 817 пациенток в одном исследовании и 357 (89,3%) из 400 — в другом до приема ХМА/ЭЭ отмечались межменструальные кровянистые выделения и болезненные менструации (дисменорея). На фоне приема препарата у 84,7% женщин жалобы исчезли, у остальных отмечалась положительная динамика [43]. Авторы не выявили каких-либо существенных побочных явлений на протяжении всего периода наблюдения. Также был отмечен безусловно антиандрогенный эффект ХМА через 3 мес. применения ХМА.

В рандомизированном слепом многоцентровом исследовании была показана большая эффективность терапии акне контрацептивом, содержащим ХМА/ЭЭ, по сравнению с левоноргестрел/ЭЭ (применяется в лечении акне в Австрии) [44].

В 2002 году в Германии на основании проведенного открытого неконтролируемого исследования у 1655 женщин были продемонстрированы высокая эффективность и безопасность исследуемого препарата ХМА/ЭЭ [45]. На протяжении всего периода наблюдения (22,337 цикла) у 12 женщин была установлена беременность, что было связано с неправильным

приемом препарата. У 3 пациенток с варикозной болезнью нижних конечностей и дефицитом протеина С были зарегистрированы 3 случая тромбозомии. У одной из них был перелом ноги, в связи с чем женщина информировала о длительной иммобилизации, что, вероятно, и спровоцировало тромбозомию. У 53,4% пациенток из 64,1% было установлено полное исчезновение акне и себореи. Ни у одной из женщин не было зарегистрировано кровотечений. Что касается липидного спектра крови, то авторы пришли к выводу, что Белара снижает уровень ЛПНП и достоверно повышает ЛПВП, уменьшает соотношение ЛПНП/ЛПВП, тем самым снижая риск развития атеросклероза [42]. В научно-поликлиническом отделении ФГБУ НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова имеется опыт применения КОК, содержащего 2 мг ХМА и 0,03 мг ЭЭ (Белара), у женщин с первичной дисменореей различной степени выраженности. Тщательно проанализированы клинические данные, эффективность и приемлемость препарата [46]. Под наблюдением находились 75 пациенток в возрасте от 18 до 40 лет. Средний возраст составил 26,4±4,1 лет. Средняя продолжительность менструального цикла 27,4±1,3 дня. Длительность дисменореи в среднем составила 6,3 года. Всем пациенткам был назначен препарат Белара в классическом режиме (21+7). Исчезновение симптомов уже на третьем цикле использования препарата отметили 54 (72%) пациентки и еще 15–20% — через 12 мес. Субъективная оценка, полученная при помощи визуальной аналоговой шкалы, показала, что после 3, 6 и 12 мес. использования препарата Белара 72, 80 и 92% пациенток соответственно были удовлетворены или очень удовлетворены эффектом терапии, что сопровождалось повышением качества жизни женщин. В процессе наблюдения нами не было выявлено достоверных статистически значимых изменений массы тела. Анализ индивидуальных показателей АД до и в процессе контрацепции свидетельствовал об отсутствии влияния данного препарата на эти параметры. Анализ динамики биохимических параметров, липидного спектра крови и некоторых параметров гемостаза не выявил клинически и статистически значимых изменений, выходящих за пределы нормативных значений.

Нами проанализированы также побочные эффекты, возникшие на фоне использования препарата Белара, которые наблюдались в основном в первые 2 мес. применения КОК. Шесть пациенток отмечали скудные межменструальные кровянистые выделения, 3 женщины — ощущение тошноты, 5 — напряжение и тяжесть в молочных железах, одна женщина в течение 1 курса лечения жаловалась на незначительное головокружение. Аллергических реакций выявлено не было. Все побочные эффекты исчезли самостоятельно и не по-

## Белара — высокоэффективный, патогенетически обоснованный препарат для терапии дисменореи. При длительном применении не оказывает негативного влияния на сердечно-сосудистую систему, параметры гемостаза и метаболические показатели обмена веществ, что весьма важно в отношении его безопасности

требовали дополнительной терапии. Контрацептивная эффективность препарата Белара составила 100%. Только у 5–6,7% женщин рекомендованная терапия дисменореи оказалась недостаточно эффективной, что явилось показанием для дополнительного обследования и подбора более радикальных методов лечения. Анализ полученных данных по поводу влияния препарата Белара на массу тела показал изменение средней массы тела с 61,7±9,1 кг исходно до 62,0±8,0 кг после шести циклов использования ЭЭ/ХМА. Также зафиксировано отсутствие влияния препарата Белара на углеводный обмен и чувствительность к инсулину. Отмечено незначительное повышение уровней холестерина ЛПВП и триглицеридов, однако соотношение холестерина ЛПВП/ЛПНП (p=0,02), аполипопротеина А1 (Apo-A1) и Apo-A1/апопротеина В значительно возросло (p=0,048).

Таким образом, данные литературы и наш опыт показали, что КОК, содержащий 2 мг ХМА и 0,03 мг ЭЭ (Белара), является высокоэффективным, приемлемым и патогенетически обоснованным препаратом для терапии дисменореи. При длительном применении не оказывает негативного влияния на сердечно-сосудистую систему, параметры гемостаза и метаболические показатели обмена веществ, что весьма важно в отношении его безопасности.

*Для цитирования: Прилепская В.Н., Мгерян А.Н., Межевитинова Е.А. Дисменорея: эффективность и приемлемость лечения препаратом, содержащим 2 мг хлормадина ацетата и 0,03 мг этинилэстрадиола // Гинекология. 2017. 19(3):84-89. DOI: 10.26442/2079-5696\_19.3.84-89*

### Литература

- Schramm G., Heckes B. Switching hormonal contraceptives to a chlormadinone acetate-containing oral contraceptive. The Contraceptive Switch Study // *Contraception*. 2007. 76:84-90.
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Основные показатели акушерско-гинекологической службы в 2015 г. / *Ministerstvo zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii. Osnovnye pokazateli akushersko-ginekologicheskoi sluzhby v 2015 g.* [in Russian].
- Прилепская В.Н., Хлебкова Ю.С. Пролонгированная контрацепция. Современные возможности, эффективность, перспективы // *Гинекология*. 2016. 18(1):88-91 / *Prilepskaya V.N., Khlebikova Yu.S. Prolonged contraception. Modern possibilities, efficiency and prospects (literature review) // Gynecology*. 2016. 18(1):88-91. [in Russian].
- Hannaford P.C., Selvaraj S., Elliott A.M. et al. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioners oral contraception study // *BMJ*. 2007. 335:651.
- Бюллетень АСОГ № 110. Неконтрацептивное использование гормональной контрацепции // *Obstet. Gynecol*. 2010. 115(1):206. / *Biulleten' ACOG № 110. Nekontratseptivnoe ispol'zovanie gormonal'noi kontratseptsii // Obstet. Gynecol*. 2010. 115(1):206. [in Russian].
- Chao-qin Gou, Gao J, Chen-xi Wu et al. Moxibution for primary Dysmenorrhea Interventional Times: A Systematic Review and Meta-Analysis. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine. 2016.
- Irvani M. The effect Zataria Multiflora on primary Dysmenorrhea // *J. Herb. Drugs* 2009. 11(2):55-60.
- O'Connell K., Westhoff C. Self-treatment patterns among adolescent girls with dysmenorrhea // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol*. 2006. 19(4):285-289.
- Hillen T.I., Grbavac S.L., Johnston P.J. et al. Primary dysmenorrhea in young Western Australian women: prevalence, impact, and knowledge of treatment // *J. Adolesc. Health*. 1999. 25:40-45.
- Ju H., Jones M., Mishra G. The prevalence and risk factors of dysmenorrhea // *Epidemiol. Rev*. 2014. 36(1):104-13.
- Thomas B., Magos A. Modern management of dysmenorrhea // *Trends in Urology, Gynecology and Sexual Health*. 2009. 14(5):25-29.
- National Library for Health. Dysmenorrhoea. Available from: <http://www.cks.library.nhs.uk/dysmenorrhoea>
- Rees MCP. Menstrual problems. In: Waller D., McPherson A., editors. *Women's health*. 5th ed. Oxford: Oxford University Press. 2003. P. 1-45.
- Czekanowski R., Mosler K.H., Schwalm H. Influence of prostaglandin F2-alpha on the contractility of the nonpregnant human uterus in vitro // *Geburtshilfe Perinatol*. 1973. 177:202-209.
- Zahradnik H.-P., Steiner H., Hillemanns H.G. et al. Prostaglandin

- F2alpha- and 15-methyl-prostaglandin F2alpha - application for the treatment of severe uterine bleedings (author's transl) // Geburtshilfe Frauenheilkd. 1977. 37:493-495.
16. Jabbour H.N., Kelly R.W., Fraser H.M. et al. Endocrine regulation of menstruation // Endocr. Rev. 2006. 27:17-46.
17. Abel M.H., Baird D.T. The effect of 17 beta-estradiol and progesterone on prostaglandin production by human endometrium maintained in organ culture // Endocrinology. 1980. 106:1599-1606.
18. Zahradnik H.-P., Hanjalic-Becka A., Grothb K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hormonal contraceptives for pain relief from dysmenorrhea: a review // Contraception. 2010. 81:185-196.
19. Hanjalic-Beck A., Schafer W.R. et al. Chlormadinone acetate suppresses prostaglandin biosynthesis in human endometrial explants. // Fertil. Steril. 2012. 98(4):1017-1022.
20. Zahradnik H.-P., Wetzka B., Schuth W. Zyklusabhängige Befindlichkeitsstörungen der Frau // Gynäkologie. 2000. 33:225-238.
21. Simopoulos A.P. The importance of the ratio of omega-6/omega-3-essential fatty acids // Biomed. Pharmacother. 2002. 56:365-379.
22. Gowans G. Monthly Index of Medical Specialities. Maldon, Essex: Wyndham Heron Ltd, 2008.
23. Marjoribanks J., Proctor M.L., Farquhar C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for primary dysmenorrhoea. Cochrane Database Syst. Rev. 2003: CD001751.
24. Raudrant D., Rabe T. Progestogens with antiandrogenic properties // Drugs. 2003. 63:463-492.
25. Terlinden R., Uragg H., Gohler K. et al. Pharmacokinetics of chlormadinone acetate following single and multiple oral dosing of chlormadinone acetate (2 mg) and ethinylestradiol (0.03 mg) and elimination and clearance of a single dose of radiolabeled chlormadinone acetate // Contraception. 2006. 74:239-244.
26. René Druckmann. Profile of the progesterone derivative chlormadinone acetate — Pharmacodynamic properties and therapeutic application // Contraception. 2009. 79:272-281.
27. Lee H.Y., Acosta T.J., Tanikawa M. et al. The role of glucocorticoid in the regulation of prostaglandin biosynthesis in non-pregnant bovine endometrium // J. Endocrinol. 2007. 193:127-135.
28. Maia H., Casoy J., Pimentel K. et al. Effect of oral contraceptives on vascular endothelial growth factor, Cox-2 and aromatase и expression in the endometrium of uteri affected by myomas and associated pathologies // Contraception. 2008. 78:479-485.
29. Maia H., Casoy J., Athayde C. The effect of a continuous regimen of drospirenone 3 mg/ethinylestradiol 30 microg on Cox-2 and Ki-67 expression in the endometrium // Eur. J. Contracept Reprod. Health Care. 2010. 15:35-40.
30. Critchley H.O., Jones R.L., Lea R.G. et al. Role of inflammatory mediators in human endometrium during progesterone withdrawal and early pregnancy // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999. 84:240-248.
31. Sugino N., Karube-Harada A., Taketani T. Withdrawal of ovarian steroids stimulates prostaglandin F2-alpha production through nuclear factor-kappaB activation via oxygen radicals in human endometrial stromal cells: potential relevance to menstruation // J. Reprod. Dev. 2004. 50:215-225.
32. Lech M.M., Ostrowska L. Risk of cancer development in relation to oral contraception // Eur. J. Contracept Reprod. Health Care. 2006. 11(3):162-168.
33. Pelissier C., Caby J. Contraception des femmes à hauts risques vasculaires et métaboliques: essai d'un dérivé de la 17 OH progesterone // Gynécologie. 1983. 34:131-138.
34. Vlieg H. et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progesterone type results of the MEGA case-control study // BMJ. 2009. 339:b2921.
35. Lidegaard Ø. et al. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. SOGC Clinical Practice Guideline 2010: Oral Contraceptives and the Risk of Venous Thromboembolism: An Update. International Active Surveillance of Women Taking // BMJ. 2009. 339:b2890.
36. Pelissier C., Basdevant A., Conard J. et al. Administration prolongée d'acétate de chlormadinone: effets métaboliques, tensionnels et hormonaux // Gynécologie. 1991. 42:79-86.
37. Pelissier C., Basdevant A., Conard J. et al. Progestogen contraception using chlormadinone acetate in women presenting high vascular risk. (A gynecoenocrine, metabolic and vascular study). Contracept Fertil Sex (Paris) 1987. 15:45-54.
38. Pelissier C. Tolérance clinique, métabolique et vasculaire de l'association 17b-estradiol et acétate de chlormadinone chez la femme ménopausée normale ou à risque artériel. Etude prospective contrôlée, randomisée, à long terme (18 mois) // Rev. Prat. Gynecol. Obstet. 1999. 29:35-40.
39. Winkler U.H., Daume E., Sudik R. et al. A comparative study of the hemostatic effects of two monophasic oral contraceptives containing 30 mu (g) ethinylestradiol and either 2 mg chlormadinone acetate or 150 mu (g) desogestrel // Eur. J. Contracept Reprod. Health Care. 1999. 4:145-154.
40. Conard J., Plu-Bureau G., Bahi N. et al. Progestogen-only contraception in women at high risk of venous thromboembolism // Contraception. 2004. 70:437-441.
41. Martinez F., Avecilla A. Combined hormonal contraception and venous thromboembolism // Eur. J. Contracept Reprod Health Care. 2007. 12:97-106.
42. Schramm G., Steffens D. Contraceptive efficacy and tolerability of chlormadinone acetate 2 mg/ethinylestradiol 0.03 mg (Belara®). 43. Results of a post-marketing surveillance study // Clin. Drug. Invest. 2002. 22: 221-231.
44. Schramm G., Steffens D. A 12-month evaluation of the CMA containing oral contraceptive Belara: efficacy, tolerability and antiandrogenic properties // Contraception. 2003. 67:305-312.
45. Worret I., Arp W., Zahradnik H. et al. Acne resolution rates: results of a single-blind, randomized, controlled, parallel phase III trial with EE/CMA (Belara) and EE/LNG (Microgynon) // Dermatology. 2001. 203:38-44.
46. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Абакарова П.Р. Возможности использования КОК, содержащего хлормадина ацетат, у женщин с дисменореей и симптомами гиперандрогении. Medica mentle. Научно-образовательный проект для врачей // Гинекология. 2016. 18(2):22-28 / Prilepskaya V.N., Mezhevitinova E.A., Abakarova P.R. Vozmozhnosti ispol'zovaniia KOK, soderzhashchego khormadinona atsetat, u zhenshchin s dismenoreei i simptomami giperandrogenii. Medica mentle. Nauchno-obrazovatel'nyi projekt dlia vrachei // Gynecology. 2016. 18(2):22-28. [in Russian].



**Надежная контрацепция с хлормадина ацетатом – производным прогестерона с антиандрогенной активностью**



**ГЕДЕОН РИХТЕР**

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): г. Москва 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8  
Тел.: (495) 987-15-55, Факс: (495) 987-15-56 e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

Реклама

В. Г. Бреусенко, Ю. А. Голова, О. И. Мишиева, Б. И. Баисова, К. И. Степанов,  
Т. А. Плахова, О. С. Ковалева

ГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

**Ключевые слова:** абляция эндометрия,  
постменопауза, опухоли яичников,  
гиперплазия эндометрия

# МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЯИЧНИКОВ У БОЛЬНЫХ ПЕРИОДА ПОСТМЕНОПАУЗЫ С ПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ПРОЦЕССАМИ ЭНДОМЕТРИЯ, ПЕРЕНЕСШИХ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИЕ МЕТОДЫ ВНУТРИМАТОЧНОЙ ХИРУРГИИ

**Пролиферативные процессы эндометрия (ППЭ) (полипы, гиперплазия эндометрия без атипии и с атипией) в структуре заболеваний женщин в постменопаузе занимают второе место после рака молочной железы и не имеют тенденции к снижению (Бреусенко В. Г. и соавт., 2008; Табакман Ю. Ю., 2009; Савельева Г. М. и соавт., 2012). Своевременная диагностика и адекватное лечение ППЭ в постменопаузе являются профилактикой рака эндометрия. Данное исследование проводилось с целью определения места современных органосохраняющих методов внутриматочной хирургии (абляция/резекция эндометрия) в лечении больных периода постменопаузы с пролиферативными процессами эндометрия, перенесших различные виды абляции эндометрия. В основе работы — изучение морфофункционального состояния яичников у больных периода постменопаузы с указанной патологией.**

**С**овременные подходы в лечении ППЭ предусматривают на 1 этапе удаление патологического очага под контролем гистероскопии, на 2 этапе применяется гормонотерапия, абляция эндометрия (как гистероскопическая, так и негистероскопическая), гистерэктомия (Aurelia Busca, Carlos Parra-Herran, 2012; Нефф Е. И. и соавт., 2009; Филиппова Р. Д., 2016). Эффективность абляции эндометрия в постменопаузе составляет от 84,7 до 100%, что обуславливает востребованность данного метода, особенно у соматически ослабленных больных, для которых гистерэктомия представляет риск для жизни (Y. Levy-Zauberman и соавт., 2017; Ушакова Т. А., 2009).

По данным литературы известно, что в постменопаузе чаще, чем в других возрастных периодах, возникают истинные опухоли яичников. У больных с новообразованиями яичников в постменопаузе доля доброкачественных опухолей достигает 30% (Савельева Г. М. и соавт., 2009; Гребенкин Б. Е. и соавт., 2012).

Актуально изучение морфофункционального состояния яичников после абляции эндометрия. В доступной литературе мы не встретили данных о влиянии внутриматочной хирургии при органосохраняющих методах лечения ППЭ на структуру и функцию яичников.

## ПАЦИЕНТКИ И МЕТОДЫ

Обследованы 93 пациентки в постменопаузе с ППЭ. В зависимости от метода лечения больные были разделены на 2 группы.

Основную группу составили 63 пациентки, которым были выполнены различные виды абляции эндометрия: баллонная абляция эндометрия произведена 13 (20,6%) больным; тотальная электрохирургическая резекция эндометрия — 20 (31,7%); субтотальная электрохирурги-

ческая резекция эндометрия — 19 (30,1%); лазерная абляция эндометрия (процедура ELITT) — 11 (17,5%). Группу сравнения составили 30 пациенток периода постменопаузы, которым по поводу ППЭ выполнено механическое удаление патологического очага под контролем гистероскопии без проведения гормональной терапии.

Больные в основной группе и группе сравнения были сопоставимы по возрасту и виду патологии эндометрия. Возраст наблюдаемых в основной группе колебался от 46 до 82 лет, составляя в среднем 62,8±0,9 года; в группе сравнения — от 53 до 77 лет, составляя в среднем 63,7±1,2 года.

Кровяные выделения на фоне постменопаузы были поводом для обследования и госпитализации у 20 (31,7%) из 93 пациенток, в группе сравнения — у 12 (40%), остальные больные объективных жалоб не предъявляли, ГПЭ был выявлен по результатам ультразвукового исследования малого таза.

Эхографическое состояние эндометрия в предоперационном периоде у пациенток в постменопаузе оценивалось по наиболее значимым параметрам М-ЭХО — толщине и структуре. Величина передне-заднего размера (толщины) М-ЭХО варьировала от 5 до 20 мм, при этом у половины наблюдаемых не превышала 8 мм. Изменение структуры и эхогенности эндометрия отмечено у 62 (66,7%) из 93 пациенток, у остальных эндометрий был однородным. У 40 (43%) из 93 больных периода постменопаузы при УЗИ определялись признаки полипов эндометрия (овоидные включения в эндометрии с ровными контурами, ультразвуковыми признаками сосудистой ножки, размерами от 3 до 12 мм).

Всем пациенткам в постменопаузе перед выполнением лазерной абляции эндометрия (11) и термической баллонной абляции эндометрия (13) за 14–21 день до хирургического лечения производилась гистероскопия, отдельное диагностическое выскабливание. Выполнение электрохирургических методик (тотальной и субтотальной резекции эндометрия) не требовало предварительного проведения гистероскопии и отдельного диагностического выскабливания. Виды патологии эндометрия у обследованных больных представлены на рис. 1.

У одной трети наблюдаемых больных патология эндометрия была рецидивирующей.

При ультразвуковом исследовании на дооперационном этапе определялось состояние яичников, оценка их размеров и структуры проводилась с учетом длительности постменопаузы, в связи с чем все пациентки в постменопаузе были разделены на 3 возрастных периода (таблица 1).

Как видно из таблицы 1, среди больных в постменопаузе преобладали пациентки старшей возрастной

группы (длительность постменопаузы более 10 лет). Размеры яичников у обследованных пациенток трех возрастных групп до лечения были сопоставимы, несмотря на различную длительность постменопаузы. У пациенток в ранней постменопаузе объем овариальной ткани в среднем составил 2,75±0,8 см<sup>3</sup>, в поздней постменопаузе — 2,5±0,6 см<sup>3</sup>, при постменопаузе более 10 лет — 1,9±0,6 см<sup>3</sup>. Истинных опухолей яичников по данным ультразвукового исследования не было выявлено ни у одной из обследованных пациенток.

У 18 из 25 (72%) пациенток периода ранней постменопаузы в возрасте от 46 до 56 лет определялись единичные фолликулы размерами от 2 до 5 мм. У остальных пациенток структура овариальной ткани была однородной, эхогенность с увеличением возраста становилась более высокой.

С целью оценки функции яичников у каждой больной в постменопаузе перед проведением хирургического лечения, а также через 1 год после него определялись концентрации половых гормонов: ФСГ и эстрадиола. Полученные данные мы сравнивали со значениями здоровых женщин (n=30) этих же возрастных периодов. С увеличением продолжительности постменопаузы концентрация эстрадиола достоверно снижалась



Рис. 1  
Результаты гистологических исследований у обследованных больных (n=93) с ППЭ в постменопаузе, которым выполнены современные методики внутриматочной хирургии.  
ЖФПЭ — железисто-фиброзный полип эндометрия; ФПЭ — фиброзный полип эндометрия; ЖПЭ — железистый полип эндометрия; ЖГЭ — железистая гиперплазия эндометрия; КАЭ — кистозная атрофия эндометрия

Таблица 1

**Распределение больных в зависимости от длительности постменопаузы и вида хирургического лечения**

Длительность постменопаузы	Методы лечения					
	Механическое удаление патологического очага, (n)	Баллонная абляция, (n)	Субтотальная резекция эндометрия, (n)	Тотальная резекция эндометрия, (n)	Лазерная абляция, (n)	Итого, (n) (%)
Ранняя постменопауза (до 5 лет)	7	4	4	8	2	25 (26,9%)
Поздняя постменопауза (5–10 лет)	5	6	6	4	0	21 (22,6%)
Постменопауза более 10 лет	18	3	9	8	9	46 (50,5%)
Всего, (n) (%)	30	13	19	20	11	93 (100%)

как у здоровых женщин, так и у пациенток с ППЭ. У больных с ППЭ в постменопаузе продолжительностью более 10 лет выявлены достоверно более высокие значения эстрадиола (21,8±4,3 пг/мл) при сравнении со здоровыми женщинами этого же возраста (8,8±3,4 пг/мл) (p<0,05).

Анализ показал, что общий статус всех обследуемых в постменопаузе был отягощен патологией жизненно важных органов и систем, что существенно затрудняло и в ряде случаев исключало возможность выполнения радикального объема хирургического лечения.

У каждой второй из обследованных пациенток имелись заболевания вен нижних конечностей. Более половины обследованных страдали гипертонической болезнью. Острый коронарный синдром имели в анамнезе 9 (9,6%) больных; нарушение жирового обмена встречалось более чем в одной трети наблюдений, при этом III степень отмечена у 5 (7,36%) пациенток; сахарный диабет II типа был у 14 (15%) обследованных пациенток, 5 из них нуждались в терапии препаратами инсулина.

Таким образом, представленные данные определили необходимость поиска наиболее эффективного и щадящего метода хирургического лечения у обследованных больных.

Кроме общеклинических, всем обследованным больным проводили ультразвуковое исследование органов малого таза, гистероскопию с отдельным диагностическим выскабливанием слизистой оболочки матки и последующим гистологическим исследованием соскобов по показаниям, определение концентраций ФСГ и эстрадиола в сыворотке крови через 1 год после лечения.

Ультразвуковое сканирование органов малого таза выполняли на ультразвуковом аппарате TOSHIBA Arlio 500 в режиме реального времени первые полгода наблюдения каждые 3 месяца, в последующем — 1 раз

в год. Пациенткам, у которых возникли яичниковые образования в ходе наблюдения, производилось исследование концентрации онкомаркеров СА 125, HE 4. Гистероскопия с отдельным диагностическим выскабливанием выполнялась по стандартной методике. Биполярная электрохирургическая резекция эндометрия производилась на аппарате Versapoint фирмы Johnson & Johnson (США) с использованием петлевого электрода.

Термическая баллонная абляция эндометрия с использованием латексных наконечников ThermoChoice фирмы Johnson & Johnson и лазерная абляция эндометрия (процедура ELITT) осуществлялась через 14–20 дней после гистероскопии, отдельного диагностического выскабливания и получения результатов гистологического исследования.

Статистическая обработка полученных результатов производилась на ПК с применением пакета статистических программ Microsoft Excel и методов описательной статистики; непараметрическим анализом для оценки качественных величин был выбран критерий Хи-квадрата Пирсона. Длительность наблюдения составила от 1 года до 5 лет.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Все оперативные внутриматочные вмешательства и манипуляции у обследованных больных протекали без интраоперационных и послеоперационных осложнений, в том числе и в отдаленные сроки (до 5 лет наблюдения).

При оценке эффективности использованных видов внутриматочной хирургии было отмечено, что эффективность лазерной абляции составила 91%, термической баллонной абляции — 69%, тотальной электрохирургической резекции эндометрия — 80%, субтотальной резекции эндометрия — 84%. У пациен-

ток группы сравнения эффективность гистероскопии с применением механического удаления патологического очага составила 77%.

Отсутствие эффекта от проведенных методов лечения в нашем исследовании выражалось в возникновении рецидивов ППЭ.

После баллонной абляции эндометрия рецидивы ППЭ были у 4 наблюдаемых, у 3 — в первые 2 года после хирургического лечения, у 1 — спустя 5 лет. 3 больным с рецидивами выполнена тотальная электрохирургическая резекция эндометрия, гистологически подтвержден рецидив ЖФПЭ. Одна пациентка с рецидивом ППЭ спустя 2 года после баллонной абляции подверглась на 1 этапе гистероскопии, выскабливанию, при морфологической оценке эндометрия выявлена ЖГЭ. При УЗИ малого таза у данной больной диагностирована текома яичника, в результате чего больная была прооперирована в объеме пангистерэктомии, диагноз подтвержден морфологически.

После электрохирургических методов абляции эндометрия рецидив патологического процесса эндометрия возник у 4 больных после тотальной резекции эндометрия, у 3 — после субтотальной резекции. После тотальной электрохирургической резекции рецидивы ППЭ возникли в сроках от 6 месяцев до 5 лет после операции. У одной из пациенток рецидив патологии эндометрия (ЖГЭ) проявился клиникой маточного кровотечения через 6 месяцев после лечения, ей было выполнено отдельное диагностическое выскабливание под контролем гистероскопии. При гистологическом исследовании выявлена высокодифференцированная аденокарцинома эндометрия, в связи с чем пациентка была прооперирована в объеме пангистерэктомии. У одной из пациенток с рецидивом ЖГЭ спустя 2 года при УЗИ малого таза ранее выявлена опухоль яичника (текома), ввиду чего больная также была прооперирована в объеме гистерэктомии с придатками, у двух

пациенток с рецидивом ППЭ (через 2 года и 5 лет) при гистероскопии картина соответствовала рецидиву полипа эндометрия, им произведена повторная тотальная электрохирургическая резекция эндометрия, рецидив ЖФПЭ подтвержден при гистологическом исследовании.

После субтотальной электрохирургической резекции рецидивы возникли спустя 1 год. Двум пациенткам выполнена тотальная электрохирургическая резекция эндометрия, диагноз рецидива полипов эндометрия гистологически подтвержден. Одной больной на 1 этапе выполнена гистероскопия с раздельным диагностическим выскабливанием, по результатам морфологического исследования выявлена ЖГЭ. У этой больной при УЗИ яичники были пониженной эхогенности, невозможно было исключить наличие гормонопродуцирующих структур, в связи с чем пациентка прооперирована в объеме гистерэктомии с придатками. При гистологическом исследовании в яичниках выявлена стромальная гиперплазия и текоматоз.

После лазерной абляции эндометрия у 1 больной также выявлен рецидив ППЭ спустя 2 года наблюдения, ей была выполнена тотальная электрохирургическая резекция эндометрия, гистологически подтвержден рецидив ЖФПЭ.

После гистероскопии с механическим удалением патологического очага рецидивы ППЭ выявлены у 7 (23,3%) из 30 пациенток, они возникли в сроки наблюдения от 6 месяцев до 5 лет. У одной из пациенток рецидив ППЭ (ЖФПЭ, ЖГЭ) на 1 году наблюдения диагностирован одновременно с опухолью яичника, в связи с чем пациентка была прооперирована в объеме гистерэктомии с придатками. Гистологически опухоль яичника представляла собой простую серозную цистаденому. При анализе статистической значимости отличий выявлено, что появление опухолей яичников не влияет на возникновение рецидивов ППЭ у больных в постмено-

паузе после органосохраняющих внутриматочных хирургических вмешательств с применением различных видов энергии (критерий Хи-квадрат 0,341, уровень значимости  $p > 0,05$ ).

После проведения гистероскопии, механического удаления патологического очага в постменопаузе появление опухолей яичников также не влияет на рецидивирование ППЭ (критерий Хи-квадрат 0,007, уровень значимости  $p > 0,05$ ).

Анализируя состояние яичников исходно и после проведенного лечения, мы оценивали все возможные изменения в них.

При изучении объема овариальной ткани в процессе динамического наблюдения длительностью до 5 лет статистически достоверное уменьшение объема овариальной ткани было выявлено лишь у группы больных, которым абляция эндометрия выполнена при длительности постменопаузы от 5 до 10 лет спустя 5 лет после лечения. До лечения средний объем яичников составлял  $2,3 \pm 0,6 \text{ см}^3$ , через 5 лет —  $1,0 \pm 0,1 \text{ см}^3$  ( $p < 0,05$ ). Достоверных различий между объемами ткани яичников у пациенток основной группы и группы сравнения получено не было.

Нами проведен анализ концентрации эстрадиола в постменопаузе у обследованных пациенток с ППЭ после выполнения внутриматочных хирургических вмешательств. Результаты представлены в таблице 2. Статистически значимое снижение концентрации эстрадиола выявлено как у пациенток после абляции эндометрия, так и у больных после механического удаления патологического очага при увеличении продолжительности постменопаузы. Достоверное повышение концентрации ФСГ отмечено у пациенток после абляции эндометрия с увеличением продолжительности постменопаузы.

Во время наблюдения за пациентками периода постменопаузы структурные изменения в яичниках выявлены у 12 (12,9%) больных, из них после абляции эндометрия опухоли яичников возникли у 8 (12,7%) пациенток, в группе сравнения — у 4 (13,3%). На рис. 2 представлены сроки возникновения опухолей яичников и их количество в зависимости от метода лечения.

Как видно из диаграммы, наиболее часто опухоли яичников выявлялись по данным УЗИ через 3–6 месяцев после абляции (резекции) эндометрия, после субтотальной электрохирургической резекции структурные изменения овариальной ткани формировались чаще (у 4 больных), чем после других методов лечения. У всех больных с выявленными опухолями яичников после внутриматочных хирургических вмешательств клинические проявления заболевания отсутствовали, структурные изменения яичников являлись ультразвуковой находкой.

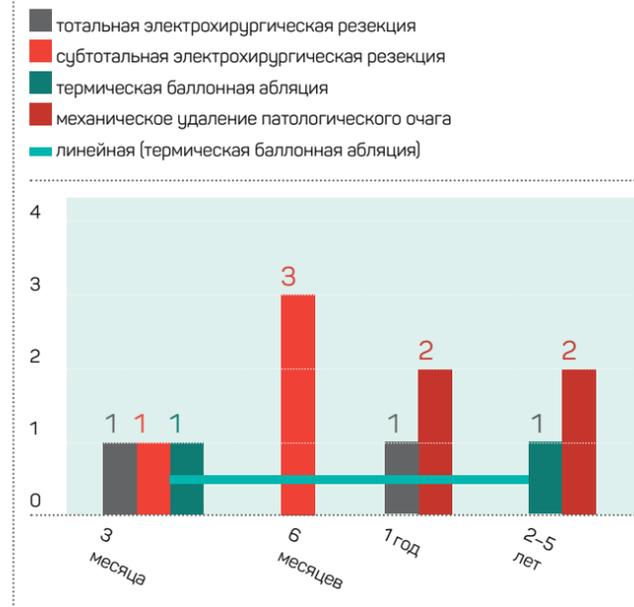


Рис. 2  
Сроки возникновения истинных опухолей в постменопаузе в зависимости от метода лечения

У 3 из 8 больных после абляции (резекции) опухоли яичников возникли на фоне рецидива ППЭ. Важно отметить, что ни у одной больной онкологические маркеры СА 125, НЕ 4 не были повышенными, несмотря на возникшие на фоне постменопаузы опухоли яичников.

При анализе статистической значимости отличий выявлено, что метод хирургического лечения не влияет на появление структурных изменений в яичниках (критерий Хи-квадрат 0,007, уровень значимости  $p > 0,05$ ).

В связи с наличием объемного образования яичника 7 больных из основной группы были прооперированы в объеме гистерэктомии с придатками; одна пациентка после термической баллонной абляции, у которой образование яичника диагностировано спустя 3 месяца после лечения, продолжает находиться под динамическим наблюдением. Данная больная имеет отягощенный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям (инфаркт миокарда ранее, тромбоз глубоких вен голени, серия транзиторных ишемических атак), при ультразвуковом исследовании образование яичника представляет собой гиперэхогенное включение размерами 0,7x1,0 см (текома), располагается по латеральному полюсу яичника, не имеет кровотоков в своей капсуле, показатели онкологических маркеров СА 125, НЕ 4 находятся в пределах референсных значений в течение всего срока наблюдения.

Таблица 2

**Эстрадиол и ФСГ у пациенток после внутриматочных хирургических вмешательств в постменопаузе**

Длительность постменопаузы	Эстрадиол, пг/мл			ФСГ, мМЕ/мл		
	До лечения	АЭ (1 год)	ГС (1 год)	До лечения	АЭ (1 год)	ГС (1 год)
Постменопауза менее 5 лет	57,8±6,7	50,9±7,8	55,4±9,7	70,1±3,4	75,3±5,1	77,8±3,9
Постменопауза 5–10 лет	34,9±7,8*	29,7±6,1*	32,5±5,3	76,4±5,2	79,5±9,8	82,5±4,5
Постменопауза более 10 лет	21,8±4,3*	11,9±2,8*	20,9±6,8*	81,4±9,7	83,6±8,1*	90,7±11,5

\*Статистически значимое уменьшение концентрации эстрадиола, увеличение концентрации ФСГ в зависимости от длительности постменопаузы;  $p < 0,05$ .



Рис. 3  
Морфологические варианты опухолей яичников в постменопаузе после внутриматочной хирургии (n=93)

В группе сравнения образования яичников в различные сроки были выявлены у 4 наблюдаемых больных, у одной из них на фоне рецидива ППЭ спустя 1 год после лечения. У остальных структурные изменения в яичниках не были связаны с рецидивом ППЭ. Все пациентки с опухолями яичников из группы сравнения прооперированы в объеме гистерэктомии с придатками.

На рис. 3 представлены морфологические варианты опухолей яичников у пациенток после различных методов внутриматочной хирургии, частота которых достигает 13%.

Как видно из диаграммы, у большинства пациенток после внутриматочных хирургических вмешательств возникали опухоли стромы полового тяжа.

#### ВЫВОДЫ

В связи с невысокой частотой возникновения доброкачественных образований яичников после удаления измененного эндометрия следует считать возможным использование органосохраняющих операций при ППЭ у пациенток периода постменопаузы. Пациентки после выполнения органосохраняющих хирургических вмешательств должны находиться под динамическим наблюдением с использованием ультразвукового исследования органов малого таза.

В случае возникновения рецидива ППЭ после всех методов лечения целесообразно выполнять гистерэктомию с придатками.

#### Литература

1. Бреусенко В.Г., Мишиева О.И., Голухов Г.Н., Голова Ю.А. Клиническая эффективность использования новых технологий в лечении внутриматочной патологии // Российский вестник акушера-гинеколога. 2008. № 1. С. 35-39.
2. Табакман Ю.Ю. Рак эндометрия // Руководство для врачей. М.: Практическая медицина, 2009.
3. Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Голова Ю.А., Мишиева О.И., Ивановская Т.Н. Гиперпластические процессы эндометрия в пре- и постменопаузе. Методы терапии // Онкогинекология. 2012. 1. С. 43-46.
4. Aurelia Busca, Carlos Parra-Herran. The role of pathologic evaluation of endometrial ablation resections in predicting ablation failure and adenomyosis in hysterectomy // Pathology - Research and Practice. 2016. 212. 9. P. 778.
5. Нефф Е.И., Глухов Е.Ю., Обоскалова Т.А. Термическая баллонная абляция — альтернатива в лечении гиперпластических процессов эндометрия // Журнал акушерства и женских болезней. 2009. 58. 5. С. 87-88.
6. Филиппова Р.Д., Неустроева Т.Н., Павлова-Афанасьева М.П. Современные методы лечения гиперпластических процессов эндометрия (новая технология) // Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению. Тезисы I Национального конгресса. 2016. С. 175-176.
7. Y. Levy-Zauberman, A.-G. Pourcelot, P. Capmas, H. Fernandez, Update on the management of abnormal uterine bleeding // Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction. 2017. 46. P. 613.
8. Гребенкин Б.Е., Шилова Ф.А., Барабдзе Б.З. Морфологическая характеристика яичников, эндометрия, миометрия в период перименопаузы и постменопаузы // Материалы конференции «Наука и технологии: шаг в будущее». 2012.
9. Савельева Г. М., Соломатина А. А., Братчикова О. В., Степанов К. И., Прохоренко Е. В. Эпителиальные опухоли яичников. Клиника, диагностика, лечение // Доктор.Ру. 2009. 6-1(50). С. 32-33.
10. Ушакова Т.А. Клиническая эффективность и экономические затраты баллонной термоабляции эндометрия при лечении гиперпластических процессов эндометрия. Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2009.

Г. М. Савельева, И. А. Краснова, В. Г. Бреусенко, В. Б. Аксенова, Д. Г. Арютин, Я. С. Даниелян, Ю. Н. Ступина

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

## ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ МАТКИ МЕТОДОМ ЭМБОЛИЗАЦИИ МАТОЧНЫХ АРТЕРИЙ

**Ключевые слова:** эмболизация маточных артерий, миома матки, эффективность, осложнения, профилактика, маточно-яичниковые анастомозы

В современной гинекологии все большее значение придается органосохраняющим методам лечения миомы матки, способствующим сохранению не только нормальной менструальной функции, но и репродуктивного потенциала. Для этого предлагается использовать предоперационную подготовку (агонисты гонадотропин-рилизинг гормона, улипристала ацетат) при миомах, подлежащих миомэктоми. Эмболизация маточных артерий (ЭМА) — один из малоинвазивных органосохраняющих методов лечения миомы матки, который в последние годы находит все больше сторонников и широко внедряется во многих клиниках нашей страны и за рубежом [1–12]. Эта работа проводилась для оптимизации эффективности лечения миомы матки методом эмболизации маточных артерий.

Данные, полученные в ходе научных исследований, позволили улучшить технику ЭМА и отработать алгоритм послеоперационного ведения, что, в свою очередь, позволило расширить показания для проведения ЭМА при субмукозных узлах, миомах матки свыше 16 недель беременности, а также у пациенток репродуктивного возраста [1, 2, 3, 4, 7, 9].

Однако ряд вопросов по-прежнему подлежит дискуссии: это прежде всего прогнозирование осложнений при маточно-яичниковых анастомозах, восстановление фертильности, а также течение беременности и родов у пациенток, перенесших ЭМА.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Данная работа основана на опыте ЭМА, выполненных более чем у 3000 пациенток в 2002–2018 годах на клиниках базиса ГКБ № 31 и ЦПСИР. Эмболизация маточных артерий выполнялась бригадой эндоваскулярных хирургов в составе профессора С. А. Капранова и Б. Ю. Боброва. Нами детально проанализированы исходы ЭМА у 560 пациенток с миомой матки. Возраст пациенток колебался от 18 до 45 лет и составил: от 18 до 25 лет — 7%, от 26 до 30 лет — 14%, от 31 до 35 лет — 25%, от 36 до 40 лет — 26%, от 41 до 45 лет — 28%. ЭМА осуществлялась исключительно в качестве альтернативы гистерэктомии при миоме матки в сочетании с менометроррагией (в том числе при ее субмукозной локализации), анемизирующей пациенток; размерах матки свыше 14 не-

дель беременности; нарушении функции соседних органов. ЭМА выполнялась в условиях рентген-операционной на ангиографических аппаратах OEC 98–00 фирмы General Electric и Philips Integris Allura фирмы Philips по общепринятой методике. После ангиографии выполнялась эмболизация частицами PVA от 500 до 900 мкм. Всем пациенткам проводилось клинико-лабораторное обследование, оценка динамики изменений в органах малого таза и особенностей кровообращения в бассейне маточных артерий при помощи ультразвукового аппарата Voluson 730 Pro/Expert. При наличии показаний делалась гистероскопия, механическая миомэктомия или миомрезекция, а также абдоминальная миомэктомия лапароскопическим или лапаротомическим доступом.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность ЭМА очень высока и составляет 94,9%. После введения эмболизирующего вещества происходит редукция артериального кровотока в миоме, асептический некроз в узлах и в дальнейшем фиброз, что в конечном итоге приводит к уменьшению узлов в размерах. Через год наблюдения объем матки и миоматозных узлов уменьшается в 2–3 раза, а у пациенток с субмукозными узлами после миолизиса, самопроизвольной экспульсии и миомрезекции соответственно в 3–4 раза [4, 9]. После ЭМА возможно выполнение абдоминальной миомэктомии как лапароскопическим, так и лапаротомическим доступом. У большинства пациенток удаление интерстициально-субсерозных узлов после ЭМА не требуется. В свою очередь, наличие субсерозных узлов на ножке или на небольшом основании при множественной миоме матки является показанием для выполнения на 2 этапе лапароскопической миомэктомии в ближайшие 2–5

дней (6 пациенток в нашем исследовании). Это обоснованная профилактика возможного отделения субсерозного узла от матки, что может повлечь за собой развитие перитонита. Миомэктомия лапаротомическим доступом была выполнена пациенткам с исходными размерами матки более 20 недель беременности (n=15), что позволило, помимо уменьшения исходных размеров матки в 2–3 раза, значительно снизить интраоперационную кровопотерю. ЭМА у пациенток с гигантской миомой матки рассматривается нами исключительно как подготовительный этап перед миомэктомией, которая может быть выполнена в сроки от 6 до 12 месяцев после ЭМА. Следует отметить, что ЭМА — единственно возможный органосохраняющий метод лечения при множественной миоме матки и наличии субмукозной миомы, особенно больших размеров (свыше 10 см в диаметре), ЭМА приводит к значительному уменьшению субмукозной миомы с обязательным выделением интерстициальной части узла в полость матки, а также к стабильному регрессу интерстициальных и интерстициально-субсерозных узлов, что позволяет рассматривать ЭМА как более предпочтительный метод предоперационной подготовки перед миомрезекцией по сравнению с гормональными препаратами, способствующими лишь временному регрессу [4, 9]. Ряд авторов исключают возможность применения ЭМА при субмукозной миоме матки ввиду высокого риска возникновения пиометры, которая рассматривается ими как показание для гистерэктомии [12]. Мы разработали программу динамического наблюдения после ЭМА, которая позволяет прогнозировать миграцию узлов в полость матки по мере уменьшения их размеров и своевременно их эвакуировать (механическая миомэктомия или

миомрезекция), тем самым предотвращая развитие возможных септических осложнений [1, 5, 7, 8]. Так, осложнения в виде пиометры были диагностированы в 1,9% только в первые годы нашей работы. Всем пациенткам была произведена миомэктомия на фоне комплексной противовоспалительной терапии, ни одной большой объем операции внематочности не был расширен до гистерэктомии. У всех пациенток с субмукозной миомой матки (n=106) удалось восстановить топографию полости матки при помощи ЭМА: пациенткам с сформировавшимися узлами 0 и I типа была произведена механическая миомэктомия (45%), при узлах II типа — миомрезекция (18%), самопроизвольная экспульсия была у 32%, у 5% узлы выделялись в виде некротизированного детрита. Максимальное уменьшение узлов после ЭМА наиболее выражено к 6 месяцу наблюдения, в эти сроки может наблюдаться транзиторная менометроррагия, сопровождающая выделение интерстициальной части узла в полость матки (21%). С целью регулирования менструальной функции возможно использование комбинированных оральных контрацептивов, которые назначают на срок, необходимый для оптимальной подготовки субмукозного узла для дальнейшей резекции. При формировании свищевого сообщения между интерстициальной миомой и полостью матки (2,7%) также была зарегистрирована менометроррагия, которая характеризовалась наличием мажущих кровяных выделений после менструации. Мы разработали методику резекции интерстициальной миомы: после иссечения свищевого сообщения и прилежащего к нему миометрия проводилась резекция интерстициальной миомы матки от периферии к центру под обязательным контролем ультразвукового исследования.

Достаточный объем резекции для адекватного сопоставления дефекта в миометрии — 2/3 от всего объема узла. У всех пациенток было отмечено восстановление менструальной функции. В послеоперационном периоде в течение 3 месяцев пациенткам проводилась циклическая гормональная терапия. Не менее актуальным предстает вопрос о возможности деторождения после ЭМА.

Если у пациенток с реализованной репродуктивной функцией или не заинтересованных в беременности использование ЭМА в качестве метода лечения миомы матки не вызывает никаких опасений, то у женщин, планирующих беременность, ряд авторов считают использование ЭМА нецелесообразным. В первую очередь подчеркивается возможность непреднамеренной эмболизации яичников [10, 11].

В начале нашего исследования мы не проводили эндоваскулярное лечение пациенткам моложе 40 лет, учитывая мнение о негативном влиянии эндоваскулярных вмешательств на функцию яичников [10]. Однако в отсутствие альтернативы 70% больных в возрасте до 40 лет была проведена ЭМА и доказана возможность сохранения у них функции яичников.

В литературе и в нашей клинике особое внимание уделяется так называемым маточно-яичниковым артериальным анастомозам и различным отклонениям от распространенной сосудистой анатомии матки и придатков. Развитие коллатералей между ветвями маточной и яичниковой артерий, по данным различных авторов, регистрируется у 11–38% больных [11]. Наличие маточно-яичниковых анастомозов является причиной неэффективности ЭМА или непреднамеренной эмболизации яичников, которая приводит к аменорее. Мы полагаем, можно значительно снизить риск развития данного осложнения

при своевременном выявлении особенностей кровоснабжения матки с помощью ультразвукового исследования и ангиографии, изменении методики и тактики выполнения ЭМА в соответствии с этими особенностями и адекватном подборе размера и типа эмболов. Мы впервые предложили использование ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) для выявления маточно-яичниковых артериальных коммуникаций в предэмболизационном периоде. По данным ангиографии и УЗДГ, у 32% больных мы обнаружили дополнительный источник кровоснабжения яичника за счет маточно-яичниковых анастомозов, что было подтверждено при ангиографическом исследовании. Нами установлено, что при доплерометрии возможно определить лишь те анастомозы, которые отходят от маточной артерии к яичниковой.

Правомерно возникает вопрос о влиянии ЭМА на функцию яичников. Чтобы исключить вероятность попадания эмболов в строму яичника, у 1,3% обследованных больных мы сознательно изменили технику ЭМА — катетеризации собственно яичниковых артерий с одной или двух сторон при их вовлечении в кровоснабжение миоматозного узла. При этом для введения эмболизационных частиц использовали микрокатетер, введенный по проводниковому катетеру в периферические отделы яичниковых артерий, дистальнее зоны отхождения артериальных ветвей самого яичника. Это позволило избежать непреднамеренной его эмболизации. Тип анастомоза и техники выполнения операции определяет прогноз нарушения гормональной функции яичников. Важно адекватно подобрать размер эмболизирующих частиц и скорость их введения. С целью профилактики непреднамеренного попадания частиц в сосудистую сеть яичника (при на-

личии признаков прямого сообщения между маточной и яичниковой артериями) необходимо использовать частицы наибольшего диаметра (свыше 500 нм) и использовать дискретное введение эмболов.

Мы зарегистрировали нарушение функции яичников после ЭМА в 1,07% наблюдений у больных с типичной сосудистой анатомией и в 8,67% у пациенток с маточно-яичниковыми артериальными анастомозами. Появление гипоплазии аменореи, изменение гормонального профиля у абсолютного большинства этих больных носили транзиторный характер и купировались через 3–6 месяцев от момента оперативного вмешательства, что объясняется преходящей ишемией стромы яичников вследствие снижения кровотока в бассейне маточных артерий. Стойкая аменорея яичникового генеза, вызванная непреднамеренной эмболизацией яичников, была выявлена у 0,36% больных.

К году наблюдений не было выявлено статистически достоверных отличий между значениями показателей кровотока в яичниковых артериях у пациенток с типичной анатомией и у больных с маточно-яичниковыми артериальными анастомозами.

Чтобы более детально оценить функцию яичников после эндоваскулярного вмешательства, были изучены показатели гормонального профиля у пациенток, перенесших ЭМА. Мы отметили, что к 6 месяцу наблюдений после ЭМА овариальная функция восстановилась до исходного уровня, и в дальнейшем данные показатели приближались к нормативным значениям (87%). В то же время у пациенток старше 35 лет и у пациенток, перенесших резекцию яичника(ов), в 28% имеет место снижение овариального резерва и уменьшение антимюллерового гормона ниже 1 при отсутствии нарушений со стороны гормонального статуса и менструальной функции.

## Наличие маточно-яичниковых анастомозов является причиной неэффективности ЭМА или непреднамеренной эмболизации яичников

Мы выявили, что может снижаться возможность реализации репродуктивной функции после ЭМА по объективным причинам, не связанным непосредственно с эндоваскулярным вмешательством. Формирование синехий после II этапа лечения субмукозной миомы матки (7%) может способствовать маточной аменореи. Прогностически неблагоприятной мы считаем гроздьевидную форму миомы матки, шеечные миомы матки, наличие контрлатеральных миоматозных узлов, близко прилежащих к полости матки. Ишемия эндометрия и, как следствие, нарушение его пролиферативной активности при редукации кровотока в миоме при такой локализации миоматозных узлов приводит к развитию гипоменструального синдрома (4,82%) или даже аменореи (1,07%).

Исходя из выбора максимально щадящей тактики в отношении функции яичников, а также эндометрия, у больных репродуктивного возраста при проведении ЭМА следует учитывать сосудистую анатомию, своевременно менять технику ЭМА и калибр эмболов. Необходимо использование прямых антикоагулянтов и дезагрегантов наряду с ангиопротекторами в послеоперационном периоде. Данные меры позволят проводить профилактику сладжа эритроцитов, возникающую как следствие замедления кровотока по маточным артериям, и микротромбоза мелких артерий в эндометрии и яичниках.

Современные технологии ЭКО, которые включают в себя криоконсервацию ооцитов и эмбрионов до ЭМА, являются адекватным профилактическим мероприятием и превентивной мерой возрастной инволюции, позволяющей пациенткам старшей возрастной группы сохранить фертильность после ЭМА. Мы рекомендовали планирование беременности пациенткам не ранее, чем через 1 год после ЭМА, а при наличии второго этапа лечения (лапаротомической, лапароскопической, трансцервикальной миомэктомии) — через 1,5 года. Беременность у 252 пациенток наступила через 1–5 лет после ЭМА, у большинства (76%) в течение первых 3 лет после ЭМА.

### ВЫВОДЫ

Таким образом, ЭМА — высокоэффективный, органосохраняющий метод лечения миомы матки. Отсутствие достаточного количества необходимой аппаратуры в стационаре III уровня и НИИ акушерства и гинекологии является препятствием для широкого внедрения ЭМА в практику здравоохранения, в частности для лечения миомы матки. В этих условиях необходимо концентрировать помощь пациентам с миомой матки, которым показана гистерэктомия, в учреждениях, где возможно осуществить ЭМА.

ЭМА дает надежду на деторождение тем пациенткам, которые имели все показания для выполнения гистерэктомии.

### Литература

1. Аксенова В.Б. Эффективность эмболизации маточных артерий у пациенток с миомой матки в отдаленном периоде // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. 23 с.
2. Арютин Д.Г. Эмболизация маточных артерий у больных с миомой матки с учетом особенностей кровоснабжения органов малого таза // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. 25 с.
3. Бреусенко В.Г., Шалина Р.И., Краснова И.А., Аксенова В.Б., Арютин Д.Г., Краснова А.С., Калмыкова Н.В. Фертильность пациенток с миомой матки, перенесших эмболизацию маточных артерий // Таврический медико-биологический вестник. 2012. 15(2, ч. 2):32-35.
4. Бреусенко В.Г., Капранов С.А., Краснова И.А., Бобров Б.Ю., Шевченко Н.А., Аксенова В.Б. Эмболизация маточных артерий в лечении больных с подслизистой миомой матки // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. М., 2005. Т. 4. № 1. С. 46-50.
5. Краснова А.С., Аксенова В.Б., Арютин Д.Г., Калмыкова Н.В., Шевченко Н.А., Бреусенко В.Г., Шалина Р.И. Эффективность эмболизации маточных артерий в лечении миомы матки // Вестник Российского государственного медицинского университета. 2013. 2 (спец. выпуск):48-51.
6. Краснова А.С., Аксенова В.Б., Калмыкова Н.В., Арютин Д.Г., Шевченко Н.А., Шалина Р.И. Особенности репродуктивной функции у пациенток с миомой матки, перенесших эмболизацию маточных артерий. 2013.
7. Краснова И.А. Современные технологии в органосохраняющем лечении миомы матки // Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2012.
8. Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Краснова И.А., Капранов С.А., Шиповский В.Н., Бобров Б.Ю., Арютин Д.Г., Аксенова В.Б., Ваганов Е.Ф. Эмболизация маточных артерий в лечении миомы матки. Современное состояние вопроса // Журнал акушерства и женских болезней. 2010. 59(2):81-86.
9. Шевченко Н.А. Эмболизация маточных артерий в лечении субмукозной миомы матки // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007.
10. Kaump G.R., Spies J.B. The impact of uterine embolization on ovarian function // J. Vasc. Interv. Radiol. 2013. 24(4):459-467.
11. Lanciego C., Diaz-Plaza I., Ciampi J.J., Cuenca-Boy R., Rodríguez-Martín N., Maldonado M.D. et al. Utero-ovarian anastomoses and their influence on uterine fibroid embolization // J. Vasc. Interv. Radiol. 2012. 23(5):565-601.
12. Rosen M.L., Anderson M.L., Hawkins S.M. Pyomyoma after uterine artery embolization. Obstet. Gynecol. 2013; 121(2, Pt2, Suppl.1): 431-3.



И. А. Есипова, В. Г. Бреусенко, И. А. Краснова, Е. Н. Каухова, А. В. Демидов, В. А. Хитрая

Гинекологическая клиника кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова на базе ГКБ № 31, Москва

## РОЛЬ ТРЕХМЕРНОЙ ЭХОГРАФИИ И ГИДРОСОНОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ МАТКИ

**Ключевые слова:** 3D-ультразвуковое исследование, 3D-гидросонография, пороки развития матки, аномалии мюллеровых протоков

**Аномалии развития матки — фактор бесплодия и привычного невынашивания беременности. Их диагностика затруднена из-за невысокой частоты встречаемости (от 2 до 4%), своевременное выявление осложнено отсутствием специфических симптомов и клинических проявлений [1]. Данное исследование проводилось с целью оценки информативности трехмерной эхографии и гидросонографии в диагностике различных пороков развития, а также для разработки эхографических критериев с использованием трехмерной эхографии и гидросонографии.**

З а последнее время отмечается рост частоты встречаемости аномалий развития матки, которая, по данным S. H. Saravelos et al., у женщин репродуктивного возраста составляет 6,7%. Данный вид патологии диагностируется при исследовании причин бесплодия у 7,3% пациенток и у 16,7% с обследованием по поводу привычного невынашивания беременности [2]. Несмотря на то что МРТ — единственный достоверный неинвазивный метод диагностики аномалий мюллеровых протоков, его повсеместное использование ограничено. На протяжении 30 лет основным скрининговым методом диагностики пороков развития матки было двухмерное ультразвуковое исследование (2D УЗИ), имеющее ограничение при интерпретации вида порока ввиду невозможности одновременной адекватной параллельной оценки наружного контура миометрия и полости матки [3–7]. По данным исследователей, правильная интерпретация вида порока развития матки возможна лишь в 90,7%. Помимо всего вышесказанного, по мнению H. Sotirios et al. (2008), ультразвуковая оценка пороков развития затруднена из-за отсутствия единых эхографических критериев [8]. В 2013 году Европейским обществом репродукции человека и эмбриологии и Европейским обществом гинекологов-эндоскопистов (European Society of Human Reproduction and Embryology — ESHRE, European Society for Gynaecological Endoscopy — ESGE) была предложена новая классификация аномалий развития матки и влагали-

ща (CONUTA — Congenital Uterine Anomalies) [9]. Преимущество данной классификации заключается в возможности выделить пороки развития тела матки, шейки матки и влагалища, в отдельный параграф вынесены сочетанные экстрагенитальные аномалии матки (5%) [10]. Однако, несмотря на удобство использования новых классификационных групп, предложенные процентильные значения вместо численных показателей приводят к гипердиагностике, например, при постановке такого диагноза, как неполная внутриматочная перегородка, что само по себе может некорректно увеличивать частоту хирургических вмешательств. Цель нашей работы — оценка информативности трехмерной эхографии и гидросонографии в диагностике различных пороков развития, разработка эхографических критериев с использованием трехмерной эхографии и гидросонографии.

**ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ**

Исследование было проведено с 2010-го по 2018 год, клиническая часть включала клинико-анамнестический анализ и инструментальные методы диагностики — ультразвуковое исследование и гидросонографию в режимах трехмерной эхографии (3D УЗИ и 3D ГСГ); результаты сравнивали с МРТ — «золотым стандартом» диагностики пороков развития аномалий мюллеровых протоков. Было обследовано 97 пациенток репродуктивного возраста с подозрением на наличие пороков развития матки. Критериями включения стали: подозрение на наличие внутриматочной патологии по данным предшествующих УЗИ, нарушения менструального цикла, бесплодие и привычное невынашивание беременности. Контрольная группа: 38 обследованных женщин от 19 до 45 лет с

отсутствием гинекологической патологии, находившихся в программе предгравидарной подготовки. 3D УЗИ и 3D ГСГ проводились на аппарате экспертного уровня Voluson 730 Expert (General Electric Kretz, USA) или Canon Aplio MX с использованием трехмерного трансвагинального датчика (6,5 МГц). УЗИ проводилось в день первичного обращения, а также повторно на 5–7 день менструального цикла. В контрольной группе УЗИ выполнялось на протяжении всего менструального цикла через каждые 2 дня для оценки динамических изменений эндометрия и формирования нормативных показателей трехмерной эхографии. Использовались все возможные режимы трехмерной эхографии: режим мультипланарной реконструкции (МПР), Omni-view, режимы поверхностного сканирования, максимальной и минимальной интенсивности, инверсии изображения, сосудистый режим Glass body, а также режим томографического УЗИ (TUI). Последующая обработка полученных эхограмм проводилась вручную с целью получения более качественного скана, количественные параметры определялись автоматической функцией VOCAL. Методика гидросонографии (3D ГСГ) не отличалась от стандартного двухмерного исследования.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Анализ менструальной функции показал, что у всех пациенток возраст наступления менархе находился в интервале от 11 до 16 лет. Регулярный цикл — у 73,2% пациенток. У 19 были указания на болезненные менструации, у 29 — на обильные и длительные (более 7 дней) менструации, у 23 — на кровяные выделения спустя 3–7 дней после прекращения менструации. Изучение репродуктивной функции пациенток данной группы по-

казало, что причиной обращения к врачу в большинстве наблюдений явилось обследование по поводу бесплодия. Из 97 обследуемых у 77 (79,4%) было отмечено наличие бесплодия различной продолжительности. В ходе изучения данных анамнеза выявлено, что процент первичного бесплодия у обследованных превышал вторичное — 83,1 и 16,9% соответственно. При этом длительность бесплодия в абсолютном большинстве наблюдений не превышала 2 года (61,9%). Одну и более беременности в анамнезе имели 23 (23,7%) пациентки. Артифициальное прерывание беременности перенесли 6, у 13 было полное самопроизвольное прерывание беременности на ранних сроках, у 6 — неполное. Из них у 19 в анамнезе отмечено привычное невынашивание беременности. Самопроизвольные неосложненные роды были у 13 пациенток, у 2 — ранние преждевременные роды на 25 и 27 нед. беременности с перинатальными потерями. При 3D УЗИ обязательно оценивали различные параметры матки, такие как: форма тела матки; наружный контур миометрия (НКМ); характер и локализация М-эхо; форма полости матки и ее объем; дополнительные анатомические структуры в виде двух отражений от эндометрия или/и от эндоцервикса. При 3D УЗИ появляется возможность визуализации фронтального среза (ФС) тела и шейки матки, одновременного выявления нескольких эхографических признаков пороков. 3D УЗИ предоставило возможность параллельной оценки НКМ и внутриматочной архитектоники аналогично МРТ или одновременно выполняемой гистероскопии и лапароскопии. Нормальная анатомия тела матки при 3D УЗИ характеризовалась НКМ в виде подковы, полость матки во ФС была треугольной формы. Объем эндометрия имел

вариабельные значения на протяжении всего цикла, и средний объем составлял от 1,5 до 5,2 см<sup>3</sup>, минимум и максимум колебались от 1,1 до 3,2 см<sup>3</sup> и от 2,0 до 8,1 см<sup>3</sup> соответственно. При изучении тела матки оценивался качественный критерий, выраженный в вариабельности ее формы. Количественным критерием стала оценка наличия и глубины инвагинации НКМ в области дна, определяемая, аналогично формуле луче-

вой диагностики R. N. Troiano и S. M. McCarthy (2004), расстоянием от интеркорнуальной линии до самой отдаленной точки миометрия [11], что, по нашему мнению, является основным количественным показателем для выявления того или иного порока развития (рис. 1). В зависимости от выявленной формы тела матки мы предполагали наличие того или иного вида порока у всех пациенток (таблица 1). Качественным критерием диагно-

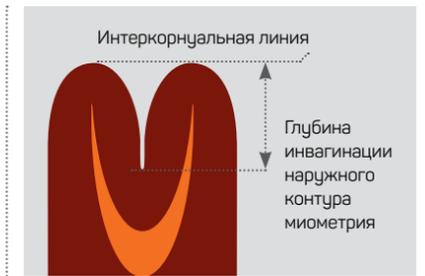


Рис. 1  
Оценка наружного контура и степени инвагинации НКМ

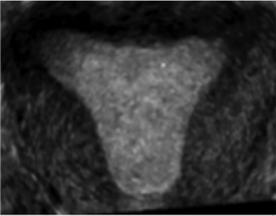
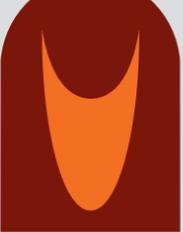
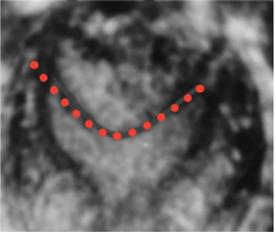
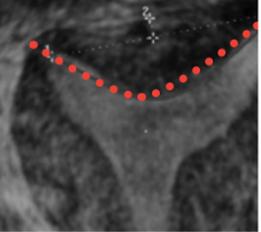
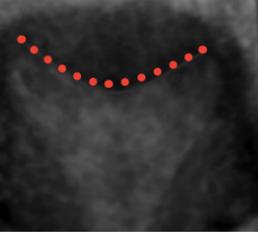
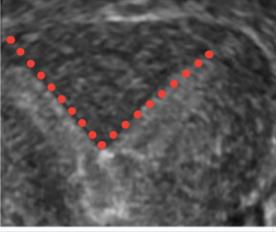
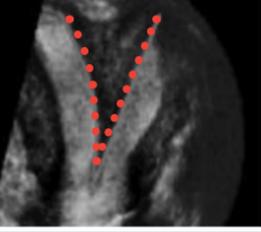
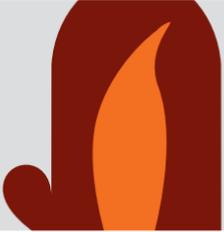
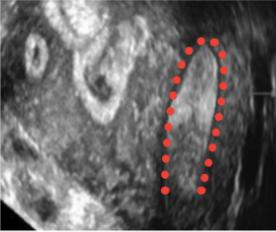
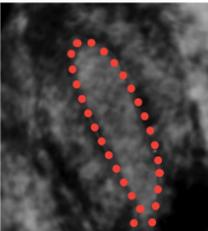
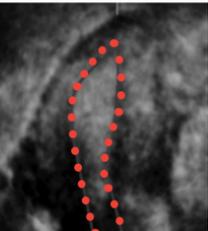
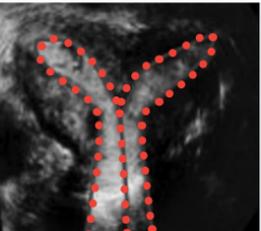
Таблица 1

**Вид аномалий мюллеровых протоков в зависимости от формы тела матки**

Форма тела матки	Вид изображения аномалии	
Подковообразный контур	Норма	Внутриматочная перегородка
Инвагинация различной степени	Двуорогая матка	Удвоение тела матки
Полигональная форма	Одноорогая матка с наличием добавочного рога	

Таблица 2

**Вид аномалий мюллеровых протоков в зависимости от формы полости матки во ФС**

Форма полости матки / Вид изображения аномалии	Эхограмма, фронтальная плоскость сканирования		
Правильная треугольная	Норма		
			
Дугообразная в дне	Внутриматочная перегородка	Двуорогая матка	Седловидная форма
			
V-образная различной степени выраженности	Внутриматочная перегородка	Двуорогая матка	
			
Г-образная	Однорогая матка		
			
Зеркальная Г-образная	Удвоение тела матки	Двуорогая матка	
			

стики полости матки стало определение основных вариантов ее формы, полученных во ФС (таблица 2). Количественным критерием диагностики полости матки стала оценка степени пролабирования миометрия в полость, определяемая, подобно формуле R. N. Troiano и S. M. McCarthy (2004), расстоянием от интеростиальной линии до самого отдаленного ориентира полости [11], а также протяженность интеростиальной оси.

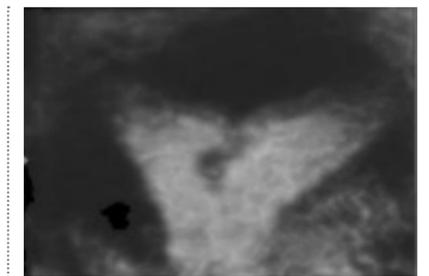
Достоверный признак порока развития матки (кроме однорогой матки с нефункционирующим рогом) — наличие сепарированной полости матки и/или цервикального канала, доступных для доскональной визуализации во ФС. Сочетание качественных и количественных критериев трехмерной диагностики НКМ и полости матки, а также детальная оценка изменений шейки матки и цервикального канала позволили определить критерии каждой нозологической формы пороков развития матки.

Седловидная форма полости матки, являясь вариантом анатомической нормы, как правило, не имеет клинических проявлений и не приводит к нарушению менструальной и репродуктивной функции, однако требует дифференциальной диагностики с пороками развития. Трехмерным критерием является наличие неизмененного НКМ в сочетании с дугообразной или V-образной формой полости, которую мы дифференцировали только с неполной мышечной перегородкой, имеющей схожие внутриматочные качественные параметры, дифференциальная диагностика которых была невозможна при 2D УЗИ. Основное количественное различие при 3D УЗИ — расстояние, измеренное от интеростиальной линии до наиболее удаленной точки полости, определяемой во ФС. Диагноз «внутриматочная перегородка» ставили при наличии

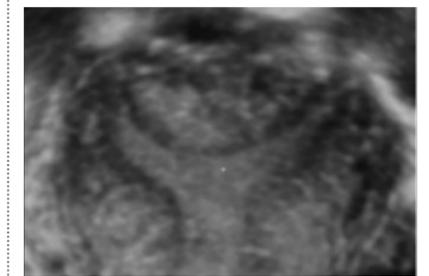
внутриполостной мышечной инвагинации протяженностью более 14 мм (рис. 2).

При 3D ГСГ критерии оставались идентичными, более отчетливо могли быть оценены устья и дополнительные образования в их проекции. Дифференциальная диагностика с двуорогой маткой не проводилась из-за принципиального различия в форме наружного контура тела матки.

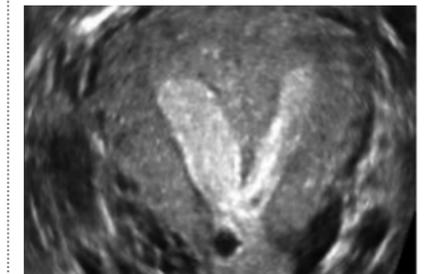
Неполная внутриматочная перегородка диагностирована у 17 пациенток. Привычное невынашивание беременности наблюдалось у 6 пациенток, у 2 в анамнезе имелось указание на ранние преждевременные роды на 23 и 25 нед. беременности с перинатальной потерей. При 3D УЗИ наличие перегородки не влияло на НКМ, отмечалась дугообразная или V-образная форма полости матки различной выраженности за счет внутриматочной мышечной



A

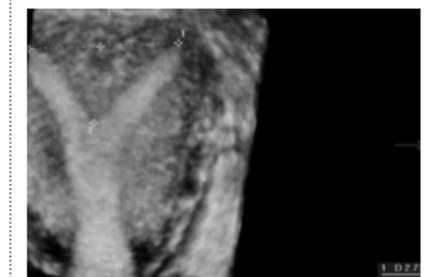


B

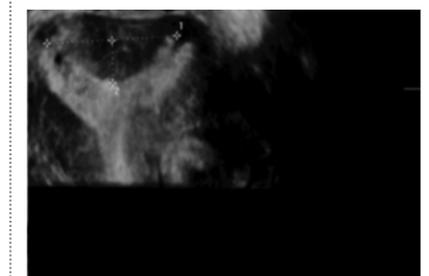


C

Рис. 3  
Неполная внутриматочная перегородка, 3D УЗИ (A, B, C)



A

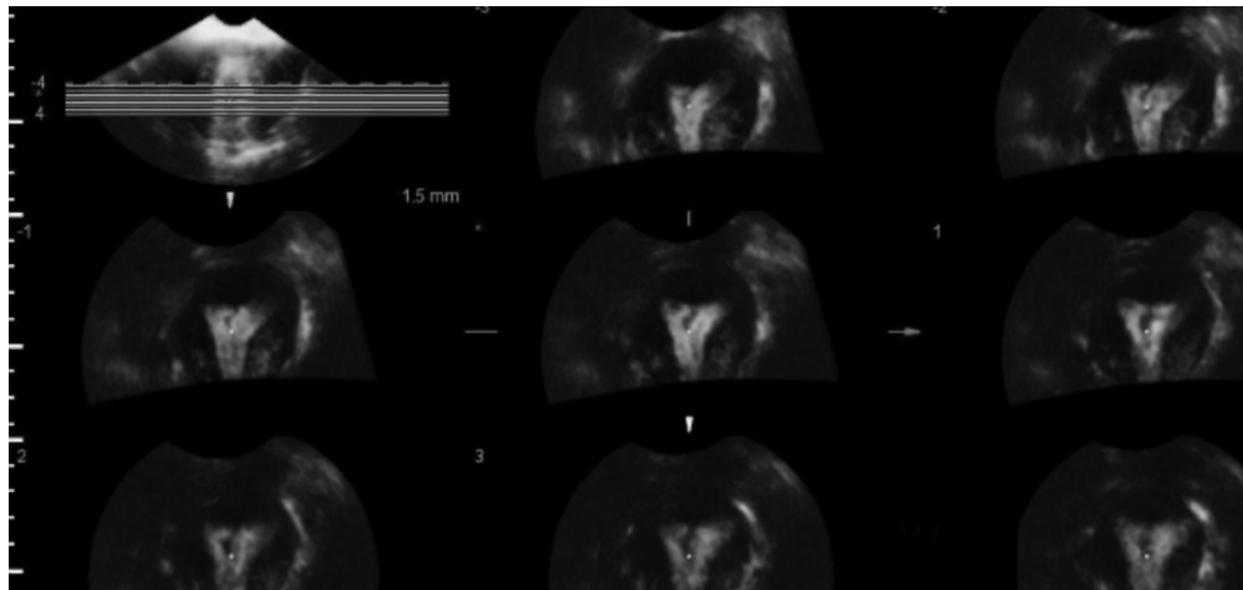


B

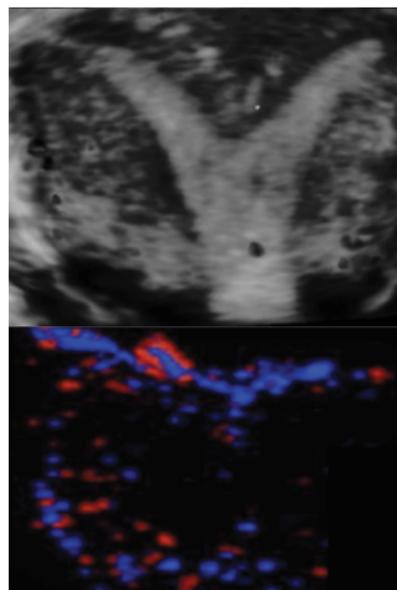
Рис. 2  
Дифференциальная диагностика неполной внутриматочной перегородки (A) и седловидной полости матки (B) при 3D УЗИ

инвагинации более 14 мм (рис. 3). Особое внимание заслуживали режимы TUI и сосудистый режим. При формировании сосудистого каркаса перегородки выраженность сосудистого рисунка в проксимальных отделах у всех превышала дистальное кровоснабжение. Полученные данные были полезны для планирования объема и метода последующего оперативного вмешательства (см. рис. 4).

Контрастирование показало у всех наличие внутриматочной структуры клювообразной формы, разделяющей матку на две части. При 2D УЗИ/ГСГ интерпретировать порок как перегородку мы могли лишь при наличии достаточного



А



В

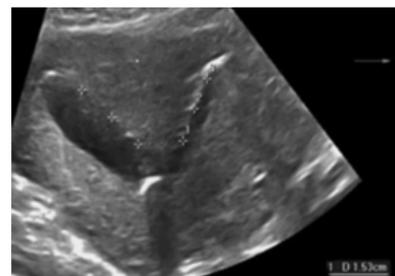
Рис. 4  
Неполная внутриматочная  
перегородка при 3D УЗИ  
в режиме TUI (А) и Glass body (В)

гидроперитонеума, что удлиняло время исследования. Подобных трудностей не возникало при 3D ГСГ, данные о внутриматочной архитектонике были аналогичны 3D УЗИ, незначительно различалась лишь толщина перегородки: от 17 до 43 мм на уровне дна и от 3 до 15,3 мм в дистальном отделе (рис. 5).

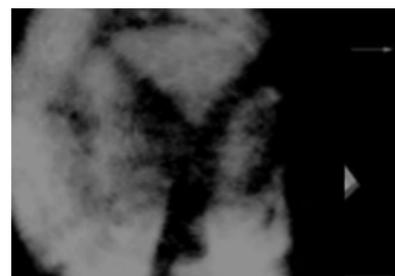
Полная внутриматочная перегородка диагностирована у 9 пациенток, предъявляющих жалобы на нарушение менструального цикла по типу меноррагии, отсутствие наступления беременности и привычное невынашивание беременности. У 5 из них в анамнезе были указания на самопроизвольные прерывания беременности на сроках от 15 до 21 нед. беременности. Проведение 3D УЗИ позволило определить интактный НКМ, V-образную форму матки, сформированную внутриматочной структурой средней эхогенности, разделяющей полость на 2 симметричные, достигающие до наружного зева шейки матки (рис. 6).

Протяженность перегородок в нашем исследовании составила от 4,68 до 5,26 см. Благодаря режиму TUI мы определили зону толщины перегородки: максимальная составила от 19 до 27 мм, минимальная — от 0,9 до 2,1 мм соответственно (рис. 7).

2D ГСГ имела ограничения в создании достаточного гидроперитонеума, без которого интерпретация с двурогой маткой или удвоением тела матки была невозможна. Наличие анэхогенного контраста при



А



В



С

Рис. 5  
Неполная внутриматочная  
перегородка, 3D ГСГ (А, В, С)

3D ГСГ позволило при минимальной инфуляции за более короткий промежуток времени на всем протяжении измерить вариабельность толщины перегородки. По структуре у всех пациенток перегородка была идентична миометрию. Контраст поступал по обеим маточным трубам, интерстициальные отделы которых контрастировались идентично.

Двурогая матка выявлена у 37 обследованных с различными нару-

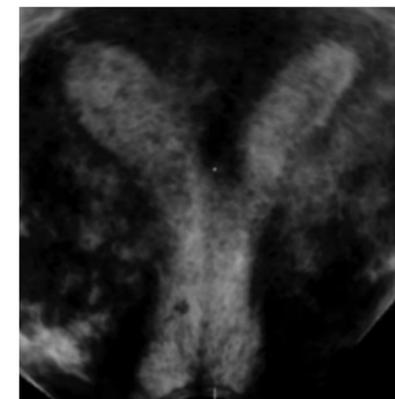


Рис. 6  
Полная внутриматочная  
перегородка, 3D УЗИ

**2D ГСГ имела ограничения в создании достаточного гидроперитонеума, без которого интерпретация с двурогой маткой или удвоением тела матки была невозможна. Наличие анэхогенного контраста при 3D ГСГ позволило при минимальной инфуляции за более короткий промежуток времени на всем протяжении измерить вариабельность толщины перегородки**

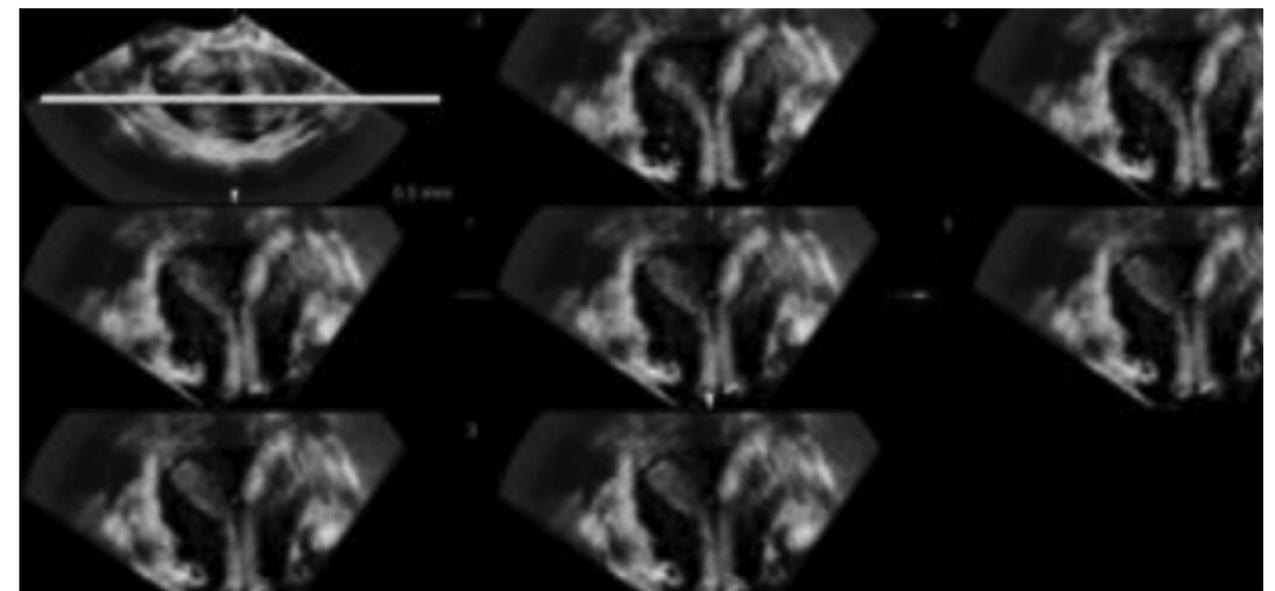
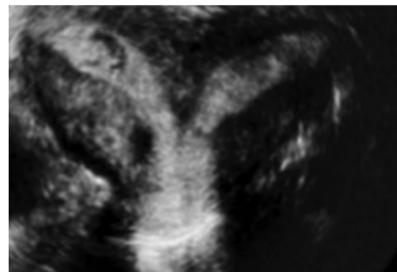


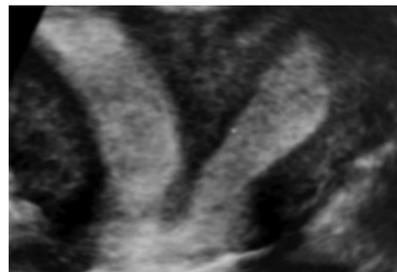
Рис. 7  
Полная внутриматочная  
перегородка, TUI



A



B

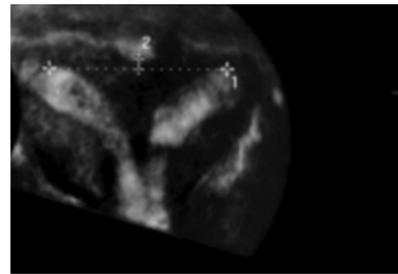


C

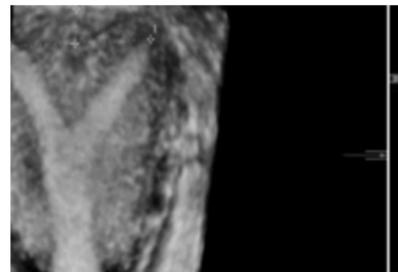
Рис. 8. Двурогая матка: операция кесарево сечение (A) и 3D УЗИ (B, C)

шениями менструального цикла, у 25 диагностировано бесплодие, у 12 — привычное невынашивание беременности. При 3D УЗИ у всех пациенток выявлены патогномичные эхо-признаки: изменена форма тела матки за счет наличия инвагинации НКМ, глубина которой составляла от 2,8 до 16 мм, в совокупности с V-образной формой полости матки (рис. 8).

Поскольку выраженная V-образная форма полости матки может означать наличие внутриматочной перегородки, при незначительно выраженной инвагинации НКМ мы оценивали расстояние от интеростиальной линии до НКМ. При расстоянии менее 4 мм ставился



A

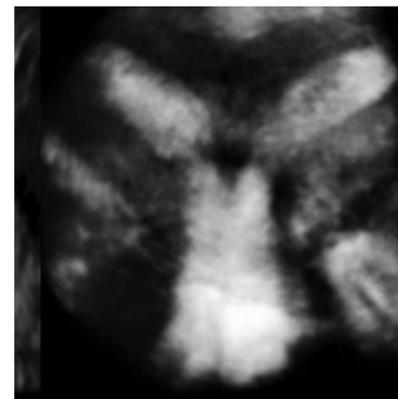


B

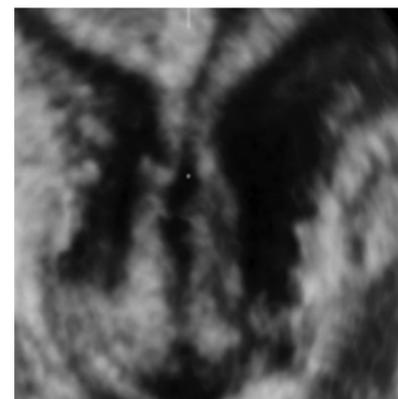
Рис. 9. Измерение инвагинации НКМ при двурогой матке (A) и неполной внутриматочной перегородке (B) 3D УЗИ

диагноз двурогая матка, если расстояние превышало 4 мм — внутриматочная перегородка (рис. 9). Полная двурогая матка диагностирована у 9 из 37 пациенток на основании визуализации двух полостей, разделенных до области внутреннего зева, неполная — у 28: перегородка у 9 доходила до верхней трети, у 19 — до средней трети. Полная двурогая матка с двумя шейками диагностирована у 1 пациентки, которая при 2D УЗИ была пропущена, при гинекологическом осмотре наличие удвоения шейки матки пропущено из-за наличия влагалищной перегородки (рис. 10). В режиме Glass body кровотоков имел характерную M-образную форму. Полная двурогая матка при 3D ГСГ диагностирована на основании аналогичных 3D УЗИ критериев. При 3D ГСГ у 6 из 9 пациенток происходила инсуфляция двух гемиполостей, имеющих латеральные мышечные стенки достаточной толщины (от 19 до 25 мм), меди-

альная стенка была представлена структурой средней эхогенности переменной толщины. Толщина варьировала от дна к нижней трети: 37–14 мм соответственно (рис. 11). У 1 пациентки диагностировано удвоение шейки матки. При контрастировании инсуфлировалась лишь сообщающаяся с цервикальным каналом полость (рис. 12). Неполная двурогая матка при 3D ГСГ диагностирована у 28 из 37 пациенток при сочетании инвагинации НКМ и частичного разделения полости внутриматочной структурой. У 9 пациенток перегородка под током жидкости совершала незначительные маятникообразные колебательные движения.



A



B

Рис. 10. Визуализация полной двурогой матки (A), а также удвоения шейки матки при полной двурогой матке (B), 3D УЗИ

## У одной пациентки благодаря трехмерному панорамному исследованию малого таза и формированию объемного изображения было диагностировано соединение добавочного рога с основной маткой за счет соединительнотканного тяжа



Рис. 11. Полная двурогая матка, 3D ГСГ



Рис. 12. Полная двурогая матка, односторонняя инсуфляция рога при 3D ГСГ

В нашем исследовании однорогая матка выявлена у 9 пациенток. При 3D УЗИ во ФС были выявлены идентичные критерии: уменьшенный поперечный размер тела матки (от 22 до 24 мм), целостный НКМ, полигональная форма тела матки, а также «бананообразная» полость матки с единственным устьем маточной трубы. Из 9 больных, у 1 с рецидивирующими болями и неоднократной госпитализацией в стационар, был выявлен функционирующий добавочный рог на основании обнаружения в области правой боковой стенки малого таза мышечного образования размерами 32x20x29 мм, в центре которого визуализировалась повышенной эхогенности срединная структура, идентичная эндометрию, размерами 0,74x0,73x0,8 см ( $V=0,2 \text{ см}^3$ ). Благодаря трехмерному панорамному исследованию малого таза и формированию объемного изображения в режиме кинопетли диагностировано соединение добавочного рога с основной маткой за счет соединительнотканного тяжа протяженностью 2,7 см и толщиной 1,9 см. Также у одной пациентки диагностировано нетипичное расположение замкнутого нефункцио-



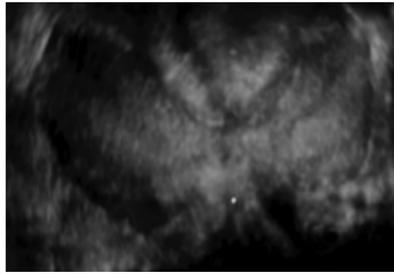
A



B

Рис. 13. Однорогая матка с функционирующим добавочным рогом, диагностическая лапароскопия (A), 3D УЗИ режим Render mode (B)

нирующего рога, расположенного забрюшинно, пропущенного даже при предыдущей диагностической лапароскопии. Проведение 3D ГСГ лишь подтвердило ранее поставленный диагноз и дало дополнительные данные о проходимости маточной трубы однорогой матки. Поперечный размер основной полости при инсуфляции был уменьшен, визуализировалось лишь одно устье, контрлатеральный угол был сглажен. Гидроперитонеум создал условия для более контрастной визуализации добавочного рога, обтекаемого со всех сторон. На основании данных обследования пациентке произведена диагностическая лапароскопия, подтвердившая поставленный диагноз (рис. 13). Полное удвоение тела матки было у 7 пациенток. При 3D УЗИ у всех пациенток описан прерывающийся и вновь восстанавливающийся НКМ, разделенный инвагинацией различной протяженности



А



В

Рис. 14  
Полное удвоение матки  
3D УЗИ (А) и операция кесарево  
сечение (В)

и глубины: от 5,5 до 7 см (рис. 14). Полости матки были равнозначными, зеркальной Г-образной однонаправленной формы, с одним устьем маточной трубы в каждой матке, контралатеральный угол был сглажен. У 7 пациенток в нижней трети слияние мышечных структур не происходило, диагностировано наличие двух цервикальных каналов (рис. 15). При режиме Glass body цветового поверхностного сканирования получен «восьмиобразный» тип кровотока, свидетельствующий о полном равнозначном удвоении (рис. 16).

Редкий порок развития как Т-форма полости матки был поставлен на основании визуализации неизмененного НКМ в сочетании с уменьшением поперечного размера, Т-формой полости матки и уменьшением объема полости матки в 3–4 раза по сравнению с нормой. Данный диагноз может быть поставлен только при отсутствии сочетанных изменений миометрия, в виде аденомиоза или миомы матки, инициирующих ее ложное сужение.

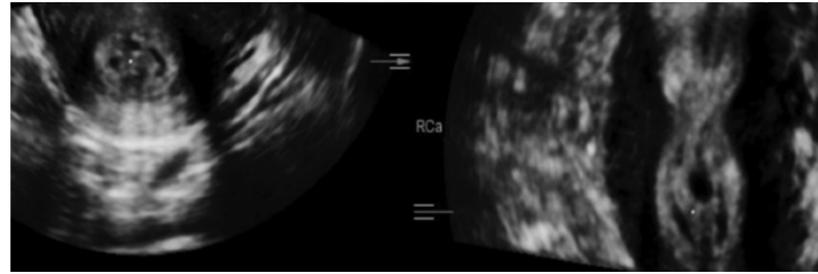
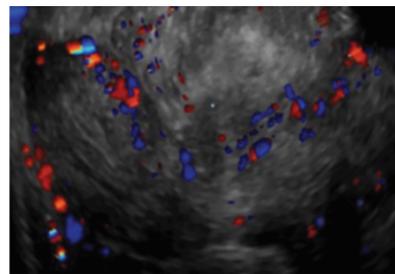
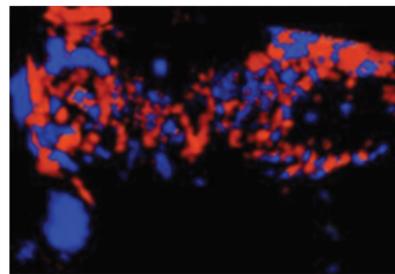


Рис. 15  
3D-визуализация  
двух шеек матки



А



В

Рис. 16  
«Восьмиобразный» тип кровотока при полном равнозначном удвоении, режим Glass body (А, В)

### ВЫВОДЫ

Использование трехмерной эхографии в диагностике пороков развития матки увеличивает чувствительность и специфичность до 100% за счет возможности оценивать специфичные эхографические критерии, характерные для пороков развития матки. 3D ГСГ может служить дополнительным малоинвазивным методом оценки аномалий матки, применяемым для дифференциальной диагностики или в случае трудно интерпретируемой измененной анатомии, сопряжен-

ной с другими заболеваниями эндометрия и миометрия. По нашим данным, информативность 2D/3D ГСГ высока и сопоставима с 3D УЗИ. Чувствительность и специфичность 2D ГСГ в ходе нашего исследования составила 94 и 98%; а 3D ГСГ — 100% и 100% соответственно.

### Литература

1. Grimbizis G.F. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results // Hum Reprod Updat. 2001. Vol. 7(2). P. 161-174.
2. Saravelos S.H. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal // Hum Reprod Updat. 2008. Vol. 14(5). P. 415-429.
3. Acién P. Reproductive performance of women with uterine malformations // Hum Reprod. 1993. Vol. 8(1). P. 122-126.
4. Fedele L. Ultrasonography in the differential diagnosis of "double" uteri // Fertil Steril. 1988. Vol. 50(2). P. 361-364.
5. Kupesic S. Diagnosis and treatment outcome of the septate uterus // Croat. Med. J. 1998. Vol. 39. P. 185-190.
6. Kupesic S. Clinical implications of sonographic detection of uterine anomalies for reproductive outcome // Ultrasound Obs. Gynecol. 2001. Vol. 18(4). P. 387-400.
7. Nicolini U. Nicolini, U. Can ultrasound be used to screen uterine malformations? // Fertil Steril. 1987. Vol. 47(1). P. 89-93.
8. Sotirios H. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal // Hum. Reprod. Update. 2008. Vol. 5. P. 415-429.
9. Grimbizis G.F. et al. The ESHRE-ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies // Gynecol. Surg. 2013. Vol. 10, No 3. P. 199-212.
10. Zvâncă M. Conventional versus 3D ultrasound for the investigation of infertile women // Iran. J. Reprod. Med. 2008. Vol. 6(3). P. 109-117.
11. Troiano R.N. Mullerian duct anomalies: imaging and clinical issues // Radiology. 2004. Vol. 253:1. P. 19-34.



А. А. Евсеев, О. В. Шабрина

Кафедра акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

## СОВРЕМЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ ОСТРОЙ ВОСХОДЯЩЕЙ ГОНОРЕИ У ЖЕНЩИН

**Ключевые слова:** острые воспалительные заболевания придатков матки, гонорейная инфекция у женщин, гонококк, ПЦР, культуральные исследования, микроскопия мазка, восходящая гонорея

Гонорея — инфекционное, передающееся половым путем заболевание, вызванное гонококком (*Neisseria gonorrhoeae*). По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), заболевание ежегодно регистрируется у 200 млн человек [4]. В России после некоторого снижения заболеваемости в 90-е годы XX столетия вновь отмечен рост числа людей, заболевших гонореей: до 102,2 на 100 тыс. населения [2]. Ранее в литературе отмечались характерные для восходящей гонореи клинические признаки: связь начала заболевания с менструацией, общее удовлетворительное самочувствие при выраженных симптомах, быстрое улучшение состояния от начатой терапии и др. [1, 3].

Цель нашего исследования — определить частоту восходящей гонорейной инфекции у женщин и описать особенности ее течения при поражении придатков матки в современных условиях.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами были обследованы 108 пациенток, подвергшихся оперативному лечению по поводу острых воспалительных заболеваний придатков матки. В исследование мы включили 97 наблюдаемых. Данная группа была сформирована исходя из положительных результатов анализа содержимого маточных труб на гонококки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), взятого во время оперативного вмешательства. В данную группу не вошли 11 пациенток, у которых обнаружены другие возбудители (*Chlamydia trachomatis*, *Mycobacterium tuberculosis*).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Возраст обследованных колебался от 17 до 59 лет (рис. 1). Как следует из полученных данных, каждая вторая была отнесена к возрастной группе от 17 до 25 лет. С увеличением возраста частота заболевания снижается, однако воспаление придатков гонорейной этиологии матки зафиксировано нами даже в постменопаузе.

Анализ менструальной функции обследованных не показал отклонений от нормы. Две больные находились в периоде постменопаузы (4 и 9 лет).

Все пациентки до поступления в стационар жили половой жизнью. В нашем исследовании более половины обследованных (60,9%) впервые вступали в половую связь в возрасте от 14 до 18 лет. Следует отметить, что различные виды контрацепции от нежелательной беременности применялись нерегулярно. Десять пациенток (10,3%) пользовались внутриматочными медьсодержащими контрацептивами (срок использования составил от 2 до 4 лет). Ни одна из больных не применяла гормональные контрацептивы.

При изучении репродуктивной функции выявлено, что большинство — 57 (58,8%) не имели в анамнезе беременностей, у 15 (15,4%) пациенток ранее были только роды, у 7 (7,3%) — только искусственные аборты, у 16 (16,4%) — роды и аборты. Две пациентки (2,1%) на момент поступления в стационар страдали бесплодием — первичным (4 года) и вторичным (11 лет после аборта).

Анализ анамнестических данных показал, что у большинства обследованных женщин (65,2%) имелись указания на перенесенные ранее или наличие сопутствующих экстрагенитальных заболеваний, в структуре которых ведущее место занимали хронические воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта (гастриты, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, колиты) и почек (пиелонефриты, мочекаменная болезнь, циститы).

Среди перенесенных гинекологических заболеваний наиболее часто отмечались эрозия шейки матки — у 15 (15,5%), инфекционные процессы нижнего отдела половой системы: вагиниты — у 22 (22,7%), бактериальный вагиноз — у 16 (16,5%). Две пациентки перенесли ранее тубэктомия лапароскопическим доступом по поводу трубной беременности. Среди сопутствующей гинекологической патологии отмечена миома матки малых размеров — у 7 (7,2%), эктопия и эктропион шейки матки — у 17 (17,5%), бесплодие — у 2 (2,1%). Ранее на однократный воспалительный процесс в придатках матки указывали только 3 (3,1%) пациентки, лечение происходило в стационарных условиях с положительным эффектом. У остальных острый аднексит возник впервые.

Учитывая такой характерный признак восходящей гонореи, как начало заболевания сразу после окончания менструации, мы тщательно проанализировали время возникновения симптомов по отношению к менструальному циклу (данные представлены на рис. 2). Первые проявления острого процесса были отмечены в последние дни менструации только у 23 (23,7%) пациенток, тогда как у остальных: в середине первой фазы — у 13 (13,4%), в дни предполагаемой овуляции — у 16 (16,5%), в середине второй фазы — у 14 (14,4%), накануне менструации — у 26 (27,9%). Как было ука-

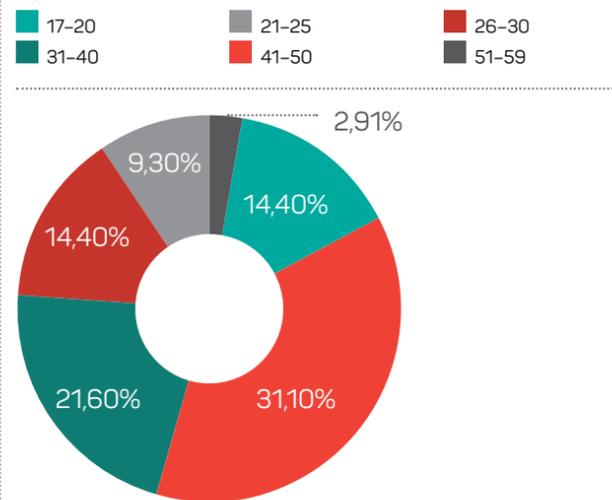


Рис. 2  
Возраст обследованных пациенток



Рис. 2  
Связь начала заболевания с менструальным циклом

зано ранее, 2 (2%) больных находились в периоде постменопаузы.

Таким образом, подтвердить связь возникновения заболевания с менструацией удалось только у каждой четвертой пациентки. Важно отметить, что почти у половины из них первые клинические проявления воспаления придатков фиксировались во 2-й фазе менструального цикла.

Десять обследованных женщин связали сроки появления симптомов аднексита либо с началом половой

жизни, либо со сменой полового партнера. Других причинно-следственных взаимосвязей заболевания и факторов (внутриматочные вмешательства, аборты, роды) установить не удалось.

При анализе анамнеза заболевания выявлено, что у 31 пациентки время с момента возникновения острых признаков болезни до поступления в стационар составило от 6 до 24 часов. Более половины (52,6%) госпитализировались через 2–3 суток, еще 16,5% — через 4–6 суток от начала заболевания.

На момент поступления в стационар все 97 заболевших предъявляли жалобы на боль в животе, которая локализовалась у 80 пациенток (82,5%) в подвздошных областях с обеих сторон, у 10 (10,3%) — в правой, а у 7 (7,2%) — в левой. У двух больных (2,1%), кроме того, отмечались боли в правом подреберье. Боли иррадиировали в прямую кишку (у 7), в поясницу (у 3) и нижние конечности (у 3). У большинства (91,3%) боли имели постоянный характер с волнообразным усилением, у 4 (4,1%) пациенток носили схваткообразный характер.

Жалобы на сухость во рту предъявляли 25 пациенток (26,1%), тошноту — 35 (37%), на одно- и двукратную рвоту — 19 (19,6%), жидкий стул — 6 (6,5%), озноб — 29 (30,4%). Учащение мочеиспускания беспокоило всего шесть больных (6,5%). Такие симптомы, как слабость, недомогание разной степени выраженности, отмечены практически у всех обследованных.

Оценка состояния пациенток при поступлении в стационар производилась на основании данных общего и гинекологического статуса, а также лабораторных показателей. Общее состояние на момент поступления в стационар было оценено у всех как удовлетворительное.

Повышение температуры тела отмечено у всех обследованных. Субфебрильная температура зафиксирована у 62 (63,7%), 38–39°C — у 29 (30,4%), свыше 39°C — у 6 (5,9%) больных.

У большинства пациенток (84–86,5%) язык оставался влажным, у 13 (13,4%) — был сухим, с белым налетом. При пальпации выявлена болезненность в нижних отделах живота у 92 (94,8%) больных. Слабо и умеренно выраженные положительные симптомы раздражения брюшины в нижних отделах живота определялись у 61 (63%), у остальных — перитонеальные симптомы были отрицательны.

Гинекологическое исследование в приемном отделении в момент поступления производилось у 96 из 97 пациенток. При гинекологическом осмотре слизистая влагалища была отечна и гиперемирована только у 2 (2,1%) больных, эктопия и рубцовая деформация шейки матки выявлена у каждой пятой — 17 (17,5%). Слизисто-гнойные и гнойные выделения из церви-

## Подтвердить связь возникновения заболевания с менструацией удалось только у каждой четвертой пациентки

кального канала выявлены у 51 (52%) и у 21 (22%) соответственно, у 3 (3%) из них — с примесью крови. Ни у одной пациентки гнойных выделений из цервикального канала в виде ленты отмечено не было. Слизистый характер выделений был зафиксирован у 22 пациенток (23%). У 2 (2,1%) женщин определялись нити внутриматочной контрацепции (ВМК), удаление которых без затруднений было произведено в приемном отделении потягиванием за «усы».

При двуручном исследовании тракции за шейку матки оказались болезненными у 79 (81%) пациенток. Почти во всех наблюдениях область придатков матки была болезненной и отечной. У 67 больных (69%) объемных образований в области малого таза не выявлено. У 20 (20,6%) пальпировались одно- или двусторонние ретортообразные болезненные образования. У 4 пациенток (4,1%) пропальпировать матку и придатки не удалось по причине напряжения мышц передней брюшной стенки. Сглаженность заднего свода определялась у 4 (4,1%). У 1 (1%) женщины при гинекологическом осмотре патологии не выявлено. Одна пациентка, поступавшая к хирургам с подозрением на острый аппендицит, была направлена на экстренную лапароскопию без осмотра гинеколога.

У части больных (32) в приемном отделении проводилось ультразвуковое исследование органов малого таза. При этом были обнаружены следующие изменения: расширенные маточные трубы с обеих сторон у 11 (34,4%), с одной стороны — у 9 (28,1%). Образования в области придатков матки с одной стороны размерами от 4 до 7 см неоднородной структуры преимущественно с жидкостным компонентом в виде мелкодисперсной взвеси и включениями повышенной эхоплотности выявлены у 6 (18,6%) пациенток. В 6 (18,6%) исследованиях патологических УЗИ-при-

Таблица 1

**Формы гнойного поражения придатков матки, обнаруженные при лапароскопии**

Клинические формы заболевания	Число наблюдений	%
Острый гнойный двусторонний сальпингит,	74	76,2
из них с пельвиоперитонитом	40	41,2
Пиосальпингс односторонний,	15	15,4
двусторонний,	4	4,1
из них с пельвиоперитонитом	10	10,3
Абсцесс малого таза с пельвиоперитонитом	4,1	4,1
<b>Итого</b>	<b>10,3</b>	<b>100</b>

знаков не выявлено. Свободная жидкость с взвесью в скудном или умеренном количестве описана в каждом протоколе УЗИ.

Всем больным в приемном отделении выполнен комплекс лабораторных исследований: клинический анализ крови, общий анализ мочи, микроскопия мазка из влагалища, уретры и цервикального канала, ЭКГ. В анализах крови у 7 пациенток (7,2%) показатели гемоглобина соответствовали анемии первой степени, у всех наблюдаемых регистрировался лейкоцитоз ( $10-15 \times 10^9 / л$ ). В 67% наблюдений СОЭ повышалась до 40 мм/ч.

В анализах мочи изменения выявлены только у 10 (10,3%) пациенток в виде увеличения количества лейкоцитов до 20–30 в поле зрения и бактериурии.

Мазки из цервикального канала, уретры и заднего свода влагалища были взяты для определения степени чистоты и характера микрофлоры. У большинства обследуемых при микроскопии мазков выявлялось повышенное количество лейкоцитов: из влагалища от 25 до 100 и более в поле зрения у 80 (82,5%) пациенток, из цервикального канала от 40 до 100 и более — у 92 (94,8%). При этом флора чаще всего определялась как кокковая в 50 наблюдениях (52%), смешанная — палочковая с преобладанием кокковой в 35 наблюдениях (36%). У 12 (12%) микроскопия позволяла зафиксировать псевдомицелий дрожжеподобного грибка. Лабораторных признаков вагинита и цервицита не удалось выявить у 16 и 4 больных соответственно. Повышенное количество лейкоцитов в уретре обнаружено только у 10 (10,3%) пациенток. Следует отметить, что ни в одном наблюдении ни из влагалища, ни из уретры, ни из цервикального канала не удалось выявить кокки, соответствующие морфологически гонорейной инфекции.

На основании данных анамнеза, общего и гинекологического осмотров, а также результатов дополнительных методов исследований в приемном отделении были поставлены следующие диагнозы: острый сальпингоофорит — 63 (65%), внематочная беременность — 3 (3%), апоплексия яичника — 16 (17%), перекрут ножки образования яичника — 4 (4%), острый аппендицит — 11 (11%) пациенткам.

Все больные были прооперированы лапароскопическим доступом. Показаниями к лапароскопии явились: подозрение на внутрибрюшное кровотечение — у 10 (10,3%), перекрут ножки образования яичника — у 4 (4,1%), необходимость исключения острой хирургической патологии — у 17 (17%), эндоскопическое лечение гнойных поражений придатков матки — у 66 (68%). При лапароскопии были обнаружены различные формы гнойного поражения придатков матки (таблица 1). Как следует из данных таблицы 1, основной формой воспалительного процесса в придатках матки, вызванного гонорейной инфекцией, является поражение маточных труб в виде сальпингита, реже — с образованием пиосальпингса. Более чем в половине наблюдений отмечается развитие пельвиоперитонита.

У 4 (4,1%) больных при лапароскопии обнаружены абсцессы малого таза размерами от 4 до 6 см, границами которых являлись маточная труба, яичник, прилежащие петли кишечника, брюшина дугласова кармана. У подавляющего большинства — у 66 (69%) обнаружены рыхлые спайки в области малого таза. В заднематочном пространстве во всех наблюдениях был виден серозно-гнойный или гнойный выпот.

Всем пациенткам во время лапароскопии брался посев выделений из цервикального канала и содержимого малого таза на питательные среды, а также

Таблица 2

**Объем оперативного вмешательства у обследованных больных**

Объем оперативного вмешательства	Число наблюдений	%
Сальпингоовариолизис, санация малого таза	74	76
Сальпингостомия с одной стороны	11	12
Сальпингостомия с двух сторон	2	2
Тубэктомия с одной стороны	4	4
Тубэктомия с двух сторон	2	2
Вскрытие абсцесса малого таза	4	4
<b>Итого</b>	<b>97</b>	<b>100</b>

маточных труб для выявления инфекций методом ПЦР (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureplasma urealyticum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Herpes simplex*, *Mycobacterium tuberculosis*). Скринирование на те же возбудители проводилось и в выделениях, взятых из цервикального канала.

Объем оперативного вмешательства определялся индивидуально, принимая во внимание следующие моменты: возраст женщины, наличие детей, желание пациентки сохранить детородную функцию, степень поражения органов малого таза под воздействием воспалительного процесса. Учитывая современные тенденции, свидетельствующие о возможности и целесообразности проведения органосохраняющих объемов операции лапароскопическим доступом, у пациенток репродуктивного возраста старались по возможности сохранить маточные трубы. Сведения об объеме оперативного вмешательства представлены в таблице 2. Чаще всего удалось выполнить разделение спаек и санацию малого таза. У 11 пациенток лапароскопия закончилась установкой дренажа, который удалялся на 1–2 сутки после операции.

Всем пациенткам проводилась комплексная противовоспалительная, антибактериальная, инфузионная терапия. Антибактериальную терапию проводили эмпирически с учетом воздействия на широкий спектр возбудителей. Из антибиотиков использовали цефалоспорины III поколения (цефтриаксон), фторхинолоны (офлоксин, ципрофлоксацин), макролиды (азитромицин), тетрациклины (доксициклин) внутривенно, внутримышечно и в последующем перорально в средних терапевтических дозировках. Для воздействия на анаэробную флору применяли метронидазол. Общая длительность антибактериаль-

ной терапии с учетом амбулаторного долечивания составила 14 суток. Широко использовалась физиотерапия. Применялись также и симптоматические средства — нестероидные противовоспалительные, антигистаминные препараты.

Эффект от проводимой терапии был положительным у всех пациенток. Улучшение наблюдалось на 2–3 сутки, жалобы исчезали к 3–4 суткам, а температура нормализовалась в среднем через 3–5 дней. Лейкоциты в крови снижались до нормальных показателей на 2–3 сутки от начала лечения. Ни одной пациентке не потребовалось проведение дополнительной динамической лапароскопии. На 4–5 сутки половина наблюдаемых считала себя здоровыми.

При бактериологическом исследовании отделяемого из цервикального канала был зафиксирован рост условно-патогенной инфекции (*S.aureus*, *S.epidermalis*, *E.coli*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Enterobacteriaceae*) у 37 (38,1%) пациенток, тогда как посев содержимого брюшной полости дал положительный результат всего у 12 (12,3%). Выделены *S.epidermalis* (5), *S.aureus* (3), *E.coli* (3), *Micrococcus luteus* (1). Это были больные с осложненными формами гнойно-воспалительного процесса (пиосальпингсы, абсцессы). Ни в одном наблюдении не удалось получить роста гонококков.

Как было указано ранее, в содержимом маточных труб у всех 97 пациенток методом ПЦР была выявлена гонорейная инфекция. Другие возбудители из определяемых не найдены. Следует отметить крайне низкую корреляцию между результатами, полученными при исследовании материала из маточных труб и цервикального канала. Так, в цервикальном канале гонококки методом ПЦР удалось обнаружить только у 6 (6,2%) больных.

## Данные нашей работы позволяют говорить о высокой роли гонококковой инфекции в возникновении острого аднексита у женщин

Все больные выписывались из стационара в удовлетворительном состоянии. При этом СОЭ оставалась повышенной у половины из них (51,5%).

### ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Анализируя полученные результаты, необходимо отметить следующее. Несмотря на то что острая восходящая гонорея — это удел женщин раннего репродуктивного возраста, тем не менее она может встречаться даже в постменопаузе.

Современное течение восходящей гонореи в настоящее время не имеет описанных ранее характерных признаков. Связь начала заболевания с менструацией удалось установить только у 23 из 97 пациенток. Ни в одном наблюдении воспалительный процесс в придатках матки не возник после внутриматочного вмешательства. В то же время выявлена связь заболевания со сменой полового партнера или началом половой жизни, когда, возможно, и произошла передача гонококковой инфекции.

Мы наблюдали кровяные выделения из половых путей, описываемые в литературе как один из типичных признаков для гонореи верхних отделов половых путей только у 2 (2,1%) больных. Гнойные выделения из цервикального канала не вытекали в виде ленты, а имели характер обычных гнойных или слизисто-гнойных.

Лейкоцитоз в периферической крови разной степени отмечен у всех. Однако в начале заболевания выявлена и повышенная СОЭ (у 67% больных), которая, по данным литературы, должна увеличиваться по мере стихания воспалительного процесса. В то же время в нашем исследовании к моменту выписки из стационара число пациенток с увеличенной СОЭ снижалось до 51,5%.

Как и раньше, мы фиксировали следующие признаки течения восходящей гонореи: удовлетворительное

самочувствие при выраженной клинической симптоматике, двустороннее поражение придатков матки, быстрый эффект от проводимой терапии, благоприятное течение воспалительного процесса.

Остановившись отдельно на диагностической ценности микробиологических методов обследования при воспалении придатков матки, мы должны отметить, что для установления возбудителя заболевания следует широко использовать исследование отделяемого маточных труб методом ПЦР. Ни посев содержимого малого таза на искусственные питательные среды, ни обследования микробиоты цервикального канала не могут установить этиологическую природу воспалительного процесса в придатках матки. Отметим также низкую корреляционную зависимость между микроорганизмами цервикального канала и маточных труб.

Данные нашей работы позволяют говорить о высокой роли гонококковой инфекции в возникновении острого аднексита у женщин. Заслуживает отдельного внимания тот факт, что вовлечение в воспалительный процесс других микроорганизмов (стафилококков, кишечной палочки) на фоне гонорейной инфекции, по всей видимости, приводит к более деструктивному поражению придатков матки (пиосальпинксы, абсцессы).

### Литература

1. Меликянц И.Г., Волков В.М. Гонорея женщин. РМЖ. 1999. № 3. С. 12-15.
2. Рахматулина М.Р. Гонококковая инфекция: тактика диагностики и терапии согласно российским и зарубежным клиническим рекомендациям // Вестник дерматологии. 2015. № 2. С. 41-48.
3. Туранова Е.Н., Частикова А.В., Антонова Л.В. Гонорея женщин. М.: Медицина, 1983. 144 с.
4. World Health Organization (WHO), Department of Reproductive Health and Research: Global action plan to control the spread and impact of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. Geneva: WHO, 2012. P. 1-36.

□

И. А. Аполихина<sup>1,2</sup>, И. А. Куликов<sup>1,2</sup>, Е. А. Горбунова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Отделение эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова, Москва

<sup>2</sup> Кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

## ЛАЗЕРНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ — МИРОВЫЕ ЛИДЕРЫ В ЭСТЕТИЧЕСКОЙ ГИНЕКОЛОГИИ

**Ключевые слова:** пролапс тазовых органов, лазерные технологии, малоинвазивное лазерное воздействие, технология Fotona

**Применение лазерных технологий в лечении пациенток гинекологического и урогинекологического профиля — реальное достижение современной медицины. Данная статья посвящена особенностям использования твердотельного эрбиевого лазера со сверхдлинным пакетным импульсом по технологии Fotona SMOOTH в эстетической гинекологии. Первые публикации на тему применения ER:YAG лазера в гинекологической практике появились в 2010 году. Начиная с этого времени сформировалось новое направление в работе гинекологов — малоинвазивное лазерное воздействие.**

**В**первые в России на базе гинекологического отделения восстановительного лечения и дневного стационара ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В. И. Кулакова в период с марта 2013 года по август 2014 года проводилась клиническая апробация с использованием лазерной системы Fotona Dynamis XS (Er:YAG) для лечения стрессового и смешанного типов недержания мочи, вульвовагинальной атрофии, пролапса тазовых органов, сексуальной дисфункции и синдрома «растянутого влагалища». Лечение эрбиевым лазером проводилось по международным методическим рекомендациям, в период апробации выполнено 180 сеансов воздействия у 82 пациенток.

В продолжение эффективной апробации за последние годы накоплены экспериментально-клинические данные об эффективности и безопасности использования неаблативного Er:YAG лазера (Fotona) в лечении стрессового недержания мочи (IncontiLase) и так называемого синдрома «растянутого влагалища», обусловленного слабостью и снижением тонуса мышц тазового дна и сопровождающегося снижением сексуальной функции (IntimaLase).

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Используемые в данных методиках контролируемые лазерные импульсы в режиме SMOOTH позволяют добиться положительного эффекта в прогреве слизистой оболочки влагалища без аблативного эффекта. Воздействие тепловой энергии лазера на собственную

слизистую оболочку влагалища приводит к сокращению волокон коллагена и, как следствие, к ее сжатию. Помимо реконструкции коллагена, тепловое воздействие стимулирует также дальнейший неоколлагеногенез. Специальная технология пиксельного экрана (Pixel Screen, PS), используемая в этих методах, позволяет доставлять к ткани коллимированные лучи, размер которых не зависит от расстояния между местом подачи лазерного луча и поверхностью облучаемой ткани. Это позволяет безопасно обрабатывать неровные поверхности и отличается от фокусированного фракционного воздействия, где аблятивный эффект зависит от расстояния между объектами.

Наш пятилетний опыт продолжается с 2013 года по настоящее время, проводится оценка эффективности и безопасности применения Er:YAG лазера с длиной волны 2940 нм для лечения пациенток с пролапсом тазовых органов 1–2 степени, смешанным типом недержания мочи, стрессовым недержанием мочи, вульвовагинальной атрофией, синдромом «растянутого влагалища» и сексуальной дисфункцией. Пролечено 312 пациенток, средний возраст составлял  $47 \pm 2,3$  года. Цикл лечения включал 3–4 лазерных воздействия с интервалом 4–6 недель, в настоящее время уже проведено 1300 процедур.

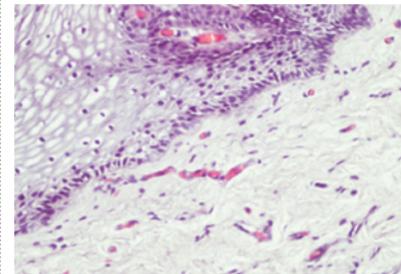
Использовались стандартные параметры лазерной системы, заданные производителем, для проведения процедур IncontiLase и IntimaLase в режиме Er:YAG Pulse, SMOOTH с частотой 1,6 Гц и мощностью 10,0 Дж/см<sup>2</sup>, с размером пятна 7 мм. Симптомы нарушений функции органов мочеполового тракта оценивались до и после каждого применения лазера. Оценка субъективных (визуальная аналоговая шкала — ВАШ) и объективных (индекс вагинального здоровья,

перинеометрия) данных проводилась перед каждым проведением процедуры всем пациенткам. Качество жизни оценивалось по анкете SF-36, качество сексуальной жизни — по опроснику PISQ-12 и индексу оценки сексуальной функции женщин (FSFI). Все пациентки также заполняли анкеты KHQ (King's Health Questionnaire) для оценки качества жизни больных с расстройством мочеиспускания и опросники по влиянию недержания мочи на качество жизни (ICIQ-SF). Методом случайной выборки 20 пациенткам проводилось морфологическое исследование биопсийных образцов слизистой оболочки вульвы и влагалища до и после двух сеансов лечения Er:YAG лазером для определения динамики морфологических изменений и эффективности проведения процедур. Перед воздействием в слизистой преддверия влагалища выявлялись грубые волокна коллагена, рыхлая волокнистая ткань с признаками склероза и небольшое количество фибробластов. Уже через 2 сеанса воздействия определялось увеличение числа фибробластов, кровеносных сосудов и снижение стромального склероза (рис. 1).

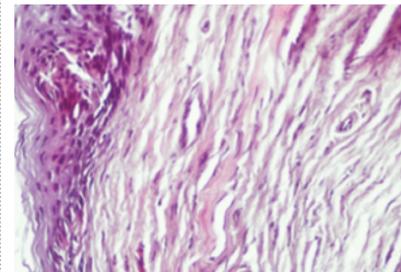
Иммуногистохимическое исследование динамики экспрессии коллагена типа 1 и типа 3 показало увеличение его содержания, что делает ткани более эластичными и упругими (рис. 2).

## Сформировалось новое направление в работе гинекологов — малоинвазивное лазерное воздействие

Для определения степени пролиферации мы оценивали экспрессию основного маркера пролиферации Ki-67, выявлено ее снижение после воздействия эрбиевым лазером (рис. 3). Таким образом, можно сделать вывод, что лазер Er:YAG не провоцирует пролиферацию.

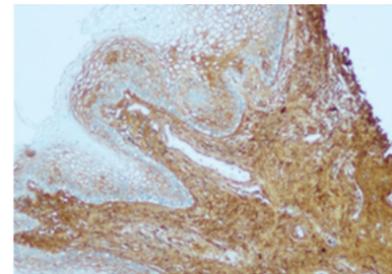


A

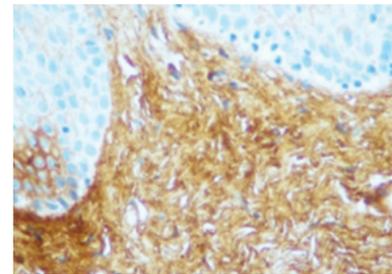


B

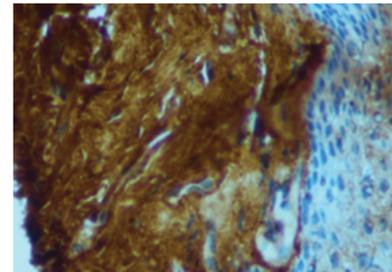
Рис. 1  
Пациентка Т., 41 год.  
Диагноз: пролапс тазовых органов 2 степени.  
Слизистая стенки влагалища, окраска гематоксилин-эозин:  
А — до воздействия Er:YAG лазером (X100);  
В — после 2-х сеансов (X200)  
(Аполихина И. А., Щеголев А. И., Горбунова Е. А., Дубова Е. А., 2013)



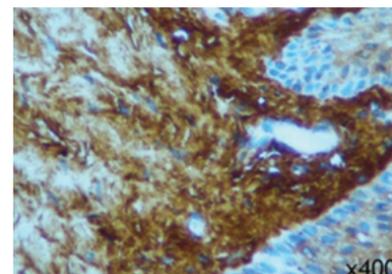
A



B



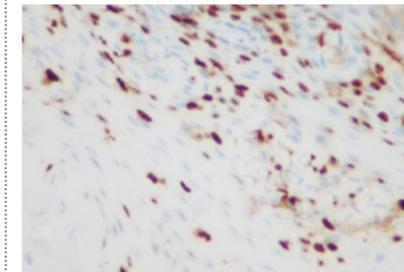
C



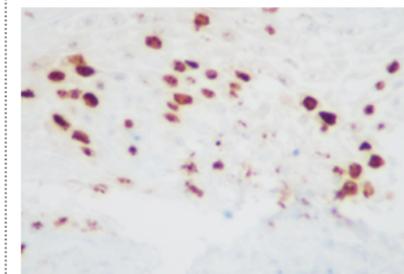
D

Рис. 2  
Экспрессия коллагена после лечения Er:YAG лазером:  
А — 1 тип, до воздействия Er:YAG лазером (X100);  
В — 3 тип, после 2-х сеансов (X400);  
С — 1 тип, до воздействия Er:YAG лазером (X100);  
D — 3 тип, после 2-х сеансов (X400)  
(Аполихина И. А., Щеголев А. И., Горбунова Е. А., Дубова Е. А., 2014)

## Лазерная терапия Er:YAG приводила к уменьшению симптомов дисфункции тазового дна у всех пациенток, которые прошли минимальный обязательный курс из трех лазерных процедур



A



B

Рис. 3  
Экспрессия Ki-67 после обработки Er:YAG лазером:  
А — до воздействия Er:YAG лазером (X400);  
В — после 2-х сеансов (X400)  
(Аполихина И. А., Щеголев А. И., Горбунова Е. А., Дубова Е. А., 2014)

### ОБСУЖДЕНИЕ

По данным анализа анкет, первоначальное улучшение было отмечено у большинства пациенток в течение 3–4 недель после первого сеанса с последующим улучшением после каждой сессии. В результате курса из трех процедур, проведенных с интервалом в 1 месяц, восстанавливалось количество и качество коллагенового каркаса стенки влагалища, нормализовались структуры тазового дна, что ведет к компенсации начальных стадий пролапса или сокращению тяжести пролапса на одну степень. В соединительной ткани активные фибробласты синтезировали новые компоненты внеклеточного матрикса, включая коллаген I и III, и эластин. Результат процедуры выражается также в улучшении трофики слизистой влагалища, с повышением васкуляризации и увеличением толщины эпителия. Лазерная терапия Er:YAG приводила к уменьшению симптомов дисфункции тазового дна у всех пациенток, которые прошли минимальный обязательный курс из трех лазерных процедур.

Мы наблюдали наиболее эффективные результаты лечения паци-

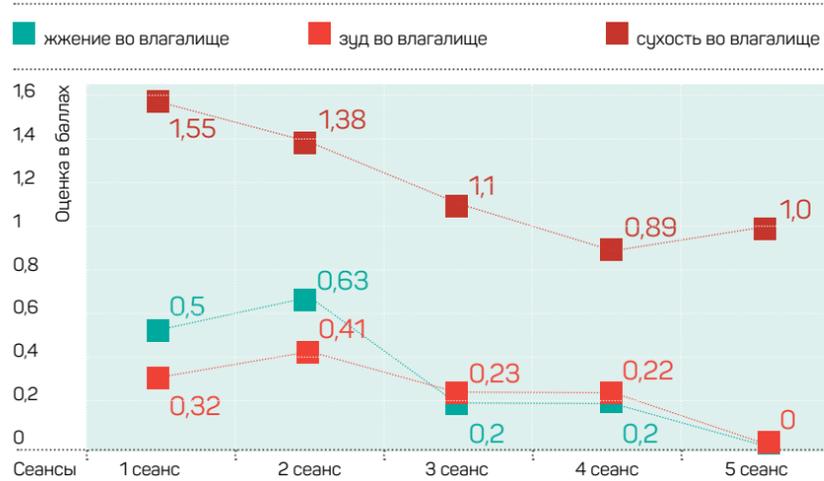


Рис. 4  
Динамика субъективных симптомов при пролапсе тазовых органов по ВАШ-шкале  
n=56, p = 0,001

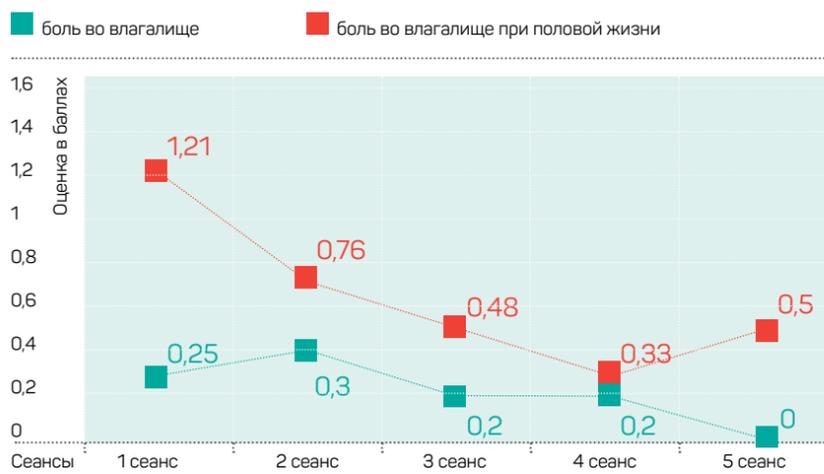


Рис. 5  
Динамика субъективных симптомов при пролапсе тазовых органов по ВАШ-шкале  
n=56, p = 0,001

## В настоящее время в нашем отделении при лечении пациенток со стрессовым недержанием мочи проводится клиническая апробация уретральной насадки R09-2Gu

ентов с пролапсом тазовых органов I–II (POP-Q) (p = 0,001). При оценке ВАШ выявлено, что три сеанса лазерного применения являются оптимальными, так как через 1 год начинают нарастать симптомы влагалищной сухости и диспареунии (см. рис. 4, 5).

Мы провели анализ состояния пациенток после кольпорафии, кольпоперинеорафии и леваторопластики по поводу пролапса тазовых органов 3 степени, которым проводилась послеоперационная реабилитация по методике IncontiLase и IntimaLase. Благодаря послеоперационной лазерной обработке Er:YAG улучшилась эластичность и пластичность тканей, а также чувствительность слизистых и степень лубрикации.

На основе анкеты FSFI проводилась оценка сексуальной функции, отмечено ее улучшение после применения Er:YAG лазера. Особенно важно, что увеличилась степень увлажненности слизистых и исчезла диспареуния. Наиболее значительный эффект на-



А



Б

Рис. 6. Пациентка О., 44 года. Проплапс тазовых органов 2 степени, до и после 5 сеансов Er:YAG



Рис. 7  
Изменения симптомов недержания мочи при пролапсе тазовых органов по ВАШ-шкале  
n=56, p = 0,001

блюдался после 5 сеансов лечения симптомов недержания мочи эрбиевым лазером (p = 0,02) (рис. 6, 7).

В настоящее время в нашем отделении при лечении пациенток со стрессовым недержанием мочи проводится клиническая апробация уретральной насадки R09-2Gu. До внутриуретрального воздействия делается промежностное УЗИ абдоминальным датчиком для измерения длины уретры (рис. 8). На системе Fotona Dynamis XS первого поколения используются настройки для манипулы PS03 в режиме Er:YAG PULSE с длиной импульса SMOOTH, частотой 1,6 Гц и плотностью 2,0 Дж/см<sup>2</sup> (рис. 9). Манипула вводится в уретру на длину, измеренную при УЗ-исследовании, производится воздействие лазером с шагом 5 мм до полного извлечения (рис. 10).

За одну процедуру проводится от 3 до 4 воздействий по 4 прохода каждое в соответствии с болевым порогом (индивидуальной чувствительностью) пациентки (рис. 11). Многофункциональная манипула R09-2Gu с пятном диаметром 4 мм рекомендуется также для лечения таких заболеваний, как остроконечные кондиломы, эктропион шейки

матки, синехии цервикального канала, интраэпителиальные неоплазии вульвы и влагалища, атрофия слизистой уретры. Кроме того, лазерное воздействие практически не сопровождается болью; таким образом, оптимизируется комфорт и удовлетворенность пациенток. Клинические результаты применения минимально инвазивной гинекологической процедуры с использованием Er:YAG лазера обещают стать предпочтительным решением для многих пациенток, страдающих от стрессового и смешанного недержания мочи, начальных стадий пролапса, атрофии слизистой и синдрома «растянутого влагалища».

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При анализе эффективности лечения Er:YAG лазером пациенток с пролапсом выявлено, что полное излечение или значительное уменьшение симптомов отмечалось у большинства из них (71,4%). Тяжесть пролапса тазовых органов 1–2 степени сокращается на 1 единицу после лазерного лечения. Целесообразно использовать эрбиевый лазер после хирургического лечения пролапса половых органов 3–4 степени.

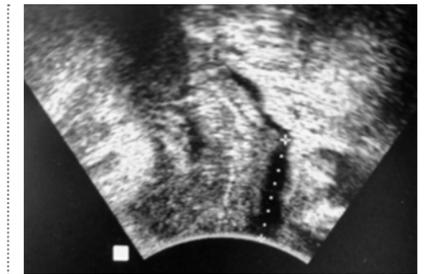


Рис. 8. Пациентка Е., 38 лет, стрессовый тип недержания мочи, измерение длины уретры с помощью промежностного УЗИ



Рис. 9. Параметры лазерной системы Fotona Dynamis XS с использованием настроек для манипулы PS03 для процедуры IncontiLase с уретральным воздействием



Рис. 10. Отметка на уретральном адаптере длины уретры



Рис. 11. Проведение внутриуретрального воздействия манипулой R09-2Gu с уретральным адаптером

## При анализе эффективности лечения Er:YAG лазером пациенток с пролапсом выявлено, что полное излечение или значительное уменьшение симптомов отмечалось у большинства из них (71,4%)

Максимальная продолжительность эффекта трех сеансов лазерной терапии составляет 1–1,5 года, повторные сеансы необходимо проводить один раз в год.

Женщины, планирующие беременность в будущем и стремящиеся избежать операции, особенно мотивированы на неинвазивное лазерное лечение.

С целью улучшения реабилитации пациенток с пролапсом тазовых органов 1–2 степени, смешанным типом недержания мочи, стрессовым недержанием мочи, вульвовагинальной атрофией и синдромом «растянутого влагалища» лазерная терапия успешно сочетается с другими методами: тренировкой мышц тазового дна в режиме биологической обратной связи с электростимуляцией, портативными тренажерами, экстракорпоральной магнитной стимуляцией нервно-мышечного аппарата тазового дна, с медикаментозной терапией, периуретральным введением объемообразующих средств на основе гиалуроновой кислоты, PRP (Platelet Rich Plasma), коррекцией промежности с помощью монофиламентных нитей и использованием уро- и гинекологических пессариев.

Таким образом, применение современных малоинвазивных лазерных технологий — эффективный и без-

опасный метод, который позволяет расширить арсенал нехирургических вмешательств и служит эффективным дополнением менопаузальной локальной гормональной терапии в борьбе с дисфункцией тазового дна и урогинекологическими заболеваниями у женщин. На базе симуляционно-тренингового центра и отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ НИИЦ АГП им В. И. Кулакова мы внедряем самые инновационные технологии и передаем свой опыт практическим врачам со всей страны.

### Литература

1. Аполихина И.А., Горбунова Е.А., Одиноква В.А. Малоинвазивные инновационные лазерные технологии в гинекологической практике // Акушерство и гинекология. 2014. № 11. С. 17-22.
2. Железнякова А.И. Возможности консервативного лечения женщин со стрессовым недержанием мочи / А.И. Железнякова, И.А. Аполихина, И.С. Ибинаева // Акушерство и гинекология. 2010. № 2. С. 17-20.
3. Хёрт Г. Оперативная урогинекология. Пер. с англ. / Под ред. Н.А. Лопаткина, О.И. Аполихина. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. 276 с.
4. Куликов И.А., Спокойный Л.Б., Горбунова Е.А., Аполихина И.А. Метод фототермической реконструкции тканей с использованием Er:YAG лазера Fotona в современной гинекологии // Акушерство и гинекология. 2017. № 11. С. 160-167.
5. Куликов И.А., Спокойный Л.Б., Горбунова Е.А., Аполихина И.А. Метод фототермической реконструкции тканей

в современной врачебной практике с использованием Er:YAG-лазера // Гинекология. 2018. 20 (1):96-101.

6. Apolikhina I., Gorbunova E., Sukhikh G. Erbium-yag laser: our 4 years experience for treatment pelvic floor disfunction // Abstracts. International Urogynecology Journal. Vol. 28. Supp. 1. June 2017. Springer. USA. S. 227.
7. Apolikhina I., Gorbunova E., Saidova A., Sukhikh G. Prp injections in the treatment for stress urinary incontinence // Abstracts. International Urogynecology Journal. Vol. 28. Supp. 1. June 2017. Springer. USA. S. 233-234.
8. Neimark A.I., Yakovleva A.Y., Lapii G.A. Outcomes of ER:YAG LASER treatment of stress urinary incontinence in women // Urologiia. 2018 May. (2):20-25.
9. Gaspar A., Maestri S., Silva J., Brandi H., Luque D., Koron N., Vižintin Z. Intraurethral Erbium:YAG laser for the management of urinary symptoms of genitourinary syndrome of menopause: A pilot study // Lasers Surg. Med. 2018 [Epub ahead of print].
10. Blaganje M., Šćepanović D., Žgur L., Verdenik I., Pajk F., Lukanović A. Non-ablative Er:YAG laser therapy effect on stress urinary incontinence related to quality of life and sexual function: A randomized controlled trial // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2018. 224:153-158.
11. Mothes A.R., Runnebaum M., Runnebaum I.B. Ablative dual-phase Erbium:YAG laser treatment of atrophy-related vaginal symptoms in post-menopausal breast cancer survivors omitting hormonal treatment // J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2018. 144(5):955-960.
12. Fistončić I., Fistončić N. Baseline ICIQ-UI score, body mass index, age, average birth weight, and perineometry duration as promising predictors of the short-term efficacy of Er:YAG laser treatment in stress urinary incontinent women: A prospective cohort study // Lasers Surg. Med. 2018. [Epub ahead of print].
13. Kong S., Aoki A., Iwasaki K., Mizutani K., Katagiri S., Suda T., Ichinose S., Ogita M., Pavlic V., Izumi Y. Biological effects of Er:YAG laser irradiation on the proliferation of primary human gingival fibroblasts // J. Biophotonics. 2018. 11(3).
14. Lapii G.A., Yakovleva A.Y., Neimark A.I., Lushnikova E.L. Study of Proliferative Activity of Vaginal Epithelium in Women with Stress Urinary Incontinence Treated by Er:YAG Laser // Bull Exp. Biol. Med. 2017. 163(2):280-283.
15. Gambacciani M., Palacios S. Laser therapy for the restoration of vaginal function // Maturitas. 2017. 99:10-15.
16. Lapii G.A., Yakovleva A.Y., Neimark A.I. Structural Reorganization of the Vaginal Mucosa in Stress Urinary Incontinence under Conditions of Er:YAG Laser Treatment // Bull Exp. Biol. Med. 2017. 162(4):510-514.



## НОВЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ БЫСТРОЙ И ТОЧНОЙ ДИАГНОСТИКИ В ПРАКТИЧЕСКОМ ЗДРАВООХРАНЕНИИ

### KASP™-генотипирование и жидкостная цитология Hologic ThinPrep® на страже женского здоровья

Технология KASP™ (LGC Genomics, Англия), конкурентная аллель-специфической ПЦР для генотипирования методом конкурентной аллель-специфической ПЦР (КАСП), представляет собой флуоресцентную методику для точной идентификации биаллельных полиморфизмов типа замены нуклеотидов и вставки/делеции, которая находит широкое применение в медицинской и популяционной генетике

**Т**hinPrep® (Hologic Inc., США). Метод жидкостной цитологии, используемый для диагностики онкологической патологии, в том числе рака шейки матки, который позволяет провести тест на ВПЧ из того же образца. Данный метод эффективнее, экономичнее по времени и в значительной степени автоматизирован в отличие от классического цитологического исследования.

Основной профиль компании «Максим Медикал», основанной в 2016 году, — поиск, внедрение и адаптация для локального рынка инновационных биомедицинских технологий, улучшающих качество жизни; разработка прототипов оборудо-

вания медицинского и промышленного применения, внедрение в серийное производство; машинное зрение и встраиваемые системы.

**О новых лабораторных технологиях для быстрой и точной диагностики нам рассказал генеральный директор компании Максим Патрин.**

— Молекулярно-генетические исследования не новость для медицинского рынка России. Расскажите, в чем уникальность технологии KASP?

— В отличие от других ПЦР-методик генотипирования KASP™ экономически выгодная, так как не требует мечения праймеров при помощи дорогостоящих зондов, флуоресцентная метка находится в универсальном мастер-миксе.

Другим преимуществом KASP яв-



**Максим Патрин**

генеральный директор, учредитель ООО «Максим Медикал»

ляется высокая гибкость и скорость при дизайне праймеров, что гарантирует повышенную результативность и дает уникальную возможность для идентификации крупных вставок/делеций длиной до 200 000 пар оснований.

Значительным удобством для практических генетиков и врачей лабораторной диагностики является совместимость KASP практически с любым real-time амплификатором иностранного производства, что уже было проверено специалистами нашей компании в различных лабораториях России и СНГ. В настоящее время нашей компанией ведутся работы по адаптации технологии на real-time анализаторах отечественного производства.

— На российском рынке существуют решения для исследований методом жидкостной цитологии. Каковы преимущества технологии ThinPrep®?

— В первую очередь стоит отметить, что эта технология — единственный метод, который упоминается в ГОСТе по скринингу РШМ [1]. Она является лидирующей в США и многих странах ЕС, так как повышает выявляемость патологии. Например, по данным Колледжа американских патологов, собравшим статистику с более чем 650 лабораторий, переход на технологию ThinPrep® увеличивает выявляемость LSIL в 2 раза по сравнению с традиционным мазком и технологией SurePath™ (Becton Dickinson), а выявляемость HSIL — почти в 2,5 раза по сравнению с традиционным мазком и в 1,5 раза по сравнению с технологией SurePath™ [2]. Несомненное преимущество данной технологии — это возможность полной автоматизации как процесса подготовки препарата (самая высокая степень автоматизации из всех систем жидкостной цитологии на российском рынке), так и просмотра препаратов, что существенно образом сокращает трудозатраты на проведение ис-

## Основной профиль компании «Максим Медикал» — поиск, внедрение и адаптация для локального рынка инновационных биомедицинских технологий, разработка прототипов оборудования медицинского и промышленного применения, внедрение в серийное производство

следования (как лаборантов, так и врачей-цитологов) и значительным образом исключает ошибки оператора.

ThinPrep® позволяет проводить исследования не только методом жидкостной цитологии, но и проводить ПЦР-тестирование из того же образца на ВПЧ и другие возбудители ЗППП [1, 3, 4]. Технология позволяет очистить препарат от артефактов, концентрировать в нем клетки, а также контролировать толщину клеточного слоя на стекле, что улучшает визуализацию и поиск для врача клинической лабораторной диагностики.

Система ThinPrep® производства Hologic Inc (США) включает в себя раствор (жидкость) для консервации ThinPrep® Pap test, процессор ThinPrep 5000 для подготовки препаратов и систему визуализации микропрепаратов ThinPrep Imaging System. Все компоненты данного решения от одного производителя [4], и это экономит время при установке оборудования в лаборатории. Таким образом, система

крайне дружелюбна к пользователю и конкурентоспособна.

— Возможно ли при помощи этих новых исследований выявлять начальные стадии и/или факторы риска онкологических заболеваний репродуктивной сферы?

— Технология KASP™ может быть использована для генотипирования и валидации существующих онкомаркеров и найденных *de novo* онкомаркеров в результате мультидисциплинарных генетических и цитогенетических исследований. Так, за последние 2 года было опубликовано несколько статей в Acta Oncologica, Nature, Европейском журнале эндокринологии, где описано применение технологии для поиска и валидации точечных мутаций, являющихся факторами риска развития рака шейки матки [5], эндометриоза [6], преждевременных родов [7], внутриспеченочного холестаза беременных [8], гормональных отклонений, ассоциированных с мутациями в гене, кодирующем ароматазу [9].

## В качестве партнера по испытаниям технологии KASP™ мы выбрали Республиканский медико-генетический центр в Уфе, который включен в список учреждений с правом проведения клинических испытаний медицинских изделий. Центр оснащен необходимым современным приборным парком

— Где вы проводите клинические испытания своих технологий и какую точку приложения выбрали в первую очередь?

— В качестве партнера по клиническим испытаниям технологии KASP™ мы выбрали Республиканский медико-генетический центр (ГБУЗ РМГЦ) в Уфе, который включен в список учреждений с правом проведения клинических испытаний медицинских изделий, что позволяет участвовать в апробации современных диагностических технологий, в том числе геномных, и ускорить их внедрение в клиническую практику. Центр оснащен необходимым для этого современным приборным парком.

**О специфике работы Центра в Уфе и применении технологии KASP рассказывает заместитель директора по лабораторно-диагностической работе Хусаинова Рита Игоревна.**

— Рита Игоревна, чем занимается ваш центр?

— Мы позиционируем нашу организацию как клинико-диагности-



**Хусаинова  
Рита Игоревна**

доктор биологических наук, заместитель директора по лабораторно-диагностической работе, ГБУЗ РМГЦ, Уфа

ческий центр, обеспечивающий население широким спектром высокотехнологичных исследований в области медицинской генетики, планирования семьи, молекулярной медицины, что будет способствовать становлению персонализированной медицины. Одна из наших основных задач — внедрить современные технологии молекулярно-генетического анализа и достижений молекулярной генетики в клиническую практику, поднять уровень медицинской помощи на совершенно новую ступень, сделать доступными для населения самые современные и высокотехнологичные методы диагностики заболеваний и проводить их эффективную профилактику, что соответствует стратегии Правительства РФ по развитию медицинской науки в России на период до 2025 года.

В ГБУЗ РМГЦ проводится широкий спектр молекулярно-генетических исследований с применением различных технологий генотипирования, в том числе секвенирования по Сенгеру, NGS, аллель-специфической ПЦР, TaqMan, и имеется большая база данных и банк ДНК-образцов с установленным генетическим профилем. Это позволяет проводить сравнительный анализ новых технологий с целью определения их специфичности, чувствительности, точности, других необходимых характеристик для получения регистрационных удостоверений МЗ РФ и внедрения в качестве диагностических методик в практическое здравоохранение.

— Чем вас заинтересовала технология KASP?

— Технология KASP — признанная за рубежом методика, которая активно используется в крупных европейских Центрах генотипирования для массового скрининга большого числа локусов генома человека. Она проста в использовании в условиях обычных лабораторий больниц и поликлиник,

имеющих любой ПЦР-аппарат с функцией real-time, состоит из двухкомпонентной реакции и располагает возможностью дополнительного аппаратного анализа без повторного раскапывания при сомнительных результатах. Результаты KASP-генотипирования полностью воспроизводятся другими альтернативными методами с высокой специфичностью и чувствительностью. При этом стоимость реактивов выгодно отличается от аналогов из-за особой технологии применения флуоресцентных красителей, позволяющей использовать их меньшее количество. Думаю, что цена и качество данной технологии оптимально соответствуют задачам практического здравоохранения по улучшению диагностических возможностей лабораторной службы.

— Как вы узнали об этой технологии?

— С технологией KASP™ мы познакомились в процессе работы в международном проекте GENOMOS/GEFOS, направленном на комплексное исследование средовых и генетических факторов риска развития остеопороза и факторов, предупреждающих развитие данного заболевания, по гранту Седьмой рамочной программы Евросоюза «Генетические факторы остеопороза» (HEALTH-2007-2.4.5-4: Genetic Factors of Osteoporosis 2008–2011), в рамках которой была опробована технология KASP™ в качестве основного метода генотипирования, и мы убедились в эффективности этой методики. Когда фирма «Максим Медикал» стала дистрибьютором этой технологии в России, мы, имея опыт работы в научно-исследовательских целях, с радостью согласились участвовать во внедрении этой методики в практическое здравоохранение и получении соответствующих разрешительных документов.

— Планируете ли внедрение технологии жидкостной цитологии в РМГЦ?

— Да, конечно, в нашем центре имеются отделения охраны семьи и репродукции, вспомогательных репродуктивных технологий, которые решают проблемы, связанные с бесплодием, невынашиванием беременности и гинекологическими заболеваниями эндокринного генеза. Высококвалифицированные гинекологи РМГЦ активно вовлечены в проблему совершенствования диагностических подходов, методов лечения и профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний — глобальной медико-социальной проблемы, для решения которой необходимо внедрять новые технологии ранней диагностики, такие как жидкостная цитология. Мы планируем проведение обучающего семинара, освоение методики жидкостной цитологии и внедрение этой технологии в нашем учреждении в ближайшее время.

**И последний вопрос к генеральному директору «Максим Медикал».**

— Максим, насколько широко представлены технологии на территории нашей страны?

— Практически с момента основания компания «Максим Медикал» начала знакомить российских специалистов с молекулярно-генетическими и цитогенетическими технологиями, что впоследствии определило наш фокус на передовых методиках KASP™ и ThinPrep®. С одной из первых мы начали сотрудничество с лабораторией молекулярной генетики человека ИБГ Уфимского научного центра РАН. Сейчас среди наших заказчиков Центр геномной медицины БашГУ, Башкирский государственный медицинский университет, ФГБУ НЦЭСМ Минздрава России, ИМБ РАН, Институт цитологии и генетики СО РАН, ГК ЭФКО, Самарский областной медицинский центр «Династия» и другие государственные и частные медицинские организации. Также хочется отметить,

что среди пользователей KASP™ — медицинские и научно-исследовательские учреждения в Украине, Беларуси и Азербайджане. Для всех заинтересованных специалистов в любом городе нашей страны компания «Максим Медикал» предлагает пробные наборы и готова провести практические занятия по генотипированию KASP™ с выдачей сертификатов, а для ознакомления с технологией жидкостной цитологии ThinPrep® организуем выездные семинары.

ООО «Максим Медикал»,  
+7 495 374 62 80 (09:00–21:00)  
email: max@maxmedikal.com  
www.maxmedikal.com, www.kasp.ru

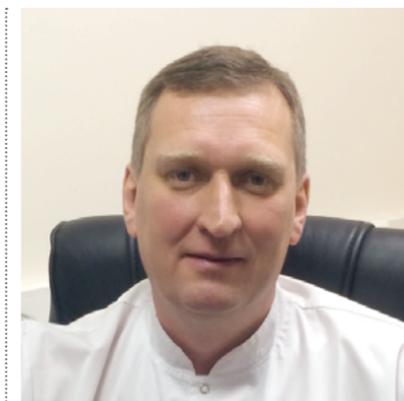
#### Литература

1. ГОСТ 57005-2016. Диагностика в онкологии. Скрининг. Рак шейки матки. М., Стандартинформ, 2016.
2. Eversole G.M. et al. Practices of participants in the college of American pathologists interlaboratory comparison program in cervicovaginal cytology, 2006 // Arch Pathol Lab Med. 2010. 134(3):331-335. doi:10.1043/1543-2165-134.3.331.
3. Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака. Клинические рекомендации (протоколы диагностики и ведения больных). М., 2017.
4. Национальная стратегия по борьбе с онкологическими заболеваниями на период до 2030 года.
5. Bager P., Wohlfahrt J., Sørensen E., Ullum H., Høgdall C.K., Palle C., show all. Common filaggrin gene mutations and risk of cervical cancer // Acta Oncology. 2015. Vol. 54. Issue 2. P. 217-223.
6. Mandato V.D., Farnetti E., Torricelli F. et al. HNF1B polymorphism influence the prognosis of endometrial cancer patients: a cohort study // BMC Cancer. 2015. 15:229.
7. James C., Bajaj-Elliott M., Syngelaki A. et al. 4.2 Variation in Beta Defensin 1 Genotype is Associated with Preterm Birth. Archives of Disease in Childhood — Fetal and Neonatal Edition. 2013. 98:A4.
8. An expanded role for heterozygous mutations of ABCB4, ABCB11, ATP8B1, ABCG2 and TJP2 in intrahepatic cholestasis of pregnancy / Dixon P.H., Sambrotta M., Chambers J., Taylor-Harris P., Syngelaki A., Nicolaidis K., Knisely A. S., Thompson R. J. & Williamson C. // Scientific Reports. 2017 18 Sep. 7, 1, 8 p., 11823.
9. Kallak T.K., Høllgren C., Skalkidou A. et al. Maternal and female fetal testosterone levels are associated with maternal age and gestational weight gain // European Journal of Endocrinology. 2017. 177(4):379-388. □

## ПРОФИЛАКТИКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ РИСКОВ В МЕНОПАУЗЕ

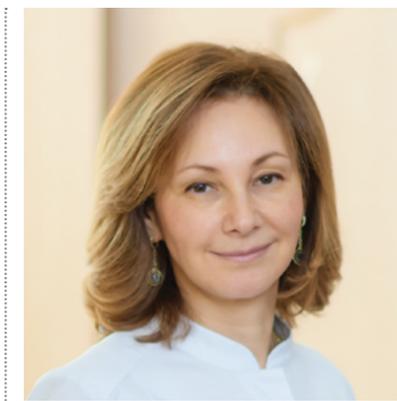
При назначении менопаузальной гормональной терапии (МГТ) существуют сосудистые риски. При этом начальные проявления хронической венозной недостаточности (ХВН) не являются противопоказанием для МГТ. При более тяжелых формах ХВН желателен предварительное лечение варикозной болезни или постоянное ношение компрессионного трикотажа. МГТ эффективна в качестве меры профилактики развития атеросклероза при раннем ее назначении в перименопаузе или сразу после наступления менопаузы, а также препятствует развитию сахарного диабета 2-го типа. Важным представляется выбор препарата для МГТ

С наступлением менопаузы в организме женщины происходят серьезные изменения, которые приводят к различным негативным моментам: меняется эмоциональный фон, появляются вазомоторные симптомы (приливы), чрезмерная сухость слизистых оболочек урогенитальной области, прогрессирует остеопороз, атеросклероз и многое другое [1]. Особенно неприятно, что все эти изменения начинаются в достаточно молодом возрасте: средний возраст наступления менопаузы составляет 51 год. Но существуют средства, способные сохранить качество жизни женщины, а именно менопаузальная гормональная терапия, которая используется более 60 лет для лечения дефицита эстрогенов и связанной с этим симптоматики у женщин в менопаузе [2]. В настоящее время многие гинекологи и их пациенты относятся к МГТ позитивно, хотя есть и скептики,



**Кузнецов  
Максим  
Робертович**

д. м. н., профессор,  
профессор кафедры  
факультетской хирургии  
№ 1 лечебного  
факультета РНИМУ  
им. Н. И. Пирогова,  
руководитель  
сосудистого центра  
ГКБ № 29  
им. Н. Э. Баумана



**Папышева  
Ольга  
Виуленовна**

к. м. н., главный врач  
ГКБ № 29  
им. Н. Э. Баумана

утверждающие, что она может приносить не только пользу, которую никто не опровергает, но и вред. В частности, это относится к сосудистым осложнениям, которые могут возникнуть на фоне приема гормональных препаратов. Во многом эти суждения базируются на определенных мифах, витающих в медицинском сообществе.

Один из них связан с суждением, что хроническая венозная недостаточность, в том числе варикозная болезнь, является противопоказанием для назначения МГТ, поскольку увеличивает риск венозных тромбозов и возможной тромбоэмболии легочных артерий. Другой миф обусловлен тем, что защитные возможности МГТ в плане атеросклероза выражены незначительно, если МГТ назначается несвоевременно, у более пожилых пациентов (старше 60 лет), и возможные негативные моменты, в том числе венозные тромбозы, нивелируют пользу от терапии.

В этой ситуации не все так однозначно, тем более что у подавляющего большинства женщин к 50 годам имеются те или иные признаки хронической венозной недостаточности. Действительно, в ряде случаев гормональная терапия может способствовать возникновению венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), но процент таких пациентов очень небольшой. Чтобы разобраться в этой ситуации, необходимо вспомнить анатомо-физиологические аспекты венозной системы.

Наиболее частая причина, приводящая к развитию хронической венозной недостаточности, это варикозная болезнь, связанная с расширением подкожных вен. Их роль в оттоке крови от нижних конечностей несущественна и составляет не более 10%, поскольку основная часть крови оттекает по глубоким венам, идущим вдоль одноименных артерий. Глубокие вены окружены

## В ряде случаев гормональная терапия может способствовать возникновению венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), но процент таких пациентов очень небольшой

фасциальным футляром и в связи с этим способны выдерживать высокое давление, чего нельзя сказать о подкожных венах. В нормальных условиях клапаны, находящиеся у места впадения большой подкожной вены в бедренную, а малой подкожной — в подколенную, препятствуют поступлению крови из глубоких вен в подкожные, которые сами по себе не способны выдерживать большое давление. Если клапанный аппарат не справляется, подкожные вены расширяются и формируется варикозная болезнь. В целом в патогенезе развития варикозной болезни можно выделить так называемые предрасполагающие и производящие факторы. К предрасполагающим относят состояния слабости соединительной ткани, которые бывают врожденные и приобретенные. Нередко такие заболевания, как варикозная болезнь, грыжи передней брюшной стенки, геморрой, плоскостопие, пролапс митрального клапана, висцероптоз и др., могут наблюдаться у различных пациентов или их родственников в связи с врожденной слабостью соединительнотканых структур. Есть и приобретенные состояния, способные уменьшить плотность соединительной ткани, в частности беременность, во время

которой значительно повышается в крови концентрация прогестерона, размягчающего, в частности, эластические волокна стенок подкожных вен.

Но наличие врожденных или приобретенных факторов риска не означают, что эти заболевания обязательно разовьются. Для их формирования большое значение имеют производящие факторы. Для варикозной болезни — это высокое давление в глубоких венах, которое может быть связано с несколькими причинами.

В лежачем положении давление венозной крови на уровне лодыжки сравнимо с центральным венозным давлением и составляет 12–18 мм рт. ст. В статичном сидячем положении давление возрастает до 55–60 мм рт. ст., а в стоячем — 85–90 мм рт. ст. Дополнительному повышению венозного давления в нижних конечностях способствует высокий рост человека или избыточная масса тела. Именно поэтому профессиональная деятельность, связанная с длительным стоянием или сидением, при наличии предрасполагающих факторов может способствовать развитию варикозной болезни. Существует несколько защитных мер развития этого заболевания. Во-первых, двигатель-

ная активность. Так, при ходьбе венозное давление на уровне лодыжки снижается до 25 мм рт. ст., что связано с работой мышц стопы, голени и в меньшей степени бедра, сдавливающих глубокие вены и эвакуирующие кровь в центральном направлении. Подобный анатомический субстрат возврата венозной крови именуется мышечно-венозной помпой и иногда называется периферическим сердцем. Следует, однако, отметить, что если у пациента уже есть варикозная болезнь, то двигательная активность и ходьба становятся для него менее эффективными, поскольку давление венозной крови снижается незначительно и составляет примерно 70 мм рт. ст. В таком случае выхода два — оперативное лечение варикозной болезни или постоянное ношение компрессионного трикотажа 2-го функционального класса. Если у человека нет варикозной болезни, но образ его жизни связан с длительным сидением или особенно стоянием, то для профилактики развития варикозной болезни также оптимально ношение компрессионного трикотажа, степень компрессии которого может быть профилактической или 1-го функционального класса.

Также одним из производящих факторов риска развития варикозной болезни является беременность, поскольку с увеличением размеров матки повышается внутрибрюшное давление и сдавливается нижняя полая вена, что значительно нарушает отток крови от нижних конечностей и существенно повышает в них венозное давление. По сути единственный выход из этой ситуации — также постоянное ношение компрессионного трикотажа, а на поздних сроках и специальных колгот для беременных.

Если говорить о степени хронической венозной недостаточности, то в настоящее время наиболее часто используется международная клас-



A



B



C



D



E

сификация CEAP (Clinical — клиническая, Etiological — этиологическая, Anatomical — анатомическая и Pathophysiological — патофизиологическая). На практике, как правило, ограничиваются клиническим разделом этой классификации (рис. 1):

- / C0 — отсутствие симптомов болезни вен;
- / C1 — телеангиэктазии и ретикулярные вены;
- / C2 — варикозно расширенные вены;
- / C3 — отек;
- / C4 — кожные изменения, обусловленные заболеванием вен (пигментация, венозная экзема, липодерматосклероз);
- / C5 — кожные изменения, указанные выше, и зажившая язва;
- / C6 — кожные изменения, указанные выше, и активная язва.

Какие же виды и степени хронической венозной недостаточности

Рис. 1  
Виды хронической венозной недостаточности по CEAP: телеангиэктазии (A) и ретикулярные вены (B) — C1; варикозные вены (C) — C2; варикозные вены и пигментация (D) — C4; открытая венозная язва (E) — C6

опасны при назначении МГТ, а какие нет?

Для этого разберем сам механизм тромбообразования в просвете сосуда. В основе его лежит так называемая триада Вирхова: / повреждение сосудистой стенки; / изменение характера тока крови; / сдвиг гемостаза в сторону тромбообразования.

Повреждение сосудистой стенки — основной фактор развития артериального тромбоза, поскольку это проявление формирования нестабильной атеросклеротической бляшки с нарушенной целостностью ее покрышки. Для венозных тромбозов этот фактор, как правило, не имеет принципиального значения.

Изменение характера тока крови может быть двух видов: переход с ламинарного на турбулентный (характерно для атеросклеротического поражения артериальной стенки и является фактором риска развития артериального тромбоза) и замедление тока крови. Последнее представляет собой один из факторов формирования венозного тромбоза. Замедление тока венозной крови возникает при гиподинамии, сердечной недостаточности, нарушении оттока от нижних конечностей, в том числе при хронической венозной недостаточности (ХВН). Сдвиг состояния гемостаза в сто-

рону тромбообразования также ведущий фактор развития венозного тромбоза. Эти изменения могут происходить у онкологических пациентов, на фоне беременности, особенно поздних ее сроков, обезвоживания.

Независимо от имеющихся факторов ХВН С0–С1 не представляет опасности для развития венозных тромбозов и не является противопоказанием для назначения МГТ. ХВН С2–С6, если она связана с варикозной болезнью, а не с посттромботической, также не абсолютное противопоказание для назначения МГТ. Решение о применении заместительной гормональной терапии желателно принимать при соблюдении определенных условий, снижающих риск развития венозного тромбоза и позволяющих использовать МГТ. В первую очередь необходимо решить вопросы с самой варикозной болезнью — желателно ее ликвидировать тем или иным оперативным методом, после чего можно без каких-либо ограничений применять МГТ. Это наиболее оптимальный вариант. Если по каким-то причинам операция невозможна или откладывается, следует использовать компрессионный трикотаж 2-го функционального класса.

В отношении МГТ важный мо-

мент — состав препарата, то есть входящие в него эстроген и гестаген. Сами эстрогены могут увеличивать риск развития венозных тромбозов, особенно это касается этинил-эстрадиола и конъюгированных эстрогенов. Аналоги натуральных эстрогенов, например 17β-эстрадиол, наиболее предпочтительны в составе МГТ. Следующий момент — вид гестагена, входящего в состав препарата МГТ. Поскольку задача гестагена в составе МГТ — только антипролиферативное действие на эндометрий в условиях эстрогеновой стимуляции, оптимально, если гестаген будет обладать высокоселективным действием и не влиять на другие виды рецепторов, кроме прогестероновых. Однако не все гестагены обладают селективным влиянием на рецепторы эндометрия, что может приводить к нежелательным последствиям (табл. 1).

Как видно из представленных данных [3], среди наиболее часто выбираемых прогестагенов оправдано применение дидрогестерона, поскольку он, в отличие от дроспиренона и прогестерона, имеет минимальную антиминералокортикоидную активность, в связи с чем не влияет на водно-электролитный обмен, не приводит к выведению жидкости из организма и не способствует сгущению крови

как одному из факторов риска развития венозного тромбоза.

В целом дидрогестерон оказывает селективное действие на прогестероновые рецепторы с очень высокой афинностью, что способствует профилактике гиперпластических процессов, не увеличивая риск венозных и артериальных тромбозов. С другой стороны, дроспиренон обладает неселективным действием: кроме прогестероновых, он связывается с андрогенными, минералкортикоидными рецепторами и др., что увеличивает риск тромбозов [4]. Его можно считать одним из самых тромбогенных гестагенов в гормональной терапии не только за счет выведения жидкости из организма и сгущения крови, но и из-за его способности усиливать агрегацию тромбоцитов [5].

Еще одним фактором в плане развития венозных тромбозов (ВТЭО) следует считать длительность проводимой МГТ и ее дозу. Как правило, наибольший риск развития ВТЭО существует в первый год терапии, в то время как в последующем он значительно снижается, и шанс его развития становится минимальным [6]. Что касается дозы, то чем она меньше при гормонотерапии, тем меньше и риск ВТЭО. Существуют данные, что при минимальных дозах препарата, например в составе Фемостон мини, риск тромбозов не только не увеличивается, но даже и снижается.

Помимо ВТЭО, имеющих отношение к МГТ, существует и проблема атеросклероза с развитием артериальных тромбозов, способных привести к инфаркту миокарда, ишемическому инсульту или острой ишемии конечности. В целом влияние МГТ на процессы стабилизации атеросклероза положительные и связаны с тем, что основные факторы риска атеросклероза можно в процессе убы-

## Существуют данные, что при минимальных дозах препарата, например в составе Фемостон мини, риск тромбозов не только не увеличивается, но даже и снижается

вания расположить следующим образом:

- / мужской пол (соотношение мужских и женских половых гормонов);
- / нарушения липидного метаболизма;
- / табакокурение;
- / артериальная гипертензия;
- / нарушения углеводного обмена.

Мужской пол представляет собой наибольший риск развития атеросклероза. Женщины, находящиеся в репродуктивном возрасте, за счет эстрогенного фона достаточно хорошо защищены от этого грозного заболевания. Лишь с наступлением менопаузы они начинают в этом плане догонять мужчин. МГТ же за счет эстрогенной составляющей позволяет женщинам после наступления менопаузы тормозить атерогенез и увеличить длительность и качество жизни.

Основные положительные свойства эстрогенов многообразны и связаны не только с прямым протективным действием на артериальную стенку, но и с тем, что они восстанавливают NO-зависимую эндотелиальную функцию, увеличивают продукцию эндотелиальной NO-синтазы, уменьшают высвобождение эндотелина-1 клетками эндотелия — мощнейшего вазоконстриктора, ингибируют кальциевые каналы и стимулируют

калий-зависимые каналы, уменьшают пролиферацию гладкомышечных клеток артерий и др. [7].

Основное количество исследований проводилось по влиянию МГТ на развитие ишемической болезни сердца (ИБС), при этом было показано, что наибольший положительный эффект в плане торможения развития атеросклероза достигался при назначении заместительной гормональной терапии в более молодом возрасте женщины — в перименопаузе или сразу после наступления менопаузы.

Так, Tuomikoski и соавт. (2014) опубликовали данные финского национального регистра за период 2002–2009 годов, где наблюдалось 91 130 женщин в постменопаузе [8]. Длительность МГТ составила от 1 года до 9 лет; женщины были разбиты на две группы — более молодого (до 60 лет) и более старшего (после 60 лет) возраста, при этом длительность наблюдения составила 378 602 пациенто-лет. Было доказано достоверное снижение смертности от инфаркта миокарда при назначении МГТ в более раннем возрасте практически в 2 раза. Salpeter S. R., Walsh J. M. и соавт. (2006) опубликовали данные мета-анализа, в котором были суммированы результаты 23 рандомизированных клинических исследований,

Таблица 1

Влияние прогестагенов на различные рецепторы

Прогестагены	Рецепторы					
	Прогестагенные	Эстрогенные	Андрогенные	Антиандрогенные	Глюкокортикоидные	Антиминералокортикоидные
Дидрогестерон	+	–	–	±	–	±
Дроспиренон	+	–	–	+	–	+
Прогестерон	+	–	–	±	+	+
Медроксипрогестерона ацетат	+	–	±	–	+	–
Норэтистерон	+	+	+	–	–	–

в которых участвовало в общей сложности 39 049 женщин, находящихся в постменопаузе [9]. Женщины также были разделены на две группы: до 60 лет, у которых терапия была начата во временные сроки до 10 лет после наступления менопаузы, и более 60 лет с назначенным лечением позднее 10 лет после наступления менопаузы. Все исследования проводились двойным слепым плацебо-контролируемым методом. В результате мета-анализа этих исследований было получено достоверное снижение инфаркта миокарда и сердечной смерти при назначении МГТ в более раннем возрасте.

Но роль эстрогенов состоит не только в непосредственной защитной функции артериальной стенки, но и в положительном влиянии на липидный обмен, нарушения которого, как уже было сказано выше, — второй важный фактор риска развития атеросклероза. Остановимся на этом несколько подробнее.

Холестерин представляет собой наиважнейший субстрат, поскольку вместе с фосфолипидами является частью всех клеточных мембран. Принципиально все клетки нашего организма способны синтезировать холестерин для своих целей, но используют «импортный», который продуцируется гепатоцитами. Поскольку холестерин вещество жирорастворимое и не может самостоятельно перемещаться в кровяном русле, в печени синтезируются липопротеины с наружной белковой оболочкой, что позволяет им растворяться в плазме крови. Принципиально выделяют два основных класса липопротеинов — низкой (ЛПНП) и высокой (ЛПВП) плотности. ЛПНП содержат в своем составе мало белка, много холестерина и его эфиров и считаются атерогенными, ЛПВП — наоборот много белка и мало холестерина и называются антиатерогенными. Попадая

## Роль эстрогенов состоит не только в непосредственной защитной функции артериальной стенки, но и в положительном влиянии на липидный обмен, нарушения которого — второй важный фактор риска развития атеросклероза

в кровотоке из гепатоцитов, ЛПНП взаимодействуют с соответствующими рецепторами на поверхности клеток, проникают внутрь клетки, разрушаются, а холестерин идет на синтез мембран. При избыточном поступлении холестерина в клетки эндотелия и макрофаги, находящиеся под эндотелием, могут образовываться «пенистые клетки» и атеросклеротические бляшки, прогрессировать атеросклероз. Однако 75% рецепторов к ЛПНП находятся на поверхности самих гепатоцитов, поэтому они не только синтезируют эту атерогенную фракцию, но и элиминируют ее из крови. Эстрогены способны увеличивать количество рецепторов на поверхности гепатоцитов, тем самым снижая уровень ЛПНП в плазме крови и уменьшая риск развития атеросклероза.

Основная роль ЛПВП заключается в захвате излишков холестерина на поверхности клеток, в том числе эндотелия, и транспортировке его в печень, где он идет на синтез желчных кислот.

Принципиально важен не просто уровень холестерина, ЛПНП и ЛПВП в крови, а соотношение атерогенной и антиатерогенной

фракций, которое рассчитывается в виде коэффициента (индекса) атерогенности (Ка):

$$Ka = \frac{\text{общий холестерин} - \text{ЛПВП}}{\text{ЛПВП}}$$

При этом, как видно из формулы, поскольку ЛПВП стоит в знаменателе, даже небольшое повышение его уровня приводит к значительному снижению коэффициента атерогенности и уменьшению риска развития атеросклероза. Условно одна частица ЛПВП по своим защитным свойствам значительно превосходит атерогенные свойства нескольких частиц ЛПНП. Существуют некоторые племена аборигенов с исключительно высоким уровнем ЛПВП, которые доживают до глубокой старости, в связи с чем это состояние называют как «болезнь долгожителей». В настоящее время борьба с нарушением липидного обмена обычно сводится к назначению препаратов, снижающих ЛПНП: в первую очередь это статины, которые блокируют ключевой фермент биосинтеза холестерина в печени — гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазу), что, помимо пользы, приносит и определенные осложнения, в том



## Медицинский компрессионный трикотаж TONUS ELAST – КРАСОТА И ЗДОРОВЬЕ ВАШИХ НОГ



У пациентов из групп риска (гормонотерапия, длительные статические нагрузки, беременность) и при наличии начальных проявлений ХЗВ (в виде ретикулярного варикоза, телеангиоэктазии, преходящих отеков и синдрома «тяжелых ног») основным методом профилактики и лечения заболеваний вен является **компрессионная терапия**.

В соответствии с Российскими и Международными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению хронических заболеваний вен в этих ситуациях показаны медицинские эластические компрессионные изделия I класса компрессии.

**Регулярное применение компрессионного трикотажа TONUS ELAST позволяет эффективно проводить профилактику, а также снизить выраженность симптоматики у пациентов.**

Медицинский компрессионный трикотаж **TONUS ELAST** I класса компрессии способствует восстановлению оттока венозной крови из нижних конечностей, снимает отеки, предотвращает образование варикозных узлов, возникновение болевого и судорожного синдромов.

Современные натуральные, безопасные и гипоаллергенные материалы обеспечивают активный воздухообмен и влагообмен, приятное и комфортное ношение.

числе снижается и уровень ЛПВП. Возможностей же увеличить их количество, к сожалению, очень мало. Одна из возможностей заключается в выборе препарата для проведения оптимальной МГТ, ведь не только эстрогеновый компонент может положительно влиять на липидный спектр, но и его гестагеновая составляющая. Так, Siegaad D. и соавт. (2006) в исследовании, в котором приняли участие 193 женщины, показали достоверное повышение ЛПВП при проведении МГТ препаратом, содержащим дидрогестерон [10]. Похожие данные получили Stevenson J. и соавт. (2005), доказавшие в плацебо-контролируемом исследовании с участием 317 женщин достоверно значительное повышение ЛПВП при применении препарата, содержащего дидрогестерон [11]. Подобного эффекта не было получено при применении каких-либо других гестагенов. Еще один момент необходимо учитывать при наступлении менопаузы, а именно тот факт, что с возрастом повышается устойчивость тканей к действию инсулина, в связи с чем повышается риск развития сахарного диабета 2-го типа, который, помимо того что сам может привести к серьезным осложнениям (микро- и макроангиопатия, ретинопатия, полинейропатия, нефропатия), является важным фактором риска развития атеросклероза. Эстроген в составе МГТ оказывает благотворное влияние на метаболизм глюкозы и инсулина, что приводит к снижению резистентности к инсулину [12, 13]. При этом пероральный эстроген обладает подобным эффектом, в то время как трансдермальные формы не могут предотвратить начало диабета. Следует, однако, сказать, что некоторые (особенно андрогенные) прогестагены, например норгестрел или медроксипрогестерона ацетат [14], входящие в состав препарата МГТ, могут нивелировать

положительные свойства эстрогена. С другой стороны, неандрогенные прогестагены (например, дидрогестерон) не обладают этим нежелательным эффектом [15]. Таким образом, в заключение необходимо сказать, что мифы, касающиеся МГТ, о которых мы говорили в начале, не имеют под собой достаточных оснований. Положительные свойства МГТ не ограничиваются лишь улучшением эмоционального фона, снижением риска развития остеопороза, уменьшением интенсивности вазомоторных реакций и др. Важнейшим является ее способность тормозить развитие атеросклероза и сахарного диабета, в то время как риск развития венозных тромбозомболических осложнений явно преувеличен. Назначение МГТ в более раннем возрасте и соблюдение мер дополнительной профилактики венозных тромбозов, о которых говорилось выше, позволяет добиться максимальной эффективности и свести к минимуму возможные осложнения. И конечно, необходим правильный подход к выбору того или иного препарата МГТ, связанный в первую очередь с его прогестагеновой составляющей, — с этих позиций наиболее оптимальным представляется дидрогестерон, показавший себя положительно как при венозной, так и при артериальной патологии.

#### Литература

1. Ведение женщин в пери- и постменопаузе: практические рекомендации / Под ред. В.П. Сметник, Л.М. Ильиной. Ярославль: ИПК «Литера», 2010. 221 с.
2. Boardman H.M., Hartley L., Eisinga A. et al. Hormonal therapy for the prevention of cardiovascular disease in postmenopausal women // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015. 10(3). CD002229.
3. Schindler A.E. Classification and pharmacology of progestins // *Maturitas.* 2003. 46(51):7–16.
4. Baber R.J. et al. IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy // *Climacteric.* 2016. 19:2. 109-150.
5. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society / *Menopause: The Journal of The*

North American Menopause Society. Vol. 24. No. 7. P. 728-753.

6. Oger and Scarabin. Assessment of the risk for venous thromboembolism among users of hormone replacement therapy // *Drugs Aging.* 1999. 14:55-61.
7. Wingrove C.S., Stevenson J.C. 17 $\beta$ -estradiol inhibits the stimulated release of endothelin in human vascular function in endothelial cells of the human coronary artery // *Mol. Cell. Endocrinol.* 1997. 137:205-208.
8. Tuomikoski et al. Coronary Heart Disease Mortality and Hormone Therapy Before and After the Women's Health Initiative // *Obstet. Gynecol.* 2014. 124:947-953.
9. Salpeter S.R., Walsh J.M. et al. Brief Report: Coronary Heart Disease Events Associated with Hormone Therapy in Younger and older Women Mortality. A Meta-Analysis // *J. Gen. Intern. Med.* 2006. 21:363–366.
10. Cieraad D. et al. Clinical study comparing the effects of sequential hormone replacement therapy with oestradiol/dydrogesterone and conjugated equine oestrogen/norgestrel on lipids and symptoms // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2006. 274:74–80.
11. Stevenson J. et al. 1 and 2 mg 17 $\beta$ -estradiol combined with sequential dydrogesterone have similar effects on the serum lipid profile of postmenopausal women // *Climacteric.* 2005. 8:352–359.
12. Stachowiak G., Pertyński T. & Pertyńska-Marczewska M. Metabolic disorders during menopause // *Prz. Menopauzalny.* 2015. 14(1):59-64.
13. Bitoska L., Krstevska B., Milenkovic T. et al. The effect of hormone replacement therapy on insulin resistance in women in postmenopausal diabetics // *Maced. J. Med. Sci.* 2016. 4 (1):83-88.
14. Spencer C.P., Godsland I.F., Cooper A.J. et al. Effects of oral and transdermal 17-estradiol with cyclic oral norethindrone acetate with insulin sensitivity, secretion and elimination in postmenopausal women // *Metabolism.* 2000. 49:742-747.
15. Crook D., Godsland I.F., Hull J. et al. Hormone replacement therapy with dydrogesterone and estradiol-17 $\beta$ : affects serum lipoproteins and glucose tolerance // *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1997. 104:298-304.



издательский дом **Лидер Мнений**

# Визуальные решения ваших идей

**Издательский дом «Лидер Мнений»** производит печатную продукцию для компаний и мероприятий. Привилегии докторам и кафедрам при заказе научной литературы и материалов для научных конференций.

**Дизайн, редакция, корректура, верстка, печать и доставка:**

монографии / книги / журналы / отчеты / буклеты / брошюры / корпоративный стиль / сувенирная продукция / календари / банеры / корпоративная пресса / POS-материалы

Звонить: +7 903 966 92 72

Писать: [opinionleaderjournal@gmail.com](mailto:opinionleaderjournal@gmail.com)



