

Вестник РГМУ

Научный медицинский журнал
Российского национального исследовательского
медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Главный редактор

А.Г.Камкин

Заместитель главного редактора

А.П.Эттингер

Редколлегия

Г.П.Арутюнов
И.В.Бабенкова
(ответственный секретарь)
Ю.В.Балякин
М.Р.Богомильский
Л.В.Ганковская
Ю.Э.Доброхотова
Л.И.Ильенко
О.А.Кисляк

В.И.Лапочкин
А.В.Матюшкин
С.Д.Михайлова
Ю.Г.Мухина
А.Г.Пашинян
С.Б.Петерсон
Н.В.Полунина
Б.А.Поляев

Г.В.Порядин
Н.Г.Потешкина
С.В.Свиридов
А.В.Скороглядов
Н.Н.Снежкова
Е.В.Старых
В.А.Стаханов
И.З.Шишков

Редакционный совет

Е.И.Гусев
И.И.Затевахин
Ю.Ф.Исаков
Ю.М.Лопухин
Г.М.Савельева

Ю.К.Скрипкин
В.И.Стародубов
Г.И.Сторожаков
А.И.Федин

Учредитель и издатель

© Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук

Адрес редакции журнала:
117997, Москва,
ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-3576
E-mail: iio-vestnik@mail.ru

Журнал зарегистрирован
Федеральной службой по надзору
за соблюдением законодательства
в сфере массовых коммуникаций
и охране культурного наследия.
Свидетельство о регистрации средства
массовой информации
№ 012769 от 29 июля 1994 г.

Журнал «Вестник РГМУ»
является рецензируемым изданием
Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных
материалов
Тираж 3000 экз.
Цена свободная
Подписной индекс по каталогу
«Роспечать»: 46826

Юбилей

К 75-летию Олега Васильевича Макарова	5
---	---

АКУШЕРСТВО

Физиологическое акушерство

Особенности влагалищной микроэкосистемы в период гестации (обзор литературы) <i>К.Р.Бондаренко, Л.А.Озолина, В.М.Бондаренко, В.О.Шпирко</i>	6
--	---

Патология беременности и родов

Анализ показателей интерферонового статуса при беременности с высоким риском развития инфекционных осложнений <i>И.В.Бахарева, Л.В.Ганковская, А.М.Магомедова, П.А.Кузнецов, В.В.Романовская, М.В.Мезенцева, С.В.Малушенко</i>	12
---	----

Особенности иммунопатогенеза герпесвирусных инфекций во время беременности (обзор литературы) <i>Т.Н.Савченко, М.И.Агаева, И.А.Дергачева</i>	18
---	----

Перспективы применения фотодинамической терапии в лечении привычного невынашивания беременности, ассоциированного с рецидивирующей герпесвирусной инфекцией (обзор литературы) <i>Э.А.Маркова, А.З.Хашукоева, О.А.Свитич, Т.В.Нетудыхатко</i>	22
--	----

Эффективность фотосенсибилизированной модификации крови в лечении герпесвирусной инфекции при привычном невынашивании беременности <i>А.З.Хашукоева, О.А.Свитич, Э.А.Маркова, С.А.Хлынова, М.Р.Нариманова, Т.Н.Сухова</i>	27
--	----

Роль дисбаланса сосудистых факторов роста в развитии осложнений беременности <i>О.В.Макаров, П.В.Козлов, П.А.Кузнецов, Ю.В.Копылова, И.Н.Винокурова, Л.С.Джохадзе, А.П.Османова</i>	34
--	----

Опыт ведения недоношенной беременности при регистрации нулевого диастолического кровотока в артерии пуповины <i>П.В.Козлов, И.И.Богаева, Н.Ю.Иванников, П.А.Кузнецов, Л.С.Джохадзе</i>	38
---	----

Неиммунная водянка одного плода из двойни (клиническое наблюдение) <i>П.А.Кузнецов, П.В.Козлов, Л.С.Джохадзе, К.И.Константинова</i>	42
--	----

Экстрагенитальная патология и беременность

Больные эпилепсией в акушерско-гинекологической практике: современное состояние вопроса, проблемы и пути их решения (обзор литературы) <i>Ю.Э.Доброхотова, Л.А.Хейдар, Е.А.Бояр, Т.В.Себко, А.А.Гвоздев, Л.А.Филатова</i>	45
--	----

ГИНЕКОЛОГИЯ

Предраковые заболевания женских половых органов. Рак

Лечение дистрофических заболеваний вульвы методом фотодинамической терапии <i>О.В.Макаров, А.З.Хашукоева, Е.С.Купеева, С.А.Хлынова, Т.Н.Сухова</i>	49
---	----

Рак яичников: новое в вопросах этиопатогенеза и диагностики (обзор литературы) <i>О.В.Макаров, М.Р.Нариманова</i>	53
--	----

Оперативная гинекология

Лечение шеечной беременности методом эмболизации маточных артерий с внутриартериальным введением метотрексата и вакуум-аспирацией плодного яйца <i>Ю.Э.Доброхотова, И.И.Гришин, Д.М.Ибрагимова, Л.В.Сапрыкина</i>	58
--	----

Эндоскопические методы коррекции патологии тазового дна у женщин (сакрокольпопексия в сочетании с операцией по Burch) <i>Н.И.Насырова, Э.А.Галлямов, Л.А.Озолина</i>	62
---	----

Лапароскопическая миомэктомия с временной окклюзией внутренних подвздошных артерий <i>Н.И.Насырова, Э.А.Галлямов, Л.А.Озолина, М.В.Гаврилов</i>	67
--	----

Информативность неинвазивных и малоинвазивных методов исследования в диагностике гиперпластических процессов эндометрия у пациенток перименопаузального возраста <i>Л.В.Сапрыкина, Ю.Э.Доброхотова, Л.А.Филатова, Л.В.Акимова, О.А.Сапрыкина, Д.М.Ибрагимова</i>	72
---	----

Реабилитация пациенток после операций по поводу внематочной беременности <i>Л.А.Филатова, Л.В.Сапрыкина, Л.А.Хейдар, Ю.Э.Доброхотова</i>	77
---	----

Неоперативная гинекология

Тромбофилия в акушерстве и гинекологии (обзор литературы) <i>Л.А.Озолина, И.А.Лапина, А.О.Нестерова</i>	80
--	----

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ

Особенности функциональной морфологии клеток на отпечатках органов, пленочных препаратах соединительной ткани и мазках крови <i>Г.Г.Кругликов, В.Б.Суслов, Л.М.Лихачева, Н.Б.Странжа, А.П.Эттингер</i>	86
---	----

Bulletin of RSMU

Scientific Medical Journal
of Pirogov Russian National Research Medical University

Editor-in-Chief

A.G.Kamkin

Deputy Editor-in-Chief

A.P.Oettinger

Editorial Board

G.P.Arutyunov	V.I.Lapochkin	G.V.Poryadin
I.V.Babenkova (secretary)	A.V.Matyushkin	N.G.Poteshkina
Yu.V.Balyakin	S.D.Mikhailova	I.Z.Shishkov
M.R.Bogomilskiy	Yu.G.Mukhina	A.V.Skoroglyadov
Yu.E.Dobrokhotova	A.G.Pashinyan	N.N.Snezhkova
L.V.Gankovskaya	S.B.Peterson	V.A.Stakhanov
L.I.Ilyenko	N.V.Polunina	E.V.Starykh
O.A.Kislyak	B.A.Polyayev	S.V.Sviridov

Editorial Council

A.I.Fedin	Yu.K.Skripkin
E.I.Gusev	V.I.Starodubov
Yu.F.Isakov	G.I.Storozhakov
Yu.M.Lopukhin	I.I.Zatevakhin
G.M.Savelyeva	

Founder and Publisher

© Pirogov Russian National Research Medical University

Editorial Office:
RNRMU
Ostrovityanova str., 1
Moscow, 117997, Russia

Phone: +7 495 434 3576
E-mail: iio-vestnik@mail.ru

Anniversary

- To the 75th birthday of Oleg Vasilievich Makarov. 5

OBSTETRICS

Physiological Obstetrics

- Features of Vaginal Microecosystem in Gestational Period: a Literature Review
K.R.Bondarenko, L.A.Ozolinya, V.M.Bondarenko, V.O.Shpirko. 6

Pathology of Pregnancy and Delivery

- Analysis of the Interferon Status during Pregnancy with High Risk
of Infectious Complications
*I.V.Bakhareva, L.V.Gankovskaya, A.M.Magomedova, P.A.Kouznetsov, V.V.Romanovskaya,
M.V.Mezentseva, S.V.Malushenko*. 12

- Features of Immunopathogenesis of Herpesvirus Infections in Pregnancy: a Literature Review
T.N.Savchenko, M.I.Agaeva, I.A.Dergacheva. 18

- Prospects for the Use of Photodynamic Therapy in the Treatment of Recurrent
Pregnancy Loss Associated with Relapsed Herpes Infection: a Literature Review
E.A.Markova, A.Z.Khashukoeva, O.A.Svitich, T.V.Netudykhatko. 22

- Efficiency of Photosensitized Modification of Blood in the Treatment of Herpesvirus
Infection in Recurrent Pregnancy Loss
A.Z.Khashukoeva, O.A.Svitich, E.A.Markova, S.A.Khlynova, M.R.Narimanova, T.N.Sukhova. 27

- The Role of Vascular Growth Factors Imbalance in the Genesis of Pregnancy Complications
*O.V.Makarov, P.V.Kozlov, P.A.Kuznetsov, Yu.V.Kopylova, I.N.Vinokurova,
L.S.Dzhokhadze, A.P.Osmanova*. 34

- Management of Incomplete Pregnancy with Absent End Diastolic Flow in the Umbilical Artery
P.V.Kozlov, I.I.Bogaeva, N.Yu.Ivannikov, P.A.Kuznetsov, L.S.Dzhokhadze. 38

- Non-Immune Hydrops of One Fetus from the Twins: Clinical Observation
P.A.Kuznetsov, P.V.Kozlov, L.S.Dzhokhadze, K.I.Konstantinova. 42

Extragenital Pathology and Pregnancy

- Patients with Epilepsy in Obstetric Practice: Present State of the Question, Problems
and Ways of Their Solution: a Literature Review
Yu.E.Dobrokhotova, L.A.Kheidar, E.A.Boyar, T.V.Sebko, A.A.Gvozdev, L.A.Filatova. 45

GYNECOLOGY

Precancerous Diseases of the Female Genital Organs. Cancer

- Treatment of Dystrophic Diseases of Vulva by the Method of Photodynamic Therapy
O.V.Makarov, A.Z.Khashukoeva, E.S.Kupeeva, S.A.Khlynova, T.N.Sukhova. 49

- Ovarian Cancer — New in the Questions of Etiopathogenesis and Diagnostics: a Literature Review
O.V.Makarov, M.R.Narimanova. 53

Operative Gynecology

- Treatment of Cervical Pregnancy by Uterine Artery Embolization with Intra-Arterial
Administration of Methotrexate and Vacuum Aspiration of Fertilized Ovum
Yu.E.Dobrokhotova, I.I.Grishin, D.M.Ibragimova, L.V.Saprykina. 58

- Endoscopic Correction of Pelvic Organ Prolapse in Women
(Sacrococpopexy with Burch Colposuspension)
N.I.Nasyrova, E.A.Gallyamov, L.A.Ozolinya. 62

- Laparoscopic Myomectomy Combined with Temporary Occlusion of Internal Iliac Arteries
N.I.Nasyrova, E.A.Gallyamov, L.A.Ozolinya, M.V.Gavrilov. 67

- Informative Value of Noninvasive and Mini-Invasive Diagnostic Methods
of Endometrial Hyperplastic Processes in Perimenopausal Women
L.V.Saprykina, Yu.E.Dobrokhotova, L.A.Filatova, L.V.Akimova, O.A.Saprykina, D.M.Ibragimova. 72

- Rehabilitation of Patients after Surgery for Ectopic Pregnancy
L.A.Filatova, L.V.Saprykina, L.A.Heydar, Yu.E.Dobrokhotova. 77

Non-Operative Gynecology

- Thrombophilia in Obstetrics and Gynecology: a Literature Review
L.A.Ozolinya, I.A.Lapina, A.O.Nesterova. 80

MEDICAL AND BIOLOGICAL PROBLEMS

- Features of Functional Morphology of Cells on Prints of Organs, Film Samples
of Connective Tissue and Blood Smears
G.G.Kruglikov, V.B.Suslov, L.M.Likhatcheva, N.B.Stranzha, A.P.Oettinger. 86

К 75-летию Олега Васильевича Макарова



Настоящий выпуск журнала посвящен юбилею доктора медицинских наук, профессора, заслуженного врача РФ Олега Васильевича Макарова.

Олег Васильевич Макаров в 1967 г. окончил 2-й МОЛГМИ им. Н.И.Пирогова (ныне РНИМУ им. Н.И.Пирогова), окончил клиническую ординатуру, аспирантуру, успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему «Прямая лимфография при раке яичников», а затем докторскую диссертацию на тему «Патогенетические основы диагностики и лечения опухолей яичников», получил звание профессора, пройдя путь от ассистента до заведующего кафедрой. В институте Олег Васильевич работал ответственным секретарем приемной комиссии, деканом подготовительного отделения.

На протяжении многих лет научная деятельность О.В.Макарова была посвящена актуальным проблемам женского здоровья.

За время работы в акушерско-гинекологической клинике РНИМУ им. Н.И.Пирогова О.В.Макаров проявил себя как прекрасный клиницист, крупный ученый и блестящий педагог.

Создание серьезной научной школы позволило подготовить квалифицированных специалистов, разработать новые технологии, которые широко внедряются в практическое здравоохранение.

Под руководством профессора О.В.Макарова защищено более 70 кандидатских и 8 докторских диссертаций, опу-

бликовано более 450 научных работ в центральной печати и сборниках. Олег Васильевич — автор и соавтор более 30 монографий, учебных пособий, клинических лекций, национальных руководств по акушерству и гинекологии, соавтор нового учебника по акушерству (2000 г.). В соавторстве с сотрудниками Московской медицинской академии профессором О.В.Макаровым созданы типовые программы по акушерству и гинекологии для студентов и последилового обучения. О.В.Макаров осуществляет междисциплинарную интеграцию акушерства и гинекологии с такими науками, как микробиология, иммунология, генетика, эндокринология, хирургия, урология, посредством проведения совместной научной работы с кафедрами и лабораториями РНИМУ им. Н.И.Пирогова, научно-исследовательскими институтами г. Москвы.

Олег Васильевич Макаров — автор уникальных операций при миоме матки, пролапсе гениталий, имеет более 30 патентов на изобретения. Разработка нового направления в диагностике и лечении беременных с различными формами артериальной гипертензии, новой тактики ведения недоношенной беременности, прогнозирования развития тромбоэмболических осложнений при беременности позволила значительно снизить показатели материнской и перинатальной смертности. В результате внедрения модификаций пластических операций при пролапсе гениталий произошло значительное снижение частоты рецидивов у гинекологических больных. Под руководством Олега Васильевича разрабатываются и внедряются в практику новые эндоскопические методы диагностики и лечения при бесплодии, воспалительных заболеваниях женских половых органов, внематочной беременности, нашла применение фотодинамическая терапия — при фоновых заболеваниях эндометрия, шейки матки и вульвы.

О.В.Макаров — высококвалифицированный врач, владеющий всеми современными методами диагностики и лечения гинекологических заболеваний, техниками акушерских и гинекологических операций, имеет высшую врачебную категорию с 1987 г. Награжден бронзовой медалью ВДНХ в 1983 г., медалью «Ветеран труда» в 1990 г., нагрудными знаками «Отличник здравоохранения» в 1991 г. и «Заслуженный изобретатель СССР». В 1998 г. О.В.Макарову присвоено звание «Заслуженный врач Российской Федерации».

Олег Васильевич является председателем диссертационного совета при РНИМУ им. Н.И.Пирогова, членом редколлегии журнала «Акушерство и гинекология», членом правления Ассоциации акушеров-гинекологов России.

В настоящее время профессор О.В.Макаров продолжает принимать самое активное участие в работе кафедры.

Олег Васильевич пользуется любовью и уважением сотрудников РНИМУ им. Н.И.Пирогова, городских врачей, учащихся и многочисленных пациентов.

Сотрудники кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И.Пирогова искренне поздравляют Олега Васильевича Макарова с юбилеем!

Особенности влагалищной микроэко системы в период гестации (обзор литературы)

К.Р.Бондаренко¹, Л.А.Озолиня¹, В.М.Бондаренко², В.О.Шпирко¹

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. Ю.Э.Доброхотова);

²НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи, лаборатория генетики вирулентности бактерий, Москва (зав. лабораторией — проф. В.М.Бондаренко)

Представлен анализ современных данных по исследованию вагинальной микробиоты при нормомикробиоценозе у беременных и небеременных женщин. Обращено внимание на особенности взаимоотношений внутри микробного сообщества, населяющего вагинальную микроэко систему клинически здоровых женщин в период гестации. Обсуждаются спорные вопросы, касающиеся механизмов поддержания вагинального микробиоценоза с участием *Lactobacillus spp.*

Ключевые слова: влагалищная микрофлора, беременность, лактобациллы

Features of Vaginal Microecosystem in Gestational Period: a Literature Review

K.R.Bondarenko¹, L.A.Ozolinya¹, V.M.Bondarenko², V.O.Shpirko¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology of Medical Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. Yu.E.Dobrokhotova);

²Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Laboratory of Genetics of Bacterial Virulence, Moscow (Head of the Laboratory — Prof. V.M.Bondarenko)

The analysis of recent data on the study of the vaginal microbiota with normal microbiocenosis in pregnant and non-pregnant women is presented. Attention is drawn to particular relationships within the microbial community inhabiting the vaginal microecosystem of clinically healthy women during gestation. Some controversial issues concerning mechanisms for maintaining of vaginal microbiocenosis with *Lactobacillus spp.* are discussed.

Key words: vaginal microflora, gestation, *Lactobacillus spp*

Структура вагинального микробиоценоза является своеобразным индикатором состояния репродуктивного здоровья женщины. В настоящее время изучение микробиоты влагалища при физиологическом и патологическом течении гестации — одна из актуальнейших задач современного акушерства [1]. Влияние состояния вагинального микробиоценоза на исход беременности подтверждается результатами исследования, в ходе которого установлено, что женщины с нормальной вагинальной ми-

крофлорой в I триместре имеют на 75% более низкий риск развития преждевременных родов (до 35 нед) по сравнению с беременными, имеющими дисбиоз влагалища. При этом отсутствие лактобацилл в I триместре коррелирует с повышенным риском развития преждевременных родов в сроках между 25-й и 35-й неделями беременности [2].

На сегодняшний день установлено, что формирование нормобиоты вагинальной микроэко системы определяется многими эндо- и экзогенными факторами, а ее структура может значительно варьировать в зависимости от возраста, срока гестации, фазы менструального цикла, этнической принадлежности, характера питания, образа жизни, в том числе модели полового поведения и гигиенических особенностей [3–6].

Результаты целого ряда молекулярно-генетических исследований способствовали существенному расширению представлений о регуляции вагинальной микроэко системы в условиях нормы. В настоящее время идентификация бактерий с установлением их филогенетических связей осу-

Для корреспонденции:

Бондаренко Карина Рустамовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 125367, Москва, Ивановское ш., 7

Телефон: (495) 490-0261

E-mail: karinabond@mail.ru

Статья поступила 07.10.2014, принята к печати 10.11.2014

ществляется путем сравнения последовательностей генов, кодирующих малую субъединицу (16S) рПНК. Последние присутствуют во всех бактериальных клетках, имеют в составе как относительно консервативные участки, так и специфические гетерогенные области, которые детерминируют видовую принадлежность бактерий. Необходимо отметить, что выделенные по результатам секвенирования новые генотипы (genospecies) обозначают терминами «операционные таксономические единицы» (operational taxonomic units, OTU) или «филотипы», поскольку для корректного использования понятия «вид» необходимо оценить биохимические и другие свойства вновь выделенных микроорганизмов, что не всегда является возможным, поскольку многие из них принадлежат к некультивируемым [7].

К особенностям нормальной микрофлоры половых путей здоровых женщин относят многообразие ее видового состава, включающего строгие и факультативные анаэробы и, в меньшей степени, аэробные и микроаэрофильные микроорганизмы [8–11]. Как известно, в репродуктивном периоде влагалище здоровых женщин колонизировано преимущественно лактобациллами [12–15]. В ходе реализации международного проекта «Микробиом человека» было идентифицировано 20 видов различных представителей лактофлоры, населяющих вагинальный биотоп. При этом для нормоценоза вагинальной микробиоты характерно, как правило, доминирование одного вида лактобацилл, лишь в 8% случаев наблюдений регистрируют наличие более одного вида лактобацилл в вагинальном микробном сообществе [7]. Последнее объясняют реализацией стратегии выживания микроорганизмов — «бактериальной интерференцией», сущность которой заключается в вытеснении одного вида лактобацилл другим в процессе конкурентной борьбы за пищевые ресурсы в вагинальном микробиоценозе. С другой стороны, редкое сосуществование нескольких видов вагинальных лактобацилл при нормоценозе связывают либо с влиянием различных факторов женского организма, определяющих оптимальные условия для колонизации влагалища каким-либо конкретным видом лактобацилл, либо с банальным опережением в скорости заселения вагинального биотопа определенным видом лактобацилл, который впоследствии становится доминирующим [7].

Ранее в качестве преобладающего вида «здоровой» вагинальной микробиоты рассматривали вид *L. acidophilus*. Позже выявили [16] генетическое разнообразие вагинальных лактобацилл, определенное с помощью секвенирования генов 16S rRNA, проведенное на 35 штаммах, выделенных от женщин семи стран мира. Вагинальные изоляты были представлены в основном тремя видами: *L. crispatus*, *jensenii* и *gasseri*. Реже встречались виды *L. vaginalis*, *fermentum*, *mucosae*, *paracasei* и *ramnosus*. Бактерии *L. paracasei* реклассифицированы в новый вид *L. zeae*. При использовании метода полифазного анализа бактерий комплекса *Lactobacillus acidophilus*, включающего собственно вид *L. acidophilus* и виды *L. gasseri*, *L. johnsoni* и *L. delbrueckii*, установлено значительное сходство представителей видов *L. acidophilus* с *L. delbrueckii*, *L. johnsoni* с *L. gasseri* и умеренное сходство *L. johnsoni* с *L. casei* [17]. Согласно современной таксономической классификации, комплекс *L. acidophilus* включает несколько видов, в

том числе собственно *L. acidophilus*, а также *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii*, *L. iners*, *L. johnsoni*, *L. amylovorus*, *L. amyolyticus*, *L. gallinarum* [7]. Большинство исследователей указывают на явное доминирование вида *L. crispatus* в вагинальном биотопе здоровых небеременных женщин [18, 19]. Наряду с *L. crispatus* в условиях нормоценоза с различной частотой выделяют *L. gasseri* (5%), *L. jensenii* (23%) и *L. iners* (15%) [18]. Кроме того, появились данные о том, что представители лактобациллярной микрофлоры выявляются в 75% случаев в искусственно сформированной неовагине женщин-транссексуалов (male-to-female). При этом наиболее часто изолировали виды *L. gasseri* и *L. crispatus*. Авторы полагают, что основным источником лактофлоры в отсутствие обогащенного гликогеном эпителия может быть кишечная микробиота [20].

Особый научно-практический интерес вызывает идентифицированный в 1999 г. вид *L. iners*, не способный к продукции H₂O₂ и обладающий уникальным свойством адаптироваться к повышенным значениям pH вагинальной среды [18]. В связи с этим обнаружение характерной лактобациллярной микрофлоры при микроскопии мазков вагинального отделяемого не всегда будет свидетельствовать об отсутствии у женщины дисбиоза влагалища, поскольку лактоморфотипы в видовом отношении могут быть представлены преимущественно *L. iners*. Патогенный потенциал *L. iners*, обусловленный, в частности, наличием у этого вида тиолзависимого гемолизина [21, 22], в определенной мере подтверждает описанный в литературе случай бактериального перикардита у 6-месячного ребенка, этиологическим агентом которого являлись бактерии вида *L. iners* [23].

Лактобациллы выполняют основную роль в поддержании вагинального микробиоценоза за счет выполнения ряда функций. Лактобациллы обеспечивают низкое значение pH (3,8–4,4) влагалищной среды за счет выработки в процессе жизнедеятельности молочной, уксусной, масляной, янтарной и других короткоцепочечных жирных кислот, покрывают стенку влагалища сплошным слоем (биопленкой) и препятствуют адгезии других микробов к рецепторам эпителиоцитов. Высокая адгезивная активность лактобацилл обусловлена липотейхоевой кислотой. Данные бактерии участвуют в выработке бактериальной мурамидазы (лизоцима), стимуляции фагоцитарной активности нейтрофилов, синтезе иммуноглобулинов, образовании интерферона и интерлейкина-1. Лактобациллы обладают иммуностимулирующими свойствами за счет мурамилдипептида клеточной стенки [12, 15, 24]. Это позволяет им в ассоциации с другими бактериями иметь широкий спектр антимикробной активности в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Антагонистическая активность лактобацилл обусловлена продукцией ими пероксида водорода, различных бактериоцинов и бактериоциноподобных субстанций [24]. Лактобациллы, продуцирующие перекись водорода и антимикробные пептиды, снижают риск развития восходящей инфекции. Однако результаты отдельных научных исследований подвергают сомнению механизм регуляции вагинальной микробиоты, связанный со способностью лактобацилл к синтезу пероксида водорода. Новые данные свидетель-

ствуют о том, что даже в присутствии миелопероксидазы, многократно повышающей бактерицидную активность пероксида водорода, в естественных для вагинальной среды анаэробных условиях пероксид водорода не только не подавляет 17 видов условно-патогенных бактерий, специфичных для бактериального вагиноза, а наоборот, обладает большей токсичностью по отношению к самой лактофлоре. Кроме того, в эксперименте показано, что пониженное содержание кислорода во влагалище препятствует продукции пероксида водорода лактобациллами, а высокая антиоксидантная активность цервикагинальной жидкости блокирует бактерицидную активность пероксида водорода. Ввиду этого авторы связывают бактерицидное действие лактофлоры на условно-патогенную микробиоту не с пероксидом водорода, а преимущественно с молочной кислотой [25].

Бифидобактерии, являющиеся основным симбиотом микрофлоры толстой кишки, сравнительно редко выделяются из влагалища — с частотой около 10–15% [10]. Так же как и лактобациллы, их относят к кислотопродуцирующим микроорганизмам, которые участвуют в создании низких значений pH во влагалище. Бифидобактерии обладают способностью в процессе ферментации образовывать различные короткоцепочечные жирные кислоты, которые вместе с бактериоцинами поддерживают колонизационную резистентность вагинального биотопа.

Основу микробиоценоза влагалища составляют ассоциации лактобацилл с сапрофитными стрептококками,

каталазопозитивными коринебактериями и стафилококками [26, 27]. Количественный и качественный состав представителей влагалищной микрофлоры здоровых женщин репродуктивного возраста, по мнению различных авторов [28], имеет большую вариабельность не только в качественном, но и в количественном отношении (таблица).

Однако регламентированных стандартов в России по количественным характеристикам микрофлоры влагалища на данный момент не существует. Более важным показателем полной микробной сбалансированности является не абсолютная концентрация каждого представителя оппортунистической микробиоты, а отношение общей бактериальной массы к уровню колонизации влагалища лактобациллами. Возможно, поэтому большинство авторов [10, 14, 15], занимающихся данной проблемой, делают акцент на частоту обнаружения во влагалище различных видов микроорганизмов, а не на их концентрацию в вагинальном микробиоценозе.

Для определения спектра микробного разнообразия «нормального» вагинального биотопа методом пироквенирования исследовали образцы вагинального материала, полученного от 396 клинически здоровых североамериканских женщин четырех этнических групп (европейской, африканской, испаноязычной и азиатской) [6]. Полученные результаты были проанализированы с применением специальных алгоритмов биоинформатики, включающих комбинацию скрытых моделей и кластеризацию Маркова, что позволило условно выделить 5 наиболее устойчивых типов (или моделей) вагинальных микробных сообществ (**community state types, CST**). В четырех из них преобладали, соответственно, лактобациллы одного из видов — *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* или *L. jensenii*, тогда как для 5 типа был характерен низкий уровень лактофлоры на фоне доминирования разнообразных условно-патогенных бактерий, преимущественно относящихся к видам *Prevotella*, *Sneathia*, *Megasphaera* или *Streptococcus*. Надо отметить, что каталитические функции 5 типа вагинального сообщества сохранялись и при дефиците лактобацилл благодаря способности бактерий родов *Megasphaera*, *Atopobium*, *Streptococcus* продуцировать молочную кислоту. Интересен установленный авторами факт повышения pH вагинальной среды в испаноязычной (pH 5,00 ± 0,59) и африканской (pH 4,70 ± 1,04) группах по сравнению с азиатской группой (pH 4,40 ± 0,59) и группой европейских женщин (pH 4,2 ± 0,3). Результаты данного исследования в определенной степени опровергают укоренившееся убеждение в том, что показателями «здорового» состояния вагинального микробиоценоза являются доминирование исключительно лактофлоры и уровень pH вагинальной среды менее 4,5, поскольку если продолжать следовать данной логике, то значительная часть испаноязычных и африканских клинически здоровых женщин должны быть отнесены к «нездоровым» по состоянию вагинальной микроэкосистемы. Аналогичные результаты были получены в более ранних исследованиях, где авторы в качестве доминирующей вагинальной микробиоты у клинически здоровых женщин выделяли бактерии *Atopobium*, *Megasphaera* и *Leptotrichia*, которые также производят молочную кислоту, что позволяет под-

Таблица. Состав вагинального микробиоценоза женщин репродуктивного возраста по данным культурального исследования (Wilson M., 2005)

Микроорганизмы	Доля от общего количества микроорганизмов, %
Факультативные анаэробы	
<i>Lactobacillus spp.</i>	50–90
<i>Staphylococcus spp.</i>	0–65
<i>Corynebacterium spp.</i>	0–60
<i>Streptococcus spp.</i>	10–59
<i>Enterococcus spp.</i>	0–27
<i>Gardnerella vaginalis</i>	17–43
<i>Enterobacteriaceae</i>	6–15
<i>Ureaplasma spp.</i>	0–54
Облигатно-анаэробные микроорганизмы	
<i>Eubacterium spp.</i>	0–36
<i>Lactobacillus spp.</i>	29–60
<i>Bacteroides spp.</i>	4–80
<i>Fusobacterium spp.</i>	0–23
<i>Veillonella spp.</i>	9–29
<i>Peptostreptococcus sp.</i>	14–28
<i>Propionibacterium spp.</i>	0–14
<i>Bifidobacterium spp.</i>	5–15
<i>Clostridium spp.</i>	5–18
Дрожжевые грибы	
<i>Candida spp.</i>	13–16

держивать кислую среду во влагалище и обеспечивать колонизационную резистентность вагинального биотопа [29]. Указанные вариации микробного пейзажа влагалищной микрэкосистемы крайне важны при разработке лечебных мероприятий в данной когорте женщин и должны учитываться производителями пробиотических препаратов.

Более того, для адекватной оценки вагинального микробиоценоза необходимо принимать во внимание физиологические структурные изменения влагалищной микробиоты в динамике менструального цикла, связанные с различной эстрогенной насыщенностью организма женщины в фолликулярную и лютеиновую фазы и обусловленные состоянием влагалищной микросреды после менструации [15].

Кроме того, изменения эстрогенного фона наблюдаются в период беременности, во время которой во влагалище увеличивается концентрация гликогена — основного питательного субстрата для лактобактерий [15]. Количество лактобацилл при этом резко возрастает по сравнению с их уровнем у небеременных женщин [30]. Морфофункциональные, физиологические и биохимические изменения в генитальном тракте во время беременности приводят к тому, что состав вагинальной микрофлоры становится менее разнообразным, с выраженным преобладанием лактобацилл в III триместре. Установлено, что характерной особенностью вагинального микробиоценоза в период гестации является не только однородность микробного сообщества, но и его стабильность. В продольных исследованиях было показано, что устойчивость вагинальной микробиоты на протяжении беременности препятствует распространению восходящей инфекции на ткани плода и плодные оболочки, которая, в свою очередь, может приводить к повышению риска развития преждевременных родов (в том числе формированию истмико-цервикальной недостаточности), кровотечений в III триместре беременности, предлежания плаценты, а в некоторых случаях — антенатальной гибели плода. При этом механизмы, посредством которых стабильность бактериального сообщества способствует физиологическому течению гестации, еще предстоит определить [31].

К настоящему моменту опубликованы результаты многочисленных отечественных и зарубежных научных исследований, посвященных оценке вагинальной микробиоты у женщин в период беременности.

Идентификация вагинальной лактофлоры у 155 беременных женщин [32] с применением нескольких методик (культуральные методы, ПЦР в реальном времени, метод время-пролетной масс-спектрометрии) показала лидирование по частоте выделения в условиях нормоценоза *L. crispatus* (более 60%), несколько реже определяли *L. gasseri*, *L. iners* или *L. jensenii*, а на остальные виды лактобацилл приходилось в совокупности около 5,3%. При этом частота изоляции видов *L. rhamnosus* и *L. reuteri*, входящих в состав часто применяемых пробиотиков, из влагалища беременных с нормоценозом вагинального биотопа составляла лишь 3,6%. Авторы делают вывод, что именно вид *L. crispatus* может быть перспективным для отбора производственных штаммов в качестве пробиотиков для нормализации влагалищной микрофлоры во время беременности. Результаты исследования опровергают пред-

ставление о доминировании вида *L. acidophilus* во влагалище здоровых женщин, поскольку этот вид не был ни разу идентифицирован среди 267 штаммов, выделенных от 155 беременных женщин.

Похожие результаты ранее получила группа шведских исследователей [33], изучавших вагинальную микробиоту 126 здоровых беременных женщин в сроках 11–14 нед гестации. Из 8 выделенных видов лактобацилл *L. acidophilus* не был идентифицирован ни в одном из полученных образцов, с различной частотой были обнаружены следующие виды лактобацилл: *L. gasseri* (26,4%), *L. crispatus* (23,6%), *L. jensenii* (19,4%) и *L. rhamnosus* (9,7%).

Несмотря на предполагаемые, казалось бы, существенные фено- и генотипические различия между российскими беременными женщинами и японскими, частота изоляции представителей лактофлоры из вагинального биотопа была практически идентична [34]. По итогам видовой идентификации лактобацилл 98 здоровых беременных японских женщин в сроках от 5 до 36 нед гестации было установлено явное доминирование *L. crispatus* (61,2%), далее следовали *L. jensenii* (29,6%), *L. gasseri* (33,7%) и *L. iners* (39,8%).

Для сравнения влагалищной микробиоты в период гестации и вне ее было проведено перекрестное исследование вагинальной микробиоты в двух группах — беременных и небеременных женщин — статистически сопоставимых по возрасту, весу, анамнезу, в том числе паритету, вредным привычкам и т.д. При этом изучили 68 образцов материала, полученного от 24 здоровых беременных (в период гестации от 18 до 40 нед), с 301 образцом от 60 небеременных пациенток. В результате было установлено, что течение беременности сопровождается значительным снижением разнообразия вагинальной микробиоты по сравнению с вагинальным состоянием небеременных, во влагалищной микрофлоре которых преимущественно доминировали *L. iners*, *L. crispatus*, *L. jensenii* и *L. johnsonii*, а также виды *Clostridiales*, *Bacteroidales* и *Actinomycetales*.

Однако при изучении в динамике гестации лактофлоры 64 здоровых мексиканских женщин [5], чья беременность завершилась родами через естественные родовые пути, были получены несколько иные результаты. Взятие материала в группе обследуемых женщин осуществляли последовательно: в I триместре в количестве 16 образцов (25%), во II триместре — 25 (39%), в последнем — 23 (36%). В данном исследовании наиболее часто выделяемым видом оказался вид *L. acidophilus*, обнаруженный в 78% образцов, далее следовали *L. iners* — в 54%, *L. gasseri* — в 20%, а реже всего изолировали *L. Delbrueckii* — в 6%. При этом 43% женщин были колонизированы одним, двумя или тремя различными видами лактобацилл.

В ретроспективном исследовании по типу «случай–контроль», цель которого — сравнительная оценка постоянства состава вагинальной микрофлоры у женщин репродуктивного возраста вне и в период гестации, приняли участие 32 небеременные пациентки и 22 беременные женщины, родившие без каких-либо осложнений в срок [31]. На протяжении 16 нед наблюдения производили взятие материала вагинального отделяемого в среднем 27,5 раза (20,7; 29,0) у небеременных женщин и 6,5 раза (6,0; 7,0) — у беремен-

ных. Установлено, что у беременных с физиологическим течением гестации вагинальное микробное сообщество 5 типа (CST по Ravel et al., 2011), представленное преимущественно видами *Atopobium*, *Prevotella*, *Sneathia*, *Gardnerella*, *Ruminococcaceae*, *Parvimonas*, *Mobiluncus*, встречалось статистически значимо реже, чем в группе небеременных женщин. Кроме того, для здоровых беременных женщин было свойственно повышение уровня колонизации влагиалища *L. vaginalis*, *L. crispatus*, *L. gasseri* и *L. jensenii*, а структура вагинальной микрофлоры при этом отличалась большей стабильностью на протяжении всего периода наблюдения в сравнении с небеременными обследуемыми. При этом особый интерес представляет тот факт, что межэтнические отличия в уровне колонизации влагиалища лактобациллами вне беременности (у женщин европейской расы этот показатель был статистически значимо выше) в период гестации исчезали, что свидетельствует о важности доминирования лактофлоры для нормального течения гестации вне зависимости от этнической принадлежности. Однако, несмотря на все обнаруженные различия в микробных композициях беременных и небеременных женщин, у авторов нет доказательств того, что эти особенности состава вагинальной микроэкологии могут иметь какое-либо диагностическое значение.

В другом исследовании [20] приводится характеристика микрофлоры 111 беременных в конце I триместра, родивших в срок и преждевременно. Установлено, что влагиалище 56% беременных, родивших в срок, было в состоянии колонизации двумя или более видами лактобацилл с преобладанием *L. crispatus*, *L. iners*, *L. gasseri*, *L. johnsonii* и *L. jensenii*, а у остальных 44% женщин, закончивших беременность в 36–42 нед, из вагинальной микроэкологии был изолирован только один вид *Lactobacillus*. При этом у 92% женщин с преждевременными родами вагинальный биотоп был также заселен только одним видом лактобацилл, который в 11 из 13 (85%) случаев был отнесен к виду *L. iners*. Среди беременных со срочными родами вид *L. iners* встречался лишь у 16 из 98 (16%), ($p < 0,001$). Известно, что вид *L. iners* в равной степени способен адаптироваться к условиям нормоценоза и дисбиоза, самостоятельно регулируя экспрессию тех или иных собственных генов. В условиях дисбиоза вид *L. iners* продуцирует холестеринзависимый цитолизин [21, 22], разрушающий клеточные стенки, участвует в расщеплении глицерина, муцина. Вид *L. iners* не может, подобно другим лактобациллам, эффективно защищать женский организм от патогенных микроорганизмов, а наоборот, предрасполагает к заселению влагиалища условно-патогенной микрофлорой и, по всей видимости, способен катализировать процессы, потенциально связанные с инициацией преждевременной родовой деятельности.

Изменения структуры вагинального микробиоценоза в динамике гестации и их последствия изучались в продольном исследовании на 100 беременных женщинах европейской расы [36]. Взятие вагинального отделяемого производили в сроки $8,6 \pm 1,4$, $21,2 \pm 1,3$ и $32,4 \pm 1,7$ нед. Микроскопия мазков вагинального отделяемого по Граму в I триместре беременности выявила преобладание лактоморфотипов в 77 из 100 препаратов. В 13 случаях

наблюдения нормоценоз вагинального биотопа в I триместре трансформировался в дисбиоз во II или III триместре (16,9%). Было установлено, что риск конвертации нормофлоры в дисбиотический вариант увеличивался 10-кратно в тех случаях, когда лактофлора была представлена преимущественно видами *L. gasseri/L. iners*, и снижался 5-кратно в случае преобладания в условиях нормоценоза вида *L. crispatus*. По мнению авторов, стабильность вагинального микробиоценоза определяется видовой принадлежностью лактобацилл, колонизирующих влагиалище в условиях нормы. При этом неблагоприятным вариантом считается доминирование *L. gasseri* и/или *L. iners*, не способных обеспечить устойчивость вагинальной микрофлоры на протяжении беременности, в отличие от *L. crispatus*.

Известно, что лактофлора обладает защитной, ферментативной, витаминообразующей и иммуностимулирующей активностями, что определяет ее значимость для нормального функционирования женской репродуктивной системы в целом. Однако молекулярные механизмы реализации протективного потенциала лактофлоры в отношении развития плода, исхода родов и здоровья новорожденного до конца еще не установлены и нуждаются в дальнейшем изучении. Большинство исследований, посвященных анализу качественного состава вагинальной микрофлоры в период гестации и определению ее значимости для исхода беременности, постулируют идентичные выводы. Во-первых, имеются многочисленные указания на причинно-следственные связи между развитием микробного дисбаланса в вагинальном биотопе и увеличением риска развития преждевременных родов. Во-вторых, в основе физиологического течения беременности и благополучного ее исхода лежит стабильность и относительная однородность вагинальной микробиоты с преобладанием вида *L. crispatus*, в то время как с *L. iners* связывают повышение вероятности развития отдельных акушерских осложнений.

Таким образом, интенсивное развитие геномики, протеомики, метаболомики, транскриптомики кардинально изменило представления о структуре и функциях нормобиоты влагиалища как в период гестации, так и вне ее. В связи с этим становится совершенно очевидной необходимость переосмысления понятий «нормальной» («здоровой») и «аномальной» («нездоровой») вагинальной микроэкологии на клиническом, микробиологическом и иммунологическом уровнях.

Литература

1. Donati L., Di Vico A., Nucci M. et al. Vaginal microbial flora and outcome of pregnancy // Arch Gynecol Obstet. 2010. V.281. P.589–600.
2. Donders G.G., Van Calsteren K., Bellen G. et al. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy // BJOG. 2009. V.116 (10). P.1315–1324.
3. Липова Е.В., Болдырева М.Н., Трофимов Д.Ю. и др. Урогенитальные инфекции, обусловленные условно-патогенной биотой, у женщин репродуктивного возраста (клинико-лабораторная диагностика): Учебн. пособие для врачей. М., 2010. 30 с.
4. Черезова Ю.М. Нарушение биоценоза влагиалища у беременных женщин // Фундаментальные исследования. 2012. Т.2. С.156–158.

5. Hernandez-Rodriguez C., Romero-Gonzalez R., Albani-Campanario M. et al. Vaginal microbiota of healthy pregnant Mexican women is constituted by four *Lactobacillus* species and several vaginosis-associated bacteria [Electronic resource] // *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology* [Official website]. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2011/851485> (accessed: 10.09.2014).
6. Ravel J., Gajer P., Abdo Z. et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011. V.108 (Suppl 1). P.4680–4687.
7. Lamont R.F., Sobel J.D., Akins R.A. et al. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques // *Br J Obstet Gynaecol*. 2011. V.118 (5). P.533–549.
8. Анкирская А.С. Бактериальный вагиноз // *Акуш. и гин.* 2005. №3. С.10–13.
9. Бондаренко К.Р., Озолина Л.А., Бондаренко В.М. Патогенетические аспекты дисбиоза влагалища и современные возможности его коррекции // *Акуш. и гин.* 2014. №8. С.127–132.
10. Дмитриев Г.А., Глазко И.И. Бактериальный вагиноз. М.: Бином, 2008. 192 с.
11. Кочеровец В.И., Бунятян Н.Д. Нормальная микрофлора женских мочеполовых органов и препараты для ее коррекции. М.: Актеон, 2011. 72 с.
12. Вальшев А.В., Елагина Н.Н., Бухарин О.В. Анаэробная микрофлора женского репродуктивного тракта // *Журн. микробиол.* 2001. №4. С.78–84.
13. Кафарская Л.И., Ефимов Б.А., Покровская М.С. Микроэкология влагалища. Микробиоценоз в норме, при патологических состояниях и способы его коррекции. Лекция. М., 2005. С.1–5.
14. Ворошила Е.С., Тумбинская Л.В., Донников А.Е. и др. Биоценоз влагалища с точки зрения количественной ПЦР: что есть норма? // *Акуш. и гин.* 2011. №1. С.57–65.
15. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. М.: МИА, 2012. 472 с.
16. Pavlova S.I., Kilic A.O., So J.S. et al. Genetic diversity of vaginal lactobacilli from women in different countries on 16S rRNA gene sequences // *J Appl Microbiol*. 2002. V.92 (3). P.451–459.
17. Berger B., Pridmore R.D., Barretto C. et al. Similarity and differences in the *Lactobacillus acidophilus* group identified by polyphasic analysis and comparative genomics // *J Bacteriol*. 2007. V.189 (4). P.1311–1321.
18. Antonio M.A., Hawes S.E., Hillier S.L. The identification of vaginal *Lactobacillus* species and the demographic and microbiologic characteristics of women colonized by these species // *J Infect Dis*. 1999. V.180. P.1950–1956.
19. Исаева А.С., Летаров А.В., Ильина Е.Н. и др. Видовая идентификация влагалищных лактобацилл, выделенных у женщин репродуктивного возраста // *Акуш. и гин.* 2012. №3. С.60–64.
20. Petricevic L., Kaufmann U., Domig K.J. et al. Molecular detection of *Lactobacillus* species in the neovagina of male-to-female transsexual women [Electronic resource] // *Scientific Reports* [Official website]. URL: <http://dx.doi.org/10.1038%2Fsrep03746> (accessed: 15.09.2014).
21. Verstraelen H., Verhelst R., Claeys G. et al. Longitudinal analysis of the vaginal microflora in pregnancy suggests that *L.crispatus* promotes the stability of the normal vaginal microflora and that *L.gasseri* and/or *L.iners* are more conducive to the occurrence of abnormal vaginal microflora [Electronic resource] // *BMC Microbiology* [Official website]. 2009. V.9. URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2180/9/116> (accessed: 13.09.2014).
22. Rampersaud R., Planet P.J., Randis T.M. et al. Inerolysin, a cholesterol-dependent cytolysin produced by *Lactobacillus iners* // *Bacteriol*. 2011. V.193 (5). P.1034–1041.
23. Murata K., Hoshina T., Saito M. et al. Bacterial pericarditis caused by *Lactobacillus iners* in an infant // *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012. V.74 (2). P.181–182.
24. Рыбальченко О.В., Бондаренко В.М. Образование биопленок симбионтными представителями микробиоты кишечника как форма существования бактерий // *Вестник СПбГУ*, 2013. Сер.11. Вып.1. С.179–186.
25. O'Hanlon D.E., Moeen T.R., Cone R.A. In vaginal fluid, bacteria associated with bacterial vaginosis can be suppressed with lactic acid but not hydrogen peroxide [Electronic resource] // *BMC Infectious Diseases* [Official website]. 2011. V.11 (200). URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/11/200> (accessed: 19.09.2014).
26. Alderberth I., Lindberg E., Aberg T. et al. Reduced enterobacterial and increased staphylococcal colonization of the infantile bowel: an effect of hygienic lifestyle? // *Pediatric Res*. 2006. V.59 (1). P.96–101.
27. Черкасов С.В. Микробная экология репродуктивного тракта женщин // *Экология микроорганизмов человека*. Екатеринбург: УрО РАН, 2006. С.337–388.
28. Wilson M. *Microbial inhabitants of humans: their ecology and role in health and disease*. Cambridge, U.K.: Cambridge University Press, 2005. 476 p.
29. Zhou X., Bent S.J., Schneider M.G. et al. Characterization of vaginal microbial communities in adult healthy women using cultivation-independent methods // *Microbiology*. 2004. V.150. P.2565–2573.
30. Нетребенко О.К., Корниенко Е.А. Кишечная микробиота и пробиотики в период беременности // *Педиатрия*. 2012. Т.91. №6. С.87–95.
31. Romero R., Hassan S.S., Gajer P. et al. The vaginal microbiota of pregnant women who subsequently have spontaneous preterm labor and delivery and those with a normal delivery at term [Electronic resource] // *Microbiome* [Official website]. 2014. V. 2 (18). URL: <http://www.microbiomejournal.com/content/2/1/18> (accessed: 27.09.2014).
32. Мелкумян А.Р., Припутневич Т.В. Влагалищные лактобактерии — современные подходы к видовой идентификации и изучению их роли в микробном сообществе // *Акуш. и гин.* 2013. №7. С.18–23.
33. Kiss H., Kugler B., Petricevic L. et al. Vaginal *Lactobacillus* microbiota of healthy women in the late first trimester of pregnancy // *BJOG*. 2007. V.114 (11). P.1402–1407.
34. Tamrakar R., Yamada T., Furuta I. et al. Association between *Lactobacillus* species and bacterial vaginosis-related bacteria, and bacterial vaginosis scores in pregnant Japanese women [Electronic resource] // *BMC Infectious Diseases* [Official website]. 2007. V.7 (128). URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/7/128> (accessed: 07.09.2014).
35. Aagaard K., Riehle K., Ma J. et al. A metagenomic approach to characterization of the vaginal microbiome signature in pregnancy [Electronic resource] // *PloS One* [Official website]. 2012. V.7 (6). URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3374618/> (accessed: 13.09.2014).
36. Verstraelen H., Verhelst R. Bacterial vaginosis: an update on diagnosis and treatment // *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2009. V.7. P.1109–1124.

Информация об авторах:

Озолина Людмила Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
 Адрес: 125467, Москва, Ивановское ш., 7
 Телефон: (495) 490-0261
 E-mail: ozolina@yandex.ru

Бондаренко Виктор Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией генетики вирулентности бактерий НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи
 Адрес: 123098, Москва, ул. Гамалеи, 18
 Телефон: (499)193-6118
 E-mail: bvmz@yandex.ru

Шпирко Валерия Олеговна, студентка лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
 Адрес: 125367, Москва, Ивановское ш., 7
 Телефон: (495) 490-0261
 E-mail: shpirko-valerya@ya.ru

Анализ показателей интерферонового статуса при беременности с высоким риском развития инфекционных осложнений

И.В.Бахарева¹, Л.В.Ганковская², А.М.Магомедова¹, П.А.Кузнецов¹,
В.В.Романовская¹, М.В.Мезенцева³, С.В.Малушенко¹

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. Ю.Э.Доброхотова);

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра иммунологии медико-биологического факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. Л.В.Ганковская);

³НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи РАМН, лаборатория микробиологии латентных инфекций, Москва (директор — акад. РАМН, проф. А.Л.Гинцбург)

Цель исследования — определение диагностической и прогностической значимости комплексного исследования интерферонового статуса у беременных с высоким инфекционным риском. Обследованы 100 пациенток: 65 беременных с наличием урогенитальной инфекции (УГИ), 20 пациенток без УГИ, родивших в срок, и 15 небеременных женщин. Для определения интерферонового статуса и клеточной чувствительности к препаратам интерферонов использовали биологический метод. Установлено, что у беременных с преждевременными родами (ПР) на фоне высокого уровня экспрессии гена ИФН- γ продукция его в культуре лейкоцитов снижена, что свидетельствует о нарушении продукции ИФН- γ на посттранскрипционном уровне. Соотношение индуцированной продукции лейкоцитами периферической крови ИФН- α и ИФН- γ 5 и более позволяет с высокой точностью прогнозировать ПР (положительная прогностическая ценность — 69%, отрицательная прогностическая ценность — 85,7%, чувствительность — 90%, специфичность — 60%).

Ключевые слова: интерферон, преждевременные роды, инфекция

Analysis of the Interferon Status during Pregnancy with High Risk of Infectious Complications

I.V.Bakhareva¹, L.V.Gankovskaya², A.M.Magomedova¹, P.A.Kouznetsov¹,
V.V.Romanovskaya¹, M.V.Mezentseva³, S.V.Malushenko¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology of Medical Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. Yu.E.Dobrokhotova);

²Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Immunology of Medical-Biological Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. L.V.Gankovskaya);

³Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after N.F.Gamalei, RAMS, Laboratory of Microbiology of Latent Infections, Moscow (Director — Acad. of RAMS, Prof. A.L.Gintsburg)

The purpose of the study was the determination of diagnostic and prognostic value of a comprehensive research of interferon status in pregnant women with high infectious risk. 100 patients were investigated: 65 pregnant women with urogenital infections (UGI), 20 patients without UGI, who had labour in time and 15 non-pregnant women. The determining of interferon status and cellular sensitivity to interferon preparations was conducted by a biological method. It was found that in pregnant women with preterm birth (PB) in the context of high levels of IFN γ gene its production in the culture of leukocytes was reduced, which indicates a violation of the production of IFN γ at the posttranscriptional level. The ratio of induced production by peripheral blood leukocytes IFN α and IFN γ as 5 and more allows predicting the preterm birth with high accuracy (positive predictive value — 69%, negative predictive value — 85.7%, sensitivity — 90%, specificity — 60%).

Key words: interferon, premature birth, infection

Проблема преждевременных родов (ПР) в современном акушерстве остается актуальной и нерешенной [1, 2]. На долю недоношенных детей приходится 60–70% ранней

неонатальной смертности и 65–75% детской смертности. Мертворождаемость при ПР в 8–13 раз выше, чем при своевременных родах, а перинатальная смертность у не-



Рис. 1. Характеристика обследованных групп.

доношенных новорожденных в 33 раза выше, чем у доношенных [3]. Следует отметить, что 40% ПР обусловлены инфекционными факторами, а ПР до 30 нед беременности имеют инфекционную этиологию в 80% случаев [4].

Несмотря на многочисленные научные и практические исследования в этой области, частота ПР не снижается, а в некоторых странах даже растет [5]. Согласно современным представлениям, одна из причин развития ПР — ограниченные возможности иммунной системы беременной своевременно распознавать и уничтожить инфекционные агенты. Это связано со смещением иммунного равновесия в организме беременной в сторону преобладания врожденного иммунитета над приобретенным [6].

Система цитокинов играет важную роль на протяжении всей беременности, регулируя процессы инвазии трофобласта, межклеточные взаимоотношения в эндометрии, воспалительные реакции [7]. При осложненном течении беременности на фоне урогенитальной инфекции (УГИ) отмечается увеличение в периферической крови провоспалительных цитокинов, что приводит к возрастанию продукции простагландинов и ферментов, способствующих сокращению матки и раскрытию шейки матки [8].

Дальнейшие исследования в этой области и поиск новых иммунологических маркеров невынашивания беременности позволят выявить пациенток групп риска по развитию ПР, своевременно провести патогенетически обоснованную терапию в целях улучшения исходов беременности и родов, снижения перинатальной заболеваемости и смертности.

Для корреспонденции:

Магомедова Аминат Мухтаровна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Телефон: (495) 494-1253

E-mail: amidocor@mail.ru

Статья поступила 07.10.2014, принята к печати 10.11.2014

Цель работы — определение диагностической и прогностической значимости комплексного исследования интерферонового статуса у беременных с высоким инфекционным риском.

Пациенты и методы

Проведено клиничко-лабораторное обследование 100 пациенток и их новорожденных. Все пациентки были разделены на три группы (рис. 1). В 1-ю (основную) группу вошли 65 беременных с наличием УГИ. Критерии включения пациенток в основную группу: срок беременности от 25 до 32 нед, наличие УГИ, угроза ПР. Критерии исключения пациенток из основной группы: многоплодная беременность, острые инфекционные, воспалительные заболевания, оперативное родоразрешение.

Основная группа проспективно, в зависимости от исхода беременности, была разделена на три подгруппы: 1а подгруппа — 24 беременных с ПР и реализацией внутриутробной инфекции (ВУИ); 1б подгруппа — 15 беременных с ПР без реализации ВУИ и 1в подгруппа — 26 беременных со своевременными родами.

Во 2-ю (контрольную) группу вошли 20 пациенток без УГИ, у которых беременность завершилась своевременными родами. В 3-ю группу (сравнения) вошли 15 небеременных женщин.

У пациенток всех групп были изучены: данные соматического и акушерского анамнеза, течение настоящей беременности, особенности родового акта, состояние новорожденных. Беременным проводили комплексное клиничко-лабораторное обследование (клинический анализ крови и мочи, определение группы крови и резус-фактора, биохимический анализ крови, гемостазиограмма, анализ микрофлоры влагалища и цервикального канала).

Для определения экспрессии генов цитокинов в мононуклеарных клетках периферической крови пациенток использовали метод обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР) [9].

Выделение РНК проводили по методике P.Chomczynski, N.Sacchi [10] путем кислой гуанидинтиоцианат-фенол-хлороформ экстракции. ОТ-ПЦР-амплификация была выполнена в соответствии с методикой, предложенной С.М.Gelder, P.S.Thomas [11]. В работе были использованы пары праймеров, последовательность которых получена из базы данных Primer Bank: ИФН- α [11], ИФН- γ [12]. Для идентификации нуклеотидных последовательностей использовали маркер для электрофореза G 1758 фирмы «Promega». После амплификации продукты ПЦР анализировали методом электрофореза в 2,5% агарозном геле. В качестве положительного контроля амплификации использовали β -актин [13]. Электрофорез кДНК проводили в 2,5% агарозном геле с бромистым этидием (0,5 мкг/мл) в течение 35 мин в камерах для горизонтального электрофореза фирмы «Bio-Rad». Фотографировали на пленку Микрат-500 под мягким (360 нм) ультрафиолетовым освещением. Уровень экспрессии генов интерферонов определяли по интенсивности окрашивания лунок; самую интенсивную окраску принимали за 100% экспрессии гена, а наименее интенсивную — за 25% [9, 14–16].

Для определения выработки интерферонов и чувствительности лейкоцитов периферической крови (ЛПК) к препаратам интерферонов использовали биологический метод. При этом у обследуемых получали 1 мл венозной крови в пробирку с гепарином (25 Ед/мл) путем пункции локтевой вены. Далее индивидуально определяли способность к продукции ИФН- α и ИФН- γ ЛПК биологическим методом тестирования интерферонов. В этом случае в ответ на обработку лейкоцитов периферической крови субоптимальными дозами митогенов у одних индивидуумов происходит значительное увеличение индуцируемой продукции ИФН, у других — нет. В качестве митогена для стимуляции выработки ИФН- α использовали вирус болезни Ньюкасла, для индуцирования ИФН- γ — фитогемагглютинин. За единицу активности ИФН (Ед/мл) принимали величину, обратную его максимальному разведению [15].

Пациентку считали чувствительной к препаратам ИФН- α и ИФН- γ , если ее ЛПК отвечали увеличением продукции интерферонов при примировании хотя бы одним из препаратов интерферонов (Реаферон, Реальдирон, Интрон А, Роферон-А, Гаммаферон) [9, 17]. Иммунологические исследования выполнены в лаборатории Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи РАМН Минздрава России (зав. лабораторией — д.б.н., проф. М.В.Мезенцева).

Статистическую обработку данных производили с использованием статистического пакета программ «Statistica 7» и «MS Office Excel 2010» с применением методов параметрической и непараметрической статистики. Результаты представлены в виде средней величины и среднего квадратичного отклонения. Достоверность различий между группами определяли с помощью критерия Манна–Уитни. Различия между сравниваемыми показателями признавали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе клинического изучения анамнеза в обследованных группах не было выявлено достоверных различий по массо-ростовым показателям, наследственности, особен-

ностям менструальной функции.

Возраст обследованных пациенток варьировал от 18 до 40 лет, средний возраст составил $29,0 \pm 4,5$ года. Однако в группе беременных с ПР (в основной группе) возраст пациенток свыше 35 лет выявлялся чаще, чем в контрольной группе (30,8 и 10,0% соответственно; $p < 0,05$), что подтверждает наличие взаимосвязи ПР и возраста.

При изучении общего соматического анамнеза у пациенток с ПР отмечена высокая частота хронических заболеваний: хронического пиелонефрита (в 1а подгруппе — 45,8%, в 1б подгруппе — 46,7%, в группе контроля — 10,0%; $p < 0,05$), хронического тонзиллита (16,7, 13,3 и 5,0% соответственно; $p < 0,05$) и эндокринных заболеваний (25,0, 26,7 и 10,0% соответственно; $p < 0,05$).

В структуре гинекологической патологии с высокой частотой были выявлены: хронический сальпингоофорит (в 1а подгруппе — 54,2%, в 1б подгруппе — 46,7%, в группе контроля — 10,0%; $p < 0,05$), кольпиты различной этиологии (33,3, 40,0 и 15,0% соответственно; $p < 0,05$), эктопия шейки матки (45,8, 53,3 и 10,0% соответственно; $p < 0,05$). Данные факторы свидетельствуют о нарушении местных иммунных механизмов у пациенток с ПР.

При изучении акушерского анамнеза в группе беременных с ПР отмечена высокая частота самопроизвольных и медицинских аборт (35,4% по сравнению со здоровыми беременными — 15,0%; $p < 0,05$), которые могли способствовать развитию хронического воспалительного процесса.

У всех обследованных беременных основной группы отмечалась смешанная вирусно-бактериальная инфекция. В структуре УГИ у пациенток основной группы с наибольшей частотой выявлялась *Ureaplasma urealyticum* — 83,3% в 1а подгруппе, 80,0% — в 1б подгруппе, тогда как в 1в подгруппе — 53,8%. Частота выявления *Mycoplasma hominis* составила 58,3% в 1а подгруппе, 53,3% — в 1б подгруппе, 42,3% — в 1в подгруппе. Вирус простого герпеса 2 типа и цитомегаловирус у беременных с ПР встречались примерно с одинаковой частотой — 61,5 и 63,1% соответственно (рис. 2).

С большой частотой в группе ПР (1а + 1б подгруппы) регистрировали вагинальный кандидоз (41,0% случаев), что в 2,7 раза выше, чем в группе контроля (15,0%). Бактериальный вагиноз у беременных с ПР определен в 20,8% случаев в 1а подгруппе, в 13,3% случаев в 1б подгруппе, в 1в подгруппе бактериальный вагиноз не выявлен.

При бактериологическом исследовании отделяемого цервикального канала у обследованных пациенток основной группы наиболее часто встречались возбудители: *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella* — в 29,2% случаев в 1а подгруппе, в 26,7% — в 1б подгруппе и в 15,4% случаев — в 1в подгруппе, тогда как в группе контроля и сравнения роста микрофлоры не было выявлено.

Частым осложнением беременности у обследованных пациенток основной группы было несвоевременное излитие околоплодных вод — у 70,8% беременных с ПР инфекционного генеза и реализацией ВУИ, у 60,0% беременных с ПР инфекционного генеза без реализации ВУИ и у 27,0% беременных 1в подгруппы, тогда как в контрольной группе данное осложнение беременности наблюдалось только у 15,0% пациенток. Клинические симптомы хориоамнионита наблюдались у 16,7% беременных 1а подгруппы.

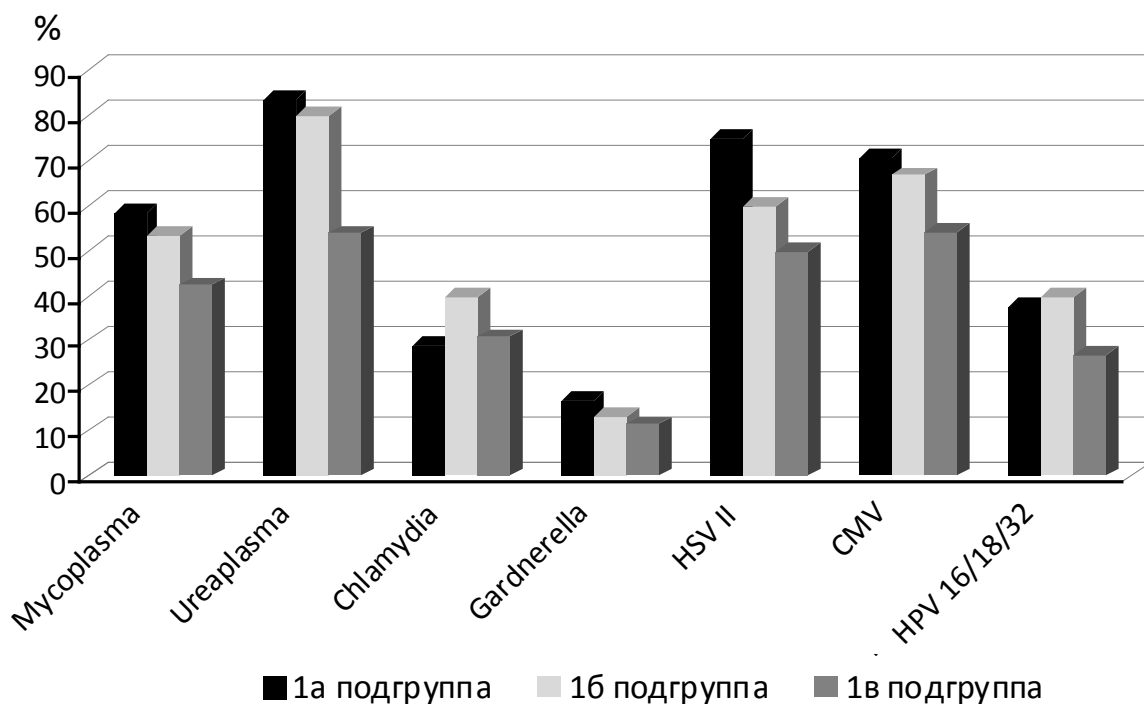


Рис. 2. Структура урогенитальных инфекций у пациенток основной группы.

Группа обследованных пациенток	Уровень экспрессии генов ИФН, %		Продукция ИФН, Ед/мл	
	ИФН-α	ИФН-γ	ИФН-α	ИФН-γ
Физиологические роды	96,2	62,5	25,5 ± 5,4	14,9 ± 1,6
Преждевременные роды	82,3	91,0	35,5 ± 11,6	5,1 ± 2,4*

* — достоверные различия ($p < 0,05$) с показателями группы контроля

В основной группе у 39 беременных родились 39 недоношенных детей. Из них у 24 (61,5%) выявлены различные признаки ВУИ. У 70,8% новорожденных 1а подгруппы выявлена внутриутробная пневмония, у 16,7% — энтероколит, у 11,5% — генерализованная инфекция.

Анализ интерферонового статуса у беременных обследованных групп

Способность к индуцированной продукции ИФН-α в культуре лейкоцитов беременных с ПР была выше (табл. 1), чем у здоровых беременных (35,5 ± 11,6 Ед/мл по сравнению с 25,5 ± 5,4 Ед/мл). Способность к продукции ИФН-γ у беременных с ПР, напротив, была понижена (5,1 ± 2,4 Ед/мл и 14,9 ± 1,6 Ед/мл соответственно; $p < 0,05$). Таким образом, у беременных, родивших преждевременно, соотношение индуцированной продукции интерферонов α и γ в среднем составило 9,7 ± 3,2 по сравнению с 3,2 ± 1,4 у родивших в срок; $p < 0,05$. Соотношение индуцированной продукции интерферонов α и γ более 5 может являться прогностическим фактором в отношении ПР и внутриутробного инфицирования плода. Положительная прогностическая ценность этого фактора составляет 69%, отрицательная прогностическая ценность — 85,7%, чувствительность — 90%, специфичность — 60%.

При сопоставлении результатов экспрессии генов интерферонов с их продукцией в культуре лейкоцитов установлено, что у беременных с ПР высокий уровень экспрессии гена ИФН-α (82,3%) сочетается с высокой выработкой ИФН-α в культуре лейкоцитов (35,5 ± 11,6 Ед/мл), однако на фоне высокого уровня экспрессии гена ИФН-γ (91,0%) продукция его снижена (5,1 ± 2,4 Ед/мл) (см. табл. 1), что свидетельствует о нарушении синтеза ИФН-γ.

Таким образом, выявлен дисбаланс в системе интерфероногенеза при ПР, который проявляется увеличением экспрессии гена ИФН-γ в мононуклеарных клетках и снижением индуцированной продукции интерферонов лейкоцитами периферической крови. Увеличение индуцированной выработки лейкоцитами периферической крови ИФН-α в 5 и более раз по сравнению с выработкой ИФН-γ у беременных с наличием УГИ может наряду с другими показателями иммунитета, в частности уровнем экспрессии генов TLR (Toll-подобных рецепторов), HBD (противомикробных пептидов), прогнозировать ПР с определенной долей вероятности. По данному способу диагностики нами было получено авторское свидетельство № 2486519 «Способ прогнозирования преждевременных родов и внутриутробного инфицирования плода» (2013 г.).

Таблица 2. Чувствительность лейкоцитов периферической крови к препаратам ИФН- α и ИФН- γ (%)

Препараты	Беременные с УГИ, преждевременные роды (подгруппа 1а + 1б), $n = 39$	Беременные с УГИ, своевременные роды (подгруппа 1в), $n = 26$	Здоровые беременные (2-я группа), $n = 20$	Здоровые небеременные (3-я группа), $n = 15$
Роферон-А	82,0*	30,7	30,0**	86,6
Инtron А	82,0*	40,3	40,0**	13,3
Реаферон	58,9	42,3	30,0**	66,6
Реальдирон	20,5	38,4	30,0	33,3
Гаммаферон	20,5	23,0	20,0**	6,6

* — достоверные различия ($p < 0,05$) с показателями подгруппы 1в, ** — достоверные различия ($p < 0,05$) с показателями 3-й группы

Анализ результатов определения чувствительности лейкоцитов периферической крови к препаратам ИФН- α и ИФН- γ

В данной работе определяли *in vitro* индивидуальную чувствительность ЛПК к препаратам ИФН- α (Реаферон, Реальдирон, Инtron А, Роферон-А) и ИФН- γ (Гаммаферон) во всех обследованных группах (табл. 2).

Следует отметить высокую чувствительность ЛПК у беременных с ПР инфекционного генеза к препаратам ИФН- α : Роферону-А — в 82,0% и Интрону А — в 82,0% наблюдений, при этом чувствительность в культуре лейкоцитов к препарату Гаммаферон выявлена только в 20,5% случаев; $p < 0,05$.

Таким образом, установлено, что у пациенток с ПР не только снижена продукция ИФН- γ на посттранскрипционном уровне, но и понижена чувствительность ЛПК к препарату ИФН- γ — Гаммаферону, что необходимо учитывать при назначении препаратов интерферона. Полученные нами данные являются основанием для проведения более масштабных исследований, которые позволили бы определить целесообразность назначения препаратов интерферона, в частности рекомбинантного ИФН- α -2b, пациенткам группы риска по невынашиванию беременности. Кроме того, увеличение индуцированной выработки ИФН- α по сравнению с ИФН- γ в 5 и более раз у беременных с наличием УГИ и явлениями угрозы прерывания беременности может быть использовано как маркер осложненного течения беременности, что позволит своевременно проводить симптоматическую и патогенетическую терапию.

Выводы

1. Факторами риска развития ПР и реализации ВУИ у плода и новорожденного являются: наличие УГИ во время беременности в сочетании с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза, хроническими экстрагенитальными заболеваниями.

2. У беременных с ПР на фоне высокого уровня экспрессии гена ИФН- γ продукция его в культуре лейкоцитов снижена, что свидетельствует о нарушении продукции ИФН- γ на посттранскрипционном уровне.

3. Соотношение индуцированной продукции лейкоцитами периферической крови ИФН- α к ИФН- γ 5 раз и более позволяет с высокой точностью прогнозировать ПР.

4. Наиболее высокой чувствительностью (82,0%) к препаратам ИФН- α (Роферону-А, Интрону А) обладают лейко-

циты у беременных с УГИ и ПР, т.е. с наиболее выраженными изменениями интерферонового статуса.

Литература

1. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунология беременности. М.: Издательство РАМН, 2003. 400 с.
2. Morin L., Lim K. Ultrasound in twin pregnancies // J Obstet Gynaecol Can. 2011. V.33 (6). P.643–656.
3. Romero R., Miranda J., Chaiworapongsa T. et al. A novel molecular microbiologic technique for the rapid diagnosis of microbial invasion of the amniotic cavity and intra-amniotic infection in preterm labor with intact membranes // Am J Reprod Immunol. 2014. V.71 (4). P.330–358.
4. Преждевременные роды: Метод. письмо под ред. акад. РАМН, проф. Г.Т.Сухих. М.: Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, 2011. 15 с.
5. Goldenberg R.L., Culhane J.F., Iams J.D., Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth // Lancet. 2008. V.371 (9606). P.75–84.
6. Ковальчук Л.Г., Ганковская Л.В., Мешкова Р.Я. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 640 с.
7. Romero R., Espinoza J., Gonçaves L.F. et al. The role of inflammation and infection in preterm birth // Semin Reprod Med. 2007. V.25 (1). P.21–39.
8. Тетрашвили Н.К. Роль иммунных взаимодействий на ранних этапах физиологической беременности и при привычном выкидыше // Иммунология. 2008. №2. С.124–129.
9. Ершов Ф.И., Мезенцева М.В., Васильев А.Н. и др. Методические указания по проведению доклинических исследований цитокин-индуцирующей активности противовирусных препаратов // Ведомости науч. центра экспертизы и гос. контроля лекарств. средств. 2002. Т.1. №9. С.26–29.
10. Chomczynski P., Sacchi N. Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction // Anal Biochem. 1987. V.162 (1). P.156–159.
11. Gelder C.M., Thomas P.S., Yates D.H. et al. Cytokine expression in normal, atopic, and asthmatic subject using the combination of sputum induction and the polymerase chain reaction // Thorax. 1995. V.50 (10). P.1033–1037.
12. Yamamura M., Uyemura K., Deans R.J. et al. Defining protective responses to pathogens: cytokine profiles in leprosy lesions // Science. 1991. V.254 (5029). P.277–279.
13. Lin Y., Zhang M., Barnes P.F. Chemokine production by a human alveolar epithelial cell line in response to Mycobacterium tuberculosis // Infect Immun. 1998. V.66 (3). P.1121–1126.
14. Мезенцева М.В. Закономерности функционирования и направленная коррекция цитокиновой регуляторной сети: Автореф. дис. ... докт. биол. наук. М., 2006. 42 с.

15. Ершов Ф.И., Григорян С.С., Готовцева Е.П. Интерфероновый статус в норме и при различных заболеваниях // Система интерферона в норме и при патологии. М.: Медицина, 1996. С.135–146.
16. Мезенцева М.В., Щербенко В.Э., Наровлянский А.Н. и др. Особенности продукции интерферонов и цитокинов при генитальном герпесе // Вопр. вирусол. 2003. №6. С.33–37.
17. Орехов Д.С., Гетия Т.Б., Мезенцева М.В. и др. Интерфероновый статус и цитокиновый профиль при лечении препаратом «Ингарон» больных простым герпесом // Герпес. Приложение к «Российскому журналу кожных и венерических болезней». 2010. №1. С.41–44.

Кузнецов Павел Андреевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 614-6308
E-mail: poohsmith@mail.ru

Романовская Валентина Валерьевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 614-6308
E-mail: valentinaromano2005@yandex.ru

Информация об авторах:

Бахарева Ирина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 494-1253
E-mail: iribakhareva@yandex.ru

Мезенцева Марина Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией микробиологии латентных инфекций НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи РАМН
Адрес: 123098, Москва, ул. Гамалеи, 18
Телефон: (499)193-3001
E-mail: marmez@mail.ru

Ганковская Людмила Викторовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры иммунологии медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-9000
E-mail: gan@rsmu.ru

Малушенко Светлана Васильевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 614-6308
E-mail: malusvetlana@yandex.ru

ПУБЛИКАЦИИ

Клинические рекомендации, разработанные с участием профессоров кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Эндометриоз: диагностика, лечение, реабилитация. Клинические рекомендации / Под ред. Л.В.Адамян. М.: Файн Арт, 2013. 86 с.

Коллектив авторов: Адамян Л.В., Доброхотова Ю.Э., Хашукоева А.З. и др.

В рекомендациях представлены современные данные о клинической картине, диагностике, а также новых возможностях хирургического лечения генитального эндометриоза и роли гормональной терапии в комплексном лечении этого заболевания. Впервые в возрастном аспекте отражены особенности клинической картины, диагностики, дифференциальной диагностики и методов лечения эндометриоза. Разработаны алгоритмы ведения больных с тазовой болью, с эндометриозом при бесплодии, при аденомиозе, ведения девочек-подростков с эндометриозом. Рекомендации предназначены для использования в работе руководителями органов управления здравоохранением субъектов РФ при подготовке нормативных правовых актов, руководителями гинекологических стационаров и амбулаторно-поликлинических подразделений при организации медицинской помощи, а также для использования в учебном процессе.

Миома матки: диагностика, лечение, реабилитация. Клинические рекомендации по ведению больных / Под ред. Л.В.Адамян. М.: Файн Арт, 2014. 94 с. (проект)

Коллектив авторов: Адамян Л.В., Доброхотова Ю.Э., Хашукоева А.З. и др.

В рекомендациях отражены современные данные об этиологии, патогенезе, клинической картине, диагностике, а также новых возможностях хирургического лечения миомы матки и роли гормональной терапии в комплексном лечении этого заболевания. Подробно освещены вопросы ведения пациенток при сочетании миомы матки и бесплодия, тактика ведения беременности и родоразрешения у больных миомой матки. Разработанные рекомендации могут быть использованы практикующими врачами акушерами-гинекологами, гинекологами-эндоскопистами, гинекологами-эндокринологами, хирургами, урологами, онкологами, врачами семейной медицины, преподавателями медицинских вузов.

Особенности иммунопатогенеза герпесвирусных инфекций во время беременности (обзор литературы)

Т.Н.Савченко, М.И.Агаева, И.А.Дергачева

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. Ю.Э.Доброхотова)

Представленный обзор литературы посвящен актуальной в настоящее время проблеме влияния герпесвирусной инфекции на течение беременности. Распространение герпесвирусной инфекции носит глобальный характер, вирусом герпеса инфицированы свыше 90% человек. Герпетическая инфекция характеризуется многообразием клинических форм с преобладанием атипичных вариантов течения инфекционного процесса. Наибольшую опасность инфицированность герпесвирусами представляет во время беременности, поскольку может быть причиной невынашивания беременности, внутриутробного инфицирования плода, врожденных пороков развития, а также различной патологии беременности. *Ключевые слова:* герпетическая инфекция, беременность, иммунитет

Features of Immunopathogenesis of Herpesvirus Infections in Pregnancy: a Literature Review

T.N.Savchenko, M.I.Agaeva, I.A.Dergacheva

Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology of Medical Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. Yu.E.Dobrokhotova)

The presented review of literature is devoted to the actual problem of the influence of herpes infection on pregnancy. The spread of herpesvirus infection is global in nature. Over 90% of people are infected with the herpes virus. Herpes infection is characterized by a variety of clinical forms with a predominance of atypical variants of the infectious process. The greatest risk of being infected with herpes viruses is during pregnancy because it can be a cause of miscarriage, intrauterine fetal infection, congenital malformations, as well as various pathologies of pregnancy. *Key words:* herpes infection, pregnancy, immunity

Вирусы семейства *Herpesviridae* широко распространены в природе. В настоящее время известно 80 антигенных серотипов данного семейства, 8 из них выявлены у человека: вирус простого герпеса 1 и 2 типа (ВПГ 1, 2); вирус ветряной оспы — опоясывающего герпеса (ВВО); цитомегаловирус (ЦМВ); вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ); вирусы герпеса человека 6, 7, 8 типов (ВГЧ 6, 7, 8). Все герпесвирусы (ГВ) являются ДНК-содержащими, сходны по морфологии, способу репродукции в инфицированных клетках, размерам вириона, а также по способности индуцировать латентную, острую и хроническую формы инфекции у человека.

По решению комитета экспертов по таксономии в настоящее время разработана и принята современная классификация ГВ, предусматривающая деление данного семейства на три подсемейства — α , β , γ [1]. Для α -герпесвирусов (*Alphaherpesvirinae*) характерны короткий цикл репродукции с цитопатическим эф-

фектом в клетках инфицированных культур и патогенность для большинства хозяев. Обычно эти возбудители персистируют в центральной нервной системе, поддерживая латентную инфекцию, которая нередко проявляется как периодически рецидивирующее заболевание. К данному подсемейству относят ВПГ 1 и 2 типа и ВВО [1]. β -герпесвирусы (*Betaherpesvirinae*) отличаются строго выраженной патогенностью для более узкого круга хозяев, менее выраженной цитопатичностью клеток, длительным циклом репликации, вызывают манифестную и латентную инфекции в слюнных железах, почках и в других органах; могут быть причиной генерализованных поражений у новорожденных и взрослых при иммунодефицитных состояниях. К подсемейству *Betaherpesvirinae* принадлежат ЦМВ и ВГЧ 6, 7 типов (их ассоциируют с внезапной экзантемой у детей и взрослых и синдромом хронической усталости) [1, 2]. Для γ -герпесвирусов (*Gammapherpesvirinae*) характерен тропизм к В- и Т-лимфоцитам, данные вирусы обладают онкогенной активностью. К ним относят ВЭБ — возбудитель инфекционного мононуклеоза и ВГЧ 8 типа, ассоциированный с саркомой Капоши [1, 2].

Инфицированность ГВ крайне высока, по данным литературы, свыше 90% населения в человеческой популяции инфицированы одним или несколькими вирусами герпеса [1]. Источниками инфекции служат больные манифестными (стертыми и типичными) и бессимптомными формами болез-

Для корреспонденции:

Агаева Мадина Ильясовна, клинический аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 129128, Москва, Малахитовая ул., 16

Телефон: (499) 181-1612

E-mail: Madlen1690@mail.ru

Статья поступила 07.10.2014, принята к печати 10.11.2014

ни, а также вирусоносители. Основные механизмы передачи ГВ — аэрозольный и контактный. Аэрозольный механизм реализуется посредством воздушно-капельного и воздушно-пылевого путей, наиболее заразителен для ВВО и ВЭБ. При контактном механизме передачи герпесвирусная инфекция (ГВИ) передается энтеральным, парентеральным, вертикальным, интранатальным и постнатальным путями. Контактный механизм является основным в распространении герпетической инфекции (ГИ). Восприимчивость человека к ГИ очень высока, ГВ пантропны и способны поражать практически все органы и системы человека, вызывая острую, латентную и хроническую формы инфекции [3].

Клинические формы инфекционных процессов, вызываемых ГВ, многообразны и зависят от множества факторов, в том числе от длительности присутствия вируса в организме и реактивности иммунной системы человека. В связи с этим выделяют острую (короткий инкубационный период с последующим развитием характерных симптомов); инapparантную или бессимптомную форму, с непродолжительным присутствием возбудителя в организме; латентную (длительная бессимптомная персистенция вируса в организме, при которой нарушается полный цикл вирусной репродукции, и он находится в клетках хозяина в виде субвирусных структур) и хроническую (персистенция вируса манифестируется клинической симптоматикой заболевания в течение длительного времени) формы с длительной персистенцией вируса в организме [1, 2].

Выделяют также медленную (прогредиентную) форму, характеризующуюся длительным инкубационным периодом с последующим медленным прогредиентным течением, развитием тяжелых клинических симптомов и смертью больного [1, 3].

В жизненном цикле ГВ выделяют две фазы — литическую и латентную. В литической фазе гликопротеины, представленные на поверхности вириона, взаимодействуют с молекулами рецепторов клеток-мишеней. После слияния вирусной и клеточной мембраны происходит высвобождение тегумента в цитоплазму. При этом вирусные белки подавляют трансляцию клеточных белков и иницируют транскрипцию вирусных генов, а вирусная ДНК (вДНК), проникая в ядро, образует плазмиду, способную к самостоятельной репликации. Литические формы вирусной репродукции характерны для острых (первичных) форм инфекции и реактивации хронической ГВИ [4, 5].

Литическая и латентная фазы вирусного цикла связаны между собой, одна форма вирусной репродукции может переходить в другую. Механизмы данного перехода остаются неясными. Однако известно, что в развитии латентного состояния большая роль принадлежит α -белку ICP, кодируемому α -генами вДНК, и состоянию иммунной системы макроорганизма [5, 6]. Механизмы активации латентной инфекции также не ясны. Для объяснения данного явления существуют две гипотезы — статическая и динамическая. Согласно статической теории ГВ находятся в организме в непродуктивном состоянии, и репликация вируса активируется под влиянием «пускового фактора». Предположительно, этому способствует восприимчивость клеток и ослабление иммунологического контроля. Динамическая теория подразумевает постоянную репликацию вируса с образованием микрофокусов инфекции, сдерживаемых механизмами защиты [6].

Диагностические маркеры литических форм ГВИ: обнаружение вДНК методом полимеразной цепной реакции (ПЦР),

выделение вируса герпеса в чувствительных клеточных культурах, обнаружение иммуноглобулинов М (IgM) на фоне низкого титра низкоавидных IgG при первичном инфицировании и обнаружение IgM на фоне высоких титров высокоавидных IgG при реактивации латентной инфекции [1, 3].

Активность вирусного цикла находится под контролем клеток врожденного и приобретенного иммунитета. Реализация основных механизмов противовирусной защиты происходит за счет факторов врожденного иммунитета. Система врожденного иммунитета — первая линия защиты организма при первичном инфицировании ГВ, реактивации хронических и латентных форм ГВИ. Механизм врожденного противовирусного иммунитета состоит из двух фаз: раннего неспецифического и специфического иммунного воздействия.

Ранний неспецифический эффект включает миграцию фагоцитов, моноцитов и других иммунокомпетентных клеток, выполняющих поглощение вирусов и препятствующих их диссеминации. На этом этапе вирус атакуют компоненты комплемента и противомикробные пептиды. Далее, в ранней фазе врожденного иммунного ответа эпителиальные и дендритные клетки начинают продукцию интерферонов 1 типа (IFN α/β) [7, 8]. Активация системы интерферона приводит к 1000-кратному снижению концентрации возбудителя в организме, увеличивает продукцию молекул МНС (главного комплекса гистосовместимости) I и II класса, тем самым потенцируя активацию клеточного и гуморального иммунитета [7, 9]. Затем наступает фаза специфического воздействия, осуществляемая клетками-эффекторами: нейтрофилами, макрофагами, NK-клетками и цитотоксическими лимфоцитами. Нейтрофилы секретируют фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) и противомикробные пептиды, поглощающие поврежденные клетки и препятствующие вирусной репликации. Макрофаги экспрессируют на своей поверхности Toll-подобные рецепторы (TLR); в организме обнаружено 11 типов TLR, к вирусным агентам специфичны TLR3, TLR7, TLR9 [10].

Активация TLR стимулирует клетки макрофагально-моноцитарного ряда, вызывая развитие ранних цитокиновых реакций, лежащих в основе естественного иммунного ответа. К ранним цитокиновым реакциям относят синтез провоспалительных цитокинов: интерлейкинов — ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, а также ФНО- α , IFN 1 типа и IFN 2 типа (IFN γ), продуцируемого NK-клетками [11, 12].

Система интерферонов осуществляет не только функции первой линии защиты, но и участвует в дальнейшем уничтожении чужеродных объектов [13, 14]. Следует отметить, что ГВ способны уклоняться от факторов иммунной защиты, в том числе для них характерно выраженное подавление интерфероногенеза. По данным проведенных исследований по оценке интерферонового, цитокинового и иммунного статуса, было показано, что у пациентов с ГВИ были снижены показатели IFN 1 и 2 типа на фоне высоких титров специфических иммуноглобулинов, а оценка цитокинового статуса выявила активацию генов ИЛ-2, ИЛ-8 ИЛ-10, IFN α , γ [13]. У больных герпесом также отмечена сниженная активность натуральных киллеров и антителозависимая клеточная цитотоксичность, уменьшено абсолютное число и снижена активность Т-лимфоцитов (CD3⁺ и CD4⁺ клеток), нейтрофилов и повышено количество иммунных комплексов. В условиях ослабленного иммунологического контроля не только становится невоз-

можной полная элиминация внутриклеточно расположенного вируса, но и создаются благоприятные условия для распространения вируса [12, 13].

Наибольшую опасность литические формы ГВИ представляют во время беременности. Доказано, что наличие ГВИ у женщины существенно увеличивает риск прерывания беременности, до 30% спонтанных аборт на ранних и до 50% — на поздних сроках гестации являются следствием воздействия ГВИ [14]. ГВИ имеет большое значение в развитии привычного невынашивания беременности, внутриутробного инфицирования плода и врожденных пороков развития [14, 15].

Однако в последнее время все больший интерес у специалистов из различных областей практического здравоохранения и медицинской науки вызывает проблема бессимптомной активации латентных инфекций, наиболее опасно данное состояние в период беременности. Известно, что среди беременных преобладают атипичные формы течения вирусной инфекции, для которых характерно выделение вируса при отсутствии клинически выраженных симптомов [3]. Хронические формы ГВИ редко приводят к порокам развития плода по сравнению с острыми (первичными) формами течения инфекции, но частота патологии беременности (невынашивание, плацентарная недостаточность) коррелирует с таковой при острых формах ГВИ [16].

Период беременности наиболее уязвим для развития активных форм ГВИ из-за изменений иммунной системы матери. Во время беременности происходит супрессорная перестройка иммунной системы, направленная на развитие и поддержание иммунологической толерантности к аллоантигенам плода. При этом формируется переключение иммунного ответа с Т-хелперов 1 типа (Th1) на Т-хелперы 2 и 3 типа (Th2, Th3), что приводит к преобладанию синтеза противовоспалительных цитокинов — ИЛ-4, ИЛ-10, трансформирующего фактора роста- β (ТФР- β) [14, 16]. Доказано, что при беременности усиливается синтез белков семейства ТФР, способных блокировать провоспалительные цитокины, в том числе ИЛ-2 и IFN γ , выделяемые клетками Th1 [17]. Во время беременности также отмечено снижение Th0. Установлено, что образование Th2 происходит из Th0 под действием ИЛ-4, ИЛ-10 и гранулоцитарного фактора, эти цитокины могут синтезироваться клетками трофобласта, что обеспечивает формирование Th2 непосредственно в зоне беременности [15, 17]. Th2-потенцирующим действием обладает также прогестерон. Вместе с тем известно, что ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 и другие являются Th2-цитокинами и стимулируют синтез человеческого хорионического гонадотропина, который, в свою очередь, активизирует синтез и секрецию прогестерона и эстрогенов [15, 17].

С прогрессированием беременности в периферической крови уменьшается количество NK-клеток, Т- и В-лимфоцитов, при высоком уровне неактивных моноцитов и нейтрофилов. Накопление нейтрофилов и клеток макрофагально-моноцитарного ряда в периферической крови беременных служит, с одной стороны, фактором защитного потенциала материнского организма на фоне развивающейся иммуносупрессии, а с другой — представляет потенциальную опасность для плода в случае активации.

Гестационная иммуносупрессия является приобретенным функциональным состоянием иммунной системы, при котором значительно снижен ответ на слабые раздражители, но сохранен высокий уровень реактивности на сильные [18].

Развитие острой ГВИ во время беременности способствует реализации иммунного ответа по Th1-типу, изменению баланса между про- и противовоспалительными цитокинами, активации NK-клеток и цитотоксических лимфоцитов, в результате чего эмбриотоксический эффект Th1 превалирует над эмбриопротекторным действием Th2, цитокины Th1-пути вызывают апоптоз клеток трофобласта путем ингибирующего действия цитокинов ФНО- α и IFN γ на продукцию ростовых факторов [19]. Кроме того, они усиливают выработку прокоагулянтов, что способствует ускоренному превращению протромбина в тромбин. Это вызывает активацию коагуляционных механизмов и образование тромбов в сосудах трофобласта [20]. Повышенное количество Th1 цитокинов, в частности ФНО- α , способствует усилению выработки простагландинов в амнионе и децидуальной оболочке, что вызывает сокращения матки и способствует самопроизвольному аборту [20].

В литературе представлено множество данных об опасности литических форм инфекции в период беременности. Однако важно отметить, что эмбриотоксическими эффектами могут обладать любые естественные антитела, синтезируемые организмом беременной женщины, кроме IgA и IgM. Поскольку лишь IgG способны проникать через плацентарный барьер, то потенциальную угрозу во время беременности представляют и латентные формы вирусной инфекции [20]. Таким образом, при развитии острой или наличии хронической вирусной инфекции в организме беременной женщины происходит активация как местного, так и общего цитотоксического иммунитета. Повышенный синтез повреждающих цитокинов и снижение синтеза ростовых факторов способствуют неправильной инвазии и повреждению трофобласта на ранних сроках беременности.

Для ГВ характерно непосредственное эмбриотоксическое воздействие на эмбрион, вызываемое повреждением трофобласта и эндотелия сосудов путем усиления выработки ИЛ-8 и протромбиназы [21]. Так, в работе N.Kapranos и D.Kontronias показано, что экспрессия большого количества сверххраненного белка ВПГ VP16 нарушает переход двухклеточного эмбриона в четырехклеточный [22]. В опытах *in vitro* и *ex vivo* также установлено, что плацента чувствительна к заражению ГВ. ГВИ цитотрофобластов может препятствовать прикреплению плаценты к стенкам матки и вызывать потерю беременности в ранние сроки [23].

На основании анализа данных отечественной и зарубежной литературы можно определить следующий алгоритм ведения беременности, отягощенной наличием ГВИ. В качестве скрининговых методов диагностики рекомендуется использовать ПЦР, иммуноферментный анализ и реакцию иммунной флюоресценции. Культуральный метод во время беременности при указании на наличие ГВИ в анамнезе применять не нужно [24]. Рекомендовано динамическое проведение ПЦР-диагностики и иммуноферментного анализа в период беременности обоим половым партнерам с целью выявления бессимптомной активации ГВИ и определения дискордантных пар. При выявлении дискордантной пары либо при наличии у партнера часто рецидивирующей активной инфекции рекомендовано соблюдение безопасности полового акта (использование презервативов) или непрерывная супрессивная терапия партнеру в течение всего периода беременности [24]. В сроки гестации 38–39 нед необходимо проведение ПЦР-диагностики соскобного материала из цервикаль-

ного канала, особенно для пациентов с генитальным герпесом в анамнезе, для определения необходимости противовирусной терапии и выбора метода родоразрешения.

Лечение ГВИ во время беременности требует комплексного подхода, который включает этиотропную, патогенетическую, иммуномодулирующую, симптоматическую терапию и др. Во время беременности крайне редко проводят этиотропную терапию, так как ни один из противовирусных препаратов не лицензирован для применения во время беременности. Патогенетическая терапия включает прием антиоксидантных, витаминных, гормональных, иммуномодулирующих, гепато- и ангиопротекторных препаратов. Отдельным звеном патогенетической терапии является прием иммунокорректирующих препаратов. Применение препаратов нормального Ig человека (25 мл внутривенно через день, 3 раза) и специфического противогерпетического Ig (3 мл внутримышечно 2 раза в неделю, 6 раз) курсами во время беременности дает положительный эффект на течение ГИ.

Ряд авторов считают обоснованным введение препаратов IgG при первичном инфицировании или активации ГВИ во время беременности, объясняя это его способностью к повышению адаптивно-приспособительных возможностей организма и частичной нейтрализацией цитопатогенности вируса [25]. При острых формах вирусной инфекции отмечают повышение содержания сывороточного IFN на фоне снижающейся способности лейкоцитов к продукции разных форм IFN, в этом случае показана терапия препаратами IFN (виферон, реферон, кипферон и т.д.). В период реконвалесценции проводят терапию индукторами IFN (изопринозин, циклоферон), однако прием индукторов IFN во время беременности ограничен и может применяться лишь на этапе прегравидарной подготовки [26].

Синтез провоспалительных цитокинов, возрастающий при развитии иммунного ответа, приводит к активации протромбиназы, что повышает свертываемость крови, в связи с чем оправдан прием ангиопротекторных препаратов. Необходима также гормональная терапия препаратами прогестерона, за счет его способности снижать уровень провоспалительных цитокинов [25, 26].

Широкая распространенность герпесвирусов, большое количество атипичных и бессимптомных форм течения инфекционного процесса, тяжесть последствий инфицирования в период беременности обосновывают необходимость тщательной диагностики женщин репродуктивного возраста, проведения прегравидарной подготовки при наличии герпетической инфекции, а также комплексного подхода в лечении герпесвирусной инфекции в период гестации.

Литература

- Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека. СПб.: СпецЛит, 2013. С.51–198.
- Исаков В.А., Рыбалкин С.Б., Романцов М.Г. Герпесвирусная инфекция: Рекоменд. для врачей. СПб., 2006. С.21–43.
- Кускова Т.К., Белова Е.Г. Семейство герпесвирусов на современном этапе // Леч. врач. 2004. №5. С.5–9.
- Исаков В.А., Кноринг Г.Ю., Стерин И.Ю. и др. Иммунопатогенез и терапия простого герпеса: Рекоменд. для врачей. СПб., 2008. 88 с.
- Лавров В.Ф., Кузин С.Н. Механизмы формирования иммунологической памяти и вакцинация // Эпидемиол. и вакцинопрофил. 2004. №4. С.39–41.

- Ершов Ф.И. Система интерферонов в норме и при патологии. М.: Медицина, 1996. 239 с.
- Biron C.A., Nguyen K.B., Pien G.C. et al. Natural killer cells in antiviral defense: function and regulation by innate cytokines // Annu Rev Immunol. 1999. V.17. P.189–220.
- Carville A., Mansfield K.G. Comparative pathobiology of macaque lymphocryptoviruses // Comp Med. 2008. V.58 (1). P.57–67.
- Рабсон А., Ройт А., Делвейз П. Основы медицинской иммунологии / Пер. с англ. М.: Мир, 2006. 320 с.
- Мельниченко А.В., Мезенцева М.В., Шаповал И.М. и др. Сравнительная оценка показателей интерферонового, иммунного и цитокинового статуса при комплексном исследовании больных с герпесвирусными инфекциями // Вопр. вирусол. 2011. №6. С.33–36.
- Желязникова Г.Ф. Воздействие вирусов на систему цитокинов хозяина // Вопр. вирусол. 2002. №4. С.6–8.
- Goodbourn S., Didcock L., Randall R.E. Interferons: cell signalling, immune modulation, antiviral response and virus countermeasures // J Gen Virol. 2000. V.81. Pt.10. P.2341–2364.
- Бахарева И.В. Роль механизмов врожденного иммунитета в реализации внутриутробной инфекции при беременности высокого инфекционного риска: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2009. 50 с.
- Доброхотова Ю.Э., Джобова Э.М., Озерова Р.И. Неразвивающаяся беременность. М., 2010. С.44–48.
- Долгушина Н.В., Макацария А.Д. Вирусные инфекции у беременных. М.: Триада-Х, 2004. 137 с.
- Шмагель К.В., Черешнев В.А. Иммунитет беременной женщины. М.: Медицинская книга, 2003. 224 с.
- Mamedaliev N., Aimbetova A. Immune status parameters significance in pregnancy interruption on type of missed abortion in the first trimester // Med Health Sci J. 2012. V.12. P.25–30.
- Jahromi A.S., Makiani M.J., Farjam M.R. et al. Cytomegalovirus immunity in pregnancy in South of Iran // Am J Infect Dis. 2010. V.6 (1). P.350–361.
- Макаров О.В., Алешкин В.А., Савченко Т.Н. Инфекции в акушерстве и гинекологии. М.: МЕДпресс-информ, 2007. 420 с.
- Савченко Т.Н., Новикова Л.И., Дондуп О.Н., Протопопова Л.О. Маркеры острой фазы воспаления при невынашивании беременности в ранние сроки гестации // Рос. вестн. акуш.-гин. 2008. Т.7. №2. С.13–15.
- Wald A., Zeh J., Selke S. et al. Reactivation of genital herpes simplex virus type 2 infection in asymptomatic seropositive persons // N Engl J Med. 2000. V.342 (12). P.844–850.
- Kapranos N.C., Kontronias D.C. Detection of herpes simplex virus in first trimester pregnancy loss using molecular techniques // In Vivo. 2009. V.23 (5). P.839–842.
- Eggert-Kruse W., Reuland M., Johannsen W. et al. Cytomegalovirus (CMV) infection- related to male and/or female infertility factors? // Fertil Steril. 2009. V.91 (1). P.67–82.
- Legoff J., Péré H., Bélec L. Diagnosis of genital herpes simplex virus infection in the clinical laboratory // Virol J. 2014. V.11. P.83.
- Батакаев Э.А., Липова Е.В. Лечение генитального герпеса и урогенитального хламидиоза: Учеб. пособие. М., 2000. 23 с.
- Молочков В.А., Семенова Т.Б., Киселев В.И. и др. Генитальные вирусные инфекции: Руководство для венерологов. М.: Бинорм, 2009. 207 с.

Информация об авторах:

Савченко Татьяна Николаевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 129128, Москва, Малахитовая ул., 16
Телефон: (499) 181-1612
E-mail: 12111944t@mail.ru

Дергачева Ирина Анатольевна, клинический аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 129128, Москва, Малахитовая ул., 16
Телефон: (499) 181-1612
E-mail: Ira_ignatenko@mail.ru

Перспективы применения фотодинамической терапии в лечении привычного невынашивания беременности, ассоциированного с рецидивирующей герпесвирусной инфекцией (обзор литературы)

Э.А.Маркова¹, А.З.Хашукоева¹, О.А.Свитич², Т.В.Нетудыхатко³

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. Ю.Э.Доброхотова);

²НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова РАМН, лаборатория молекулярной иммунологии, Москва (зав. лабораторией — д.м.н. О.А.Свитич);

³Обособленное структурное подразделение Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва (директор — С.Ф.Бутырина)

В данном обзоре литературы отражены история развития исследований по применению фотодинамической терапии (ФДТ), в том числе и при вирусной инфекции, современные представления о механизмах и иммунологических аспектах ФДТ. Изложены последние научные данные о доклинических исследованиях в области ФДТ и ее применении в качестве противоопухолевой, антибактериальной и противовирусной терапии. Целью обзора было расширение представлений о противовирусной ФДТ как о перспективном методе лечения вирусных инфекций, которые являются одной из доказанных причин привычного невынашивания беременности.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, механизмы фотодинамической терапии, противовирусная фотодинамическая терапия, невынашивание беременности

Prospects for the Use of Photodynamic Therapy in the Treatment of Recurrent Pregnancy Loss Associated with Relapsed Herpes Infection: a Literature Review

E.A.Markova¹, A.Z.Khashukoeva¹, O.A.Svitich², T.V.Netudykhatko³

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology of Medical Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. Yu.E.Dobrokhotova);

²I.I.Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums, Russian Academy of Medical Sciences, Laboratory of Molecular Immunology, Moscow (Head of the Laboratory — DMedSci O.A.Svitich);

³Separate Structural Division of Pirogov Russian National Research Medical University «Russian Gerontological Scientific Clinical Center», Moscow (Director — S.F.Butyrina)

The history of the photodynamic therapy (PDT) research, together with a virus infection as well, modern understanding of PDT-mechanisms and immunological aspects are reflected in the present literature review. There are outlined the latest scientific data on pre-clinical studies in the PDT and its use as an antitumor, antibacterial and antiviral therapy. The purpose of the review was to expand notions of antiviral PDT as a promising method for the treatment of viral infections, which are one of the proved causes of the recurrent pregnancy loss.

Key words: photodynamic therapy, mechanisms of photodynamic therapy, antiviral photodynamic therapy, pregnancy loss

Проблема репродуктивных потерь и невынашивания беременности находится в центре внимания современной науки о репродукции человека и является одной из наиболее актуальных в акушерстве и гинекологии [1, 2].

Несмотря на достигнутые в последние годы успехи в профилактике и лечении данной патологии, частота самопроизвольных выкидышей, по данным различных авторов, остается на стабильно высоком уровне и со-

ставляет 10–25% всех диагностированных беременностей [3].

Привычное невынашивание беременности (ПНБ) имеет мультифакториальный характер [4, 5]. Существует выраженная тенденция к смене доминирующих факторов. Ранее в генезе ПНБ преобладали генетические, анатомические и гормональные нарушения, гемостазиологические причины. В настоящее время акценты сместились в сторону инфекционных и иммунологических факторов [4–6].

Иммунологические причины ранних потерь беременности обусловлены несколькими нарушениями. Один из таких иммунологических факторов — возрастающий уровень γ -интерферона в сыворотке, что может нарушать нормальный процесс плацентации, ограничивая инвазию трофобласта и оказывая на эмбрион прямое токсическое действие. Отмечены также высокие уровни провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8, TNF α и др.) в периферической крови, что может приводить к нарушению развития хориона и отторжению плодного яйца [2, 6].

Установлено, что одно из ведущих мест в генезе ПНБ, помимо иммунологических факторов, занимают бактериальные и вирусные инфекции, бессимптомная персистенция которых в организме женщины вызывает поражение эндометрия с развитием хронического эндометрита, ведущего к прерыванию беременности [5, 6]. Доказана этиологическая роль герпесвирусной инфекции, в частности, вируса простого герпеса 2 типа (ВПГ-2) и цитомегаловируса (ЦМВ) в патологии и ПНБ [7, 8].

На протяжении последних десятилетий был предложен большой арсенал медикаментозных средств и методов лечения ПНБ вирусного генеза. Но, несмотря на многообразие существующих методик, процент заболеваемости герпесвирусной инфекцией (ВПГ-2 и ЦМВ) у женщин с ПНБ неуклонно возрастает, поэтому проблема в целом остается неразрешенной. Необходим поиск альтернативных методик лечения рассматриваемой патологии [9].

В настоящее время во всем мире в клинической практике нашла широкое распространение такая медицинская технология, как фотодинамическая терапия (ФДТ), которая основана на использовании фотодинамического повреждения клеток в ходе фотохимических реакций. Один из частных методов ФДТ — фотосенсибилизированное лазерное облучение крови. Метод заключается во введении в организм раствора фотосенсибилизатора (биохимически инертного в темноте вещества), который под действием лазерного облучения приводит к образованию активных форм кислорода (синглетный кислород, пероксиды и т.п.) [10]. При фотодинамической терапии активные формы кислорода обладают цитотоксическим действием [9, 10]. Лежащие в основе ФДТ механизмы являются предметом многочисленных исследований и до конца не изучены [9].

Для корреспонденции:

Маркова Элеонора Александровна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Телефон: (499) 187-2996

E-mail: markova.eleonora@mail.ru

Статья поступила 07.10.2014, принята к печати 10.11.2014

В ФДТ можно выделить четыре этапа: введение в организм фотосенсибилизатора, последующая фотодинамическая реакция, развивающаяся во время лазерного воздействия, фотодинамический процесс и отдаленные реакции, сопровождающиеся цитотоксическим эффектом [11].

При поглощении кванта света молекула фотосенсибилизатора переходит из основного состояния в возбужденное синглетное. Дезактивация возбужденного синглетного состояния может происходить различными путями: фотосенсибилизатор либо возвращается в основное состояние, либо переходит в долгоживущее возбужденное триплетное состояние. Далее возможны два варианта развития событий. В 1-м случае возникают фотохимические реакции, при которых возбужденная молекула фотосенсибилизатора реагирует с субстратами окисления. Во 2-м варианте происходят процессы, в которых первичным является взаимодействие возбужденной молекулы фотосенсибилизатора с кислородом. В возбужденном триплетном состоянии молекула фотосенсибилизатора может передать энергию на молекулярный кислород, растворенный в тканях. В результате такого переноса образуется синглетный молекулярный кислород — сильный окислитель, который вступает в реакцию с различными биологическими молекулами, окисляя их с образованием свободных радикалов и перекисей. В результате этих процессов активируется каскад фотодинамических повреждений мембран, приводящих к гибели клеток [11]. После передачи молекулярному кислороду энергии возбуждения молекула фотосенсибилизатора возвращается в стабильное состояние.

В дополнение к прямому повреждению мембран и других клеточных структур свободными радикалами происходит выработка цитокинов (IL-6, IL-2, ФНО- α , Г-КСФ и др.). Они запускают процессы, ответственные за развитие цитотоксического эффекта. Имунная система реагирует на ФДТ. Воспалительный процесс при ФДТ может послужить инициатором формирования эффективного иммунитета, в том числе и противовирусного [12].

Несмотря на известные факты, касающиеся механизмов действия ФДТ, в настоящее время многие положения до конца не прояснены. Очевидно, что важную роль играют такие факторы, как доза препарата фотосенсибилизатора, способ его введения, временной интервал между введением фотосенсибилизатора и лазерным облучением. Однако, несмотря на ряд открытых вопросов, ФДТ применяют рутинно в повседневной практике с высокой эффективностью в различных областях медицины [13].

Данная методика нашла широкое применение в лечении как онкологических, так и других заболеваний, для которых характерны гиперпролиферация тканей и/или неоваскуляризация. Например, при хориоидальной неоваскуляризации, атеросклерозе аорты и крупных артерий, ревматоидном артрите, псориазе, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, длительно незаживающих гнойных ранах и трофических язвах сосудистой этиологии, дисплазии эпителия шейки матки (CIN) и вульвы, остроконечных кондиломах и др. [9, 13, 14]. Проводились работы по фотодинамической терапии опухолей и

фотосенсибилизированному лазерному облучению крови у пациентов с диссеминированными опухолевыми процессами, оценке состояния иммунной системы на фоне лечения [15–17].

М.Л.Гельфонд и соавт. показали эффективность сенсибилизированной фотомодификации крови при распространенных злокачественных новообразованиях различной локализации (рак легких, желудка, толстой кишки). Был получен положительный клинический эффект (стойкая клиническая ремиссия) и полный регресс метастатических образований у пациентки с метастазами рака молочной железы в головной мозг, легкие, лимфатические узлы средостения [10]. Неоднократно была показана эффективность ФДТ и повышение процента случаев выздоровления.

Н.В.Кудинова и соавт. представили механизм иммунной реакции в ответ на ФДТ опухолей. Показано цитотоксическое действие ФДТ на опухолевые клетки, вызывающее их гибель путем некроза и апоптоза. Апоптозные и некротические клетки экспрессируют белок теплового шока (HSP70). Фагоцитозом происходит захват незрелыми дендритными клетками опухолевого антигена или его в комплексе с HSP70, далее дендритные клетки созревают. Зрелые дендритные клетки мигрируют в лимфатические узлы, где представляют антиген Т-лимфоцитам. Под действием цитокинов происходит дифференцировка цитотоксических Т-лимфоцитов, которые впоследствии уничтожают клетки опухоли. Под действием ФДТ происходит разрушение эндотелиальных клеток в ткани опухоли, что приводит к вазоконстрикции/дилатации, агрегации тромбоцитов, освобождению тромбосана, интерлейкинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α) и инфильтрации опухоли нейтрофилами, моноцитами и другими клетками [15, 18].

В настоящее время все более активно рассматривают возможность применения ФДТ не только в онкологии, но и в других областях медицины. Такие идеи возникли после опубликования сообщения о фотодинамической инактивации микроорганизмов [9]. Первой публикацией о возможности фотоинактивации возбудителей инфекционных заболеваний и одновременно первым достоверным сообщением о зарегистрированном фотодинамическом эффекте было сообщение о влиянии солнечного света на микроорганизмы (простейшие). В качестве фотосенсибилизатора использовали акридиновый краситель для их фотодинамической инактивации и солнечный свет как источник энергии [19]. Данный факт послужил развитию антимикробной фотодинамической терапии. Z.Malik и соавт. в 1990 г. сообщили о бактерицидном действии ФДТ на грамотрицательные бактерии и дрожжевые грибы [20]. В экспериментах была показана эффективность метода антимикробной фотодинамической терапии, что в дальнейшем также было неоднократно подтверждено в клинических исследованиях в различных областях медицины [21, 22].

Позднее эффективность ФДТ при вирусной инфекции экспериментально была показана многими учеными. Очередным шагом вперед было изучение метода ФДТ в терапии вирусной инфекции [23]. Предпосылкой к проведению научных работ в этом направлении стал факт фо-

тодинамической инактивации вирусных частиц. Такая информация была опубликована в литературе еще в 1928 г. Но это предположение не получило научных обоснований по причине отсутствия на тот момент современного лабораторного оснащения для проведения экспериментальных работ.

В литературе упоминается о медленном развитии исследований по этой теме, так как часто публиковались данные о случаях побочных эффектов ФДТ, что тормозило исследовательский процесс в этой области. Поэтому, несмотря на то, что фотодинамический противовирусный эффект был показан в начале прошлого века, исследования по этому вопросу не проводили до 1970 г. [24].

Только после 70-х гг. XX столетия появились реальные научные работы ввиду совершенствования как оптоволоконной техники и лазерных технологий, так и химического производства по разработке и созданию новых фотосенсибилизаторов.

Помимо бактерицидного действия ФДТ изучали ее влияние на вирусы. Накоплен материал доклинических исследований: F.Käsermann и C.Kempf показали противовирусное действие на вирусы лихорадки Денге и японского энцефалита [25]; A.C.Moor, A.E.Wagenaars-van Gompel и соавт. — на вирус везикулярного стоматита [26]; H.Yin и соавт. сообщили об инактивации вируса иммунодефицита человека [27]. Убедительно доказан стерилизующий эффект ФДТ при обработке крови и ее компонентов, инфицированных ВИЧ и вирусом кошачьей лейкемии [28, 29].

Группа исследователей под руководством С.В.Фиалкиной продемонстрировала влияние лазерного облучения без использования фотосенсибилизатора на репликацию клебсиеллезного бактериофага. Было выявлено, что облучение вирулентного фага приводило к 1000-кратному снижению количества вирионов в тест-культуре *K. pneumoniae* 296 [30].

С 2004 по 2006 г. в Институте биологии Карельского научного центра РАН выполняли работу, основной целью которой была разработка методик инактивации оболочечных вирусов с помощью нерастворимых в воде фотосенсибилизаторов на основе фуллеренов. Было показано, что соединения фуллеренов обладают мембранотропными эффектами в проявлении противовирусной активности и практически полностью подавляют репликацию оболочечных вирусов. Механизм противовирусного действия фуллеренов связан с их влиянием на оболочку вирусов. Исследовали их действие на оболочечные вирусы: лихорадки Денге — Dengue-2 (сем. *Togaviridae*, род *Flavivirus*), японского энцефалита и на два безоболочечных вируса: энтеровирус типа 71 и вирус коксаки В3 (сем. *Picornaviridae*, род *Enterovirus*). Было обнаружено, что фуллерены эффективно ингибируют только оболочечные вирусы и не активны в отношении безоболочечных вирусов, что подтверждает вывод о связывании фуллеренов с липидной оболочкой вируса для его последующей инактивации [31].

Установлено, что фуллерены действуют на репродукцию вирусов, при этом не происходит ингибирования синтеза вирусных белков. При воздействии фуллеренов (на основе комплекса С60 с поливинилпирролидоном) с помощью электронной микроскопии было выявлено мно-

го дефектных вирионов и повреждений в вирусных оболочках. Анализируя результаты, можно заключить, что главная мишень противовирусного действия — последняя стадия цикла репликации оболочечных вирусов [32]. В зарубежных источниках литературы присутствуют данные о том, что фотосенсибилизатор на основе фуллеренов C60 в виде водорастворимого комплекса с поливинилпирролидоном (ПВП) в дозах от 250 до 1000 мкг/мл способен ингибировать репродукцию вирусов гриппа А/Виктория/35/72 (H3N2), не проявляя при этом цитотоксического и генотоксического эффектов. В высоких дозах эффективность комплекса на основе C60/ПВП была сравнима с действием ремантадина.

J.N.Тao и соавт. проводили другие экспериментальные исследования по фотодинамической инактивации ВПГ на *in vivo* моделях герпесвирусной инфекции ВПГ-1 и ВПГ-2, полученных от морских свинок. В экспериментах при использовании фотосенсибилизатора 5-аминолевулиновой кислоты был получен противогерпетический эффект, сопоставимый с эффектом ацикловира [33].

З.Б.Квачева и соавт. также проводили экспериментальные работы по фотодинамическому ингибированию герпесвирусной инфекции с использованием в качестве фотосенсибилизаторов порфиринов, индуцируемых 5-аминолевулиновой кислотой. Установлена повышенная способность клеток-мишеней накапливать индуцируемые 5-аминолевулиновой кислотой эндогенные порфирины, что обусловило избирательность их фотоповреждения. Получены вирусингибирующие эффекты ВПГ-1 [34]. Таким образом, было показано противогерпетическое действие порфиринов.

В настоящее время, учитывая актуальность проблемы роста заболеваемости вирусными инфекциями, в частности герпесвирусной инфекцией, ее доказанную связь с ПНБ, установлена возможность фотодинамической инактивации оболочечных вирусов [25, 28, 29, 35]. В литературе также есть данные об экспериментальных и клинических испытаниях способности ФДТ инактивировать вирусы, такие как папилломавирус, вирус гепатита С и вирус иммунодефицита человека [35].

Факт наличия противовирусного фотодинамического эффекта способствует углублению научных исследований в этом направлении и создает предпосылки для расширения клинического использования данной методики в различных отраслях медицины.

Изучение противогерпетического эффекта ФДТ представляет собой значительный интерес, в том числе и в качестве терапии герпесвирусной инфекции — важной проблемы для пациенток с ПНБ в анамнезе (учитывая высокий процент заболеваемости, как правило, пожизненное течение и отсутствие специфического лечения).

На основании анализа вышеперечисленных данных литературы и актуальности проблемы привычного невынашивания беременности, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией, нами проводятся работы по фотодинамической терапии пациенток с герпесвирусной инфекцией и ПНБ в анамнезе. Иммунологические реакции, развивающиеся при проведении ФДТ, способны активировать механизм противовирусной защиты организма.

Таким образом, обобщая приведенные данные литературных источников, можно заключить, что необходимо дальнейшее изучение действия фотодинамической терапии на механизмы врожденного и адаптивного иммунитета. Возможно, решение этого вопроса будет достигнуто в ближайшее время.

Литература

1. Гаджиева Ф.Г. Цитокины как патогенетические маркеры воспалительного процесса при невынашивании беременности инфекционного генеза // Пробл. репродукции. 2011. Т.17. №1. С.110–113.
2. Соснова Е.А. Предгравидарная подготовка пациенток с вирусными инфекциями // Вопр. гин., акуш. и перинатол. 2011. Т.10. №5. С.2–7.
3. Макаров О.В., Бахарева И.В., Ганковская Л.В., Романовская В.В. Молекулярные механизмы инфекционного невынашивания беременности // Рос. мед. журн. 2009. №2. С.24–28.
4. Сидельникова В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием: Метод. пособие и клинич. протоколы. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 219 с.
5. Anzivino E., Fioriti D., Mischitelli M. et al. Herpes simplex virus infection in pregnancy and in neonate: status of art of epidemiology, diagnosis, therapy and prevention // Virol J. 2009. V.6. P.40.
6. Chan T., Barra N.G., Lee A.J., Ashkar A.A. Innate and adaptive immunity against herpes simplex virus type 2 in the genital mucosa // J Reprod Immunol. 2011. V.88 (2). P.210–218.
7. Nigro G., Mazzocco M., Mattia E. et al. Role of the infections in recurrent spontaneous abortion // J Matern Fetal Neonatal Med. 2011. V.24 (8). P.983–989.
8. Tao L., Suhua C., Juanjuan C. et al. In vitro study on human cytomegalovirus affecting early pregnancy villous EVT's invasion function // Virol J. 2011. V.8. P.114.
9. Странадко Е.Ф., Кулешов И.Ю., Караханов Г.И. Фотодинамическое воздействие на патогенетические микроорганизмы (Современное состояние проблемы антимикробной фотодинамической терапии) // Лазер. мед. 2010. Т.14. №2. С.52–56.
10. Гельфонд М.Л., Барчук А.С. Предварительные клинические результаты химиосенсибилизированной фотомодификации крови с препаратом фотодитазин при распространенных злокачественных новообразованиях различной локализации // Рос. биотер. журн. 2005. Т.4. №1. С.33–34.
11. Узденский А.Б. Клеточно-молекулярные механизмы фотодинамической терапии. СПб.: Наука, 2010. 321 с.
12. Park E.K., Bae S.M., Kwak S.Y. et al. Photodynamic therapy with recombinant adenovirus AdmIL-12 enhances anti-tumour therapy efficacy in human papillomavirus 16 (E6/E7) infected tumour model // Immunology. 2008. V.124 (4). P.461–468.
13. Странадко Е.Ф. Основные этапы развития и современное состояние фотодинамической терапии в России // Лазер. мед. 2012. Т.16. №2. С.4–14.
14. Аполихина И.А., Денисова Е.Д. Папилломавирусная инфекция гениталий: актуальная проблема современной гинекологии и пути ее решения // Вопр. гин., акуш. и перинатол. 2007. Т.6. №6. С.70–75.
15. Кудинова Н.В., Березов Т.Т. Фотодинамическая терапия опухолей: иммунологический аспект лечения // Рос. биотер. журн. 2010. Т.9. №1. С.69–76.
16. Juarranz A., Jaén P., Sanz-Rodríguez F. et al. Photodynamic therapy of cancer. Basic principles and applications // Clin Transl Oncol. 2008. V.10 (3). P.148–154.

17. Song S., Zhou F., Chen W.R., Xing D. PDT-induced HSP70 externalization up-regulates NO production via TLR2 signal pathway in macrophages // *FEBS Lett.* 2013. V.587 (2). P.128–135.
18. Gollnick S.O. Photodynamic therapy and antitumor immunity // *J Natl Compr Canc Netw.* 2012. V.10. Suppl.2. P.S40–S43.
19. Raab O. Über die wirkung fluoreszierender stoffen Infusoria // *Z Biol.* 1900. Bd.39. S.524–546.
20. Malik Z., Hanania J., Nitzan Y. Bactericidal effects of photoactivated porphyrins — an alternative approach to antimicrobial drugs // *J Photochem Photobiol B.* 1990. V.5 (3–4). P.281–293.
21. Кучеров А.Г., Лапченко А.С., Лапченко А.А. Антимикробная и противовоспалительная фотодинамическая терапия в неотложной отоларингологии: Матер. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 25-летию ФГУ «ГНЦ лазерной медицины ФМБА России», Москва, 8–9 июня 2011 г. // *Лазер. мед.* 2011. Т.15. №2. С.65.
22. Пальчун В.Т., Лапченко А.С., Лапченко А.А. и др. Современный взгляд на антимикробную фотодинамическую терапию // *Вестн. оториноларингол.* 2009. №3. С.4–6.
23. Wainwright M. Local treatment of viral disease using photodynamic therapy // *Int J Antimicrob Agents.* 2003. V.21 (6). P.510–520.
24. Wainwright M. Photoinactivation of viruses // *Photochem Photobiol Sci.* 2004. V.3 (5). P.406–411.
25. Käsermann F., Kempf C. Buckminsterfullerene and photodynamic inactivation of viruses // *Rev Med Virol.* 1998. V.8 (3). P.143–151.
26. Moor A.C., Wagenaars-van Gompel A.E., Brand A. et al. Primary targets for photoinactivation of vesicular stomatitis virus by AIPcS4 or Pc4 and red light // *Photochem Photobiol.* 1997. V.65 (3). P.465–470.
27. Yin H., Li Y., Zheng Y. et al. Photoinactivation of cell-free human immunodeficiency virus by hematoporphyrin monomethyl ether // *Lasers Med Sci.* 2012. V.27 (5). P.943–950.
28. Ben-Hur E., Hoeber R.C., Van Ormondt H. et al. Photodynamic inactivation of retroviruses by phthalocyanines: the effect of sulphonation, metal ligand and fluorid // *J Photochem Photobiol B.* 1992. V.13 (2). P.145–152.
29. North J., Coombs R., Levy J. Photodynamic inactivation of free and cell-associated HIV-1 using the photosensitizer, benzoporphyrin derivative // *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1994. V.7 (9). P.891–898.
30. Фиалкина С.В., Бондаренко В.М., Алексеев Ю.В., Армичев А.В. Подавляющее действие лазерного облучения длиной волны 1270 нм на репликацию вирионов бактриофага: Матер. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 25-летию ФГУ «ГНЦ лазерной медицины ФМБА России», Москва, 8–9 июня 2011 г. // *Лазер. мед.* 2011. Т.15. №2. С.113.
31. Перспективы использования фуллеренов в терапии болезней органов дыхания. Медицинские нанотехнологии / Под ред. С.В.Ширинкина, Т.О.Волковой, Н.Н.Немовой, М.В.Покровского. Петрозаводск: Карельский научный центр РАН, 2009. 184 с.
32. Венгерович Н.Г., Тюнин М.А., Антоненкова Е.В. и др. Биологическая активность нанобиокомпозитов фуллерена C60 // *Иммунология.* 2011. Т.12. №1. С.161–177.
33. Tao J.N., Duan S.M., Li J. Experimental studies on treatment of HSV infections with photodynamic therapy using 5-aminolevulinic acid // *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi.* 2007. V.21 (1). P.79–82.
34. Kvacheva Z.B., Lobanok E.S., Votiakov V.I. et al. Photodynamic inhibition of infection caused by herpes simplex virus type 1 in the cultured cells, by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins // *Vopr Virusol.* 2005. V.50 (4). P.44–47.
35. Bolhassani A., Mohit E., Rafati S. Different spectra of therapeutic vaccine development against HPV infections // *Hum Vaccin.* 2009. V.5 (10). P.671–689.

Информация об авторах:

Хашукоева Асият Зульчифовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
 Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
 Телефон: (499) 187-2996
 E-mail: azk05@mail.ru

Свитич Оксана Анатольевна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией молекулярной иммунологии НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова РАМН
 Адрес: 105064, Москва, Малый Казенный пер., 5а
 Телефон: (495) 674-5501
 E-mail: svitichoa@yandex.ru

Нетудыхатко Татьяна Васильевна, врач акушер-гинеколог Российского геронтологического научно-клинического центра
 Адрес: 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16
 Телефон: (499) 187-2996
 E-mail: netud-tv@rambler.ru

Эффективность фотосенсибилизированной модификации крови в лечении герпесвирусной инфекции при привычном невынашивании беременности

А.З.Хашукоева¹, О.А.Свитич², Э.А.Маркова¹, С.А.Хлынова¹, М.Р.Нариманова¹, Т.Н.Сухова³

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. Ю.Э.Доброхотова);

²НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова РАМН, лаборатория молекулярной иммунологии, Москва (зав. лабораторией — д.м.н. О.А.Свитич);

³Обособленное структурное подразделение Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва (директор — С.Ф.Бутырина)

Цель работы — анализ экспрессии гена ФНО- α в мононуклеарных клетках крови и продукции цитокинов (ФНО- α , ИФН- α , ТФР- β 1) в сыворотке крови у пациенток с герпесвирусной инфекцией (ГВИ) и привычным невынашиванием беременности (ПНБ) в анамнезе, которым проводили фотомодификацию крови, сенсибилизированной фотодитазинем. Обследованы и пролечены 74 пациентки с ГВИ без ПНБ (1-я группа; 36 женщин) и с ПНБ в анамнезе (2-я группа; 38 женщин). Оценивали экспрессию гена ФНО- α и цитокиновый профиль до лечения, на фоне и после проводимой терапии. У пациенток 1-й группы выявлена достоверная динамика снижения экспрессии гена ФНО- α на фоне терапии, а также у 60% женщин отмечено снижение продукции ФНО- α . Во 2-й группе достоверная динамика снижения экспрессии гена ФНО- α и снижение продукции ФНО- α через 10 сут от начала лечения была выявлена у 62,5% пациенток. Установлен достоверный рост уровня ТФР- β 1 у пациенток 1-й группы на фоне терапии. Во 2-й группе выявлен опосредованный рост ТФР- β 1 к завершению курса лечения (18–20-е сутки), что является положительным эффектом и способствует торможению репликации вируса простого герпеса. Полученные результаты свидетельствуют о положительном эффекте фотосенсибилизированной модификации крови у пациенток с рецидивирующей ГВИ на фоне ПНБ.

Ключевые слова: цитокины, привычное невынашивание беременности, фотодинамическая терапия, герпесвирусная инфекция

Efficiency of Photosensitized Modification of Blood in the Treatment of Herpesvirus Infection in Recurrent Pregnancy Loss

A.Z.Khashukoeva¹, O.A.Svitich², E.A.Markova¹, S.A.Khlynova¹, M.R.Narimanova¹, T.N.Sukhova³

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Obstetrics and Gynaecology of Medical Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. Yu.E.Dobrokhotova);

²I.I.Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums, Russian Academy of Medical Sciences, Laboratory of Molecular Immunology, Moscow (Head of the Laboratory — DMedSci O.A.Svitich);

³Separate Structural Division of Pirogov Russian National Research Medical University «Russian Gerontological Scientific Clinical Center», Moscow (Director — S.F.Butyrina)

The aim of the investigation was the analysis of TNF α gene expression in blood mononuclear cells and the production of cytokines (TNF α , IFN α , TGF β 1) in the serum of patients with herpesvirus infection (HVI) and recurrent pregnancy loss (RPL) in their anamnesis, who underwent blood photomodification sensitized by photodithazine. There were examined and treated 74 patients with herpesvirus infection without recurrent pregnancy loss (group 1 — 36 women), and with recurrent pregnancy loss in their anamnesis (group 2 — 38 women). There was evaluated TNF α gene expression and the cytokine profile before the treatment, during and after the therapy. Patients in group 1 revealed a significant reduction of the dynamics of TNF α gene expression during the therapy, and in 60% of the women there was marked the decrease of TNF α production. In group 2 the reliable reduction of the dynamics of TNF α gene expression and decreased production of TNF α in 10 days from the start of the treatment was detected in 62.5% of patients. There was established a significant increase of the TGF β 1 level in patients of group 1 during the therapy. In group 2 there was revealed a mediated increase of TGF β 1 by the end of the treatment (the 18th — 20th days), which is positive and contributes to the inhibition of the replication of herpes simplex virus. The results obtained indicate a positive effect of photosensitized modification of blood in patients with the relapsed HVI on the background of the RPL.

Key words: cytokines, recurrent pregnancy loss, photodynamic therapy, herpesvirus infection

Периконцепционная подготовка пациенток к беременности — актуальная и сложная задача для врачей акушеров-гинекологов, занимающихся проблемами репродуктивных потерь и привычным невынашиванием беременности (ПНБ). Несмотря на достигнутый в последние десятилетия прогресс в диагностике и лечении ПНБ, распространенность данной патологии остается высокой. По данным ВОЗ, частота ПНБ составляет 15–20% исходов всех беременностей [1].

Инфекционная патология и иммунные нарушения доминируют среди причин преждевременного прерывания беременности [2]. В последние годы среди инфекционных факторов на первый план выходят оппортунистические, которые реализуются на фоне дефектов иммунной системы [3]. Доказана этиологическая роль герпесвирусной инфекции (ГВИ), в частности обусловленной вирусом простого герпеса (ВПГ-2) и цитомегаловирусом (ЦМВ), в ПНБ [4]. По мнению ряда авторов, основным патогенетическим звеном самопроизвольных выкидышей являются ослабление иммунитета и активизация репликационной активности ВПГ и генерализация инфекции с поражением плаценты и плода [5]. Известно, что клеточные реакции противовирусного иммунитета осуществляют макрофаги, моноциты и Т-лимфоциты, продуцирующие большое число цитокинов в ответ на антигенную стимуляцию [4]. Поскольку ГВИ часто протекают в субклинических формах, их диагностика затруднительна, однако проведение противовирусного лечения необходимо.

В настоящее время существует целый ряд химиотерапевтических препаратов, обладающих противогерпетической активностью. Клинический опыт их применения показал, что они способны быстро и эффективно купировать острые проявления простого герпеса, не предотвращая при этом появление рецидива хронической ГВИ [6].

В связи с этим в последние годы внимание специалистов привлекают другие подходы в терапии хронической рецидивирующей ГВИ. Одна из таких методик — метод фотодинамической терапии (ФДТ), который нашел широкое применение в лечении как онкологических, так и других заболеваний [7]. Методика предусматривает фотомодификацию крови (ФМК) за счет взаимодействия оптического излучения и препарата фотосенсибилизатора [8]. При фотодинамическом воздействии в тканях происходит фотохимическая реакция с образованием активных форм кислорода — синглетного кислорода — сильного цитотоксического агента, который повреждает мембраны и органеллы патологических клеток, вызывая их гибель.

Недавно показано, что ФДТ воздействует на вирусные частицы [9]. Таким образом, потенциально ее можно использовать в терапии ГВИ. Учитывая, что одной из причин ПНБ является герпесвирусная инфекция, целесообразно проведение ФДТ в качестве прегравидарной подготовки к бе-

реженности. В доступной литературе нет данных о том, как ФДТ воздействует на иммунную систему. В настоящее время возрос интерес к изучению цитокинов при осложненной беременности [2, 10, 11]. Поэтому актуально изучить влияние метода ФМК, сенсibilизированной фотодитазинном, на цитокиновый профиль при ПНБ на фоне ГВИ.

При невынашивании беременности на фоне ГВИ большое значение имеет ряд цитокинов, выработка которых стимулируется инфекционными, в том числе и вирусными антигенами. Один из таких цитокинов — фактор некроза опухолей (ФНО- α) — мультипотентный модулятор иммунного ответа. Известно, что ФНО- α коррелирует с тяжестью течения инфекционного процесса [1, 2], что позволяет использовать его в качестве диагностического критерия, в том числе и при ГВИ. По данным ряда авторов, повышенная продукция ФНО- α — один из факторов, способствующих ПНБ [1, 5]. Оценка уровня ФНО- α у пациенток с ПНБ в ранние сроки беременности необходима, особенно при ГВИ, так как известно, что при апоптозе клеток плаценты уровень ФНО- α повышается [11].

Известно также, что при вирусной инфекции вырабатываются интерфероны I типа (ИФН- α и ИФН- β), которые являются противовирусными цитокинами [12]. G.Aboagye-Mathiesen и соавт. показали, что при беременности ИФН- α продуцируется тканями трофобласта и может приводить к гиперактивации иммунных механизмов, что служит причиной нарушения функционирования трофобласта и патологии беременности [13].

Среди других цитокинов, влияющих на функционирование трофобласта, выделяют трансформирующий фактор роста- β 1 (ТФР- β 1), который регулирует дифференцировку и функциональную активность клеток трофобласта [1, 4]. По данным J.Skrzypczak и соавт., продукция ТФР- β 1 играет важную роль в подготовке эндометрия к имплантации плодного яйца и способствует адгезии клеток трофобласта [14]. Снижение экспрессии ТФР- β 1 приводит к нарушению процесса имплантации [15, 16].

Представленные цитокины особенно интересны и актуальны для исследования поскольку служат маркерами осложнений беременности [17]. Цитокиновый профиль при ПНБ на фоне ГВИ и лечении ФМК, сенсibilизированной фотодитазинном, не изучен.

Цель исследования — анализ экспрессии гена ФНО- α мононуклеарными клетками крови и продукции цитокинов (ФНО- α , ИФН- α , ТФР- β 1) в сыворотке крови при фотосенсибилизированной модификации крови у пациенток с герпесвирусной инфекцией без привычного невынашивания беременности и с привычным невынашиванием беременности в анамнезе.

Пациенты и методы

Проведено комплексное обследование и лечение 74 пациенток с ПНБ и ГВИ в возрасте от 18 до 35 лет. После клинико-лабораторного обследования осуществляли фотосенсибилизированную модификацию крови 36 женщин с ГВИ без ПНБ в анамнезе (1-я группа) и 38 женщин с ПНБ вирусного генеза вне беременности (2-я группа). Группу сравнения составили условно здоровые женщины — доноры без носительства вирусной инфекции (ВПГ-2, ЦМВ).

Для корреспонденции:

Маркова Элеонора Александровна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Телефон: (499) 187-2996

E-mail: markova.eleonora@mail.ru

Статья поступила 07.10.2014, принята к печати 10.11.2014

Критерии отбора в основную группу: исключение генетических, эндокринных, тромбофилических, анатомических причин ПНБ; неразвивающаяся беременность и ПНБ в анамнезе; пациентки, ранее не проходившие по программе вспомогательных репродуктивных технологий. В исследование были включены женщины преимущественно с непереносимостью и неэффективностью применения противовирусных препаратов в анамнезе.

Методика проведения фотосенсибилизированной модификации крови препаратом «Фотодитазин»: внутривенное струйное введение 1 мл (концентрация 0,5 мг/мл) препарата «Фотодитазин» («Вета-Гранд», РФ) в разведении на физиологическом растворе в затемненном помещении. Через 5–10 мин после инъекции проводили транскутанное 8-минутное облучение крови лазерным излучением. Облучение выполняли с помощью диодного лазерного аппарата «Аткус-2» («Полупроводниковые приборы», РФ). Доза лазерного облучения эмпирическая (длина волны 662 нм, плотность мощности на выходе 1,85–2 Вт). На фоне проводимой терапии осуществляли клиничко-лабораторный мониторинг всех пациенток в динамике для оценки влияния данного метода лечения на состояние всего организма. Курс проведения ФМК, сенсibilизированной фотодитазин, составил 8 процедур, которые проходили согласно графику 1 раз в 3 дня.

У всех пациенток для исследования иммунологических показателей производили забор периферической крови: до процедуры; через 1 ч после процедуры; через 1 сут после процедуры; после 3-й процедуры (9–10-е сутки) и после завершения курса лечения (18–20-е сутки).

Изучение уровня экспрессии гена ФНО- α проводили в несколько этапов. Вначале выделяли мононуклеарные клетки в модификации по методу *Boyum* (1968), основанному на седиментации в одноступенчатом градиенте плотности фиколл-урографина (Sigma Chemical Co, США). Затем из моноцитов периферической крови проводили выделение РНК с помощью набора для выделения мРНК «RNeasy Protect Cell Mini Kit» (Qiagen, Германия), строго соответствуя протоколу фирмы-производителя. Уровень экспрессии гена ФНО- α в мононуклеарных клетках периферической крови определяли методом обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Реакцию обратной транскрипции (на матрице РНК синтез кДНК) проводили с использованием «Набора реагентов для проведения реакции обратной транскрипции (ОТ)» (Синтол, РФ). Полученную кДНК хранили при -70°C .

Для постановки ПЦР-РВ использовали реактивы из «Набора для проведения ПЦР-РВ в присутствии интеркалирующего красителя SYBR Green I» (Синтол, РФ) согласно рекомендациям фирмы-производителя. Реакционная смесь содержала 10 мкл, праймеры по 1 мкл каждого (1 ОЕ/мкл), MgCl_2 25 мМ 1,5 мкл, образец ДНК 5 мкл. Общий объем реакции составлял 25 мкл. Пробирки помещали в амплификатор для ПЦР-РВ ДТ-96 («ДНК-технология», РФ), позволяющий анализировать образцы ДНК/РНК в динамическом диапазоне от 1 до 10^9 копий и одновременно детектировать четыре флуоресцентных красителя (FAM/SYBR Green, ROX, R6G, CY5) с заданной программой (95°C — 20 с, 62°C — 40 с) с числом циклов — 40. Изучение экспрессии гена проводили относительно экспрессии гена β -актина [18].

Иммунологические исследования цитокинового профиля (ФНО- α , ИНФ- α , ТФР- β 1) в сыворотке крови производили с использованием иммуноферментных наборов для количественного определения человеческого TNF α , IFN α , TGF β 1 в человеческой сыворотке, плазме, моче и супернатанте культур клеток (Bender MedSystems GmbH, Австрия) согласно протоколам для постановки иммуноферментного анализа от фирмы-производителя. Регистрировали результаты иммуноферментного анализа на аппарате-ридере «ELx800 Absorbance Reader» (BioTek, США).

Математико-статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программ «Microsoft Excel» и «Statistica for Windows v. 7.0». Результаты в работе представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение от среднего ($X \pm \sigma$). Для сравнения групп данных использовали непараметрические методы статистической обработки (критерий Манна–Уитни).

Результаты исследования и их обсуждение

Для изучения влияния фотосенсибилизированной модификации крови на динамику титра специфических антител мы первоначально провели анализ титров специфических иммуноглобулинов класса G против ВПГ-2 и ЦМВ. Было выявлено, что титры иммуноглобулинов IgG к ВПГ-2 и к ЦМВ на фоне проводимой терапии у пациенток обеих групп достоверно не менялись.

Чтобы исследовать воздействие проводимой терапии на иммунную систему, мы провели комплексное определение экспрессии гена ФНО- α в мононуклеарных клетках периферической крови, а также определение уровня провоспалительного цитокина ФНО- α в сыворотке крови.

Фоновый уровень экспрессии гена ФНО- α до проведения терапии у пациенток 1-й группы без ПНБ составил $(36,18 \pm 9,81) \times 10^5$ копий гена. Через 10 сут после начала терапии у пациенток в данной группе экспрессия гена ФНО- α достоверно снижалась у 60% женщин и составляла $(8,23 \pm 2,65) \times 10^5$ копий гена ($p < 0,05$) (рис. 1, А). У остальных 40% пациенток была другая динамика: через сутки от начала лечения отмечено недостоверное повышение экспрессии гена ФНО- α , что соответствовало $(36,99 \pm 13) \times 10^5$ копий гена, но на фоне проводимой терапии выявлено достоверное снижение экспрессии гена ФНО- α .

У 100% пациенток 1-й группы отмечена достоверная динамика снижения экспрессии гена ФНО- α на фоне терапии, которая после проведения всех процедур составила $(4,79 \pm 2,63) \times 10^5$ копий гена ($p < 0,05$). После завершения курса лечения тенденция снижения экспрессии гена ФНО- α в динамике у всех пациенток сохранялась.

Исследование экспрессии гена ФНО- α сопоставляли с уровнем продукции провоспалительного ФНО- α . Было получено, что у пациенток 1-й группы без ПНБ средний уровень ФНО- α до проведения терапии составил $6,16 \pm 4,1$ пг/мл. Анализ индивидуальных данных показал, что недостоверный рост продукции ФНО- α на фоне терапии был у 40% пациенток и составлял $10,03 \pm 2,8$ пг/мл после курса лечения. Следует отметить, что повышение продукции ФНО- α в сыворотке крови пациенток с хронической ГВИ является следствием того, что ФНО- α участвует в защите организма от ГВИ.

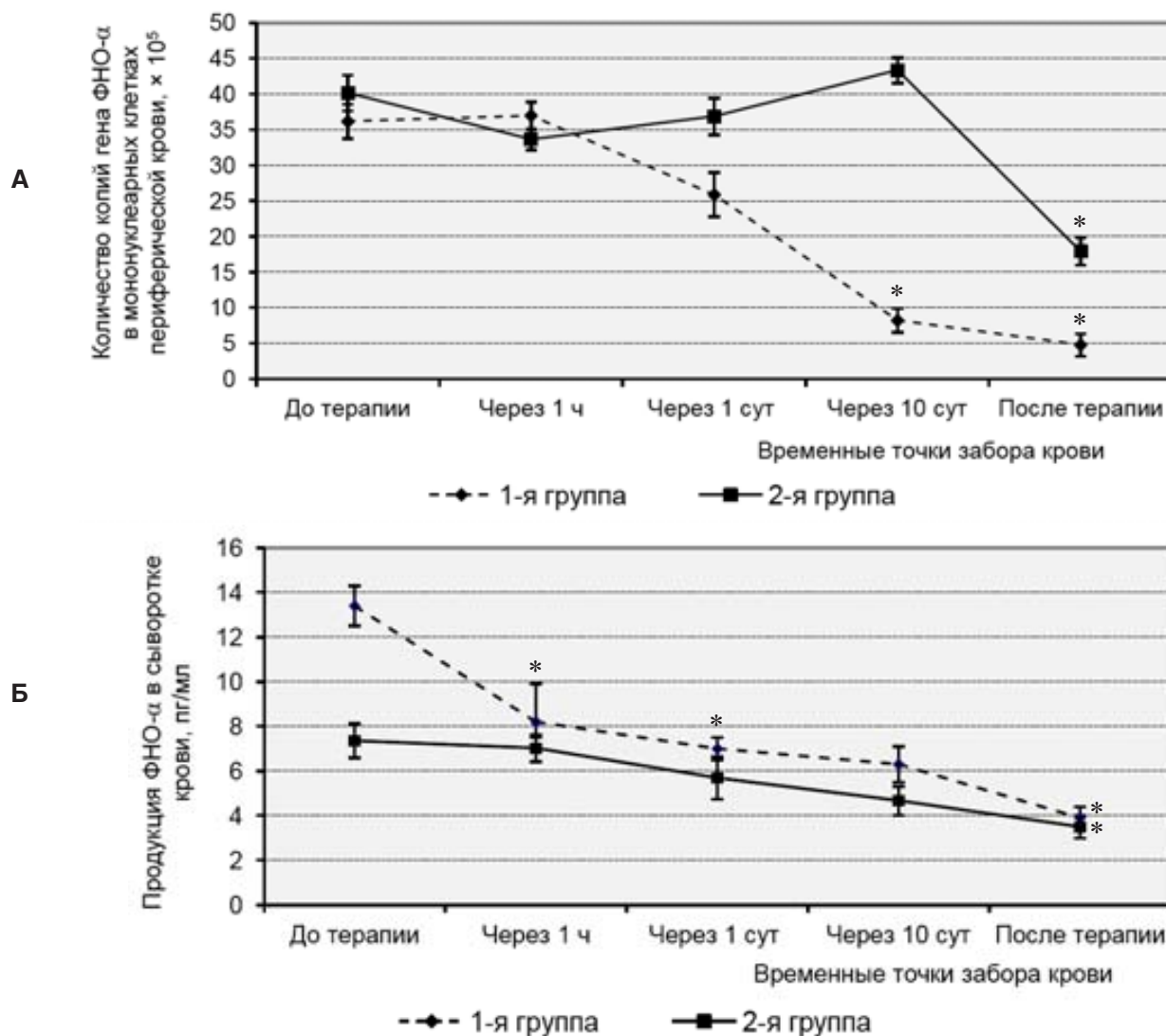


Рис. 1. Динамика экспрессии гена ФНО- α мононуклеарными клетками (А) и продукции ФНО- α в сыворотке крови (Б) у пациенток с ГВИ на фоне проведения фотосенсибилизированной модификации крови. * — достоверные различия с фоновым уровнем экспрессии гена ФНО- α ($p < 0,05$ по критерию Манна–Уитни).

У остальных 60% пациенток наблюдали снижение продукции ФНО- α на фоне терапии, что составило $3,9 \pm 1,6$ пг/мл после проведения курса процедур (рис. 1, Б).

У большинства пациенток с ГВИ и без ПНБ в анамнезе на фоне проводимой терапии динамика продукции ФНО- α повторяла динамику экспрессии гена ФНО- α . Таким образом, фотосенсибилизированная модификация крови приводила к нормализации показателей.

Полученные результаты продукции ФНО- α были сопоставлены с данными ретроспективного анализа в группе сравнения, где фоновый уровень ФНО- α в среднем составлял $2,4 \pm 0,8$ пг/мл [2], $3,3 \pm 0,25$ пг/мл [19] и был достоверно ниже в 2 раза фонового уровня продукции ФНО- α у пациенток 1-й группы.

Сопоставляя полученные данные со 2-й группой пациенток с ПНБ в анамнезе, было выявлено, что фоновый уровень экспрессии гена ФНО- α до проведения терапии составил $(40,18 \pm 10,0) \times 10^5$ копий гена ($p < 0,05$). У всех пациенток в этой группе уровень экспрессии ФНО- α до начала лечения был сопоставим со средними значениями данного показате-

ля у пациенток без ПНБ. На фоне терапии в данной группе женщин экспрессия гена ФНО- α уже через 1 ч после первой процедуры снизилась и составила $(33,64 \pm 7,72) \times 10^5$ копий гена ($p < 0,05$). Такую динамику наблюдали у 75% пациенток (см. рис. 1, А). Значения экспрессии гена ФНО- α через 10 дней после процедуры в среднем составляли $(43,35 \pm 14) \times 10^5$ копий гена ($p < 0,05$) — показатели экспрессии гена ФНО- α вновь вернулись на исходный уровень, как до проведения терапии, у 33,4% пациенток с динамикой снижения экспрессии гена ФНО- α через сутки после 1-й процедуры. Но, несмотря на такую неоднозначную динамику экспрессии гена ФНО- α на фоне терапии, после проведения курса процедур ФМК, сенсibilизированной фотодитазинном, снижение экспрессии гена ФНО- α было достоверным ($p < 0,05$) у 62,5% пациенток 2-й группы, и она составила $(17,93 \pm 10,5) \times 10^5$ копий гена.

У 25% пациенток 2-й группы на 10-е сутки от начала лечения отмечено повышение экспрессии гена ФНО- α , как стимулирующий эффект в ответ на фотосенсибилизированную модификацию крови. К завершению курса процедур наблюдалось понижение экспрессии гена ФНО- α . Данную дина-

мику можно объяснить изначально сниженным противогерпетическим иммунитетом. Проводимая терапия, возможно, способствовала стимуляции иммунного ответа на длительную персистенцию ВПГ, истощающего иммунную систему у данной категории пациенток.

Анализируя уровни продукции провоспалительного ФНО- α во 2-й группе пациенток с ПНБ в анамнезе, было выявлено, что концентрация сывороточного ФНО- α до начала терапии составляла $7,35 \pm 3,95$ пг/мл, что было достоверно выше ($p < 0,05$) нормальных показателей в группе сравнения [2], но сопоставимо со средними значениями у пациенток 1-й группы. Известно, что предрасположенность к гиперсекреции ФНО- α может служить одним из факторов, способствующих привычному выкидышу и бесплодию неясного генеза [11]. По мнению ряда авторов, у женщин с прервавшейся беременностью в анамнезе концентрация ФНО- α более чем в 2 раза превышает показатели пациенток с физиологически протекавшей и сохраненной беременностью. Снижение продукции ФНО- α наблюдали у 62,5% женщин, данный показатель достоверно не менялся (см. рис. 1, Б), при этом у 80% этих пациенток было повышение продукции ФНО- α в начале и середине курса процедур. В ответ на проводимую терапию повышение продукции ФНО- α наблюдали у 37,5% пациенток через 1 ч после 1-й процедуры. Но в итоге после проведенного курса лечения продукция ФНО- α у этих женщин достоверно снизилась. Концентрация сывороточного ФНО- α после завершения курса лечения у пациенток 2-й группы составляла $3,45 \pm 2,2$ пг/мл ($p < 0,05$), что достоверно различно со значениями, полученными до начала лечения, и недостоверно — с нормальными показателями в группе сравнения.

Был исследован еще один показатель — уровень ИФН- α , который определяли в динамике у пациенток на фоне проводимой терапии ФМК, сенсибилизированной фотодитазином.

Фоновый уровень сывороточного ИФН- α до проведения терапии у всех пациенток 1-й группы составлял $11,06 \pm 3,54$ пг/мл и был примерно на одном уровне у всех женщин. Данный показатель достоверно не отличался от значений, полученных у пациенток 2-й группы, — $12,85 \pm 1,96$ пг/мл. Сопоставление с нормальными популяционными показателями 20–120 пг/мл в группе сравнения выявило достоверно сниженный фоновый уровень ИФН- α у всех пациенток с ГВИ. На фоне проведения терапии у пациенток 1-й и 2-й групп отмечена недостоверная динамика подъема уровня ИФН- α . Таким образом, после проведения терапии уровень ИФН- α у всех пациенток вернулся к исходному значению. Показатели

продукции ИФН- α в сыворотке крови у пациенток с ГВИ представлены в таблице.

Нами также была проведена оценка уровней противовоспалительного цитокина ТФР- $\beta 1$ в сыворотке крови в динамике на фоне фотосенсибилизированной модификации крови. Установлено, что подобное выявление в динамике ТФР- $\beta 1$ у пациенток исследуемых групп может иметь определенное значение в оценке эффективности проводимой терапии.

При определении уровней ТФР- $\beta 1$ на фоне проведения ФМК, сенсибилизированной фотодитазином, у пациенток исследуемых групп было получено, что до проведения терапии в 1-й группе уровень исходного ТФР- $\beta 1$ составлял $140,94 \pm 39,9$ пг/мл и был достоверно ($p < 0,05$) ниже ретроспективно полученного значения концентрации ТФР- $\beta 1$ в сыворотке крови здоровых доноров — $243,0 \pm 6,5$ пг/мл [20]. В динамике на фоне терапии у пациенток данной группы отмечен достоверный рост уровня ТФР- $\beta 1$, который в конце курса лечения составлял $534,4 \pm 197,5$ пг/мл (рис. 2, А).

Анализируя уровни ТФР- $\beta 1$ в сыворотке крови на фоне проведения терапии у пациенток 2-й группы, мы получили, что исходный уровень ТФР- $\beta 1$ в данной группе составлял $391,86 \pm 48,1$ пг/мл и был в 1,6 раза выше, чем в группе сравнения. На фоне фотосенсибилизированной модификации крови отмечены две тенденции в динамике продукции ТФР- $\beta 1$. У 62,5% пациенток 2-й группы в начале лечения наблюдали недостоверное снижение продукции ТФР- $\beta 1$, но к середине (10-е сутки) и к завершению курса процедур (18–20-е сутки) продукция ТФР- $\beta 1$ имела тенденцию к нарастанию (рис. 2, Б). У остальных 37,5% женщин данной группы на фоне проводимой терапии в динамике отмечен достоверный рост ТФР- $\beta 1$ в сравнении с аналогичными показателями в 1-й группе, что способствует подготовке эндометрия к имплантации плодного яйца и адгезии клеток трофобласта. Данные динамики продукции ТФР- $\beta 1$ в сыворотке крови у пациенток с ГВИ на фоне фотосенсибилизированной модификации крови представлены в таблице.

Изучение влияния метода ФМК, сенсибилизированной фотодитазином, на цитокиновый профиль при ПНБ на фоне ГВИ является актуальным исследованием, учитывая повышение частоты самопроизвольных выкидышей. Проведенные исследования по оценке экспрессии гена ФНО- α и цитокинового профиля (ФНО- α , ИФН- α , ТФР- $\beta 1$) на фоне фотосенсибилизированной модификации крови показали, что наиболее достоверные показатели оценки эффективности проводимой терапии — это ФНО- α и ТФР- $\beta 1$.

Таблица. Показатели продукции ИФН- α и ТФР- $\beta 1$ в сыворотке крови у пациенток с ГВИ на фоне фотосенсибилизированной модификации крови, пг/мл

Время забора крови	ИФН- α		ТФР- $\beta 1$	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
До начала терапии	$11,06 \pm 3,54$	$12,85 \pm 1,96$	$140,94 \pm 39,9$	$391,86 \pm 48,1^{\#}$
Через 1 сут	$14,1 \pm 2,57$	$13,3 \pm 2,65$	$168,2 \pm 54,77$	$323,7 \pm 122,2^{\#}$
Через 10 сут	$14,3 \pm 2,58$	$12,63 \pm 1,89$	$302,1 \pm 158^*$	$287,8 \pm 165$
После терапии	$13,7 \pm 1,3$	$12,97 \pm 1,7$	$534,4 \pm 197,5^*$	$342,13 \pm 129,9^{\#}$

* — $p < 0,05$ при сравнении с показателями фонового уровня в группе сравнения;

$^{\#}$ — $p < 0,05$ при сравнении с тем же показателем 1-й группы

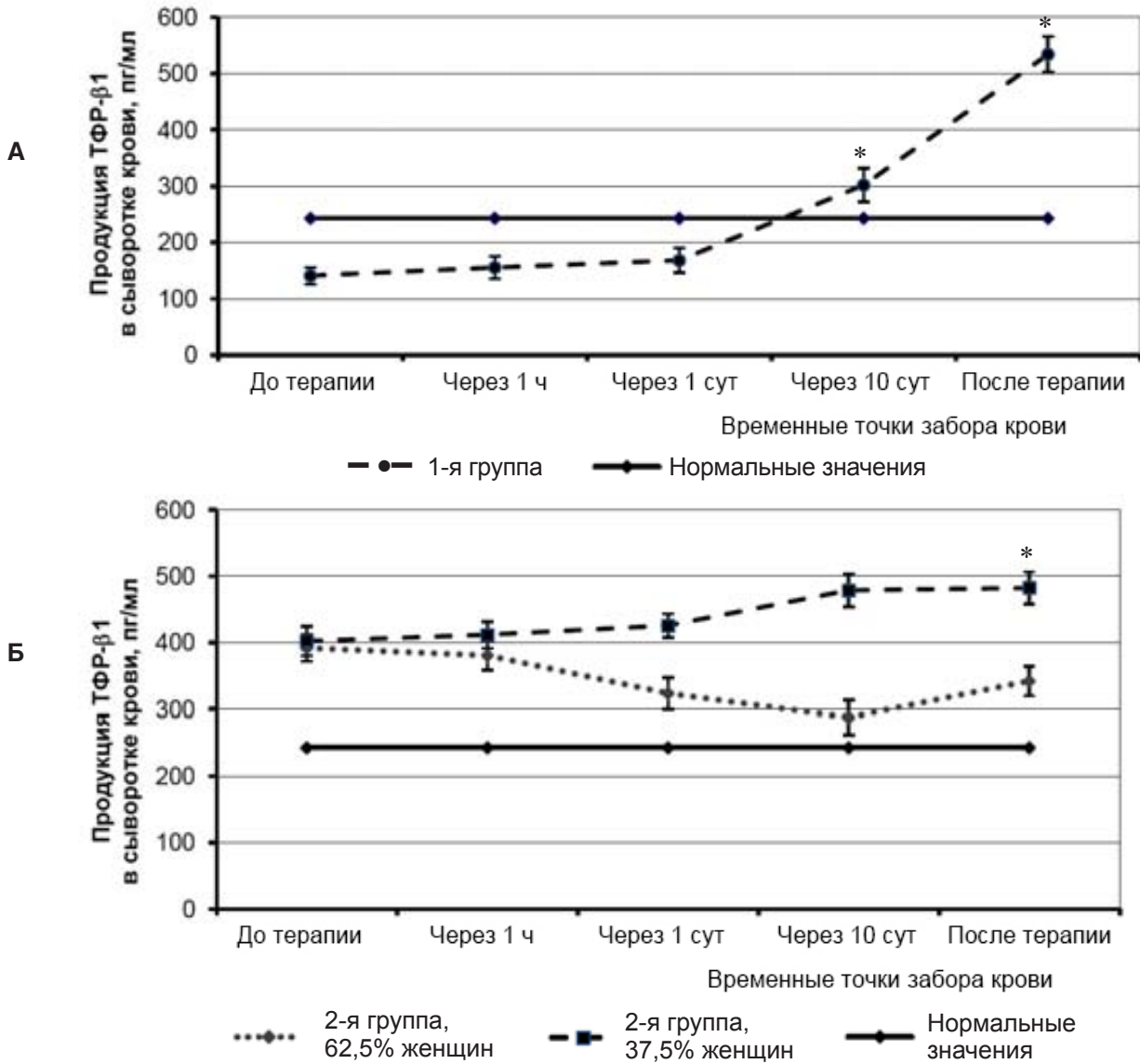


Рис. 2. Динамика продукции ТФР-β1 в сыворотке крови у пациенток с ГВИ без ПНБ (А) и с ПНБ (Б) в анамнезе на фоне проведения фотосенсибилизированной модификации крови. * — достоверные различия с фоновым уровнем продукции ТФР-β1 группы сравнения ($p < 0,05$ по критерию Манна–Уитни).

На основании вышеприведенных данных мы выявили, что у большинства пациенток с ГВИ без ПНБ в анамнезе динамика продукции ФНО-α повторяла динамику снижения экспрессии гена ФНО-α. В группе пациенток с ГВИ и ПНБ происходило снижение экспрессии гена ФНО-α и отсроченное до 10 сут снижение продукции ФНО-α. В данном случае, учитывая состояние иммунной дисфункции на фоне хронической ГВИ, отсроченная продукция ФНО-α, возможно, была индуцирована проводимой терапией.

При исследовании уровней ТФР-β1 на фоне проведения фотосенсибилизированной модификации крови у пациенток исследуемых групп отмечен преимущественный рост данного показателя. Поддержание высоких уровней ТФР-β1, возможно, способствует торможению репликации ВПГ, что благоприятно для планирования и вынашивания беременности. E.Vall и соавт. доказано, что ТФР-β1 и другие его изоформы не являются патологическими факторами роста в процессе формирования трофобласта, тем самым не могут способствовать привычному выкидышу [20]. Принимая во внимание

данный факт, можно сказать, что полученная нами положительная динамика роста данного показателя у пациенток с ГВИ и ПНБ в дальнейшем, возможно, благоприятно скажется на исходе последующей беременности.

Анализ титров специфических иммуноглобулинов класса G против ВПГ-2 и ЦМВ и реакции системы интерферонов (ИФН-α) на проведение фотосенсибилизированной модификации крови в нашем исследовании не был показательным. Было получено отсутствие динамики титров антител и уровня ИФН-α на фоне проведения терапии. По данным Ф.И.Ершова и соавт., при хронической герпесвирусной инфекции ИФН-статус характеризуется практически полным отсутствием ИФН-продуцирующей способности лейкоцитов [12, 17].

Таким образом, у пациенток всех исследуемых групп уровни сывороточного ИФН-α, несмотря на проведение фотосенсибилизированной модификации крови, оставались в пределах фоновых значений, что характеризует глубокое подавление интерферонгенеза, т.е. интерферондефицит-

ное состояние. ФМК, сенсибилизированной фотодитазином, не повлияла на показатели сывороточного ИФН- α , и нам не удалось продемонстрировать ее эффект на примере исследования уровней сывороточного ИФН- α . Отсутствие ответа на проводимую терапию со стороны системы интерферона требует проведения комбинированной терапии рецидивирующей ГВИ.

Изучение клинической эффективности метода фотосенсибилизированной модификации крови показало, что при дальнейшем динамическом наблюдении в течение 1 года за пролеченными пациентками эпизодов рецидива ГВИ не было зарегистрировано ни у одной пациентки. Беременность наступила у 7 (19,4%) женщин 1-й группы и у 24 (63,2%) — из 2-й. На момент проведения анализа 15 пациенток с ПНБ в анамнезе были во II триместре беременности. Рецидивов ГВИ во время беременности также зарегистрировано не было.

Таким образом, результаты проведенных исследований позволяют сделать вывод, что фотомодификация крови, сенсибилизированной фотодитазином, может стать эффективным самостоятельным методом прегравидарной подготовки или в составе комплексной противовирусной терапии у пациенток с герпесвирусной инфекцией и привычным невынашиванием беременности в анамнезе. Определение экспрессии гена ФНО- α и цитокинового профиля (ФНО- α , ТФР- β 1) позволяет отслеживать эффективность фотосенсибилизированной модификации крови и доказывает целесообразность ее применения. Проведение оценки изучаемых показателей возможно для определения эффективности других методов терапии герпесвирусной инфекции при привычном невынашивании беременности.

Литература

1. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М.: Триада-Х, 2005. С.7–10, 64–67.
2. Гаджиева Ф.Г. Цитокины как патогенетические маркеры воспалительного процесса при невынашивании беременности инфекционного генеза // Пробл. репродукции. 2011. Т.17. №1. С.110–113.
3. Оппортунистические инфекции: проблемы и перспективы / Под ред. Ю.В.Редькина, О.А.Мирошник. Вып.2. Омск: Полиграфический центр, 2005. 245 с.
4. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Генитальный герпес. М.: Миклош, 2010. 343 с.
5. Попова А.Ф., Пастушенков В.Л. Клинические и лабораторные аспекты герпетической инфекции у пациенток с невынашиванием беременности // Журн. акуш. и женск. бол. 2010. Т.59. №6. С.58–68.
6. Шульженко А.Е., Зуйкова И.Н. Подходы к иммунотерапии рецидивирующего простого герпеса // Эффектив. фармакотер. в акуш. и гин. 2010. №3. С.10–15.
7. Хашукоева А.З., Свитич О.А., Маркова Э.А. и др. Фотодинамическая терапия — противовирусная терапия? История вопроса. Перспективы применения // Лазер. мед. 2012. Т.16. №2. С.63–67.
8. Гейниц А.В., Сорокатый А.Е., Ягудаев Д.М., Трухманов Р.С. Фотодинамическая терапия. История создания метода и ее механизмы // Лазер. мед. 2007. Т.11. №3. С.42–46.
9. Kvacheva Z.B., Lobanok E.S., Votikov V.I. et al. Photodynamic inhibition of infection caused by herpes simplex virus type 1 in the cultured cells, by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins // Vopr Virusol. 2005. V.50 (4). P.44–47.
10. Бахарева И.В., Ганковская Л.В., Ковальчук Л.В. и др. Экспрессия генов молекул врожденного иммунитета (TLR2, TLR4, HBD1) при беременности с высоким риском реализации внутриутробной инфекции // Леч. и профил. 2012. Т.1. №2. С.44–50.
11. Carpentier P.A., Dingman A.L., Palmer T.D. Placental TNF- α signaling in illness-induced complications of pregnancy // Am J Pathol. 2011. V.178 (6). P.2802–2810.
12. Baron S., Tying S.K., Fleischmann W.R. Jr. et al. The interferons. Mechanisms of action and clinical applications // JAMA. 1991. V.266 (10). P.1375–1383.
13. Aboagy Mathiesen G., Tóth F.D., Zdravkovic M., Ebbesen P. Human trophoblast interferons: production and possible roles in early pregnancy // Early Pregnancy. 1995. V.1 (1). P.41–53.
14. Skrzypczak J., Wirstlein P., Mikołajczyk M. et al. TGF superfamily and MMP2, MMP9, TIMP1 genes expression in the endometrium of women with impaired reproduction // Folia Histochem Cytobiol. 2007. V.45. Suppl.1. P.143–148.
15. Ball E., Robson S.C., Ayis S. et al. Expression of TGF beta in the placental bed is not altered in sporadic miscarriage // Placenta. 2007. V.28 (8–9). P.965–971.
16. Gao M.Z., Zhao X.M., Lin Y. et al. Effects of EG-VEGF, VEGF and TGF- β 1 on pregnancy outcome in patients undergoing IVF-ET treatment // J Assist Reprod Genet. 2012. V.29 (10). P.1091–1096.
17. Макаров О.В., Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В. и др. Невынашивание беременности и врожденный иммунитет. М.: Гэотар-Медиа, 2007. 175 с.
18. Ганковская О.А., Бахарева И.В., Ганковская Л.В. и др. Исследование экспрессии генов TLR9, NF-kB, ФНО- α в клетках слизистой цервикального канала беременных с герпесвирусной инфекцией // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунол. 2009. №2. С.61–65.
19. Гайдарова Н.Ф. Оценка метаболического резерва фагоцитов при привычном невынашивании у беременных с энтеровирусной инфекцией // Женск. консулт. 2012. №1. С.66–70.
20. Кубанова А.А., Бутарева М.М., Саватеева М.В., Маркушева Л.И. Динамика трансформирующего фактора роста- β при УФ-терапии с длиной волны 311 нм у больных псориазом // Вестн. дерматол. и венерол. 2006. №5. С.53–55.

Информация об авторах:

Хашукоева Асият Зульчиловна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (499) 187-2996
E-mail: azk05@mail.ru

Свитич Оксана Анатольевна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией молекулярной иммунологии НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова РАМН
Адрес: 105064, Москва, Малый Казенный пер., 5а
Телефон: (495) 674-5501
E-mail: svitichoa@yandex.ru

Хлынова Светлана Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (499) 187-2996
E-mail: doc-khlinova@mail.ru

Нариманова Метанат Рафиговна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (499) 187-2996
E-mail: safarovametanat@ya.ru

Сухова Татьяна Николаевна, врач акушер-гинеколог Российского геронтологического научно-клинического центра
Адрес: 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16
Телефон: (499) 187-2996
E-mail: stn-doc@yandex.ru

Роль дисбаланса сосудистых факторов роста в развитии осложнений беременности

О.В.Макаров, П.В.Козлов, П.А.Кузнецов, Ю.В.Копылова,
И.Н.Винокурова, Л.С.Джохадзе, А.П.Османова

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова,
кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, Москва
(зав. кафедрой — проф. Ю.Э.Доброхотова)

Сосудистые факторы роста играют важную роль в формировании и функционировании фетоплацентарного комплекса. В работе были проанализированы особенности изменения сосудистых факторов роста у пациенток с плацентарной недостаточностью с синдромом задержки развития плода и преэклампсией. Всем беременным проведено исследование уровней PIGF, sFlt-1 и sEng в сыворотке крови в 28–34 нед гестации методом твердофазного иммуноферментного анализа. Преэклампсия и синдром задержки развития плода характеризуются снижением проангиогенных факторов роста на фоне увеличения концентрации антиангиогенных агентов.

Ключевые слова: преэклампсия, плацентарная недостаточность, сосудистые факторы роста

The Role of Vascular Growth Factors Imbalance in the Genesis of Pregnancy Complications

O.V.Makarov, P.V.Kozlov, P.A.Kuznetsov, Yu.V.Kopylova,
I.N.Vinokurova, L.S.Dzhokhadze, A.P.Osmanova

Pirogov Russian National Research Medical University,
Department of Obstetrics and Gynecology of Medical Faculty, Moscow
(Head of the Department — Prof. Yu.E.Dobrokhotova)

Vascular growth factors play an important role in the formation and functioning of the fetoplacental complex. The paper analyzed angiogenic status in patients with placental insufficiency with intrauterine growth restriction and preeclampsia. In all pregnant women there was investigated serum level of PIGF, sFlt-1 and sEng at 28–34 weeks of gestation by the method of enzyme-linked immunosorbent assay. Preeclampsia and intrauterine growth restriction are characterized by a decrease in pro-angiogenic growth factors on the background of increasing concentrations of anti-angiogenic agents.

Key words: preeclampsia, placental insufficiency, vascular growth factors

Ангиогенез — процесс образования новых капилляров из уже существующего сосудистого русла. Физиологический ангиогенез играет важную роль в формировании желтого тела, росте эндометрия, имплантации эмбриона и плацентации [1]. Процесс ангиогенеза запускается и контролируется слаженной работой системы факторов роста [1]. Наиболее важные регуляторы ангиогенеза — это проангиогенный плацентарный фактор роста (PIGF) и такие антиангиогенные факторы, как растворимая ФМС-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1) — рецептор к PIGF, и растворимый эндоглин (sEng), который является составной частью рецепторного комплекса трансформирующего ростового фактора TGF- β и подобно sFlt-1 ингибирует формирование эндотелиальных клеток *in vitro* [1–3].

Залогом успешного течения гестационного процесса, нормального внутриутробного развития плода и благоприятного исхода родов служит адекватное функционирование фетоплацентарного комплекса. Нарушение кровотока в системе мать–плацента–плод ведет к высокой перинатальной заболеваемости и смертности, обусловленным преждевременными родами, преэклампсией (ПЭ), плацентарной недостаточностью (ПН) и синдромом задержки внутриутробного развития плода (СЗРП) [4–6].

Адаптация маточного кровотока к возрастающим потребностям плода происходит за счет вазодилатации и развития новых сосудов. Данные процессы запускаются проангиогенными факторами роста (PIGF) и контролируются антиангиогенными (sFlt-1, sEng). Эндометрий, децидуальная ткань и плацента — богатые источники ростовых факторов [1–3]. Эндотелиальные клетки сосудов и цитотрофобласт выделяют плацентарный фактор роста. Он также обнаружен в сосудах трофобласта и средней оболочке больших стромальных сосудов, что предполагает возможность их участия не только в формировании сосудов, но и в инвазии трофобласта [1, 2].

Для корреспонденции:

Кузнецов Павел Андреевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Телефон: (495) 237-4033

E-mail: poohsmith@mail.ru

Статья поступила 07.10.2014, принята к печати 10.11.2014

В физиологических условиях наблюдается баланс модуляторов ангиогенеза. Для ПЭ характерны снижение концентрации проангиогенного PIGF и увеличение концентрации антиангиогенных факторов sFlt-1 и sEng в сыворотке крови беременных [4, 5, 7]. Вероятно, дисбаланс про- и антиангиогенных факторов роста играет ведущую роль в патофизиологии ПЭ. Сосудистые факторы роста могут стать связующим звеном между патологической плацентацией и развитием эндотелиальной дисфункции при ПЭ [1, 4, 5, 7]. Однако патологическая плацентация лежит в основе формирования не только преэклампсии, но и плацентарной недостаточности. Остается открытым вопрос о специфичности изменения баланса сосудистых факторов роста при ПЭ, либо подобная реакция характерна для различной акушерской патологии и носит неспецифический характер.

Целью настоящего исследования было изучение состояния баланса сосудистых факторов роста при плацентарной недостаточности и преэклампсии.

Пациенты и методы

Нами проведен анализ течения беременности, родов, послеродового периода у 254 беременных. В 1-ю (основную) группу вошли 116 пациенток с ПН и СЗРП, во 2-ю группу (сравнения) были включены 86 беременных с ПЭ, 3-ю (контрольную) группу составили 52 беременные с физиологическим течением беременности. Основную группу разделили на 3 подгруппы в зависимости от степени тяжести СЗРП: подгруппу 1а составили 44 беременные с СЗРП I степени тяжести, подгруппу 1б — 38 женщин с СЗРП II степени и подгруппу 1в — 34 беременные с СЗРП III степени. Группа сравнения была разделена на 2 подгруппы: в подгруппу 2а вошли 50 беременных с ПЭ средней степени тяжести, в подгруппу 2б — 36 беременных с ПЭ тяжелой степени.

Диагноз СЗРП устанавливали при выявлении параметров фетометрии ниже 10-й перцентили. Степень тяжести СЗРП определяли по отставанию параметров фетометрии от должных для гестационного срока. При I степени тяжести СЗРП отставание на 2 нед, при II — в пределах 3–4 нед, при III степени — более 4 нед. Диагноз ПЭ выставляли при сочетании повышенного артериального давления (140/90 мм рт.ст. и выше) и протеинурии (300 мг/сут и более), не обусловленной заболеванием почек.

Всем беременным проведено традиционное клинико-лабораторное обследование, а также исследование уровня проангиогенного (PIGF) и антиангиогенных (sFlt-1, sEng) факторов роста в сыворотке крови в 28–34 нед гестации. Исследование проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов компании «R&D Systems» (Великобритания) в точном соответствии с рекомендациями фирмы-производителя.

Математическую обработку полученных данных производили с использованием методов вариационной статистики с помощью пакетов программ «Statsoft Statistica v. 7.0» и «Microsoft Excel 2010». Данные представлены как среднее арифметическое \pm стандартное

отклонение ($M \pm \sigma$). Сравнение средних осуществляли с помощью двустороннего t -критерия Стьюдента для независимых переменных. При сравнении показателей, выраженных в процентах, использовали критерий χ^2 Пирсона. Различия между группами считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

У пациенток группы сравнения в 33 (38%) случаях ПЭ была сочетанной, среди них у 27 (31%) беременных ПЭ развилась на фоне хронической артериальной гипертензии. У 5 (6%) родильниц 2-й группы отмечено прогрессивное повышение АД, повлекшее назначение или усиление антигипертензивной терапии.

Период пролонгирования беременности у пациенток с ПЭ в среднем составил $8,12 \pm 1,27$ сут (от 0 до 19 сут). Средний срок родоразрешения в группе сравнения — $33,09 \pm 0,33$ нед, что достоверно меньше ($p < 0,05$), чем в основной ($35,8 \pm 1,42$ нед) и контрольной ($39,4 \pm 0,9$ нед) группах. Срок родоразрешения у беременных в подгруппах 2а и 2б достоверно не различался и в среднем составил $32,73 \pm 0,66$ и $33,21 \pm 0,5$ нед соответственно. Срок родоразрешения пациенток с ПН был достоверно меньше по сравнению со здоровыми беременными ($p < 0,05$). Все роды контрольной группы были своевременными. Преждевременных родов в основной группе было 47 (41%), что достоверно ниже их числа в группе сравнения — 86 (100%) ($p < 0,05$).

У 4 (3%) пациенток основной группы была зарегистрирована антенатальная, а у 1 (1%) — интранатальная гибель плода. Сразу после рождения 39 (34%) новорожденных от пациенток основной группы и 78 (91%) — от матерей группы сравнения были переведены в отделение реанимации и интенсивной терапии ($p < 0,05$). Все дети пациенток контрольной группы были выписаны домой в удовлетворительном состоянии.

В ходе нашего исследования выявлены достоверные различия в содержании сосудистых факторов роста в сыворотке крови у пациенток, беременность которых была осложнена ПН и СЗРП, по сравнению с пациентками с ПЭ и со здоровыми беременными. Уровень sFlt-1 у беременных основной группы был в 5,5 раза выше по сравнению с контрольной группой и составил $19438,6 \pm 3131,8$ и $3299,4 \pm 552,5$ пг/мл соответственно ($p < 0,05$). У беременных с ПЭ уровень sFlt-1 ($37058,36 \pm 5840,17$ пг/мл) в 2 раза больше, чем у беременных с ПН, и в 11 раз выше в сравнении со здоровыми.

Уровень s-Eng у беременных основной группы был в 3,3 раза выше по сравнению с контрольной группой и составил 17483 ± 5865 и 5440 ± 670 пг/мл соответственно ($p < 0,05$). У беременных с ПЭ уровень s-Eng (69940 ± 810 пг/мл) в 4 раза больше, чем у беременных с ПН, и в 13 раз выше в сравнении со здоровыми.

Концентрация PIGF у беременных основной группы была в 1,5 раза меньше по сравнению со здоровыми женщинами и составила $146,5 \pm 45$ и $238,51 \pm 66,9$ пг/мл соответственно ($p < 0,05$). У беременных с ПЭ уровень PIGF ($29,9 \pm 5,5$ пг/мл) в 5 раз меньше, чем у беременных с ПН, и в 8 раз меньше по сравнению со здоровыми.

Таким образом, нарушение формирования и функционирования фетоплацентарного комплекса, характеризующееся снижением уровня проангиогенного фактора роста (PIGF) и повышением уровня антиангиогенных факторов роста (sFlt-1 и s-Eng), присуще как пациенткам с преэклампсией, так и с плацентарной недостаточностью. Однако степень тяжести дисбаланса сосудистых факторов роста различна.

В ходе исследования нами рассчитан ангиогенный коэффициент К (sFlt-1/PIGF), отражающий выраженность дисбаланса между про- и антиангиогенными факторами роста.

У пациенток основной группы величина ангиогенного коэффициента в 25 раз превышала его значение у здоровых беременных и составила $610,4 \pm 260,3$ по сравнению с $25,28 \pm 8,24$ ($p < 0,05$). Значение К у пациенток с ПЭ составило $1675,4 \pm 491,1$, что в 2,7 раза превышает значение коэффициента при ПН и в 67 раз — при физиологическом течении беременности ($p < 0,05$).

Таким образом, ПЭ и тяжелая ПН сопровождаются выраженным дисбалансом сосудистых факторов роста, что и отражает резкое возрастание значений ангиогенного коэффициента К. В то же время выраженность ангиогенного дисбаланса при ПЭ во много раз превосходит таковую при формировании СЗРП.

Нами проведен анализ уровня сосудистых факторов роста и ангиогенного коэффициента К у беременных в зависимости от степени тяжести СЗРП. У беременных с СЗРП III степени уровень PIGF достоверно ниже по сравнению с беременными с СЗРП II и I степеней — $20,9 \pm 11,1$, $39,8 \pm 28,2$ и $209,8 \pm 85,7$ пг/мл соответственно ($p < 0,05$). Уровень PIGF у беременных с СЗРП II степени также достоверно ниже по сравнению с группой с СЗРП I степени. Уровень PIGF у здоровых беременных составил $238,51 \pm 66,8$ пг/мл, что достоверно выше, чем у беременных с СЗРП II и III степеней ($p < 0,05$). У беременных с СЗРП I степени уровень PIGF достоверно не различался со значением контрольной группы, но имел тенденцию к снижению.

У беременных с СЗРП II степени значения PIGF были в 6 раз, а с СЗРП III степени — в 11,5 раза меньше, чем в контрольной группе.

Было выявлено резкое возрастание значений коэффициента К в основной группе по мере утяжеления течения ПН и нарастания степени СЗРП (СЗРП I степени — $180,5$; II степени — $1070,4$; III степени — $1360,5$).

У 9 (7,8%) беременных основной группы к ПН присоединилась ПЭ. От момента определения сосудистых факторов роста у данной группы беременных до присоединения симптомов ПЭ прошло в среднем $14,6 \pm 2,6$ дня. Концентрация PIGF у беременных этой группы составила $15,41 \pm 1,4$ пг/мл, sFlt-1 — $56217,56 \pm 3134,8$ пг/мл, уровень s-Eng в среднем — $94320 \pm 8134,5$ пг/мл. Ангиогенный коэффициент у этой группы беременных был равен в среднем $3648 \pm 290,4$ (от $2530,6$ до $6080,8$), что в 2,7 раза больше средних значений К ($1360,5 \pm 240,2$) в подгруппе 1в с СЗРП III степени ($p < 0,05$), и был сравним со значением К у беременных с тяжелой степенью ПЭ подгруппы 2б ($3478,66 \pm 418,45$).

При исследовании сосудистых факторов роста в подгруппах 2а и 2б было выявлено, что средний сывороточный уровень sFlt-1 у беременных с ПЭ средней степени тя-

жести составил $37\,058,36 \pm 5840,17$ пг/мл, что достоверно ниже по сравнению с пациентками с ПЭ тяжелой степени ($57\,927,58 \pm 5029,38$ пг/мл; $p < 0,05$). Уровень sEng у беременных с ПЭ тяжелой степени достоверно выше по сравнению с женщинами с ПЭ средней тяжести — $92\,580 \pm 1782$ и $69\,940 \pm 1235$ пг/мл соответственно ($p < 0,05$). У беременных с ПЭ средней степени тяжести уровень PIGF достоверно выше по сравнению с беременными с тяжелой степенью — $29,92 \pm 5,5$ и $18,17 \pm 3,01$ пг/мл соответственно ($p < 0,05$).

Среднее значение ангиогенного коэффициента у беременных с ПЭ средней степени тяжести составило $1675,36 \pm 491,09$, что достоверно ниже по сравнению с беременными подгруппы 2б ($3478,66 \pm 418,45$) ($p < 0,05$).

Таким образом, изменение концентрации сосудистых факторов роста более выражено при тяжелой степени ПЭ, что свидетельствует о ключевой роли дисбаланса про- и антиангиогенных факторов роста в развитии клинической картины ПЭ и в изменении ангиогенного статуса в зависимости от клинических проявлений и тяжести эндотелиоза.

У части беременных подгруппы 2а ($n = 34$) сосудистые факторы роста определяли при поступлении (при средней тяжести ПЭ) и непосредственно перед родоразрешением, когда клиничко-лабораторные данные свидетельствовали об утяжелении течения ПЭ.

Сывороточный уровень sFlt-1 достоверно увеличился при нарастании тяжести ПЭ в среднем с $27712,23 \pm 5129,5$ до $53654,86 \pm 12\,018,42$ пг/мл ($p < 0,05$). Средний уровень сывороточного PIGF при нарастании тяжести ПЭ достоверно снизился с $39,98 \pm 6,68$ до $19,4 \pm 7,26$ пг/мл ($p < 0,05$). Достоверных различий между значениями сывороточного sEng при нарастании тяжести процесса не выявлено, однако отмечена тенденция к увеличению концентрации этого антиангиогенного фактора роста с 62160 ± 1905 до 99980 ± 2678 пг/мл. Среднее значение ангиогенного коэффициента К достоверно возросло при утяжелении течения ПЭ с $698,55 \pm 60,45$ до $3072,83 \pm 939,21$ ($p < 0,05$).

Нами определена диагностическая ценность метода определения значений сосудистых факторов роста у беременных с ПЭ для оценки степени тяжести. Высокочувствительным (62%) с положительной прогностической ценностью (70%) и высокоспецифичным (75%) критерием тяжелой степени ПЭ является снижение проангиогенного сосудистого фактора PIGF до $14,5–42,8$ пг/мл, что указывает на прогрессирование патологического процесса у данной категории больных. На основании результатов исследования был получен патент (№ 2477481 РФ — способ выбора тактики ведения беременных с преэклампсией средней степени тяжести) [8].

Заключение

Как преэклампсия, так и плацентарная недостаточность с формированием синдрома задержки развития плода характеризуются увеличением сывороточных концентраций антиангиогенных сосудистых факторов роста и снижением проангиогенного фактора. Само по себе развитие дисбаланса сосудистых факторов роста при преэклампсии, плацентарной недостаточности и синдроме

задержки развития плода носит неспецифический характер и говорит о неблагоприятном течении беременности. Однако выраженность данного дисбаланса определяет глубину сосудистых нарушений в маточно-плацентарном комплексе и, как следствие, степень и тяжесть его поражения. Вероятно, развитие того или иного осложнения беременности зависит от скорости развития дисбаланса и компенсаторно-приспособительных возможностей плода и материнского организма. Для преэклампсии характерен более выраженный дисбаланс сосудистых факторов роста с преобладанием антиангиогенной активности, что приводит к формированию не только «изолированной» плацентарной недостаточности, но и к развитию системных изменений, срыву адаптационных механизмов материнского организма и развитию полиорганной недостаточности, что угрожает жизни и здоровью не только плода, но и беременной.

Литература

1. Burton G.J., Charnock-Jones D.S., Jauniaux E. Regulation of vascular growth and function in the human placenta // *Reproduction*. 2009. V.138 (6). P.895–902.
2. Girardi G., Yarilin D., Thurman J.M. et al. Complement activation induces dysregulation of angiogenic factors and causes fetal rejection and growth restriction // *J Exp Med*. 2006. V.203 (9). P.2165–2175.
3. Malamitsi-Puchner A., Boutsikou T., Economou E. et al. Vascular endothelial growth factor and placenta growth factor in intrauterine growth-restricted fetuses and neonates // *Mediators Inflamm*. 2005. V.2005 (5). P.293–297.
4. Волкова Е.В., Лысюк Е.Ю., Винокурова И.Н., Джохадзе Л.С. Оптимизация тактики ведения беременных с преэклампсией // *Пробл. репродукции*. 2012. №6. С.63–67.
5. Волкова Е.В., Лысюк Е.Ю., Джохадзе Л.С. Роль про- и антиангиогенных факторов роста в определении степени тяжести преэклампсии // *Вестн. Ивановск. мед. акад.* 2013. Т.18. №3. С.50–53.
6. Кузьмин В.Н. Фетоплацентарная недостаточность: проблема современного акушерства // *Леч. врач*. 2011. №3. С.50–54.
7. Verlohren S., Herrai I., Lapaire O. et al. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients // *Am J Obstet Gynecol*. 2012. V.206 (1). P.58.e1–e8.
8. Патент № 2477481 РФ. МПК G01N33/49. Способ выбора тактики ведения беременных с преэклампсией средней степени тяжести / Макаров О.В., Волкова Е.В., Джохадзе Л.С., Винокурова И.Н., Лысюк Е.Ю., Кибардин А.В.; патентообладатель ЗАО «Протеинсинтез». № 2011141357/15. Заявл. 13.10.2011. Опубл. 10.03.2013. Бюл. №7.

Информация об авторах:

Макаров Олег Васильевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 237-4033
E-mail: profmakarov@mail.ru

Козлов Павел Васильевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 237-4033
E-mail: poohsmith@mail.ru

Джохадзе Лела Сергеевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 237-4033
E-mail: Anton-b1@mail.ru

Копылова Юлия Владимировна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 237-4033
E-mail: julchik-mbf@mail.ru

Винокурова Ирина Николаевна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 237-4033
E-mail: vinokurik83@mail.ru

Османова Анна Петровна, студентка лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 237-4033
E-mail: annaosmanova92@mail.ru

Опыт ведения недоношенной беременности при регистрации нулевого диастолического кровотока в артерии пуповины

П.В.Козлов¹, И.И.Богаева¹, Н.Ю.Иванников², П.А.Кузнецов¹, Л.С.Джохадзе¹

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. Ю.Э.Доброхотова);

²Городская клиническая больница № 67 им. Л.А.Ворохобова, филиал «Родильный дом № 1», Москва (главный врач — Н.Ю.Иванников)

До настоящего времени не выработана стратегия ведения беременности при регистрации нулевого диастолического кровотока (НДК) в артерии пуповины у недоношенного плода. Проанализированы 29 случаев течения одноплодной беременности при регистрации НДК в артерии пуповины плода в 25–37 нед гестации. Установлено, что при недоношенной беременности и регистрации НДК в артерии пуповины пролонгирование беременности в целях проведения профилактики развития респираторного дистресс-синдрома плода возможно, если при кардиомониторном наблюдении выявляется нормальная вариабельность сердечного ритма, реактивный нестрессовый тест и/или наличие нормальных дыхательных движений плода и нормоводия. После 34 нед гестации при регистрации НДК в артерии пуповины пролонгирование беременности нецелесообразно.

Ключевые слова: нулевой диастолический кровоток, артерия пуповины, недоношенность

Management of Incomplete Pregnancy with Absent End Diastolic Flow in the Umbilical Artery

P.V.Kozlov¹, I.I.Bogaeva¹, N.Yu.Ivannikov², P.A.Kuznetsov¹, L.S.Dzhokhadze¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology of Medical Faculty, Moscow

(Head of the Department — Prof. Yu.E.Dobrohotova);

²Municipal Clinical Hospital № 67 named after L.A.Vorokhobov, Branch «Maternity Home № 1», Moscow (Chief Doctor — N.Yu.Ivannikov)

Until now strategy of management of incomplete pregnancy with registered absent end diastolic flow (AEDF) in the umbilical artery in the preterm has not been worked out. There were analyzed 29 cases of singleton pregnancy, when AEDF in the umbilical artery was registered at 25–37 weeks of gestation. It was established that in preterm pregnancy and registration of AEDF in the umbilical artery prolongation of pregnancy in order to prevent the development of respiratory distress syndrome of the fetus is possible if cardiomonitored observation reveals normal heart rate variability, reactive non-stress test and/or normal respiratory movements and normal volume of amniotic fluid. After 34 weeks of gestation with registration of AEDF in the umbilical artery, pregnancy prolongation is inappropriate.

Key words: absent end diastolic flow, umbilical artery, prematurity

Метод доплерометрии введен в акушерство в 1977 г. [1] и широко используется для оценки плодового кровотока. У здорового плода в течение беременности наблюдается прогрессивное увеличение диастолического компонента

кровотока пупочной артерии. Критическое снижение диастолического кровотока или его отсутствие свидетельствует о гипоксемии [2, 3] и развитии ацидоза более чем у 50% плодов [4]. Принимая во внимание высокую перинатальную смертность, многие исследователи рекомендуют немедленное родоразрешение при наличии в артерии пуповины нулевого диастолического кровотока (НДК) при доношенной беременности [5, 6]. Однако однозначная стратегия ведения беременности при регистрации НДК у недоношенного плода не выработана [7]. При пролонгировании беременности под тщательным антенатальным мониторингом в 15–27% случаев наблюдается улучшение показателей кровотока и благоприятный постнатальный исход [8, 9]. В связи с этим

Для корреспонденции:

Козлов Павел Васильевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Телефон: (495) 613-4509

E-mail: kozlovpv@rambler.ru

Статья поступила 07.10.2014, принята к печати 10.11.2014

выработка тактики ведения недоношенной беременности с НДК в артерии пуповины является крайне актуальной.

Пациенты и методы

Проанализированы 29 случаев течения одноплодной беременности при регистрации НДК в артерии пуповины плодов в 25–37 нед беременности. У 15 плодов (51,7%) диагностирован синдром задержки роста плода (СЗРП) (таблица). Степень тяжести СЗРП соответствовала массе плода менее 10-го перцентиля для I степени, менее 5-го перцентиля — для II степени и менее 3-го перцентиля — для III степени, что означало отставание фетометрических параметров плода по данным антенатального УЗИ на 2–3, 4–5, 6 и более недель соответственно.

Комплексная оценка состояния плода включала проведение фетометрии, ежедневной оценки кровотока в пуповине, аорте, средней мозговой артерии плода и маточной артерии, сердечного ритма плода по данным кардиотокографии, а также параметров биофизического профиля. При выявлении НДК в артерии пуповины и/или СЗРП всем пациенткам проводили инфузионную терапию физиологическим раствором в объеме 800 мл в сутки, лечение дезагрегантами и/или антикоагулянтами (курантил 150 мг/сут, пентоксифиллин 600 мг/сут, ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут, низкомолекулярные гепарины — фраксипарин 0,3 мл/сут, клексан 0,2 мл/сут).

Результаты исследования и их обсуждение

В 25–27 нед беременности у 11 плодов с физиологической массой (от 10-й до 90-й перцентили) и СЗРП I степени при НДК в артерии пуповины отмечались нормальные биофизические параметры, в том числе дыхательные движения, двигательная активность и мышечный тонус, нормоводие (индекс амниотической жидкости, ИАЖ = 11,5–15,0 см). Нерективный нестрессовый тест (НСТ) регистрировался у 8 плодов, однако амплитуда осцилляций превышала 6 уд/мин, а децелерации отсутствовали. При пролонгировании беременности у 9 плодов (75%) кровотоки в артерии пуповины нормализовались в течение 1–6 сут. Пациентки были выписаны из стационара с прогрессирующей беременностью и удовлетворительным функциональным состоянием плода. В двух случаях на фоне НДК диагностировано ухудшение функционального состояния плодов в виде монотонного ритма с амплитудой осцилляций менее 5 уд/мин, отсутствия дыхательных движений плода. При этом объем околоплодных вод соответствовал сроку беременности (ИАЖ = 12–14 см).

При появлении признаков ухудшения состояния плода беременные были родоразрешены путем операции кесарева сечения в 27 нед с массой 810 г, ростом 30 см, оценкой по шкале Апгар 5–6 баллов и в 28 нед — с массой 1050 г, ростом 34 см, оценкой по шкале Апгар 5–7 баллов. После проведенного лечения в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии, отделения 2-го этапа выхаживания новорожденные выписаны домой в удовлетворительном состоянии.

У одного плода регистрация НДК в артерии пуповины сочеталась с СЗРП II степени (**предполагаемая масса** плода 570 г), нереактивным НСТ, отсутствием дыхательных движений и маловодием (ИАЖ = 5 см). Учитывая отказ пациентки от родоразрешения путем кесарева сечения, беременность пролонгировали. В течение 8 сут параметры сердечного ритма и биофизической активности плода были без положительной динамики, ИАЖ составлял 4,5–7,0 см. Через 8 сут, в 27 нед беременности, зафиксирована антенатальная гибель плода. Преждевременные роды произошли плодом мужского пола массой 590 г, ростом 27 см.

В 28–30 нед беременности у 5 (62,5%) из 8 пациенток с НДК в артерии пуповины при динамическом обследовании наблюдали нормализацию кровотока в артерии пуповины в течение 2–3 дней. По данным фетометрии, три плода соответствовали сроку беременности, у двух плодов диагностирован СЗРП I степени. **Во всех случаях отмечался реактивный НСТ** с амплитудой осцилляций 6 уд/мин и более и/или наличие дыхательных движений плода, нормальная двигательная активность и мышечный тонус, а также нормоводие (ИАЖ = 10–18 см).

В 2 случаях у плодов с СЗРП II степени НДК сочетался с монотонным базальным ритмом и амплитудой осцилляций менее 6 уд/мин, нереактивным НСТ и отсутствием дыхательных движений плода. При этом отмечалось нормоводие с нормальной двигательной активностью и мышечным тонусом. Родоразрешение проводилось путем операции кесарева сечения. Состояние новорожденных по шкале Апгар оценено в 7–8 и 6–8 баллов.

Один случай закончился антенатальной гибелью плода в 29 нед беременности. НДК в артерии пуповины сочетался с нереактивным НСТ, амплитудой осцилляций 5 уд/мин, спонтанными децелерациями средней степени тяжести с амплитудой до 30 уд/мин и продолжительностью до 60 с, отсутствием дыхательных движений и маловодием (ИАЖ = 5 см). По данным фетометрии определялась асимметричная форма СЗРП I степени. Несмотря на выявление патологических параметров, беременная отмечала обычное шевеление

Таблица. Характеристика клинического материала

Срок беременности	Число пациенток	Число плодов с синдромом задержки роста плода						Число плодов с физиологической массой	
		I степень		II степень		III степень		n	%
		n	%	n	%	n	%		
25–27 нед	12	2	16,7	1	8,3	0	0	9	75,0
28–30 нед	8	3	37,5	2	25,0	0	0	3	37,5
31–33 нед	5	2	40,0	2	40,0	0	0	1	20,0
34–37 нед	4	1	25,0	2	50,0	0	0	1	25,0

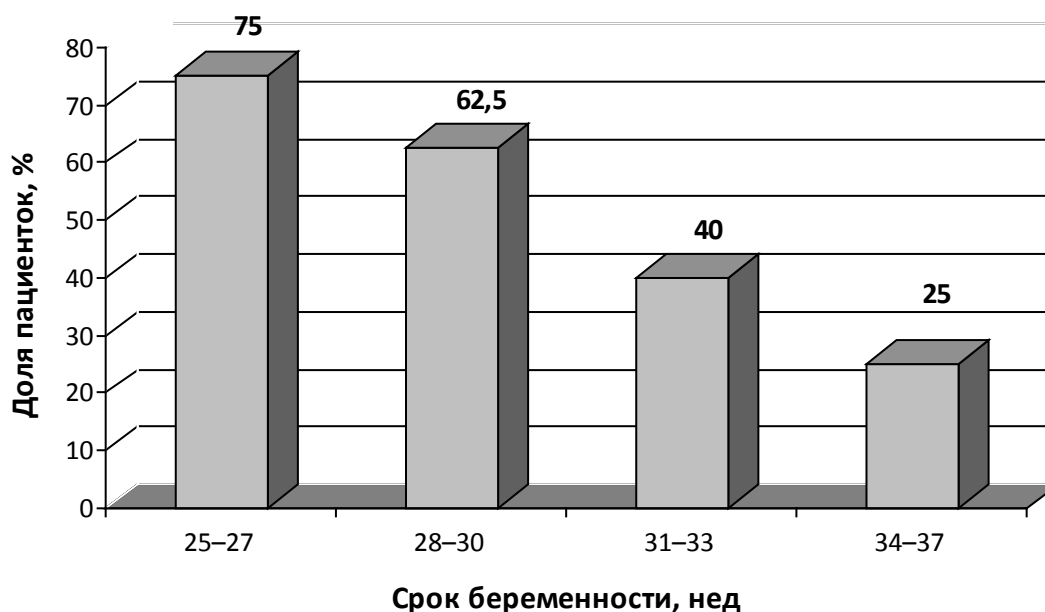


Рисунок. Частота успешного пролонгирования беременности при регистрации нулевого диастолического кровотока в артерии пуповины в различные сроки беременности.

плода в течение последних двух суток, мышечный тонус, по данным ультразвукового сканирования, был нормальным. В течение 2 ч после исследования произошла антенатальная гибель плода массой 980 г, ростом 35 см.

В 31–33 нед беременности в 2 случаях из 5 (40%) при НДК в артерии пуповины наблюдалось улучшение кровотока в течение 2–3 дней. По данным фетометрии, один плод соответствовал сроку беременности и у одного плода диагностирован СЗРП I степени. Во всех случаях при пролонгировании беременности отмечались реактивный НСТ с амплитудой осцилляций от 5 до 10 уд/мин, наличие дыхательных движений плода, нормальная двигательная активность, мышечный тонус плодов и нормоводие (ИАЖ = 11 и 12 см). Пациентки были выписаны с прогрессирующей беременностью и удовлетворительным состоянием плода.

В 2 случаях у плодов с СЗРП II степени НДК сочетался с нереактивным НСТ, амплитудой осцилляций 6–10 уд/мин и нормальной биофизической активностью плода. При этом отмечалось нормоводие с нормальной двигательной активностью и мышечным тонусом. Беременность пролонгирована на 2 сут, в течение которых проведена профилактика респираторного дистресс-синдрома плода бета-метазоном. Родоразрешение проведено путем операции кесарева сечения. Состояние одного новорожденного мальчика (масса 1040 г, рост 37 см) оценено по шкале Апгар в 5–6 баллов. Во втором случае состояние новорожденного (масса 1550 г, рост 38 см) соответствовало 6–7 баллам по шкале Апгар.

В одном случае НДК в артерии пуповины у плода с СЗРП I степени при исходном реактивном НСТ с нормальной амплитудой осцилляций 12 уд/мин, отсутствием дыхательных движений плода и нормальном объеме околоплодных вод (ИАЖ = 11 см) в течение первых суток зарегистрированы монотонный сердечный ритм, нереактивный НСТ, отсутствие дыхательных движений при нормальном объеме околоплодных вод (ИАЖ = 12 см). Беременная родоразрешена

в экстренном порядке путем операции кесарева сечения. Родился живой недоношенный мальчик массой 1620 г, ростом 38 см, оценкой по шкале Апгар 4–5 баллов.

Все дети, родоразрешенные в 31–33 нед беременности, выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии.

В одном случае регистрации НДК **в 34–37 нед** беременность была пролонгирована на основании реактивного НСТ, наличия дыхательных движений и нормального объема околоплодных вод. Восстановление диастолического кровотока наблюдалось через 1–2 дня. Беременность закончилась рождением живого доношенного мальчика в сроке 38 нед в удовлетворительном состоянии. В трех случаях НДК в артерии пуповины у плодов с СЗРП I и II степени в течение суток пролонгирования беременности отмечено снижение variability сердечного ритма и отсутствие дыхательных движений плода на фоне нормального объема околоплодных вод. Беременные родоразрешены путем операции кесарева сечения в срочном порядке.

Подводя итоги, следует отметить, что после 34 нед гестации при регистрации НДК в артерии пуповины пролонгирование беременности нецелесообразно, а при сочетании НДК с СЗРП, на наш взгляд, показано срочное родоразрешение.

Данные о частоте благоприятного исхода пролонгирования беременности при НДК в артерии пуповины представлены на рисунке.

Заключение

Таким образом, тактика экстренного родоразрешения, основанная только на регистрации НДК, не всегда является оправданной. Пролонгирование недоношенной беременности возможно, и в большинстве случаев необходимо в целях проведения профилактики респираторного дистресс-синдрома плода. Пролонгирование беремен-

ности, на наш взгляд, возможно, если при тщательном кардиомониторном контроле выявляется нормальная вариабельность сердечного ритма, реактивный НСТ и/или наличие нормальных дыхательных движений плода и нормоводие. Однако окончательное решение о тактике ведения беременности, на наш взгляд, должно основываться на степени квалификации медицинского персонала и оснащенности родовспомогательного учреждения.

Литература

1. FitzGerald D.E., Stuart B., Drumm J.E., Duignan N.M. The assessment of the fetoplacental circulation with continuous wave Doppler ultrasound // *Ultrasound Med Biol.* 1984 May-Jun. V.10 (3). P.371–376.
2. Pearce J.M., McParland P.J. A comparison of Doppler flow velocity waveforms, amniotic fluid columns, and the nonstress test as a means of monitoring postdates pregnancies // *Obstet Gynecol.* 1991 Feb. V.77 (2). P.204–208.
3. Carles D., Pelluard F., André G. et al. Placental pathology of uteroplacental vascular deficiency // *Ann Pathol.* 2013 Aug. V.33 (4). P.230–236.
4. Ferianec V., Redecha M., Brucknerova I. et al. An alternative management for growth retarded fetus with absent end-diastolic velocity in umbilical artery and normal cardiotocography // *Neuro Endocrinol Lett.* 2008 Oct. V.29 (5). P.635–638.
5. Vasconcelos R.P., Brazil Frota Aragão J.R., Costa Carvalho F.H. et al. Differences in neonatal outcome in fetuses with absent versus reverse end-diastolic flow in umbilical artery Doppler // *Fetal Diagn Ther.* 2010. V.28 (3). P.160–166.
6. Ozyüncü O., Saygan-Karamürsel B., Armangil D. et al. Fetal arterial and venous Doppler in growth restricted fetuses for the prediction of perinatal complications // *Turk J Pediatr.* 2010 Jul–Aug. V.52 (4). P.384–392.

7. Forouzan I. Absence of end-diastolic flow velocity in the umbilical artery: a review // *Obstet Gynecol Surv.* 1995. V.50 (3). P.219–227.
8. Bell J.G., Ludomirsky A., Bottalico J., Weiner S. The effect of improvement of umbilical artery absent end-diastolic velocity on perinatal outcome // *Am J Obstet Gynecol.* 1992. V.167. P.1015–1020.
9. Gagnon R., Van den Hof M. Diagnostic Imaging Committee, Executive and Council of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. The use of fetal Doppler in obstetrics // *J Obstet Gynaecol Can.* 2003 Jul. V.25 (7). P.601–614.

Информация об авторах:

Кузнецов Павел Андреевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 613-4509
E-mail: poohsmith@mail.ru

Богаева Ирина Ивановна, старший лаборант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 613-4509
E-mail: bogaeva@list.ru

Иванников Николай Юрьевич, главный врач филиала «Родильный дом № 1» Городской клинической больницы № 67 им. Л.А.Ворохобова
Адрес: 125480, Москва, ул. Вилица Лациса, 4
Телефон: (495) 495-3501
E-mail: ivannikov@inbox.ru

Джохадзе Лела Сергеевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 613-4509
E-mail: anton-b1@mail.ru

ПУБЛИКАЦИИ

Гинекология. Клинические лекции. Учебное пособие / Под ред. проф. О.В.Макарова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 352 с.

Учебное пособие представляет собой клинические лекции по гинекологии, которые составлены в соответствии с типовой программой, утвержденной Министерством здравоохранения и социального развития РФ для медицинских вузов. В учебное пособие включены мультимедийные презентации на компакт-диске. Предназначено для студентов медицинских вузов.

Макаров О.В., Ткачева О.Н., Волкова Е.В. Преэклампсия и хроническая артериальная гипертензия. Клинические аспекты. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 136 с.

В руководстве рассматривается одно из тяжелых осложнений беременности – преэклампсия. Подробно освещаются вопросы классификации и дифференциальной диагностики заболевания, описывается тактика ведения больных с гипертензивными расстройствами. Рассматриваются вопросы родоразрешения беременных с гипертензивными расстройствами, возможности обезболивания родов. Руководство предназначено акушерам-гинекологам, терапевтам, может быть полезно студентам медицинских вузов.

Неиммунная водянка одного плода из двойни (клиническое наблюдение)

П.А.Кузнецов, П.В.Козлов, Л.С.Джохадзе, К.И.Константинова

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. Ю.Э.Доброхотова)

Неиммунная водянка плода — это гетерогенное расстройство, являющееся заключительной стадией развития различных внутриутробных заболеваний плода. Вопреки широко распространенному мнению, инфекция является далеко не основной причиной этой патологии. В данной статье приведено описание уникального случая неиммунной водянки одного плода из двойни.

Ключевые слова: неиммунная водянка плода, многоплодная беременность

Non-Immune Hydrops of One Fetus from the Twins: Clinical Observation

P.A.Kuznetsov, P.V.Kozlov, L.S.Dzhokhadze, K.I.Konstantinova

Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology of Medical Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. Yu.E.Dobrokhotova)

Non-immune fetal hydrops is a heterogeneous disorder, which is the final stage of the development of different antenatal diseases of the fetus. Contrary to popular belief, the infection is not the main cause of this disease. This article describes the unique case of non-immune hydrops of one fetus from the twins.

Key words: non-immune fetal hydrops, multiple pregnancy

Неиммунная водянка плода (НВП) — это гетерогенное расстройство, которое является заключительной стадией развития некоторых внутриутробных заболеваний плода и характеризуется скоплением трансудата, выраженным отеком тканей. Частота НВП по разным данным составляет от 0,05 до 0,5% [1, 2].

В большинстве случаев НВП диагностируют пренатально при ультразвуковом исследовании. Критерием постановки диагноза является избыточное скопление жидкости в двух или более областях тела (грудная клетка, брюшная полость, перикард, кожа). Нередко при НВП выявляют многоводие [3].

Неиммунная водянка плода — финальный этап развития болезни, после которой наступает летальный исход. По некоторым данным, летальность при НВП достигает 90% [4].

На основании анализа 51 исследования (5437 пациенток) [5] установлено, что наиболее часто причиной НВП является сердечно-сосудистая патология — в 21,7% случаев, 13,4% случаев НВП связаны с хромосомными аномалиями, 4,4% —

с синдромальными формами множественных пороков развития, 10,4% — с гематологическими заболеваниями, 6% — с заболеваниями легких и грудной клетки, 5,7% — с заболеваниями лимфатической системы, 2,3% — с патологией мочевыводящей системы. Фактором риска развития НВП является синдром фето-фетальной трансфузии при монохориальной двойне. Частота НВП при данном осложнении составляет 5,6%. Инфекционные процессы также являются одной из причин НВП (6,7–27,0%). Первое место среди инфекционных агентов занимает парвовирус [6]. В 17,8% случаев НВП считают идиопатической, так как причину выявить не удается.

Неиммунная водянка плода при врожденных пороках сердца (ВПС) является результатом сердечной недостаточности у плода. Среди механизмов сердечной недостаточности при ВПС значительное место занимает диастолическая дисфункция, а также врожденные нарушения ритма. Причины, приводящие к сердечной недостаточности при ВПС, можно разделить на три основные группы: 1-я группа — нагрузка большими объемами перекачиваемой крови (ВПС с большими дефектами межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток, тотальный аномальный дренаж легочных вен, недостаточность клапанов сердца; 2-я группа — критическая нагрузка сопротивлением (аортальный стеноз, коарктация аорты, легочный стеноз) и 3-я группа — гипоксическое или ишемическое повреждение миокарда (транспозиция магистральных артерий, аномальное отхождение коронарной артерии).

Для корреспонденции:

Кузнецов Павел Андреевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Телефон: (495) 613-4509

E-mail: poohsmith@mail.ru

Статья поступила 07.10.2014, принята к печати 10.11.2014

Неиммунная водянка плода развивается также и на фоне пороков развития легких, наиболее часто — при кистозно-аденоматозном пороке развития легких (КАПРЛ). КАПРЛ — это аномалия, характеризующаяся разрастанием терминальных бронхиол с образованием кист разного размера, не затрагивающих альвеолы. Формирование этого порока происходит в середине I триместра, когда образуются воздухоносные пути из эндодермы (первичная кишка) и дыхательный компонент из мезенхимы. В результате задержки объединения этих двух эмбриональных структур и последующего разрастания терминальных бронхиол возникает КАПРЛ. При иммуногистологическом исследовании в участке легкого с кистозно-аденоматозными изменениями выявляют несоответствие между бедной васкуляризацией легочной ткани и активной эпителиальной пролиферацией. Частота кистозно-аденоматозного порока развития легкого до конца не установлена в связи с его редкостью.

Наличие КАПРЛ у плода в 58% случаев приводит к сердечной недостаточности в результате смещения средостения, сдавления сердца и центральных вен. Следствием сердечной недостаточности, в свою очередь, является НВП. Частота НВП при КАПРЛ, по данным разных авторов, колеблется от 12 до 47% [7].

Развитие пренатальной медицины позволило накопить опыт дородового хирургического лечения КАПРЛ. Для прогнозирования течения заболевания и определения целесообразности оперативного лечения используют соотношение размеров поражения с окружностью головки плода (CVR — CCAM volume ratio — объемное отношение КАПРЛ). Если CVR превышает 1,6, риск развития НВП составляет 80% и внутриутробное оперативное вмешательство считают обоснованным [8]. Mann et al. описали наибольшую серию случаев пренатального оперативного лечения (удаление пораженной доли легкого) [9]. По мнению авторов, пренатальное хирургическое лечение оправдано в тех случаях, когда перспективы вынашивания сомнительны, в том числе при присоединении НВП. По их данным, из 16 плодов с НВП, прооперированных в пренатальном периоде, выжили 10 (63%). Возможна также пункция или дренирование кистозных полостей из миниинвазивного доступа. R.D.Wilson et al. описали серию из 10 случаев торакоамниотического шунтирования при КАПРЛ в сроке 20 нед беременности. Выживаемость составила 70% — 7 случаев из 10 [10].

В данной статье мы приводим описание уникального случая НВП одного плода из двойни.

Пациентка Д., 26 лет. Соматический анамнез: гипотиреоз (принимает эутирокс), хронический пиелонефрит, осложнившийся гидронефрозом левой почки. Гинекологические заболевания отрицает. Данная беременность у пациентки первая, самопроизвольная, бихориальная двойня. В сроке 6 нед пациентка находилась на стационарном лечении с диагнозом «угроза прерывания беременности», назначен препарат микронизированного прогестерона, который принимала до 14 нед беременности. В 26 нед по результатам УЗИ впервые выявлены признаки КАПРЛ слева у первого плода. В сроке 29–30 нед у первого плода обнаружены асцит, отек подкожной клетчатки, многоводие, на основании чего выставлен диагноз «неиммунная водянка».

При УЗИ в сроке 30–31 нед была обнаружена следующая картина. Первый плод: размеры плода непропорциональны и соответствуют 31–40 нед за счет резкого увеличения размеров живота (асцит и подкожный отек). Предполагаемая масса плода — 3100 ± 100 г. Сердце резко смещено вправо за счет увеличения левого легкого. В левом легком визуализируются множественные анэхогенные образования диаметром 12–18 мм и анэхогенное образование размерами 105×66 мм. Паренхима легкого гиперэхогенная. Ткань типичного строения, в момент исследования не визуализируется. Признаки сердечно-сосудистой недостаточности: асцит, тотальный подкожный отек. Структура правого легкого не изменена. Количество вод: выраженное многоводие. Индекс амниотической жидкости (ИАЖ) составляет 31 см. Плацента первого плода расположена по передней стенке матки, край на 7 см выше внутреннего зева, толщина 37 мм, степень зрелости II. Второй плод: размеры плода пропорциональны и соответствуют 29–30 нед. Предполагаемая масса — 1500 ± 100 г. Пороков и аномалий не выявлено. Количество вод нормальное. ИАЖ составляет 14 см. Плацента второго плода расположена по задней стенке матки, край на 7 см выше внутреннего зева, толщина 29 мм, степень зрелости I. Допплерометрия кровотока: нарушение маточно-плацентарного кровотока первого плода II степени. Кровоток второго плода не изменен. Заключение: беременность 30–31 нед. Бихориальная биамниотическая двойня. Кистозно-аденоматозный порок левого легкого первого плода. Неиммунная водянка первого плода.

Пациентка консультирована в отделении детской хирургии. Рекомендовано: родоразрешение в условиях родильного дома, имеющего в своем составе отделение реанимации и интенсивной терапии. Ребенку после рождения показан экстренный перевод в хирургическое отделение для проведения оперативного вмешательства при стабильном состоянии ребенка.

В родильный дом пациентка Д. поступила в сроке 30–31 нед беременности с явлениями угрозы преждевременных родов. Диагноз при поступлении: беременность 30–31 нед. Бихориальная биамниотическая двойня. Головное предлежание первого плода. Угроза преждевременных родов. Кистозно-аденоматозный порок развития левого легкого первого плода. Многоводие первого плода. Неиммунная водянка первого плода. Гипотиреоз. Хронический пиелонефрит (ремиссия).

Пациентка госпитализирована в отделение патологии беременных, начата терапия, направленная на пролонгирование беременности (токолиз гексопреналином $0,3$ мкг/мин), и профилактика респираторного дистресс-синдрома плодов (дексаметазон в курсовой дозе 24 мг).

В сроке 31 нед зафиксировано излитие желтоватых околоплодных вод первого плода в объеме 3 л. В течение двух часов после излития вод развилась регулярная родовая деятельность. Принято решение вести роды выжидательно, с КТГ-мониторингом и эпидуральной анальгезией. Течение первого периода родов — без особенностей. Во втором периоде родов зафиксирована интранатальная гибель первого плода, который родился мертвым с массой 3050 г, ростом 43 см, с выраженными генерализованными отеками (рисунок). Через 20 мин родился второй плод — живой недоношенный мальчик с массой 1530 г, ростом 39 см, с оценкой по шкале



Рисунок. Новорожденный с неиммунной водянкой.

Апгар 6–7 баллов. Переведен в ОРИТ с основным диагнозом «респираторный дистресс-синдром».

Плаценты отделились самостоятельно. В связи с дефектом последа произведено ручное обследование стенок полости матки. Послеродовый период протекал без осложнений. Пациентка выписана домой на 6-е сутки после родов в удовлетворительном состоянии.

Выписка из протокола вскрытия первого плода. Неиммунная водянка плода: двусторонний гидроторакс, гидроперикард, асцит, анасарка, кистозное перерождение левого легкого, гипоплазия правого легкого, сердца, вилочковой железы, гипоплазия нейронов и отсутствие четкого послойного строения коры больших полушарий головного мозга. Интранатальная асфиксия плода. Ателектаз легких. Полнокровие органов брюшной полости. Гистологическое исследование плаценты первого

плода: заметное отставание в развитии ворсинчатого дерева. Выраженное полнокровие сосудисто-капиллярного русла.

Второй ребенок был переведен на 2-й этап выхаживания в возрасте 14 сут. Выписан домой в возрасте 36 сут жизни. В возрасте 1 год растет и развивается соответственно возрасту.

Неблагоприятный исход первого плода, учитывая выраженные изменения со стороны внутренних органов, тяжелую НВП, был ожидаем и непредотвратим. Причиной данного осложнения послужил порок развития легкого плода. При выявлении НВП у одного плода из бихориальной двойни, по нашему мнению, следует максимально пролонгировать беременность в интересах второго ребенка, выбирая сроки и методы родоразрешения по акушерским показаниям. Любое вмешательство в отношении больного плода может нанести ущерб здоровому или вызвать прерывание беременности.

Литература

1. Heinonen S., Ryyänänen M., Kirkinen P. Etiology and outcome of second trimester non-immunologic fetal hydrops // *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000 Jan. V.79 (1). P.15–18.
2. Santolaya J., Alley D., Jaffe R., Warsof S.L. Antenatal classification of hydrops fetalis // *Obstet Gynecol.* 1992 Feb. V.79 (2). P.256–259.
3. Cunningham F.G., Leveno K.J., Bloom S.L. et al. *Williams Obstetrics.* 23rd ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2009. 1404 p.
4. Okeke T.C., Egbugara M.N., Ezenyeaku C.C., Ikeako L.C. Non-immune hydrops fetalis // *Niger J Med.* 2013 Oct–Dec. V.22 (4). P.266–273.
5. Bellini C., Hennekam R.C., Fulcheri E. et al. Etiology of nonimmune hydrops fetalis: a systematic review // *Am J Med Genet A.* 2009 May. V.149A (5). P.844–851.
6. Jordan J.A. Identification of human parvovirus B19 infection in idiopathic nonimmune hydrops fetalis // *Am J Obstet Gynecol.* 1996 Jan. V.174 (1 Pt 1). P.37–42.
7. Monni G., Paladini D., Ibba R.M. et al. Prenatal ultrasound diagnosis of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: a report of 26 cases and review of the literature // *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000 Aug. V.16 (2). P.159–162.
8. Crombleholme T.M., Coleman B., Hedrick H. et al. Cystic adenomatoid malformation volume ratio predicts outcome in prenatally diagnosed cystic adenomatoid malformation of the lung // *J Pediatr Surg.* 2002 Mar. V.37 (3). P.331–338.
9. Wilson R.D., Baxter J.K., Johnson M.P. et al. Thoracoamniotic shunts: fetal treatment of pleural effusions and congenital cystic adenomatoid malformations // *Fetal Diagn Ther.* 2004 Sep–Oct. V.19 (5). P.413–420.

Информация об авторах:

Козлов Павел Васильевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 613-4509
E-mail: kozlovpv@rambler.ru

Джохадзе Лела Сергеевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 613-4509
E-mail: anton-b1@mail.ru

Константинова Ксения Ильинична, студентка лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 613-4509
E-mail: ksenita14@mail.ru

Больные эпилепсией в акушерско-гинекологической практике: современное состояние вопроса, проблемы и пути их решения (обзор литературы)

Ю.Э.Доброхотова¹, Л.А.Хейдар¹, Е.А.Бояр², Т.В.Себко¹, А.А.Гвоздев¹, Л.А.Филатова¹

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. Ю.Э.Доброхотова);

²Медицинское училище № 30 Департамента здравоохранения г. Москвы (директор — к.м.н. Е.А.Бояр)

В статье показана необходимость совместного ведения беременной женщины, страдающей эпилепсией, врачами акушерско-гинекологического профиля и неврологами. Подчеркивается важность профилактики пороков развития плода, рациональной терапии эпилепсии во время беременности, а также тератогенной опасности антиэпилептических препаратов.

Ключевые слова: эпилепсия, беременность, антиэпилептические препараты

Patients with Epilepsy in Obstetric Practice: Present State of the Question, Problems and Ways of Their Solution: a Literature Review

Yu.E.Dobrokhotova¹, L.A.Kheidar¹, E.A.Boyar², T.V.Sebko¹, A.A.Gvozdev¹, L.A.Filatova¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology of Medical Faculty, Moscow

(Head of the Department — Prof. Yu.E.Dobrokhotova);

²Medical College № 30 of Moscow Health Department (Director — PhD E.A.Boyar)

The article shows the need for joint management of a pregnant woman suffering from the epilepsy by doctors of an obstetric-gynecologic profile and neurologists. It is emphasized the importance of prevention of fetal malformations, rational therapy of epilepsy during pregnancy and teratogenic hazard of antiepileptic drugs.

Key words: epilepsy, pregnancy, antiepileptic drugs

Ведение беременности и родов у женщин, страдающих эпилепсией, до сих пор остается достаточно сложной проблемой практической медицины, объединяющей интересы акушеров-гинекологов и невропатологов. Несмотря на то, что эпилепсия — это заболевание, при котором предусмотрено прерывание беременности по медицинским показаниям в ранние сроки, почти все женщины, страдающие этой патологией, стремятся родить ребенка. Эпилептический припадок, как проявление высокой нейронной активности, относится к одному из наиболее распространенных проявлений патологии нервной системы и может отмечаться при различных неврологических и соматических заболеваниях.

Эпилепсия — хроническое заболевание головного мозга различной этиологии, характеризующееся повторными припадками, которые возникают в результате чрезмерных нейронных разрядов и сопровождаются разнообразными клиническими и параклиническими проявлениями (определение ВОЗ). Распространенность эпилепсии в разных странах варьирует и составляет в среднем около 0,5–1,0%. Ежегодно эпилепсией заболевают более 100 тыс. человек. Заболеваемость детей в возрасте до 5 лет в 5 раз выше, чем в популяции. Во всем мире адекватную противосудорожную терапию получают менее 25% больных.

Возникновение эпилепсии связывают прежде всего с приобретенной предрасположенностью в результате перенесенного органического поражения головного мозга, приводящего к нейродегенеративным изменениям с дальнейшим формированием судорожного синдрома. Известно, что существенную роль в развитии этой патологии играет наследственная предрасположенность. Риск развития эпилепсии у потомства больного, по данным многочисленных авторов, составляет 3–4%, что в 4–6 раз выше, чем в общей попу-

Для корреспонденции:

Хейдар Лейла Абдул Аллаха, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117049, Москва, Ленинский пр-т, 8

Телефон: (495) 237-4033

E-mail: zheglov_sv@vitek.ru

Статья поступила 07.10.2014, принята к печати 10.11.2014

ляции, у потомства больной матери — 3,6%, отца — 2,1%. Максимальный риск отмечается у дочерей больных матерей (3,9%), а самый низкий (1,4%) — у дочерей больных отцов. Если эпилепсия отмечается у обоих родителей, риск развития этой патологии у потомства составляет 10–15%. Риск особенно высок, если родители страдают ювенильной миоклонической эпилепсией, абсансами или приступами grand mal пробуждения (6,7–15%), при парциальной эпилепсии родителей степень риска для потомства составляет 0,7–5,8% (Вельтищев Ю.В. и др., 1998).

Как правило, у пробандов и потомства отмечается один и тот же тип приступов. Современные данные подтверждают значительную роль генетических факторов в генезе эпилепсии и эпилептических синдромов. Скорее всего, это касается не только первичной, но и органической эпилепсии, для развития которой необходимо наличие эпилептоидного гена. Данное предположение подтверждается многочисленными исследованиями (80 281 пробанд), проведенными с 1950 по 1985 г. восемнадцатью независимыми авторами (Willey E., 1993). По мнению некоторых авторов, эпилепсия наследуется не как болезнь, а как биохимические сдвиги в ферментативной и метаболической системах, которые и обуславливают судорожную предрасположенность мозга. Известно, что большинство наследственных болезней обмена веществ сочетаются с судорожными синдромами, а именно: фенилкетонурия, некетонемическая гиперглицинемия, органические ацидурии, болезнь Менкеса, GM1-ганглиозиды, болезнь Краббе, болезнь Канавана–Ван-Богарта–Бертрана, адренолейкодистрофия, болезнь Тея–Сакса, болезнь Сандхоффа, синдром MELAS (митохондриальная энцефалопатия, лактат-ацидоз, инсультоподобные эпизоды), синдром MERRF (миоклонус-эпилепсия, феномен «рваных» красных волокон), болезнь Лафора, липоидный липофусциноз, болезнь Гоше (тип III), сиалидоз (типы I, II), галактосиалидоз.

В максимальную группу риска развития судорожного припадка при беременности, помимо больных, страдающих эпилепсией, входят все беременные, имеющие в анамнезе различные пароксизмальные состояния и судорожные припадки как эпилептического, так и неэпилептического характера (ситуационно обусловленные припадки), основным механизмом возникновения которых могут быть острые токсические (отравления «судорожными ядами») или метаболические энцефалопатии (гипогликемические нарушения, гипер- и гипокальциемия, гиперкалиемия, гипонатриемия и др.), фебрильные судороги, различные синкопальные состояния, особенно с судорожными проявлениями (тепловые обмороки у лиц с вегетососудистой дистонией и температурной неустойчивостью и др.), а также все беременные во II и III триместрах беременности, так как генерализованные судорожные припадки в этих случаях возникают в результате эндотоксических нарушений при развившейся почечной и печеночной недостаточности. В данную группу риска также входят все беременные, у которых когда-либо была выявлена эпилептическая активность на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) при отсутствии клинических проявлений. Такие беременные нуждаются в обязательном неврологическом обследовании и наблюдении на протяжении всей беременности. В обследование включается повторное ЭЭГ-исследование на электроэнцефалографе (не менее 12 каналов) с минимальной фоновой записью в течение

20 мин. Проведение ЭЭГ целесообразно при имеющихся в анамнезе беременной снохождениях и сноговорениях, ночных миоклонических вздрагиваниях, кошмарных сновидениях стереотипного характера, мигренозных головных болях, задержке психического и физического развития, энурезе и т.п. Для беременных необходимо заключение окулиста (оценка состояния глазного дна), реоэнцефалографическое (РЭГ) и эхоэнцефалографическое (ЭхоЭГ) исследования. Использование в обследовании беременной компьютерной томографии головного мозга нежелательно как из-за рентгеновского облучения, так и недостаточной информативности при эпилепсии (выявляются только опухоли и кальцификаты). Возможно применение магнитно-резонансной томографии (МРТ), которая более информативна в плане выявления вероятной эпилептической активности. Важно учитывать, что при проведении МРТ у части больных (до 10%) возможно развитие клаустрофобии, поэтому при беременности предпочтительнее использовать МРТ открытого типа.

Многочисленные данные авторов свидетельствуют о том, что роженицы, страдающие эпилепсией, не нуждаются в обязательном оперативном родоразрешении, кроме случаев выраженного гипертензионно-гидроцефального синдрома, тяжело протекающей преэклампсии, угрозы развития эпилептического статуса, значительного учащения припадков или возникновения их во время родов. Риск тонико-клонического припадка во время родов или в течение суток после них составляет 2–4% [1]. Осложнение течения беременности не связано с расположением эпилептогенного очага и целиком зависит от частоты приступов и их характера [2]. У беременных, страдающих эпилепсией, чаще бывают преждевременные роды. Учитывая, что при использовании противосудорожной терапии, безусловно, увеличивается риск развития врожденных аномалий, желательно максимально ограничить данный вид терапии в I триместре, а при наличии абсансов, которые не оказывают значимого неблагоприятного влияния на плод и беременную, полностью ее отменить. При больших эпилептических припадках, представляющих серьезную угрозу для плода, целесообразны попытки ограничения дозы применяемого препарата или перевод пациентки на менее тератогенный препарат [3]. Риск возникновения пороков развития повышается при использовании антиконвульсантов вследствие их фармакокинетических взаимодействий, поэтому комбинированная терапия не желательна при беременности, особенно в I триместре. Наблюдение за пациентками этой категории показало, что беременность сама по себе редко приводит к значительному учащению эпилептических припадков. По данным литературы, беременность в 50–85% случаев не влияет на частоту припадков, в 5–50% приводит к снижению их частоты, в 10–35% обуславливает учащение припадков [4]. В то же время обоснованная отмена антиконвульсантов и неадекватное снижение их дозы почти всегда заканчивались возобновлением припадков, полностью купированных до беременности (даже в течение нескольких лет), и учащением припадков у пациенток с редкими судорожными пароксизмами.

Всегда необходимо учитывать тератогенность противосудорожных препаратов, которые умеренно увеличивают риск возникновения мальформаций плода. При этом риск составляет 4–6% по сравнению с 2–3% в неэпилептической популяции. Частота возникновения таких больших мальформаций,

как заячья губа/волчья пасть, возрастает до 1,5–2% по сравнению с 0,15–0,2% в общей популяции, патологии сердца — 0,5–2%, *spina bifida* — 1,5–2% по сравнению с 0,05% в общей популяции [4, 5]. E. Перусса сообщает о повышении риска возникновения пороков развития плода при монотерапии в 2–3 раза, при политерапии риск значительно возрастает [6].

Основными факторами риска формирования пороков развития на фоне приема антиэпилептических препаратов (АЭП) во время беременности являются: высокая доза препарата и его концентрация в плазме, политерапия, специфические эффекты определенных АЭП и комбинаций АЭП [7]. Наибольший риск возникновения пороков развития плода существует при приеме АЭП в I триместре беременности [6–7].

Риск возникновения пороков развития плода при использовании некоторых АЭП (особенно это характерно для вальпроатов) в некоторой степени зависит от дозы препарата. Риск существенно повышается при использовании суточной дозы вальпроатов более 1000 мг [8] и политерапии (так как некоторые другие АЭП потенцирует тератогенный риск вальпроатов) [8, 9].

Эпилепсия может осложнять течение беременности и приводить к развитию врожденных аномалий у новорожденных. При этом риск внутриутробной и перинатальной смерти в 2–3 раза превышает таковой для населения в целом. Врожденные аномалии различной степени тяжести встречаются у 4–10% детей, матери которых страдают эпилепсией. В настоящее время преобладает точка зрения, согласно которой нарушения, встречающиеся у плода, имеют комплексную этиологию, однако ведущим фактором является тератогенность противосудорожных препаратов. Другими факторами, способствующими развитию врожденных аномалий, считают дефицит фолиевой кислоты, нарушение обмена гомоцистеина и использование оральных контрацептивов. К черепно-лицевым аномалиям у детей, рожденных от женщин с эпилепсией, относятся микроцефалия, гидроцефалия, миеломенингоцеле, анэнцефалия, дисплазия ушных раковин, гипертелоризм, расщелина губы и/или неба [10, 11]. Деформация конечностей у потомства больных эпилепсией женщин весьма характерна и обусловлена тератогенным эффектом различных противосудорожных препаратов — гидантоина, фенобарбитала и др. [12]. Наиболее часто аномалии конечностей встречаются у детей, матери которых во время беременности принимали гидантоин. Внутриутробная задержка роста детей, рожденных от матерей, страдающих эпилепсией, описана многими исследователями. Такие дети рождаются с низкой массой тела, уменьшенной окружностью головы, маленькой длиной тела. В дальнейшем дети также отстают в росте. У беременных женщин, принимающих АЭП, в 9–10% случаев рождаются недоношенные дети, в 7–10% — дети с пониженной массой [13]. По результатам анализа датской фармакоэпидемиологической базы данных, общий риск формирования пороков развития, связанных с применением противосудорожных препаратов в период беременности, составил 2,2, риск пониженной массы у новорожденных — 1,5, у преждевременно рожденных — 1,6 [14]. Правильный выбор и применение АЭП в период беременности должны предотвратить развитие некоторых врожденных дефектов.

Анализ литературных данных не позволяет оценить, какое из основных АЭП обладает наибольшей тератогенностью.

Информация о тератогенном риске более новых АЭП все еще очень ограничена, и результаты исследований на животных не всегда можно соотнести с клинической ситуацией (ламотриджин, тиагабин, фелбамат, вигабатрин, топамакс). Вследствие того, что у большинства пациенток любые серьезные эмбриональные аномалии сформированы к моменту обнаружения беременности, проводить коррекцию терапии АЭП в течение беременности не рекомендуют, если это не требуется в связи с изменением клинической картины. В тех случаях, когда приступы нарастают в течение беременности, необходимо учитывать возможные изменения плазменной концентрации АЭП. Одной из проблем изучения сочетания беременности и эпилепсии является определение особенностей фетоплацентарного комплекса, внутриутробного состояния плода [15, 16].

Известно, что применение карбамазепина среди возможных побочных действий может вызывать диплопию, головокружение, сонливость, головную боль, тошноту, сердечную аритмию, гипонатриемию, гипокальциемию. Вероятное развитие агранулоцитоза, апластической анемии, гепатотоксического эффекта, тромбоцитопении и имеющиеся сообщения о достаточно высоком тератогенном действии препарата делают прием карбамазепина во время I триместра беременности опасным. При осложнениях течения беременности на всем ее протяжении использование данного препарата считается также небезопасным из-за определенной несовместимости этого препарата с антикоагулянтами, антибиотиками, макролидами, кортикостероидами и часто применяемым гинекологами аминофиллином [17]. Характерные для данного препарата побочные эффекты (поведенческие отклонения в виде нарушений сна, возбуждение, повышенная раздражительность и лабильность настроения) сами по себе могут осложнить течение беременности.

Во многих странах вальпроат натрия с момента первого клинического применения Д. Каразо в 1964 г постепенно стал основным противосудорожным препаратом, используемым в лечении эпилепсии у 75–95% пациентов [18]. Результаты применения вальпроата натрия показали высокую эффективность препарата (82,5%) в лечении больных как генерализованной, так и парциальной эпилепсией [19]. При его приеме возможно появление тошноты, тремора, увеличение веса, периферические отеки, сонливость, развитие тромбоцитопении, повышение уровня аммиака в крови, также имеются данные об аномалиях развития невралной трубки. В то же время отсутствие энзиматической индукции уменьшает риск гепатотоксической реакции и не приводит к снижению концентрации других совместно принимаемых препаратов. Распределение суточной дозы натрия вальпроата на несколько приемов является обязательным условием использования антиконвульсантов, особенно в период между 20-м и 40-м днями беременности. Это позволяет снизить максимальную концентрацию препарата в плазме, а следовательно, существенно уменьшить риск возникновения пороков развития [20, 21].

С началом применения препаратов фолиевой кислоты случаи формирования дефектов невралной трубки при применении вальпроатов стали более редкими. Согласно последним данным, дозировка вальпроовой кислоты до 1000 мг/сут не оказывает тератогенного действия [22]. Одно из преимуществ вальпроатов перед другими АЭП — отсутствие

противопоказаний к его применению при любых видах эпилептических припадков, тогда как карбамазепин не может применяться при миоклонических припадках и абсансах в связи с риском их учащения. Поведенческие нарушения при приеме вальпроата натрия, в отличие от карбамазепина, связаны только с возможной сонливостью. Безусловным преимуществом данного препарата при осложненной беременности можно считать возможное сочетание с антикоагулянтами, антибиотиками, кортикостероидами и аминофиллином. При длительном приеме вальпроатов может возникнуть дефицит карнитина, для профилактики которого возможно назначение L-карнитина [23]. В случае бессимптомного изолированного повышения активности печеночных трансаминаз достаточно снизить дозу препарата не менее чем на 10 мг/кг/сут.

Среди препаратов, которые в настоящее время в мировой практике применяются значительно реже, можно отметить фенобарбитал. Он обладает тератогенным действием, может вызывать мегалобластную анемию, корригируемую приемом фолиевой кислоты и витамина В₁₂, дефицит витамина D и остеопороз. Тератогенным действием также обладает фенитоин, который может вызывать мегалобластную анемию, угнетение иммунитета, гипокальциемию, дефицит витамина D из-за ускорения его метаболизма в печени. При идиосинкразии возможна лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, апластическая анемия.

Таким образом, вопросы планирования и ведения беременности при сопутствующей хронической соматической и неврологической патологии чрезвычайно актуальны с учетом того, что современный уровень развития медицины позволяет добиться стойкой ремиссии основного заболевания. Благоприятным вариантом можно считать тот случай, при котором напоминанием о заболевании является лишь регулярный прием медикаментов, а клинические проявления патологии практически отсутствуют. На этом фоне больная женщина стремится быть полноправным членом социума и ощутить в полной мере радость материнства.

Литература

1. Доброхотова Ю.И., Гехт А.Б., Локшина О.Б. и др. Некоторые аспекты течения беременности и родов у женщин, страдающих эпилепсией // Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2005. №6. С.13–17.
2. Harden C.L. Pregnancy and epilepsy // *Semin Neurol.* 2007. V.27 (5). P.453–459.
3. Battino D., Tomson T. Management of epilepsy during pregnancy // *Drugs.* 2007. V.67 (18). P.2727–2746.
4. Weber M. Monotherapie ou politerapie chez la femme en age de progreer // *Epilepsies.* 1992. V.4 (2). P.119–124.
5. Демикова Н.С. Тератогенность антиэпилептических препаратов // *Эпилептология детского возраста / Под ред. проф. А.С.Петрухина. М: Медицина, 2000. С.596–618.*
6. Perucca E. Birth defects after prenatal exposure to antiepileptic drugs // *Lancet Neurol.* 2005. V.4 (11). P.781–786.
7. Holmes L.B., Harvey E.A., Coull B.A. et al. The teratogenicity of anticonvulsant drugs // *N Engl J Med.* 2001. V.344 (15). P.1132–1138.
8. Alsdorf R., Wyszynski D.F. Teratogenicity of sodium valproate // *Expert Opin Drug Saf.* 2005. V.4 (2). P.345–353.
9. Oguni M., Osawa M. Epilepsy and pregnancy // *Epilepsia.* 2004. V.45 (Suppl 8). P.37–41.

10. Miller M., D'Souza J., Zaninelli R. Major malformations in offspring of women with epilepsy // *Neurology.* 2003. V.61 (11). P.1631.
11. Diaz-Romero R.M., Garza-Morales S., Mayen-Molina D.G. et al. Facial anthropometric measurements in offspring of epileptic mothers // *Arch Med Res.* 1999. V.30 (3). P.186–189.
12. Pack A., M.Gidal B., Vazquez B. et al. Bone disease associated with antiepileptic drugs // *Cleve Clin J Med.* 2004. V.71 (Suppl 2). P.42–49.
13. Hirano T., Fujioka K., Okada M. Physical and psychomotor development in the offspring born to mothers with epilepsy // *Epilepsia.* 2004. V.45 (Suppl 8). P.53–57.
14. Kulaga S., Sheehy O., Zargazadeh A.H. et al. Antiepileptic drug use during pregnancy: perinatal outcomes // *Seizure.* 2011. V.20 (9). P.667–672.
15. Morrell M.J. Epilepsy in women the science of why it is special // *Neurology.* 1999. V.53 (Suppl 1). P.S42–48.
16. Yerby M.S., Kaplan P., Tran T. Risk and managent of pregnancy in women with epilepsy // *Cleve Clin J Med.* 2004. V.71 (Suppl 2). P.25–37.
17. Brodie M.J., Johnson F.N. Carbamazepine in the treatment of seizure disorders: efficacy, pharmacokinetics and adverse event profile // *Rev Contemp Pharmacother.* 1997. V.8. P.87–122.
18. Wyszynski D.F., Nambisan M., Surve T. et al. Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy // *Neurology.* 2005. V.64 (6). P.961–965.
19. Ornoy A. Valproic acid in pregnancy: how much are we endangering the embryo and fetus? // *Reprod Toxicol.* 2009. V.28 (1). P.1–10.
20. Kaplan P.W. Reproductive health effects and teratogenicity of antiepileptic drugs // *Neurology.* 2004. V.63 (Suppl 4). P.13–23.
21. Browne T., Gregory L., Holmes G., Montouris G. Special considerations in women // *Handbook of Epilepsy / Ed. by T.Browne, G.Holmes. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. 216 p.*
22. Tomson T., Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic drugs // *Lancet.* 2012. V.11. P.803–813.
23. Vajda F.J., Eadie M.J. Maternal valproate dosage and foetal malformations // *Acta Neurol Scand.* 2005. V.112. P.137–143.

Информация об авторах:

Доброхотова Юлия Эдуардовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова, заслуженный врач РФ
Адрес: 117049, Москва, Ленинский пр-т, 8
Телефон: (495) 237-4033
E-mail: pr.dobrohotova@mail.ru

Бояр Елена Александровна, кандидат медицинских наук, директор Медицинского училища Департамента здравоохранения г. Москвы № 30
Адрес: 105118, Москва, 9-я ул. Соколиной горы, 3А
Телефон: (495) 365-1985
E-mail: mmu30@mosgorzdrav.ru

Сибко Татьяна Васильевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117049, Москва, Ленинский пр-т, 8
Телефон: (495) 237-4033
E-mail: obs_gvozdev_g@mail.ru

Гвоздев Александр Александрович, студент Московского факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117049, Москва, Ленинский пр-т, 8
Телефон: (495) 237-4033
E-mail: obs_gvozdev_g@mail.ru

Филатова Лариса Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117049, Москва, Ленинский пр-т, 8
Телефон: (495) 237-4033
E-mail: filatovalarisa@list.ru

Лечение дистрофических заболеваний вульвы методом фотодинамической терапии

О.В.Макаров¹, А.З.Хашукоева¹, Е.С.Купеева¹, С.А.Хлынова¹, Т.Н.Сухова²

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. Ю.Э.Доброхотова);

²Обособленное структурное подразделение Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва (директор — С.Ф.Бутырина)

Цель исследования заключалась в оценке эффективности фотодинамической терапии у пациенток с дистрофическими заболеваниями вульвы. Метод фотодинамической терапии с использованием фотосенсибилизатора — фотодитазина — представляет собой перспективный метод лечения дистрофических заболеваний вульвы и может служить эффективной профилактикой развития рака вульвы.

Ключевые слова: склеротический лишай вульвы, плоскоклеточная гиперплазия вульвы, дистрофия вульвы, фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор

Treatment of Dystrophic Diseases of Vulva by the Method of Photodynamic Therapy

O.V.Makarov¹, A.Z.Khashukoeva¹, E.S.Kupeeva¹, S.A.Khlynova¹, T.N.Sukhova²

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology of Medical Faculty, Moscow

(Head of the Department — Prof. Yu.E.Dobrokhotova);

²Separate Structural Division of Pirogov Russian National Research Medical University «Russian Gerontological Scientific Clinical Center», Moscow (Director — S.F.Butyrina)

The aim of the study was to evaluate the efficacy of photodynamic therapy in patients with dystrophic disease of the vulva. The method of photodynamic therapy using a photosensitizer fotoditazin is a promising one for the treatment of such diseases and can be an effective prevention of vulvar cancer.

Key words: lichen sclerosus of the vulva, squamose hyperplasia of the vulva, vulvar dystrophy, photodynamic therapy, photosensitizer

Среди заболеваний вульвы дистрофия вульвы представляет наибольший интерес для гинекологов. Причины нарушения роста и созревания эпителия, приводящие к появлению белых пятен вульвы, до настоящего времени неизвестны. В развитии дистрофических заболеваний вульвы (ДЗВ) определенное значение отводится воспалительным изменениям вульвы, гипоэстрогении на фоне естественного процесса старения. ДЗВ характеризуются длительным течением,

наличием выраженной вульводиинии, частыми рецидивами и неудовлетворительными результатами лечения.

В структуре общей гинекологической патологии дистрофия вульвы занимает от 0,6 до 9% [1–3]. ДЗВ чаще всего встречаются в пременопаузе и постменопаузе [4]. При этом все чаще в литературе появляются упоминания о пациентках, находящихся в препубертатном, пубертатном, репродуктивном возрасте [5–7]. Такие симптомы, как болезненность, зуд, диспареуния, дизурия, могут привести пациенток к неврозам и депрессивным состояниям, вегетососудистым и неврологическим нарушениям [8, 9]. ДЗВ следует рассматривать в качестве индикаторов риска развития рака вульвы [10]. Ряд авторов отмечают увеличение количества ДЗВ, на фоне которых в 9–49% случаев возникает рак [11, 12]. Таким образом, эффективное лечение ДЗВ — путь к профилактике рака вульвы, составляющего 3–8% в структуре злокачественных образований женской половой сферы [13].

Для корреспонденции:

Хашукоева Асият Зульфировна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16

Телефон: (499) 613-5640

E-mail: azk05@mail.ru

Статья поступила 07.10.2014, принята к печати 10.11.2014

Существующие методы консервативного лечения этой патологии не обеспечивают полного устранения местных морфологических изменений на слизистой вульвы, не приводят к длительным ремиссиям и требуют продолжительных сроков лечения. Хирургическое лечение, несмотря на более высокую эффективность в сравнении с другими методами, отличается травматичностью, высокой частотой послеоперационных осложнений, неудовлетворительными косметическими и функциональными результатами [14]. Поиск новых методов лечения ДЗВ и внедрение их в клиническую практику имеет большое практическое значение.

Одним из новых высокотехнологичных методов лечения является фотодинамическая терапия (ФДТ), которая показывает высокую эффективность при радикальном и паллиативном лечении онкологических новообразований различной локализации. Действие ФДТ основано на селективной деструкции патологических клеток, которая происходит в результате фотохимического воздействия при взаимодействии накапливающегося в клетках фотосенсибилизатора и активирующего его света с определенной длиной волны, уникальной для каждого фотосенсибилизатора. В результате фотохимической реакции происходит генерация синглетного кислорода внутри клеток и образование свободных радикалов, повреждающих мембраны и органеллы клеток, наиболее интенсивно накопивших фотосенсибилизатор, вызывая их гибель по механизму некроза и апоптоза [15].

В нашей работе в качестве фотосенсибилизатора использовался фотодитазин — отечественный фотосенсибилизатор 2-го поколения на основе производных хлорофилла. Он представляет собой N-диметилхлороиновую соль хлорофина Е6, полученного путем многоэтапной переработки хлорофилла водоросли *Spirulina platensis Gom Geitleri*. Фотодитазин имеет максимальное поглощение при длине волны излучения 662 нм, что обуславливает высокую проникающую способность излучения в ткани.

Фотодитазин обладает минимальным риском развития кожной фототоксичности, так как 96% препарата выводится из организма в течение 24 ч.

Пациенты и методы

Обследованы и пролечены 97 пациенток с ДЗВ. Возраст пациенток составлял от 26 до 80 лет, средний возраст — 57,6 года. Пациентки страдали данной патологией от 2 до 20 лет. Длительность периода постменопаузы колебалась от 1 до 26 лет, в среднем составила $11,2 \pm 1,1$ года. По характеру выявленной патологии вульвы больные распределились таким образом: у 75 больных (77,3%) верифицирован склеротический лишай вульвы и у 18 — плоскоклеточная гиперплазия вульвы (18,6%), у 4 пациенток — смешанная дистрофия (4,1%). Все пациентки с патологией вульвы имели сопутствующую экстрагенитальную патологию различной степени выраженности, послужившую основанием для выбора в качестве метода лечения ФДТ. ФДТ проводили с использованием фотосенсибилизатора — фотодитазина («Вета-Гранд», Россия). В 1-ю группу вошли 64 пациентки, которым фотодитазин вводился внутривенно капельно в дозе 1 мг/кг, 2-ю группу составили 33 пациентки, которым фотодитазин наносился местно в виде 0,5% геля-

пенетратора из расчета 1 мл геля на 3–5 см² обрабатываемой поверхности. Распределение по группам было достигнуто путем случайной выборки. Облучение вульвы осуществлялось с помощью лазерной установки «Аткус-2» («Полупроводниковые приборы», Россия). Световое воздействие проводили в непрерывном или фракционном режиме. Длина волны излучения составляла 662 нм, мощность лазерного излучения на торце световода — 2 мВт, плотность энергии — 100–250 Дж/см² для вульвы.

Произведены подробный сбор анамнеза пациенток, гинекологический осмотр, комплексное клиническое обследование, включающее цитологическое исследование соскоба с вульвы, вульвоскопию, гистологическое исследование биопсийного материала, определение вируса папилломы человека (ВПЧ) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с ДНК-типированием с поверхности вульвы. Носительство ВПЧ высокоонкогенных типов составило 37,1% случаев, низкоонкогенных — 21,6%, а отсутствие ВПЧ было выявлено у 41,3% больных.

Для определения оптимальных временных параметров начала облучения при внутривенном введении фотодитазина, которые соответствуют максимуму накопления фотосенсибилизатора в тканях вульвы, был использован метод локальной флуоресцентной спектроскопии с помощью спектральной флуоресцентной диагностической установки «Спектр-Кластер» («Кластер», ИОФ РАН, Россия).

Измерение проводилось до введения фотосенсибилизатора для оценки эндогенной аутофлуоресценции и через 30, 60, 90, 120, 160 мин после его внутривенного введения для оценки экзогенного возбуждения флуоресцентных тканей. Максимальные значения флуоресценции, т.е. накопления фотосенсибилизатора в тканях вульвы, наблюдались через 2 ч после внутривенного введения фотодитазина. Именно это время и было выбрано в качестве оптимального для начала проведения лазерного облучения.

При использовании геля-пенетратора облучение проводилось через 30 мин после нанесения геля, перед самим облучением гель удалялся смоченным дистиллированной водой ватным тампоном.

Результаты исследования и их обсуждение

Лечебный эффект после ФДТ при патологии вульвы оценивался визуально, подтверждался данными цитологического и морфологического исследований, а также основывался на клинической симптоматике. Положительный клинический эффект был получен у всех пациенток через два месяца после сеанса ФДТ. Дальнейшее динамическое наблюдение проводилось один раз в год на протяжении двух лет. Количество рецидивов через один год после сеанса ФДТ в 1-й группе составило 9,1%, во 2-й группе — 22,6%. При развитии рецидива всем пациенткам повторно проведен сеанс ФДТ с положительным эффектом. При дальнейшем динамическом наблюдении случаи рецидивов не наблюдались.

Противовирусный эффект ФДТ оценивался после повторной ПЦР с ДНК-типированием ВПЧ с поверхности вульвы. По результатам полученных данных ВПЧ был обнаружен лишь у 3,1% пациенток и относился к низкоонкогенным типам.

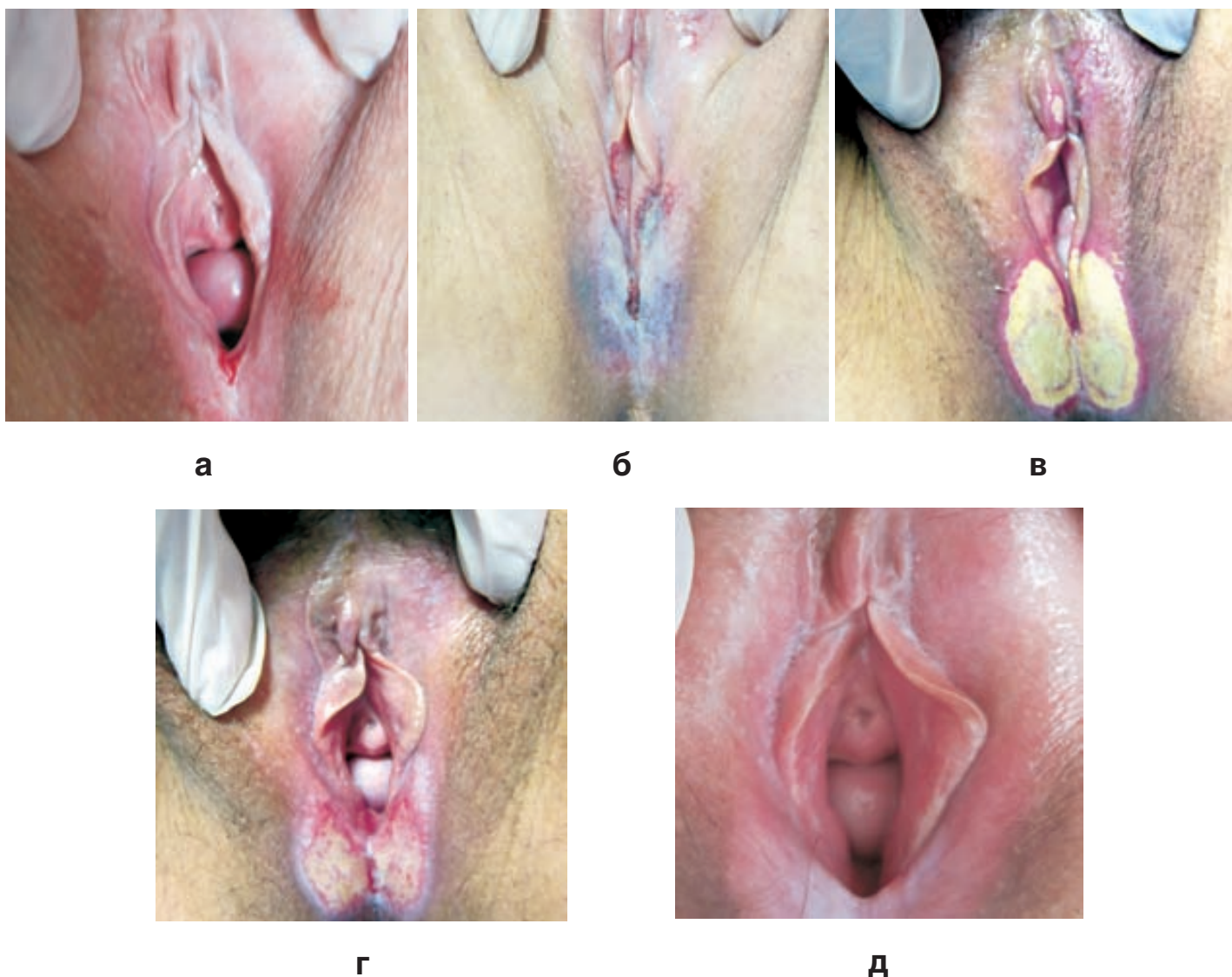


Рисунок. Склеротический лишай вульвы: а — до лечения; б — через 3 дня после сеанса ФДТ; в — через 2 нед после сеанса ФДТ; г — через 1 мес после сеанса ФДТ; д — через 2 мес после сеанса ФДТ.

Незначительный болевой синдром после проведения процедуры ФДТ, наблюдающийся практически в каждом случае, а также подъем температуры тела у четырех пациенток в первые 2–3 дня после процедуры максимально до 38 °С, купировались приемом нестероидных противовоспалительных средств. У одной больной через 30 мин после введения фотодитазина сформировалась аллергическая реакция в виде крапивницы и начальных проявлений отека Квинке. Пациентке были немедленно введены антигистаминные и глюкокортикостероидные препараты, после чего симптоматика купировалась. Принято решение об отказе от дальнейшего проведения фотодинамической терапии у данной пациентки.

Анализ полученных результатов ФДТ с использованием фотодитазина при лечении ДЗВ показал высокую терапевтическую эффективность использования данного метода. Кроме того, отсутствие необходимости в применении анестезиологического пособия делает возможным его использование в амбулаторных условиях. Во всех

случаях был зафиксирован хороший косметический эффект, что особенно актуально для женщин репродуктивного возраста.

Полная клиническая ремиссия отмечена у 58 (90,6%) из 64 больных 1-й группы в течение одного года после проведения сеанса и у 26 (78,8%) из 33 пациенток 2-й группы. На рисунке представлена динамическая картина эффективности предложенного лечения одной из пациенток 1-й группы. Повторный сеанс ФДТ потребовался 5 пациенткам 2-й группы со склеротическим лишаем (20,8%) и 2 пациенткам с плоскоклеточной гиперплазией (28,6%), после чего было диагностировано клиническое излечение.

В связи с высокой ассоциированностью ДЗВ с носительством ВПЧ, особенно высокоонкогенных типов, изучался противовирусный эффект фотодинамической терапии. Динамическое наблюдение с проведением цитологического исследования соскоба с вульвы и ПЦР-диагностики ВПЧ в течение двух лет не выявило ни одного случая рецидива ДЗВ, а также ВПЧ-инфекции.

Выводы

Полученные результаты предложенного метода лечения женщин с ДЗВ показали его высокую терапевтическую эффективность, противовирусную активность, минимальное количество побочных эффектов и осложнений, методическую простоту исполнения, что позволяет использовать фотодинамическую терапию для лечения ДЗВ в амбулаторных условиях. Метод фотодинамической терапии с использованием фотосенсибилизатора — фотодитазина — представляет собой перспективный метод лечения ДЗВ и может служить эффективной профилактикой развития рака вульвы.

Литература

1. Балан В.Е., Муравьева В.В., Сметник В.П. // Пробл. репродукции. 1996. №6. С.50–54.
2. Малышев Л.К. Диагностика и лечение крауроза вульвы. Л.: Изд-во Ленинградского государственного института усовершенствования врачей, 1989. С.5–16.
3. Русевич П.С. Заболевания вульвы. М.: МИА, 2007. С.73–141.
4. Гилялутдинова З.Ш. Функциональные патологические изменения у женщин в мено- и постменопаузе. М.: Медицина, 1995. 187 с.
5. Chan L., Oyama N., Neill S.M. et al. Characterization of IgG autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosus // Clin Exp Dermatol. 2004. V.29 (5). P.499–504.
6. Fischer G.O. Vulval disease in pre-pubertal girls // Australas J Dermatol. 2001. V.42 (4). P.225–234; quiz 235–236.
7. Kügler K., Brinkmeier T., Frosch P.J., Uter W. Anogenital dermatoses — allergic and irritative causative factors. Analysis of IVDK data and review of the literature // J Dtsch Dermatol Ges. 2005. V.3 (12). P.979–986.
8. Манухин И.Б., Крапошина Т.П., Стамболиева А.В. Роль локальных кортикостероидов в терапии склеротического лишая вульвы в свете современных представлений о патогенезе этого заболевания // Мед. помощь. 2008. №5. С.51–55.
9. Штемберг М.И. Крауроз и лейкоплакия вульвы. Кишинев: Штиинца, 1980. 198 с.
10. Жаров А.В., Важенин А.В. Оптимизация лечения больных раком вульвы. Челябинск: Изд-во УГМАДО, 2005. 131 с.
11. Бычков В.И., Рог А.И. Оценка факторов риска развития фоновых и предраковых заболеваний шейки матки // Акуш. и гин. 1991. №5. С.53–54.
12. Декстер Л.И., Нейштадт Э.Л. Изменения нервных волокон в тканях вульвы при краурозе и лейкоплакии // Вопр. онкол. 1965. №9. С.12–19.
13. Бохман Я.В., Койро М.А., Таджибаева Ю.Т. Злокачественные опухоли вульвы. Ташкент: Медицина, 1986. С.159.
14. Rhodes C.A., Cummins C., Shafi M.L. The management of squamous cell vulval cancer: a population based retrospective study of 411 cases // Br J Obstet Gynaecol. 1998. V.105 (2). P.200–205.
15. Wilson B.C., Patterson M.S. The physics, biophysics and technology of photodynamic therapy // Phys Med Biol. 2008. May 7. V.53 (9). P.R61–109.

Информация об авторах:

Макаров Олег Васильевич, доктор медицинских наук, почетный профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (499) 613-5640
E-mail: profmakarov@mail.ru

Хлынова Светлана Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16
Телефон: (499) 613-5640
E-mail: doc-khlinova@mail.ru

Купеева Екатерина Сергеевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (499) 613-5640
E-mail: katik@inbox.ru

Сухова Татьяна Николаевна, врач акушер-гинеколог обособленного структурного подразделения Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова «Российский геронтологический научно-клинический центр»
Адрес: 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16
Телефон: (499) 187-2996
E-mail: stn-doc@yandex.ru

Рак яичников: новое в вопросах этиопатогенеза и диагностики (обзор литературы)

О.В.Макаров, М.Р.Нариманова

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. Ю.Э.Доброхотова)

В представленном обзоре литературы освещены новые тенденции в вопросах этиопатогенеза рака яичников. Рассмотрены некоторые патогенетические аспекты развития данной патологии, такие как протоонкогены и онкогены. Приведены современные методы скрининга и диагностики опухолей яичников. Обсуждаются возможности применения биомаркеров и их сочетаний для ранней диагностики злокачественных новообразований яичников.

Ключевые слова: онкомаркеры, рак яичников, ранняя диагностика, протоонкогены и онкогены

Ovarian Cancer — New in the Questions of Etiopathogenesis and Diagnostics: a Literature Review

O.V.Makarov, M.R.Narimanova

Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology of Medical Faculty, Moscow (Head of the Department — Yu.E.Dobrokhotova)

In this review of literature new tendencies in the questions of etiopathogenesis of ovarian cancer are highlighted. There are discussed some pathogenetic aspects in the progress of this pathology, such as proto-oncogenes and oncogenes. There are presented modern methods of screening and diagnostics of ovarian tumors. The opportunities of the application of biomarkers and their combinations for the early diagnostics of malignant ovarian neoplasms are discussed.

Key words: oncomarkers, ovarian cancer, early diagnostics, proto-oncogenes and oncogenes

Опухоли яичников занимают третье место среди новообразований женских половых органов. Подавляющее большинство больных (около 85%) страдают эпителиальными формами этих новообразований. Среди них преобладают доброкачественные формы (около 80%), злокачественные опухоли составляют около 20–30% [1].

Ежегодно в мире регистрируют 165 тыс. новых случаев злокачественных новообразований яичников и 101 тыс. смертей от них: в США — 23,4 тыс. новых случаев и 13,9 тыс. смертей, в России — 11,7 и 7,3 тыс. соответственно. Во многих странах, включая Россию, рак яичников занимает шестое ранговое место среди злокачественных новообразований у женщин всех возрастных групп, начиная с младенчества. В 2010 г. в России доля больных раком яичников среди всех злокачественных новообразо-

ваний была от 3,2% женщин в возрасте 70 лет и старше до 7,0% — в возрасте 40–54 лет и 7,4% — в 15–39 лет. Заболеваемость составляла 37,8 на 100 000 в возрастной когорте женщин 70–74 лет [1].

В 2010 г. в России от рака яичника умерли 7,3 тыс. больных (5,5% всех злокачественных новообразований у женщин). В возрасте до 30 лет рак яичников является причиной смерти 40–70% больных опухолями гениталий. В России вероятность заболеть раком яичников для новорожденной девочки составляет 1,0%, а вероятность умереть от него — 0,6%. Для 30-летней женщины, больной раком яичников, вероятность умереть от этого заболевания в 17 раз выше, чем от другой причины. С увеличением возраста женщин различия сокращаются: в 50–54 года — до 8,5 раза, в 60–64 — до 3,7 раза, а в 75-летнем возрасте существует большая вероятность умереть от другой причины [1].

Весьма печальной остается и выживаемость больных раком яичников. Уже на первом году после установления диагноза погибает каждая третья пациентка. Обобщенные данные популяционных раковых регистров стран Европы свидетельствуют, что 1-летняя выживаемость больных раком яичников в целом составляет 63%, 3-летняя — 41%, 5-летняя — 35% [1].

Для корреспонденции:

Нариманова Метанат Рафиговна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117437, Москва, ул. Островитянова, 1

Телефон: (499) 613-5640

E-mail: safarovametanat@yandex.ru

Статья поступила 07.10.2014, принята к печати 10.11.2014

Основными причинами столь низкой выживаемости больных раком яичников являются: бессимптомное течение заболевания на ранних стадиях, отсутствие достоверной диагностики, малоэффективное лечение, особенно при рецидивах заболевания [2].

Рак яичников — гетерогенное заболевание как с точки зрения этиологии, так и со стороны клинических проявлений. В основе происхождения всех опухолей этой локализации лежат повреждения (мутации) генетического аппарата клеток, которые формируют повышенную чувствительность этих клеток к воздействиям экзогенных и эндогенных канцерогенных факторов. Такими факторами может быть вирус эпидемического паротита, асбест, тальк, гормональный дисбаланс, иммунный дефицит и др. [3–5].

Механизм происхождения опухолей был предсказан А. Knudson в 1971 г. Автор предложил гипотезу, известную в настоящее время как классическая теория двойного удара или двойной мутации, объясняющую механизм возникновения наследственных и спорадических форм злокачественных новообразований. Суть гипотезы заключалась в том, что для возникновения опухоли требуются два события: мутации в клетках зародышевой линии (герминальная мутация) и мутация в соматической клетке (соматическая мутация). В свете этой гипотезы опухоли одной и той же локализации могут быть наследственными и спорадическими. При наследственной форме первое событие — герминальная мутация — происходит в половой клетке одного из родителей, которая формирует предрасположенность будущего организма к возникновению опухоли. Однако для инициации малигнизации этого события еще недостаточно. Требуется вторая мутация в том же аллеле гомологичной хромосомы, но уже в соматической клетке (зиготе и т.д.). При спорадической (ненаследственной) форме должны возникнуть сразу две мутации в одной и той же соматической клетке [6]. Дальнейшие исследования полностью подтвердили гипотезу Кнудсона [6].

В настоящее время концепция о генетической природе рака общепризнана. Доказано, что злокачественные новообразования развиваются из одной опухолевой клетки (т.е. имеют моноклональное происхождение) вследствие накопления мутаций в специфических участках клеточной ДНК, приводящих к образованию дефектных белков [7].

Прямым доказательством мутационной природы рака можно считать открытие протоонкогенов и генов-супрессоров, изменение структуры и экспрессии которых за счет различных мутационных событий, в том числе и точковых мутаций, приводит к злокачественной трансформации. Открытие клеточных протоонкогенов впервые было осуществлено с помощью высокоонкогенных РНК-содержащих вирусов (ретровирусов), несущих в составе своего генома трансформирующие гены. С помощью молекулярно-биологических методов установлено, что ДНК нормальных клеток различных видов эукариот содержит последовательности, гомологичные вирусным онкогенам, которые получили название протоонкогенов. Превращение протоонкогенов в онкогены может проис-

ходить в результате мутации, кодирующей последовательности протоонкогена, что приводит к образованию измененного белкового продукта, или в результате повышения уровня экспрессии протоонкогена, вследствие чего в клетке увеличивается количество белка. Протоонкогены, будучи нормальными клеточными генами, обладают высокой эволюционной консервативностью, что указывает на их участие в жизненно важных клеточных функциях [8].

Антионкогены, или гены-супрессоры опухолей, — это гены, наличие продукта которых препятствует образованию опухоли. Утрата функции этих генов вызывает неконтролируемую клеточную пролиферацию. Благодаря своему противоположному по отношению к онкогенам функциональному назначению они были названы антионкогенами или генами-супрессорами опухолевого роста. В отличие от онкогенов мутантные аллели генов-супрессоров рецессивны. Отсутствие одного из них, при условии, что второй нормален, не приводит к снятию ингибирования образования опухоли. Опухоль развивается в результате мутации в обоих аллелях гена-супрессора. Таким образом, протоонкогены и гены-супрессоры образуют сложную систему позитивно-негативного контроля над клеточной пролиферацией и дифференцировкой, а злокачественная трансформация реализуется через нарушение этой системы. В основе наследственной предрасположенности к раку лежат нарушения структуры и функциональной активности генов-супрессоров, так как мутация одного из двух аллелей гомологичных генов может происходить в герминальной клетке. Онкогены и антионкогены являются мишенью ошибочного процесса репарации ДНК, а следствием герминальных aberrаций этого класса генов служит предрасположенность к опухолевым заболеваниям [9–11].

Одним из значительных достижений молекулярно-генетических исследований XX в. было открытие генов *BRCA1, 2* (*BR*east *C*ancer gene one and two), обуславливающих наследственное предрасположение к раку яичников и раку молочной железы. Ген *BRCA1* был выделен в 1994 г. в области хромосомы 17q21. Спустя 2 года был клонирован второй ген *BRCA2* в области хромосомы 13q12. К настоящему времени получена существенная информация о структуре и функции этих генов. Установлено, что в норме они участвуют в контроле целостности генома. Потеря такой роли вследствие мутаций может быть ключевым событием, приводящим к хромосомной нестабильности и злокачественной трансформации клетки [12, 13].

В настоящее время идентифицировано более 800 мутаций, обнаруживаемых во всех участках генов *BRCA1* и *BRCA2*. Выявлены популяционные особенности распространенности определенных мутаций. Большинство авторов пришли к заключению, что герминальные мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* обуславливают предрасположенность к раку молочной железы и яичников при двух наследственных синдромах: синдроме семейного рака молочной железы и синдроме семейного рака молочной железы и яичников [14].

Кроме генов *BRCA1* и *BRCA2* существуют и другие гены, мутации в которых также участвуют в генезе этих

новообразований. Выявлен ряд мутаций в генах, связанных с синдромом Lynch (*hMLH1* и *hMLH2*), которые в норме исправляют поломки ДНК. Определена группа мутаций в гене-супрессоре *p53*, играющих значительную роль при переходе аденомы в аденокарциному в тканях толстой кишки, яичников, молочной железы и легких. Этому гену в настоящее время отводится важная роль в индукции и прогрессии опухолевого роста рака этих локализаций. В норме ген-супрессор *p53* участвует в регуляции клеточного апоптоза. Мутацию в гене *p53* регистрируют практически при всех видах опухолей [14–16].

Получены интересные данные о полиморфизме гена, кодирующего фермент цитохрома P450c17 α . Этот фермент в норме потенцирует действие ключевых катализаторов стероидогенеза, в частности 17 α -гидроксилазы и 17,20-лиазы. Он имеет два аллеля, один из которых обуславливает повышенную скорость процессов транскрипции. Гомозиготное носительство данного аллеля связано с более ранним наступлением менархе, усилением метаболизма стероидов и увеличением риска возникновения рака яичников и молочной железы. Вместе с тем действие генов предрасположенности к раку в значительной мере находится под влиянием других генов — генов-модификаторов, поскольку канцерогенез является результатом взаимодействия многих генов, в котором главная роль у онкогенов и генов-супрессоров. Другие гены играют роль модификаторов функций главных генов [14].

Не вызывает сомнений, что основной фактор выживаемости больных раком яичников — это ранняя диагностика. По приблизительным оценкам, если бы 75% случаев рака яичников были обнаружены на **I или II стадии, то произошло бы снижение смертности на 50 %** [17, 18].

В настоящее время в целях повышения эффективности ранней диагностики рака яичников применяют комплексный подход, используя ряд клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования, включая УЗИ, компьютерную и магнитно-резонансную томографию, радиоизотопное исследование, лапароскопию, определение ассоциированных с опухолью маркеров. При обнаружении объемного образования в области малого таза необходимо исключать часто встречающиеся заболевания — дивертикулиты, внематочную беременность, кисты яичника, миому матки и эндометриоз. Такие злокачественные новообразования, как рак желудочно-кишечного тракта или рак молочной железы могут метастазировать в яичники. Исключить наличие первичной опухоли в желудке, толстой кишке или молочной железе позволяют гастроскопия, колоноскопия и маммография. Рентгенография грудной клетки — обязательный компонент обследования при подозрении на опухоль яичников, т.к. позволяет диагностировать возможное метастазирование в легкие и плеврит [2].

Достоинством ультразвукового метода в диагностике опухолей яичников является его высокая информативность (чувствительность, специфичность и точность достигают 80–90%), простота, быстрота, безвредность, безболезненность, возможность объективного документирования и многократного проведения. Ультразвуковое исследование малого таза стало рутинным методом при

подозрении на опухоль яичника. Для более углубленной диагностики при наличии опухолей яичников в настоящее время применяют такие высокоинформативные методы, как компьютерная и магнитно-резонансная томографии. Все эти исследования дают основание с большей или меньшей долей вероятности заподозрить опухоль яичников. Однако только гистологическая верификация диагноза может дать точный и окончательный ответ. У некоторых больных с наличием асцита о характере заболевания можно судить по данным цитологического исследования асцитической жидкости. Иногда для постановки диагноза необходимо выполнение лапароскопии или лапаротомии и получение материала для гистологического исследования [2].

Один из подходов к ранней диагностике рака яичников — это скрининговый мониторинг за женщинами, относящимися к группам риска. Под скринингом подразумевается использование тестов для ранней диагностики рака яичников. Наибольший риск развития рака яичников, достигающий 100%, имеют женщины с мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2* [2, 19, 20].

Недавно было сделано предположение о существовании двух типов эпителиального рака яичников. Развитие 1-го типа происходит в результате малигнизации серозных и эндометриальных кист, он имеет значительную доклиническую стадию, когда может быть диагностирован; 2-й тип представляет собой агрессивную низкодифференцированную опухоль с короткой доклинической стадией. Высказано предположение, что 2-й тип рака яичников развивается из эпителиальной карциномы маточных труб. Кроме того, женщины с генетической предрасположенностью к развитию рака яичников (особенно с мутацией в генах *BRCA1* и *BRCA2*) имеют высокую частоту развития карциномы маточных труб *in situ*. Таким женщинам следует проводить более частый скрининг [21, 22].

Одним из наиболее перспективных направлений в диагностике злокачественных опухолей яичников является определение опухолевых маркеров. Изучение этих белков представляет большой интерес не только с практической, но и с теоретической точки зрения. Исследования, проводимые в этом направлении, позволяют глубже проникнуть в проблемы этиопатогенеза злокачественного роста.

К настоящему времени для рака яичника идентифицирован целый ряд маркеров. Однако широко в клинической диагностике из них используют единственный маркер — CA-125. Этот маркер был обнаружен как антиген к одному из моноклональных антител, образующихся при иммунизации животных раковыми клетками человека. CA-125 представляет собой высокомолекулярный гликопротеид. Концентрацию CA-125 в крови обычно измеряют с помощью иммунного анализа. Однако уровень CA-125 в крови может повышаться не только при раке яичника, но и при некоторых других видах рака, доброкачественных опухолях, а также при нормальных физиологических состояниях — менструации или беременности [23].

К существенным недостаткам этого маркера можно отнести повышение его концентрации при доброкачественных опухолях яичника. В этом случае их нельзя от-

личить от рака, даже совмещая использование СА-125 с ультразвуковым исследованием. Кроме того, концентрация СА-125 нередко возрастает только на поздних стадиях рака яичника. Если при раке в поздней стадии концентрация СА-125 повышена у 80% больных, то среди пациентов с I стадией — только у 50–60% [65]. Перечисленные свойства объясняют невысокие чувствительность и специфичность СА-125: при чувствительности 83% он обладает специфичностью 52%, а при чувствительности 65% — специфичностью 97% [15].

Были проведены исследования по измерению концентрации СА-125 в коллекции сывороток, собранных за 5 лет до постановки диагноза рака яичника. Оказалось, что концентрация этого маркера была повышена только у 25% исследованных сывороток. Это указывает на невозможность использования СА-125 для ранней диагностики рака яичников [23].

Вместе с тем при II, III и IV стадиях рака яичников уровни СА-125 повышаются и могут быть использованы для мониторинга заболевания. Наблюдаемое повышение уровней СА-125 при рецидивах заболевания свидетельствует о необходимости мониторинга всех больных, находящихся в ремиссии, т.к. лишь у одной из десяти больных результат исследования бывает ложноотрицательным. Более того, даже если при первичном обследовании у нелеченых больных показатели СА-125 не превышали норму, то в процессе ремиссии анализ на содержание маркеров в крови необходим в связи с возможным вторичным повышением маркеров при рецидиве. В этом плане, безусловно, перспективным является определение СА-125 в период ремиссии и при рецидиве заболевания. Повышение уровня маркера от нуля (либо от базального уровня) до 35 Ед/мл, т.е. в пределах нормы, может быть доклиническим проявлением рецидива [2].

Было показано, что у всех пациенток с уровнем СА-125 менее 0,5 ДК (ДК — дискриминационная концентрация маркера, равная 35 Ед/мл) и ежемесячным приростом менее 20% предыдущего значения маркера рецидив в ближайшие 6 мес не наблюдался. Если прирост превышал 20%, то рецидив диагностировали через 46 мес. У пациенток со значением СА-125 от 0,5 до 1 ДК и приростом свыше 20% в месяц рецидив регистрировали через 24 мес. Если же значение маркера превышало ДК, а его прирост был свыше 20%, то рецидив можно было обнаружить спустя 13 мес [2, 24].

Использование СА-125 позволяет не только диагностировать наличие рецидива с достаточно высокой точностью, но и с большей вероятностью прогнозировать его развитие. Чувствительность СА-125 при рецидиве заболевания составляет 97%. При полной ремиссии в отсутствие опухоли уровень СА-125 должен быть близким к нулю. Однако, несмотря на перечисленные недостатки, из-за отсутствия лучшего метода клинической диагностики, СА-125 широко используют в диагностической практике в сочетании с ультразвуковым исследованием [24].

Рак яичников хорошо поддается лечению, до того как появляются его первые клинические симптомы. Важнейшая задача — оценить преимущества и недостатки существующих методов скрининга рака яичников, модифицировать их. Необходимо оптимизировать критерии

для выявления женщин, находящихся в группе риска по развитию рака яичников, и сделать их обследование максимально углубленным. Не вызывает сомнений тот факт, что женщины в постменопаузальном периоде находятся в группе риска по сравнению с более молодыми. Лица с мутациями генов *BRCA1* и *BRCA2* значительно чаще болеют 2-м типом эпителиального рака яичников. Следовательно, они нуждаются в более частом обследовании. Стоит отметить, что рутинный гинекологический осмотр нельзя считать методом скрининга рака яичников. В исследовании PLCO (исследование эффективности скрининга рака предстательной железы, легких, ободочной кишки и яичников) за 5 лет не было обнаружено ни одного случая рака яичников при использовании исключительно гинекологического осмотра. Рак яичников пальпируется менее чем в 30% случаев под анестезией [18]. Важнейшим недостатком определения СА-125 является низкая чувствительность на ранних этапах развития рака яичников. Уровень СА-125 был повышен только у 10 из 31 женщины с раком яичников I или II стадии, диагностированных методом трансвагинального УЗИ [18].

При прогрессирующем раке яичников уровень СА-125 повышается более чем у 80% больных. В исследовании PLCO 74% пациенток с повышенным уровнем СА-125 имели III или IV стадию заболевания. В связи с этим в алгоритм скрининга рака яичников включено не только абсолютное значение СА-125, но также и скорость прироста концентрации СА-125. В свою очередь, трансвагинальное УЗИ — наиболее эффективный метод скрининга ранних стадий рака яичников. В исследовании PLCO 72% случаев ранних стадий рака яичников были обнаружены исключительно методом трансвагинального УЗИ. Более того, около двух третей всех случаев рака яичников выявляется данным методом. Важнейшим недостатком УЗИ является его низкая прогностическая ценность. Трансвагинальное УЗИ точно указывает на изменение объема и морфологии яичников, но не указывает на доброкачественный или злокачественный характер опухоли. В исследовании PLCO прогностическая ценность трансвагинального УЗИ составила менее 3%. Другим недостатком трансвагинального УЗИ является отсутствие изменения объема яичника при некоторых видах рака. Тем самым на УЗИ яичник визуализируется нормальным, в то время как рак уже развивается (ложноотрицательный результат скрининга). В случае подозрения на рак яичника женщина должна быть тщательно обследована перед оперативным вмешательством [9].

Идея использования диагностических скрининговых тестов у женщин без клинических симптомов, находящихся в группе высокого риска развития рака яичников, является фундаментально важной для снижения смертности от рака яичников. Появление клинических симптомов рака яичников свидетельствует о том, что болезнь уже достаточно развита. Хотя комбинация СА-125 и трансвагинального УЗИ теоретически повышает диагностическую ценность, следует признать, что чувствительность, специфичность и полезная прогностическая ценность этих методов не являются оптимальными. Однако приходится использовать их комбинацию, пока не появятся более точные скрининговые тесты в диагности-

ке рака яичников. Обязательное требование к трансвагинальному УЗИ — исследование маточных труб, эпителий которых является предшественником 2-го типа рака яичников. Уровень биомаркеров должен включать не только абсолютное значение, но также и скорость прироста концентрации. Для повышения эффективности хирургического лечения следует унифицировать диагностический и лечебный алгоритмы [9].

Таким образом, несмотря на появление новых данных этиопатогенеза развития рака яичников, вопрос ранней и своевременной диагностики данного заболевания остается неутешительным и открытым и требует дальнейшего прицельного изучения.

Литература

1. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женских половых органов // Онкогинекология. 2012. №1. С.9–17.
2. Жордания К.И., Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е. и др. Опухоли яичников // Клиническая онкогинекология / Под ред. В.П.Козаченко. М.: Медицина, 2005. С.220–269.
3. Cramer D.W., Welch W.R. Determinant of ovarian cancer risk. II. Inferences regarding pathogenesis // J Natl Cancer Inst. 1983. V.71 (4). P.717–721.
4. Cramer D.W., Welch W.R., Cassells S., Scully R.E. Mumps, menarche, menopause, and ovarian cancer // Am J Obstet Gynecol. 1983. V.147 (1). P.1–6.
5. Lingeman C.H. Environmental factors in the etiology of human ovary: a review // Prog Clin Biol Res. 1983. V.117. P.365–379.
6. Knudson A.G. Hereditary cancers: from discovery to intervention // J Natl Cancer Inst Monogr. 1995. V.17. P.5–7.
7. Maslov A.Y., Ganapathi S., Westerhof M. et al. DNA damage in normally and prematurely aged mice // Aging Cell. 2013. V.12 (3). P.467–477.
8. Huang S. Genetic and non-genetic instability in tumor progression: link between the fitness landscape and the epigenetic landscape of cancer cells // Cancer Metastasis Rev. 2013. V.32 (3–4). P.423–448.
9. Lee E., Iskow R., Yang L. et al. Landscape of somatic retrotransposition in human cancers // Science. 2012. V.337 (6097). P.967–971.
10. Stevens J.B., Horne S.D., Abdallah B.Y. et al. Chromosomal instability and transcriptome dynamics in cancer // Cancer Metastasis Rev. 2013. V.32 (3–4). P.391–402.
11. Wolters S., Schumacher B. Genome maintenance and transcription integrity in aging and disease // Front Genet. 2013. V.4. P.19.
12. Miki Y., Swensen J., Shattuck-Eidens D. et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1 // Science. 1994. V.266 (5182). P.66–71.
13. Wooster R., Bignell G., Lancaster J. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2 // Nature. 1995. V.378 (6559). P.789–792.
14. Акуленко Л.В. Генетические аспекты рака органов женской репродуктивной системы // Клиническая онкогинекология / Под ред. В.П.Козаченко. М.: Медицина, 2005. С.18–29.
15. Thompson D., Easton D.; Breast Cancer Linkage Consortium. Variation in BRCA1 cancer risks by mutation position // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2002. V.11 (4). P.329–336.
16. Welsh P.L., King M.C. BRCA1 and BRCA2 and the genetics of breast and ovarian cancer // Hum Mol Genet. 2001. V.10 (7). P.705–713.
17. Siegel R., Ward E., Brawley O., Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths // CA Cancer J Clin. 2011. V.61 (4). P.212–236.
18. Ueland F.R., Depriest P.D., Desimone C.P. et al. The accuracy of examination under anesthesia and transvaginal sonography in evaluating ovarian size // Gynecol Oncol. 2005. V.99 (2). P.400–403.
19. Макаров О.В., Борисенко С.А. Профилактика, диагностика, лечение рака яичников // Рос. мед. журн. 1996. №3. С.36–40.
20. Havrilesky L.J., Sanders G.D., Kulasingam S. et al. Development of an ovarian cancer screening decision model that incorporates disease heterogeneity: implications for potential mortality reduction // Cancer. 2011. V.117 (3). P.545–553.
21. Callahan M.J., Crum C.P., Medeiros F. et al. Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction // J Clin Oncol. 2007. V.25 (25). P.3985–3990.
22. Crum C.P., Drapkin R., Miron A. et al. The distal fallopian tube: a new model for pelvic serous carcinogenesis // Curr Opin Obstet Gynecol. 2007. V.19 (1). P.3–9.
23. Jacobs I.J., Menon U. Progress and challenges in screening for early detection of ovarian cancer // Mol Cell Proteomics. 2004. V.3 (4). P.355–366.
24. Порханова Н.В. Рецидивы серозного рака яичников (факторы прогноза и диагностика): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1999. С.5–6.

Информация об авторе:

Макаров Олег Васильевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
 Адрес: 117303, Москва, ул. Азовская, 22
 Телефон: (499) 613-5640
 E-mail: makarov_ov@rsmu.ru

Лечение шеечной беременности методом эмболизации маточных артерий с внутриартериальным введением метотрексата и вакуум-аспирацией плодного яйца

Ю.Э.Доброхотова, И.И.Гришин, Д.М.Ибрагимова, Л.В.Сапрыкина

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. Ю.Э.Доброхотова)

В статье представлен способ лечения шеечной беременности, который заключается в проведении суперселективной эмболизации маточных артерий (что приводит к прекращению кровотока по ветвям маточных артерий, кровоснабжающих стенку шейки матки) микросферами Embosphere® размерами 700–900 мкм и микросферами HepaSphere™ размерами 150–200 мкм, введении внутриартериально с одной стороны метотрексата в дозе 25 мг и в последующей вакуум-аспирации плодного яйца.

Ключевые слова: шеечная беременность, эмболизация маточных артерий, внематочная беременность

Treatment of Cervical Pregnancy by Uterine Artery Embolization with Intra-Arterial Administration of Methotrexate and Vacuum Aspiration of Fertilized Ovum

Yu.E.Dobrokhotova, I.I.Grishin, D.M.Ibragimova, L.V.Saprykina

Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology of Medical Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. Yu.E.Dobrokhotova)

The paper presents a method for the treatment of cervical pregnancy conducting a superselective embolization of the uterine arteries (leading to the cessation of blood flow along the branches of the uterine arteries supplying the cervical wall) by Embosphere® microspheres 700–900 microns in size, and by HepaSphere™ microspheres 150–200 microns in size, as well as intra-arterial administration of methotrexate on one side in a dose of 25 mg and then vacuum aspiration of the ovum.

Key words: cervical pregnancy, uterine arteries embolization, ectopic pregnancy

Шеечная беременность — редкая форма эктопической беременности, при которой прикрепление и развитие плодного яйца происходят в цервикальном канале шейки матки. Распространенность шеечной беременности составляет около 0,1% [1–3]. Данная локализация беременности способствует возникновению кровотечения, опасного для жизни. Кровотечение, обычно возникающее в I триместре, может быть обильным и нередко требует

прерывания беременности [4]. Подозрение на шеечную беременность является показанием к экстренной госпитализации женщины в гинекологический стационар.

В практике врача акушера-гинеколога до последнего времени единственным методом лечения было срочное оперативное вмешательство — экстирпация матки. Имеются сообщения о возможности ушивания плодместилища после удаления плодного яйца; в связи с опасностью профузного кровотечения при удалении плодного яйца необходима полная готовность к лапаротомии [5].

Консервативные методы лечения шеечной беременности можно разделить на медикаментозные и органосохраняющие (или минимально инвазивные методы хирургического лечения). При проведении медикаментозной терапии применяют различные цитостатические и эмбриотоксические препараты (метотрексат, актиномицин Д, хлорид кальция, гиперосмолярный раствор глюкозы, про-

Для корреспонденции:

Ибрагимова Джамиля Магомедовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117049, Москва, Ленинский пр-т, 8, корп. 10

Телефон: (499) 237-4033

E-mail: dgam81@mail.ru

Статья поступила 07.10.2014, принята к печати 10.11.2014



Рис. 1. Кровоснабжение плодного яйца.

стагландины), которые вводят парентерально или непосредственно в плодное яйцо. Длительное системное применение цитостатиков дает множество побочных эффектов (стоматит, токсический гепатит, кровотечение) и малоэффективно при прогрессирующей беременности с хорошо развитым хорионом. Локальное применение ведет к длительному персистенции беременности, а на фоне длительно продолжающихся кровяных выделений — к присоединению инфекции [6, 7].

Органосберегающие методы лечения шеечной беременности включают выскабливание и наложение кругового шва на шейку матки, выскабливание и обтурацию плодместилища катетером Фолея, гистерорезекцию

плодного яйца, лазерную вапоризацию, лапароскопическое клипирование внутренних подвздошных артерий с вакуум-аспирацией плодного яйца и тампонадой цервикального канала катетером Фолея [1]. Все эти методы апробированы и успешно применяются в различных клиниках.

В последние годы в клиническую практику вошел относительно новый метод лечения миомы матки — эндоваскулярная эмболизация маточных артерий (ЭМА) [8, 9]. По мнению ряда исследователей, ЭМА, лишенная ряда серьезных ограничений хирургического и консервативного лечения миомы матки, может стать методом выбора у пациенток с данным заболеванием [10].

В России ЭМА стала использоваться лишь на протяжении последних 10 лет, и, к сожалению, только в единичных стационарах. Накопленный к настоящему времени опыт подобных вмешательств в большинстве лечебных учреждений невелик и исчисляется несколькими десятками наблюдений [8, 9].

Что касается лечения шеечной беременности с применением ЭМА как основного метода, то рядом зарубежных авторов предложены следующие методики: ЭМА в сочетании с тампонадой шейки матки баллонным катетером Фолея и введением метотрексата в дозе 1 мг/кг в течение 24 ч, ЭМА желатиновой губкой и выскабливание, ЭМА платиновыми спиралями и инъекции метотрексата [4, 7].

Общая концепция проведения суперселективной ЭМА и внутриартериального введения метотрексата при шеечной беременности по результатам наших исследований заключается в следующем:

1. Проведение артериографии и суперселективной эмболизации ветвей маточных артерий. При артериографии устанавливается контрастирование артериальной сети плодного яйца, анастомозирование аркуатных ветвей левой и правой маточных артерий, определяется диаметр кровоснабжающих артерий, в результате чего устанавливается приоритетное кровоснабжение плодного яйца (правая или левая) (рис. 1).

2. С контрлатеральной (противоположной) стороны основной (основных) кровоснабжающей артерии плодного яйца проводится суперселективная эмболизация ветвей маточной артерии микросферами Embosphere® размерами 700–900 мкм. При проведении контрольной артериографии кровотоков отсутствует.

3. Внутриартериальное введение 25 мг метотрексата с частичками эмболизата — микросфер HepaSphere™ размерами 150–200 мкм. Это отличие позволяет уменьшить дозу вводимого метотрексата в 2 раза, пролонгировать его действие, вызвать выраженный местно-раздражающий эффект, не оказывая системного действия (рис. 2).

4. Данная методика дает возможность ограничиться одной процедурой эмболизации маточных артерий как предоперационной подготовкой перед вакуум-аспирацией плодного яйца.

5. Уменьшение срока проведения вакуум-аспирации плодного яйца в 2 раза за счет выраженного местно-раздражающего эффекта вводимого внутриартериально метотрексата.

6. Сокращение сроков госпитализации.

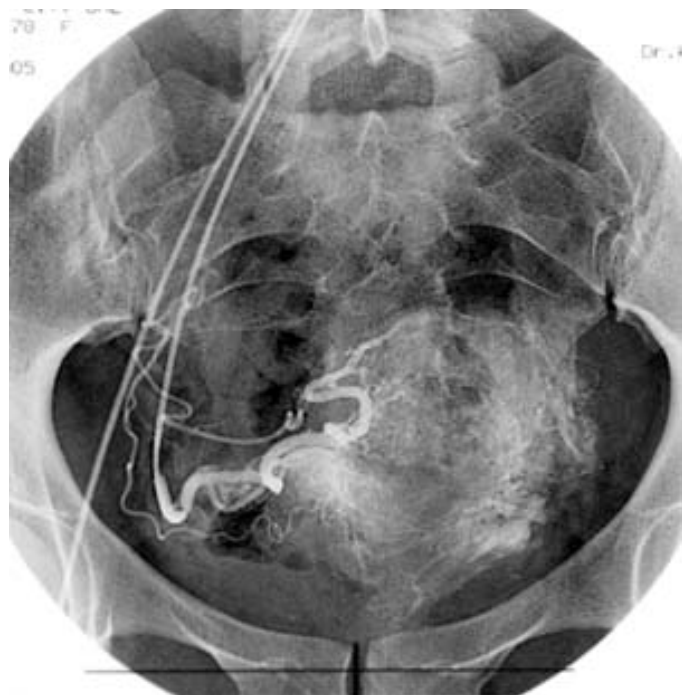


Рис. 2. Деваскуляризация плодного яйца.

7. В послеоперационном периоде проведение адекватного обезболивания.

8. Контролирование в динамике уровня хорионического гонадотропина (до и после вакуум-аспирации плодного яйца), проведение УЗИ с цветовым доплеровским картированием (рис. 3).

9. Проведение вакуум-аспирации плодного яйца.

Далее приводятся клинические примеры апробации предлагаемого способа лечения шейной беременности.

При поступлении диагноз у двух пациенток был установлен на основании данных анамнеза, гинекологического осмотра и дополнительных методов исследования (УЗИ, цветового доплеровского картирования). Основными жа-



Рис. 3. Ультразвуковая картина шейной беременности в процессе лечения.

лобами пациенток были кровяные выделения из половых путей скудного и умеренного характера. Средний возраст пациенток составил $27,0 \pm 1,5$ года.

В результате проведенной предоперационной подготовки, при снижении уровня хорионического гонадотропина, отсутствии кровотока при контрольных артериографиях и цветовом доплеровском картировании, пациенткам в условиях развернутой операционной проводилась вакуум-аспирация (эвакуация) плодного яйца под контролем трансабдоминального и трансвагинального ультразвукового исследования вакуум-эксхолеатором. К операции приступали при уровне хорионического гонадотропина 100 Ед/мл, толщине стенки — не менее 4 мм, отсутствии кровотока. Кровотеря во время операции составляла не более 5,0 мл, послеоперационный период — $3,6 \pm 0,4$ дня.

Комплексное лечение шейной беременности с применением ЭМА, внутриаартериальным введением метотрексата позволило снизить риск развития кровотечения и сохранить репродуктивную функцию у молодых нерожавших женщин. Данная технология применяется на кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета и на кафедре факультетской хирургии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова на базе ГКБ № 1 им. Н.И.Пирогова.

Литература

1. Ищенко А.И. Новые технологии и малоинвазивная хирургия в гинекологии. М: Гэотар-Мед, 2004. 133 с.
2. Корсак В.С., Коршунов М.Ю., Михайлов А.В. и др. О проблеме эктопической беременности после ЭКО // Пробл. репродукции. 1997. Т.3. №2. С.61–64.
3. Abusheikha N., Marcus S. Ectopic pregnancy following assisted reproductive technology. A textbook of in vitro fertilization and assisted reproduction / Ed. by P.R.Brinsden. London: The Parthenon Publishing Group, 1999. P.333–342.
4. Itakura A., Okamura M., Ohta T., Mizutani S. Conservative treatment of a second trimester cervicoisthmic pregnancy diagnosed by magnetic resonance imaging // Obstet Gynecol. 2003. V.101 (5 Pt 2). P.1149–1151.

5. Parente J.T., Ou C.S., Levy J., Legatt E. Cervical pregnancy analysis: a review and report of five cases // *Obstet Gynecol.* 1983. V.62 (1). P.79–82.
6. Sherer D.M., Lysikiewicz A., Abulafia O. Viable cervical pregnancy managed with systemic Methotrexate, uterine artery embolization, and local tamponade with inflated Foley catheter balloon // *Am J Perinatol.* 2003. V.20 (5). P.263–267.
7. Suzumori N., Katano K., Sato T. et al. Conservative treatment by angiographic artery embolization of an 11-week cervical pregnancy after a period of heavy bleeding // *Fertil Steril.* 2003. V.80 (3). P.617–619.
8. Доброхотова Ю.Э., Капранов С.А., Алиева А.А., Бобров Б.Ю. Эмболизация маточных артерий в лечении миомы матки // Сб. научн. трудов, посвященный первому выпуску Московского факультета РГМУ. М., 2004. С.129–135.
9. Коков Л.С. Эмболизация маточных артерий — перспективный метод лечения больных лейомиомой матки // *Акуш. и гин.* 2005. №4. С.35–41.
10. Fausonnier A., Pelage J.P., Lacombe P., Ville Y. Embolization of uterine fibroids and infertility: is a clinical trial conceivable? // *Gynecol Obstet Fertil.* 2004. V.32 (9). P.818–824.

Информация об авторах:

Доброхотова Юлия Эдуардовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117049, Москва, Ленинский пр-т, 8, корп. 10
Телефон: (499) 237-4033
E-mail: dobrohotova@mail.ru

Гришин Игорь Игоревич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117049, Москва, Ленинский пр-т, 8, корп. 10
Телефон: (499) 237-4033
E-mail: in33@yandex.ru

Сапрыкина Людмила Витальевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117049, Москва, Ленинский пр-т, 8, корп. 10
Телефон: (499) 196-0457
E-mail: lioudsap@yandex.ru

ПУБЛИКАЦИИ, ПАТЕНТЫ

Доброхотова Ю.Э., Ибрагимова Д.М., Мандрыкина Ж.А., Серова Л.Г. Микробиоценоз генитального тракта женщины. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 80 с.

В книге рассматривается актуальная тема – роль нормальной микрофлоры при бактериальном вагинозе и других проявлениях нарушения микрофлоры влагалища. Предназначена акушерам-гинекологам и специалистам смежных дисциплин – урологам, врачам общей практики и иммунологам как амбулаторной, так и стационарной сети здравоохранения и санаторно-курортных учреждений.

Доброхотова Ю.Э., Рагимова З.Э., Ильина И.Ю., Ибрагимова Д.М. Гиперандрогения и репродуктивное здоровье женщины. Монография подготовлена к изданию в 2015 г.

Книга посвящена важной проблеме современной эндокринной гинекологии – гиперандрогении, которая является одной из наиболее частых причин нарушения репродуктивной и менструальной функций (олигоменорея, ановуляция, бесплодие) у женщин репродуктивного возраста. Гиперандрогения не только медицинская, но и социальная проблема, поскольку, кроме нарушения менструальной функции, она приводит к различным косметическим дефектам (избыточной жирности кожи и волос, развитию форм акне, резистентных к обычному противогугревому лечению). Решение проблемы гиперандрогении связано с определенными трудностями. К их числу относят полиэтиологичность, полиморфизм гиперандрогении, что приводит к существенным различиям в диагностических подходах, трактовке результатов обследования, интерпретации клинических проявлений, особенностей течения заболевания и в определении лечебной тактики. Издание предназначено для врачей акушеров-гинекологов, ординаторов, интернов, а также эндокринологов.

Патент РФ на изобретение № 2514548. Способ комплексного лечения шеечной беременности. Приоритет от 13.02.2013, получен 04.03.2014. Правообладатель: Гришин И.И. Авторы: Гришин И.И., Доброхотова Ю.Э., Капранов С.А.

Патент РФ на изобретение № 2455955. Способ оперативной коррекции пролапса гениталий. Оpubл. 20.07.2012. Патентообладатель: Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». Авторы: Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э., Маликова В.О.

Патент РФ на изобретение № 2427369. Способ консервативного лечения женщин перименопаузального периода с пролапсом гениталий. Оpubл. 27.08.2011. Авторы: Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э., Жданова М.С.

Эндоскопические методы коррекции патологии тазового дна у женщин (сакрокольпопексия в сочетании с операцией по Burch)

Н.И.Насырова^{1,2}, Э.А.Галлямов³, Л.А.Озолиня¹

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. Ю.Э.Доброхотова);

²Центральная клиническая больница гражданской авиации, Москва (главный врач — проф. Н.Б.Забродина);

³Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова, кафедра факультетской хирургии № 1 лечебного факультета (зав. кафедрой — проф. О.Э.Луцевич)

Коррекция пролапса внутренних половых органов, а также сопутствующих состояний — одна из наиболее актуальных проблем в современной гинекологии. Эндоскопические операции нашли свое применение в данной области и, по мнению многих авторов, обеспечивают быстрое послеоперационное восстановление и удовлетворительные результаты. В статье представлен собственный опыт лапароскопического выполнения сакрокольпопексии в сочетании с операцией по Burch при пролапсе внутренних половых органов, осложненном стрессовым недержанием мочи.

Ключевые слова: генитальный пролапс, стрессовое недержание мочи, сакрокольпопексия, кольпопексия, операция по Burch

Endoscopic Correction of Pelvic Organ Prolapse in Women (Sacrocolpopexy with Burch Colposuspension)

N.I.Nasyrova^{1,2}, E.A.Gallyamov³, L.A.Ozolinya¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology of Medical Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. Yu.E.Dobrokhotova);

²Central Clinical Hospital of Civil Aviation, Moscow (Chief Doctor — Prof. N.B.Zabrodina);

³Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I.Evdokimov, Department of Faculty Surgery №1 of Medical Faculty (Head of the Department — Prof. O.E.Lutsevich)

The problem of correction of pelvic organ prolapse as well as its comorbid conditions are most actual problems in modern gynecology. Endoscopic procedures have been applied in this area and according to many authors this method provide rapid postoperative recovery and satisfactory results. We present the authors' own experience of laparoscopic sacrocolpopexy in combination with Burch colposuspension at the treatment of pelvic organ prolapse complicated with stress urinary incontinence.

Key words: pelvic organ prolapse, stress urinary incontinence, sacrocolpopexy, colpopexy, Burch colposuspension

Одной из проблем междисциплинарной патологии являются пролапсы внутренних половых органов у

женщин [1]. Урогенитальные нарушения оказывают значительное влияние на физические, психологические и социально-экономические факторы, существенно снижая качество жизни женщины [2]. Значимая проблема в этом контексте — стрессовое недержание мочи, частота которого увеличивается с возрастом и, по оценкам различных авторов, варьирует от 12 до 69% [2–4]. Среди анатомических причин недержания мочи наиболее важными факторами принято считать пролапс тазовых органов и слабость мышц тазового дна [5]. В дополнение к восстановлению анатомической структуры перед хирургией тазового дна есть и це-

Для корреспонденции:

Озолиня Людмила Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 125367, Москва, Ивановское ш., 7

Телефон: (495) 490-0261

E-mail: ozolinya@yandex.ru

Статья поступила 07.10.2014, принята к печати 10.11.2014

лый ряд других задач, а именно: улучшение качества жизни пациента, облегчение симптомов пролапса, нормализация мочеиспускания и дефекации при минимальных рисках возможных ятрогенных последствий [6]. Сложность хирургической коррекции данной патологии связана прежде всего с отсутствием на сегодняшний день универсальной операции, позволяющей достичь наилучшего долгосрочного эффекта для женщины и удовлетворенности полученными результатами для врача. Между тем среди всего арсенала операций, направленных на коррекцию патологии тазового дна, лапароскопия также нашла свое применение. Лапароскопический доступ, по сравнению с абдоминальным, снижает риск послеоперационных осложнений, сроки пребывания в стационаре, способствует достижению лучшего косметического эффекта [1].

В статье представлен способ комбинированного подхода к лечению пролапса внутренних половых органов, осложненного стрессовым недержанием мочи. В целях коррекции апикального генитального пролапса была выбрана сакрокольпопексия с использованием синтетических сетчатых материалов, которую по-прежнему считают одним из наиболее эффективных методов оперативного лечения данной патологии [7]. Имеющиеся литературные данные показали, что лапароскопическая сакрокольпопексия способствует быстрому послеоперационному восстановлению, безопасна и эффективна в 95% наблюдений [8]. Дополнительно к этому методу оперативного лечения мы выполняли лапароскопическую позадилобковую уретропексию (или операцию по Burch) в целях коррекции стрессового недержания мочи. Несмотря на длительную историю данной операции, ее по-прежнему продолжают использовать наряду с установкой синтетических имплантов. По имеющимся данным, сочетание кольпопексии с позадилобковой уретропексией у пациенток с признаками стрессового недержания мочи улучшает отдаленные результаты лечения и снижает риск рецидива этой тяжелой патологии [9]. Ниже представлен наш способ оперативного лечения.

Хирургическая техника. Пациентка находится в положении для литотомии. Анестезия: эндотрахеальный наркоз с миорелаксантами. Создание первичного пневмоперитонеума и введение троакаров выполняется стандартным закрытым методом. Прокол иглой Вереша осуществляется в параумбиликальной области, накладывается пневмоперитонеум с давлением 12 мм рт.ст. Троакар для оптической системы диаметром 11 мм вводится через пупочное кольцо, 3 троакара для манипуляторов устанавливаются следующим образом: по средней линии вводят троакар диаметром 5 мм; в левой подвздошной области — диаметром 5 мм и в правой подвздошной области — диаметром 12 мм. Последний троакар обеспечивает введение в брюшную полость игл и полипропиленового сетчатого протеза. На 1-м этапе выполняется сакрокольпопексия. После ревизии органов брюшной полости и малого таза должны быть определены основные ориентиры, необходимые для непосредственного выполнения операции: правый мочеточник, бифуркация аорты, подвздошные артерии с обеих сторон и мыс крестца (рис. 1).

Для наибольшей безопасности проводимых манипуляций рекомендуем провести временную фиксацию сигмо-

видной кишки к париетальной брюшине левой подвздошной области за жировые подвески (рис. 2).

Далее целесообразно линейно рассечь париетальную брюшину над мысом крестца в продольном направлении на протяжении 2 см и в превертебральном пространстве на уровне L5–S1 выделить общую позвоночную связку (рис. 3).



Рис. 1. Лапароскопия. Общий вид операционного поля.

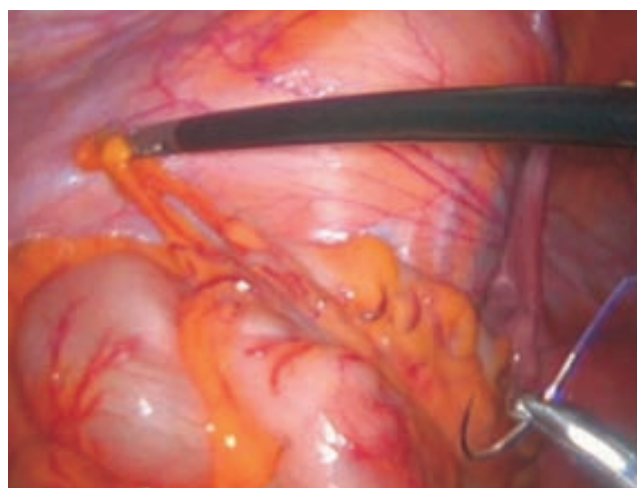


Рис. 2. Фиксация сигмовидной кишки к передней брюшной стенке.



Рис. 3. Рассечение париетальной брюшины в области мыса.

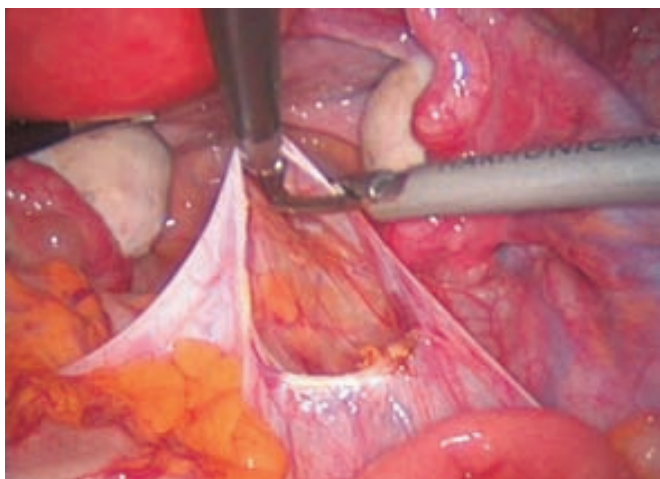


Рис. 4. Формирование канала для сетчатого протеза.

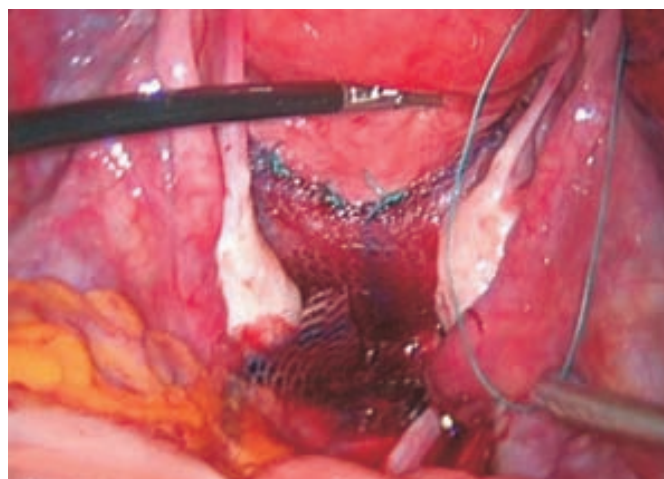


Рис. 7. Фиксация сетчатого протеза.

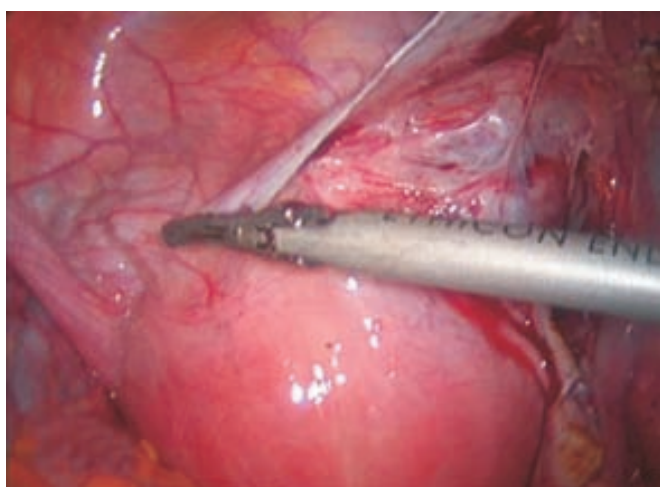


Рис. 5. Подготовка места для фиксации сетчатого протеза в области перешейка матки.

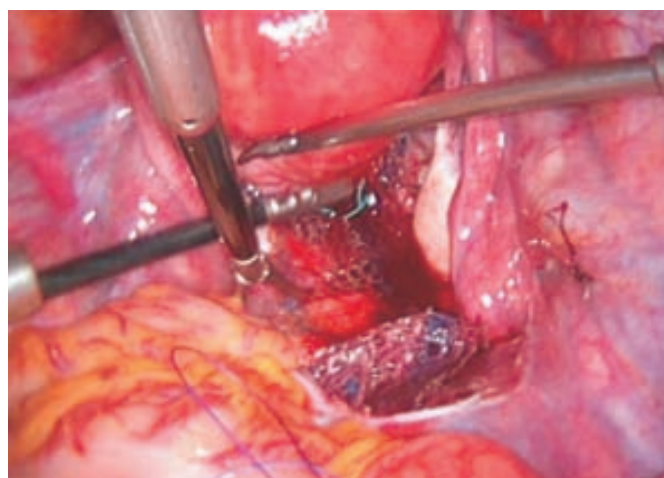


Рис. 8. Фиксация сетчатого протеза в области мыса.

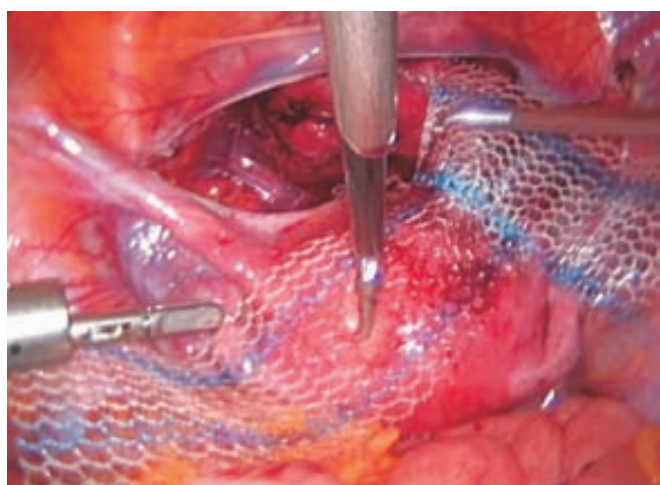


Рис. 6. Введение сетчатого протеза в брюшную полость.

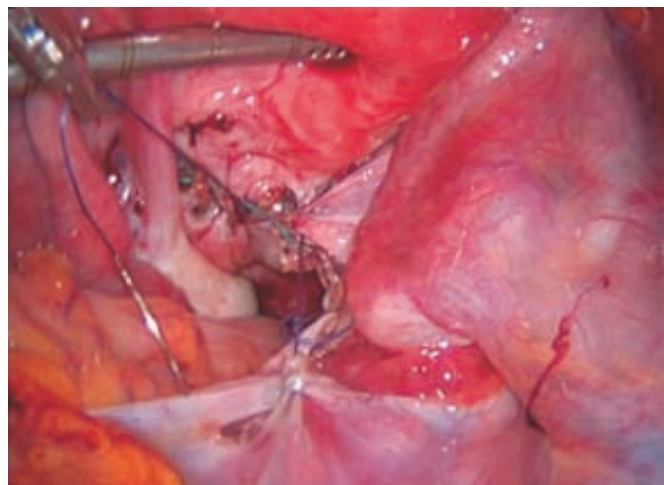


Рис. 9. Этап перитонизации при сакрокольпопексии.

Затем продолжаем рассечение и диссекцию в пресакральном пространстве между правой крестцово-маточной связкой и брыжейкой ректосигмоидного отдела толстой кишки в направлении маточно-прямокишечного углубления для формирования канала, в котором в дальнейшем будет размещен сетчатый протез (рис. 4).

При подготовке канала для сетчатого протеза рассечение брюшины лучше производить в поперечном направлении ниже уровня слияния крестцово-маточных связок на задней поверхности шейки матки. Следующим этапом после визуальной идентификации маточных сосудов, учитывая сохранение тела матки во время данной операции,

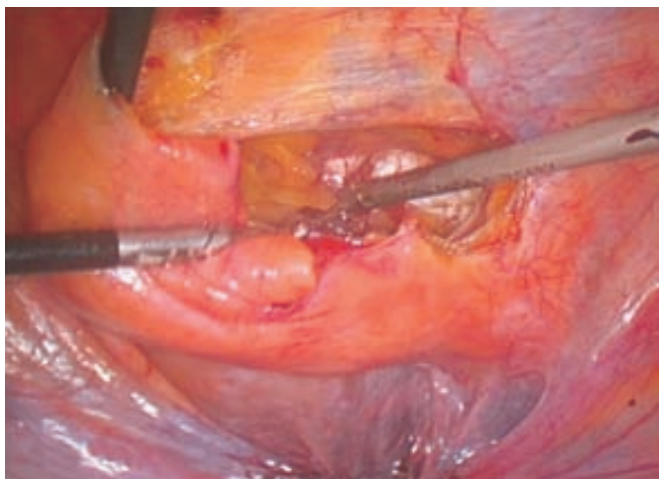


Рис. 10. Подготовка операционного поля для операции по Burch.

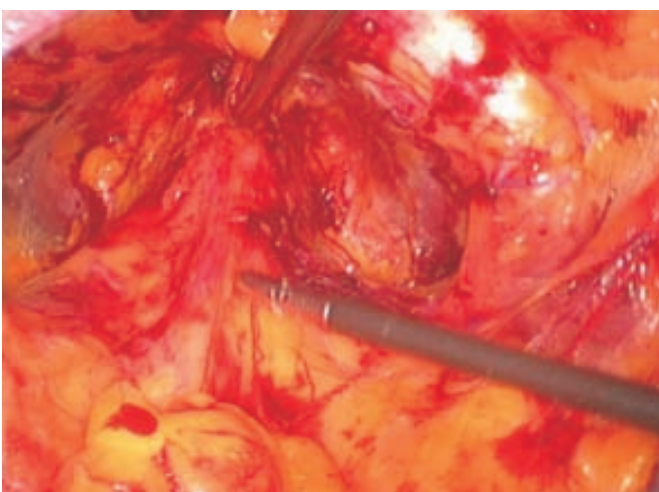


Рис. 11. Выделение пространства Ретциуса при операции по Burch.

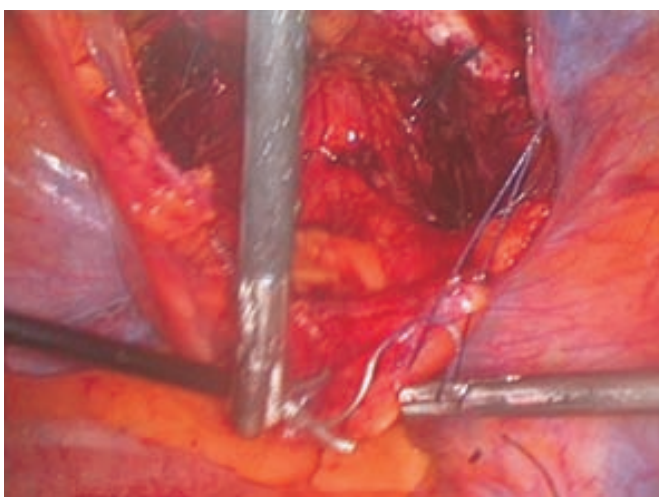


Рис. 12. Этап перитонизации при операции по Burch.

является диссекция брюшины в области круглых маточных связок и рассечение пузырно-маточной складки. Мочевой пузырь следует отсепаровать и низвести до уровня внутреннего зева шейки матки (рис. 5).

Непосредственно над крестцово-маточными связками с обеих сторон, обходя маточные сосуды, создаем

«окна» для проведения частей эндопротеза. По окончании диссекции тканей в брюшную полость через троакар в правой подвздошной области вводим выкраенную ранее полипропиленовую сетку Gynemesh (Ethicon, США) (рис. 6).

Части протеза проводим через сформированные ранее «окна» слева и справа, охватывая матку с обеих сторон. Над маткой, в области внутреннего зева, оба лоскута сшиваем отдельными швами плетеным нерассасывающимся хирургическим шовным материалом Ethibond (Ethicon, США) с захватом подлежащих тканей, узлы завязываем интракорпорально. Дальнейшие манипуляции при подшивании сетчатого протеза также выполняем с использованием данного типа нити. На следующем этапе операции эндопротез фиксируем позади матки в области крестцово-маточных связок (рис. 7).

Свободный край заднего лоскута эндопротеза укладываем в выделенное ранее влагалищно-прямокишечное пространство и подшиваем к общей превертебральной связке на уровне мыса крестца в состоянии умеренного натяжения (рис. 8).

Перитонизацию выполняем интракорпорально синтетическим рассасывающимся шовным материалом Vycril (Ethicon, США) (рис. 9).

Следующим этапом следует позадилонная кольпопексия (операция по Burch). В целях подготовки операционного поля выполняем отсепаровку жировой клетчатки по передней брюшной стенке до уровня шейки мочевого пузыря. Паравагинальную клетчатку тупым путем раздвигаем для освобождения шейки мочевого пузыря (рис. 10).

Производим диссекцию пространства Ретциуса (*spatium retropubicum*) до эндопельвикальной фасции в целях адекватного доступа до цервико-уретральной области (рис. 11).

Разделение клетчаточных пространств производим при помощи атравматических лапароскопических зажимов (Karl Storz, Германия) для минимизации возможной травматизации венозных сплетений в данной области. Диссекцию тканей осуществляем посредством ультразвукового скальпеля Harmonic (Ethicon, США), так как данный вид энергетического воздействия имеет минимальный рассеивающий эффект, что исключает возможность повреждения окружающих органов (мочевого пузыря, уретры, стенки влагалища). Дополнительный гемостаз реализуем с помощью биполярной высокочастотной коагуляции (биполярный коагулятор RoVi, Karl Storz, Германия), при которой коэффициент рассеивания энергии — низкий. Следующим этапом производим кольпопексию справа, используя нерассасывающийся хирургический шовный материал Ethibond (Ethicon, США), нить проводим выше купола влагалища через куперову связку. По аналогии выполняем кольпопексию с контрлатеральной стороны.

Далее, с помощью синтетического рассасывающегося стерильного шовного материала Vycril (Ethicon, США) производим закрытие пространства Ретциуса и перитонизацию (рис. 12).

Инструменты извлекаем из брюшной полости традиционно, после санации брюшной полости и малого таза, точки введения троакаров ушиваем послойно.

Результаты. У 48 оперированных таким образом больных послеоперационный период протекал без особенностей. Осложнений в раннем и позднем послеоперационном периоде отмечено не было. В течение последующих 2 лет катamnестического наблюдения пациентки отмечали удовлетворенность результатами оперативного лечения, что также было подтверждено данными объективного обследования.

Заключение

Опираясь на имеющийся у нас опыт оперативного лечения пациенток с пролапсом гениталий, осложненным стрессовым недержанием мочи, можно сделать вывод, что применение лапароскопической сакрокольпопексии с использованием синтетических сетчатых материалов в сочетании с операцией по Burch позволяет улучшить отдаленные результаты лечения и снижает риск рецидива этой тяжелой патологии. Следовательно, внедрение такого типа операций в рутинную практику способствует улучшению качества жизни данного контингента больных.

Литература

1. Перинеология / Под ред. В.Е.Радзинского. М.: РУДН, 2010. 372 с.
2. Botlero R., Urquhart D.M., Davis S.R., Bell R.J. Prevalence and incidence of urinary incontinence in women: review of the literature and investigation of methodological issues // *Int J Urol*. 2008. V.15 (3). P.230–234.
3. Cerruto M.A., D'Elia C., Aloisi A. et al. Prevalence, incidence and obstetric factors' impact on female urinary incontinence in Europe: a systematic review // *Urol Int*. 2013. V.90 (1). P.1–9.
4. Lasserre A., Pelat C., Guérault V. et al. Urinary incontinence in French women: prevalence, risk factors, and impact on quality of life // *Eur Urol*. 2009. V.56 (1). P.177–183.
5. Zargham M., Alizadeh F., Moayednia A. et al. The role of pelvic organs prolapse in the etiology of urinary incontinence in women // *Adv Biomed Res*. 2013. V.6. P.2–22.
6. El Kassis N., Atallah D., Moukarzel M. et al. Surgical management of pelvic organ prolapse in women: how to choose the best approach // *J Med Liban*. 2013. V.61 (1). P.36–47.
7. Maher C., Feiner B., Baessler K., Schmid C. Surgical management of pelvic organ prolapse in women // *Cochrane Database Syst Rev*. 2013. V.4:CD004014.
8. Granese R., Candiani M., Perino A. et al. Laparoscopic sacrocolpopexy in the treatment of vaginal vault prolapse: 8 years experience // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009. V.146 (2). P.227–231.
9. Nygaard I., Brubaker L., Zyczynski H.M. et al. Long-term outcomes following abdominal sacrocolpopexy for pelvic organ prolapse // *JAMA*. 2013. V.309 (19). P.2016–2024.

Информация об авторах:

Насырова Наиля Ильдаровна, кандидат медицинских наук, заведующая гинекологическим отделением Центральной клинической больницы гражданской авиации, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 125367, Москва, Ивановское ш., 7
Телефон: (495) 490-0261
E-mail: ni_nasyrova@mail.ru

Галлямов Эдуард Абдулхаевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии № 1 Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И.Евдокимова
Адрес: 125367, Москва, Ивановское ш., 7
Телефон: (495) 490-0261
E-mail: edvard@endocenter.ru

ТЕМАТИЧЕСКОЕ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ

С 1 по 5 декабря 2014 г. на кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И.Пирогова совместно с ГКБ № 1 им. Н.И.Пирогова и ЦКБ гражданской авиации прошел цикл тематического усовершенствования для врачей акушеров-гинекологов, посвященный новым технологиям в оперативной гинекологии, использованию эндоскопии и робототехники.

В течение недели у врачей практического звена была возможность прослушать лекции профессорско-преподавательского состава кафедры, посвященные актуальным вопросам гинекологии: пролапсу гениталий, а также осложнениям, которые часто сопровождают данное заболевание; пролиферативным процессам эндо- и миометрия; изменениям гемостаза при различных гинекологических заболеваниях. Кроме того, были прочитаны лекции по новому направлению в гинекологии — по проблемам эстетической медицины в интимном омоложении. В ходе данного тематического усовершенствования у слушателей была возможность увидеть трансляцию из нескольких операционных, в которых самые опытные хирурги проводили высокотехнологичные операции, в том числе сопровождающиеся временной окклюзией внутренних подвздошных артерий, операции с использованием сетчатых имплантов, а также роботические операции. У слушателей была возможность принять участие в мастер-классах, посвященных эндоскопическим методам лечения в гинекологической практике, внутриматочной хирургии.

Учитывая большой интерес врачей к затрагиваемым проблемам, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета планирует регулярное проведение семинаров подобного рода.

Лапароскопическая миомэктомия с временной окклюзией внутренних подвздошных артерий

Н.И.Насырова^{1,2}, Э.А.Галлямов³, Л.А.Озолина¹, М.В.Гаврилов²

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. Ю.Э.Доброхотова);

²Центральная клиническая больница гражданской авиации, Москва (главный врач — проф. Н.Б.Забродина);

³Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова, кафедра факультетской хирургии № 1 (зав. кафедрой — проф. О.Э.Луцевич)

Миома матки — наиболее часто встречающаяся доброкачественная опухоль женской половой системы. Самым обсуждаемым методом лечения данного заболевания является миомэктомия лапароскопическим доступом. Наряду с признанной эффективностью этого метода имеется ряд сложностей, связанных с проблемами интраоперационной кровопотери и состоятельностью швов на матке. Одно из эффективных решений указанных проблем — использование временной окклюзии внутренних подвздошных артерий.

Ключевые слова: миома матки, миомэктомия, лапароскопия, окклюзия внутренних подвздошных артерий

Laparoscopic Myomectomy Combined with Temporary Occlusion of Internal Iliac Arteries

N.I.Nasyrova^{1,2}, E.A.Gallyamov³, L.A.Ozolinya¹, M.V.Gavrilov²

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology of Medical Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. Yu.E.Dobrokhotova);

²Central Clinical Hospital of Civil Aviation, Moscow (Chief Doctor — Prof. N.B.Zabrodina);

³Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I.Evdokimov, Department of Faculty Surgery № 1 (Head of the Department — Prof. O.E.Lutsevich)

Uterus myoma is the most common benign tumor of the female reproductive system. The most discussed method of treatment of this disease is a laparoscopic myomectomy. Along with recognized efficacy of the method, there are a number of difficulties associated with the problems of intraoperative blood loss and viability of sutures on the uterus. One of the effective solutions to the problems described above is the use of a temporary occlusion of the internal iliac arteries.

Key words: uterus myoma, myomectomy, laparoscopy, occlusion of the internal iliac arteries

Больные миомой матки составляют основной контингент гинекологических стационаров, где они проходят неоднократные диагностические процедуры и подвергаются различного рода оперативным вмешательствам [1]. Клиническая картина миомы матки зависит от многих

факторов: локализации опухоли, ее величины, морфологических особенностей, возраста больной, сопутствующей генитальной и экстрагенитальной патологии [2]. Эта проблема становится особенно актуальной, когда решаются вопросы сохранения репродуктивной функции. Миома матки встречается в 10% наблюдений женского бесплодия [3]. Ряд авторов отмечают отчетливую тенденцию выявления клинически значимой миомы матки у пациенток молодого возраста. По данным Е.М.Вихляевой, опухоль чаще всего выявляется в возрасте 32–33 лет, а у женщин моложе 30 лет данная патология диагностируется в 0,9–1,5% наблюдений [4, 5]. Как отмечено во многих научных работах, неуклонный рост частоты встречаемости опухоли у женщин в молодом возрасте и отчетливая

Для корреспонденции:

Озолина Людмила Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 125367, Москва, Ивановское ш., 7

Телефон: (495) 490-0261

E-mail: ozolinya@yandex.ru

Статья поступила 07.10.2014, принята к печати 10.11.2014

тенденция планирования деторождения в более позднем возрасте делают проблему лечения миомы матки чрезвычайно актуальной [4, 5].

Вопрос выбора метода лечения миомы матки до настоящего времени остается сложным и дискуссионным. Медленное течение заболевания длительное время служило основанием для пассивного наблюдения за пациенткой. На сегодняшний день миома матки является основным показанием к выполнению радикальных операций в гинекологии [6]. Проблеме лечения данной патологии посвящены многочисленные работы как отечественных, так и зарубежных авторов [2, 7, 8]. Сегодня не только нерожавшие женщины, но и те, кто реализовал детородную функцию к моменту операции, желают сохранить матку после удаления миоматозных узлов.

Современный уровень развития эндоскопической хирургии позволяет выполнять миомэктомию лапароскопическим доступом даже при больших и атипично расположенных узлах. По данным **O.Sizzi и соавт., данный оперативный метод** не сопряжен с повышенным риском осложнений, в том числе связанных с вынашиванием беременности [9]. Анализ имеющихся литературных данных по частоте разрывов матки во время беременности после миомэктомии лапароскопическим доступом показал, что в подавляющем большинстве наблюдений была нарушена техника операции на этапе зашивания дефекта маточной стенки и неправильно определены показания к проведению подобных операций [8].

Одно из серьезных осложнений при выполнении миомэктомии лапароскопическим доступом — интраоперационное кровотечение. Наряду с модификацией методики зашивания дефекта миометрия после энуклеации узла широко обсуждаются и внедряются в практику различные превентивные методики, способствующие снижению кровопотери. Представляет интерес метод К.С.Пучкова и соавт., при котором лапароскопическая миомэктомия выполняется после временной окклюзии внутренних подвздошных артерий, что позволяет временно перекрывать кровотоки в бассейне маточных артерий. Снижение перфузии в миометрии позволяет снизить объем интраоперационной кровопотери при удалении узла и полноценно зашить дефект миометрия с наложением двух- и трехрядных швов [10]. Опираясь на предложенную К.С.Пучковым технику операции [10], мы предлагаем некоторые дополнения.

Хирургическая техника. Пациентка находится в положении для проведения литотомии. После соответствующей анестезии и обработки операционного поля доступ в брюшную полость осуществляется по традиционной методике. Над пупком посредством иглы Вереша накладывается карбоксиперитонеум с давлением 12 мм рт.ст. Последовательно устанавливаются 4 троакара: оптический — диаметром 10 мм, параумбиликально; инструментальные: в левой подвздошной области с универсальным лепестковым клапаном — диаметром 5–12 мм; по средней линии, над лобком — диаметром 5 мм; в правой подвздошной области — 12 мм.

После ревизии брюшной полости (рис. 1) следует подготовка операционного поля для оптимизации действий и улучшения визуализации.

В своей работе мы используем фиксирующую систему **T-Lift (Laparoscopic retraction system T-Lift) (VECTEC, Франция)**, которая позволяет отвести придатки матки к передней брюшной стенке и обеспечивает их надежную фиксацию для надлежащей свободы действий и оптимального обзора во время операции (рис. 2).

После подготовки операционного поля определяются ориентиры внутренней подвздошной артерии: крестцово-подвздошное сочленение, область бифуркации общей подвздошной артерии, мочеточник (рис. 3).

При диссекции тканей в забрюшинном пространстве используются только тупоконечные инструменты, так как не следует забывать, что нижележащим сосудом относительно внутренней подвздошной артерии является внутренняя подвздошная вена, ранение которой чревато серьезными осложнениями.

Необходимо тщательное выделение артерии на протяжении 1 см и по всей ее окружности для правильной установки сосудистого зажима (рис. 4).

После выделения внутренней подвздошной артерии в брюшную полость вводится сосудистый зажим, между браншами которого проводится внутренняя подвздошная артерия. Необходимо следить за установкой клемм на весь диаметр артерии для исключения ее повреждения и осуществления адекватной окклюзии (рис. 5, верхний снимок). Аналогичным способом выполняется доступ к сосуду и его окклюзия с контралатеральной стороны. Известно, что отличительной особенностью подвздошной внутренней артерии слева является ее анатомическое положение (место бифуркации левой общей подвздошной артерии прикрыто корнем брыжейки сигмовидной кишки) (рис. 5, нижний снимок).

После установки сосудистых зажимов на внутренние подвздошные артерии с обеих сторон выполняется миомэктомия. В своей работе мы отдаем предпочтение ультразвуковому скальпелю Harmonic (Ethicon Endo-Surgery, США), посредством которого осуществляется рассечение миометрия для обеспечения доступа к миоматозному узлу (рис. 6). Широкое использование данного ультразвукового скальпеля в нашей практике показало положительные результаты, связанные с щадящим воздействием на ткани и хорошим гемостазом в месте воздействия, не требующим дополнительной коагуляции, что обеспечивает в дальнейшем адекватную регенерацию в области послеоперационного рубца на матке. Положительный опыт использования этого скальпеля отмечается также во многих отечественных и зарубежных научных работах [7, 11].

После визуализации капсулы узла ассистент производит его захват лапароскопическими щипцами Clickline Sawahle tenaculum (Karl Storz, Германия) для осуществления в дальнейшем адекватных тракций и необходимой жесткой фиксации узла. По капсуле миоматозный узел отделяется от подлежащего неизмененного миометрия (рис. 7).

После энуклеации миоматозного узла сформировавшийся дефект миометрия ушивается трехрядным непрерывным интракорпоральным швом с применением полифиламентной нити из полиглактида Vicryl (Ethicon Endo-Surgery, США) (рис. 8).

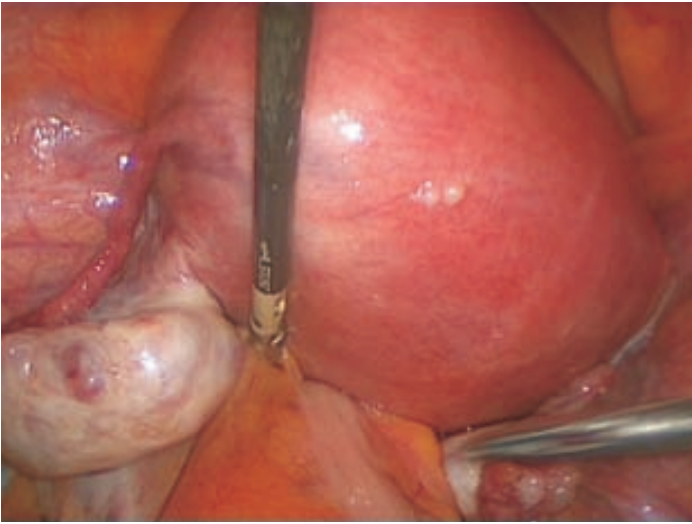


Рис. 1. Лапароскопия. Визуализация тела матки и миоматозных узлов.

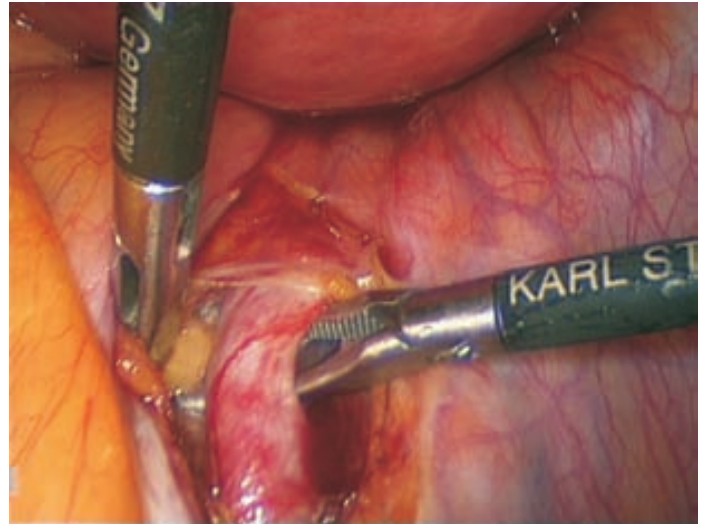


Рис. 4. Лапароскопия. Выделение внутренней подвздошной артерии.

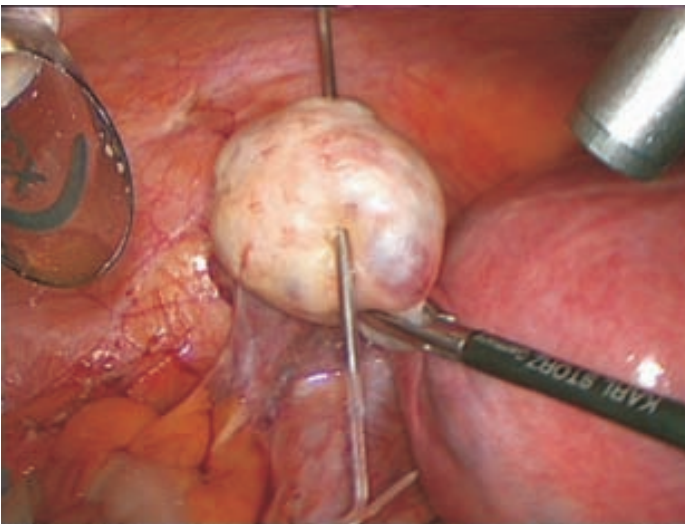


Рис. 2. Лапароскопия. Фиксация яичников системой T-Lift.

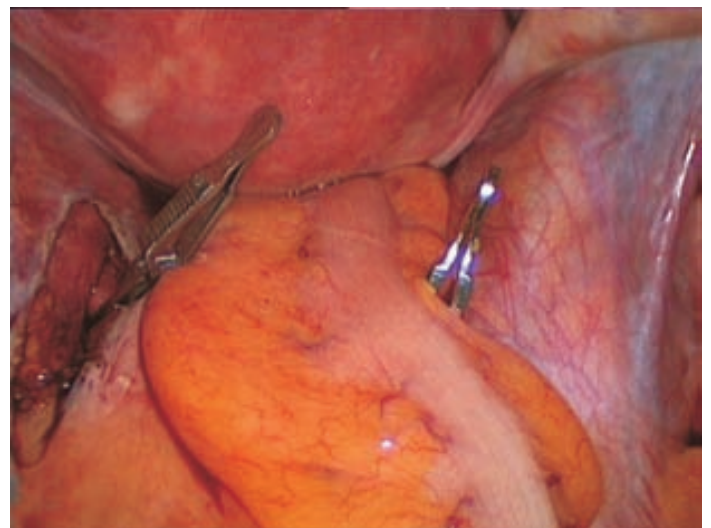
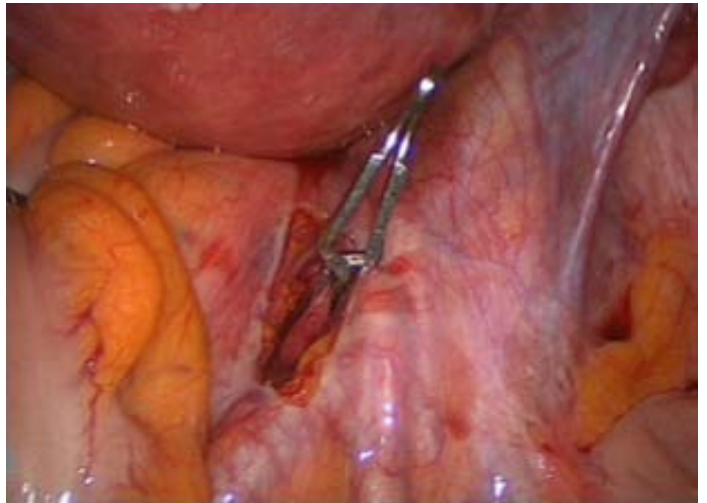


Рис. 5. Лапароскопия. Наложение сосудистых зажимов на внутренние подвздошные артерии.

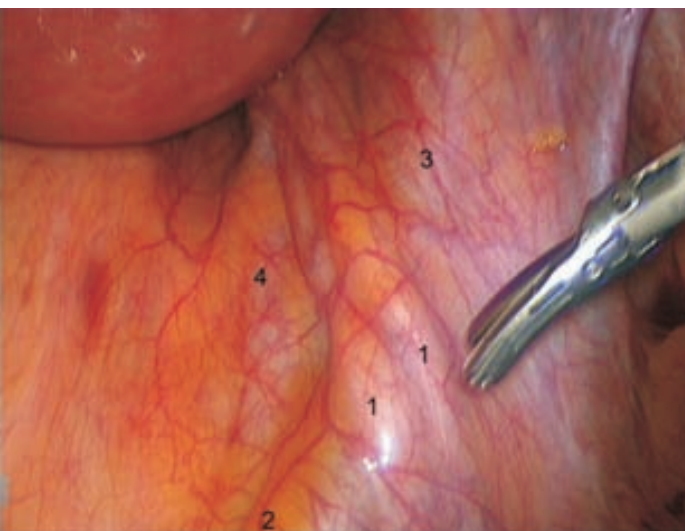


Рис. 3. Лапароскопическая картина локализации внутренней подвздошной артерии: 1 — мочеточники; 2 — общая подвздошная артерия; 3 — наружная подвздошная артерия; 4 — внутренняя подвздошная артерия.

Удаление миоматозного узла осуществляется посредством морцеллятора с введением в область ложа узла раствора окситоцина, что позволяет уменьшить длину послеоперационного шва на матке. Инструменты извлекаются из

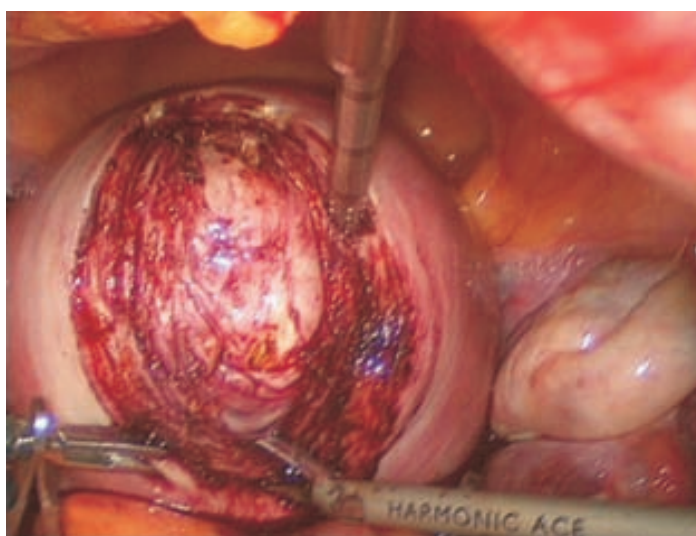
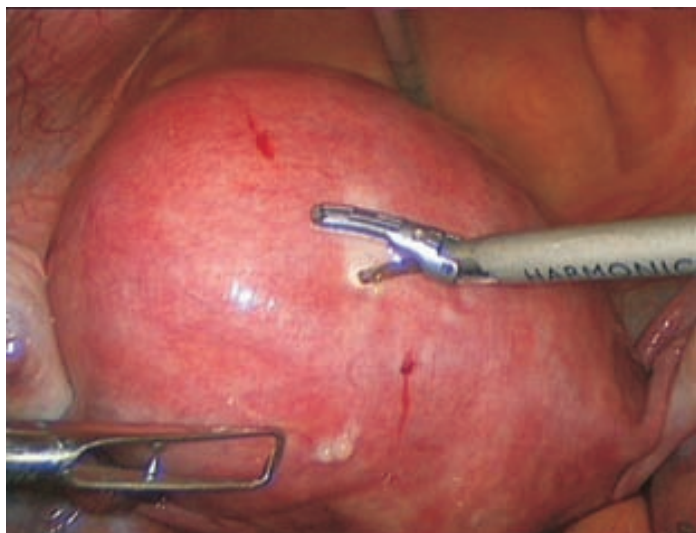


Рис. 6. Лапароскопия. Рассечение миометрия в области миоматозного узла посредством ультразвукового скальпеля.

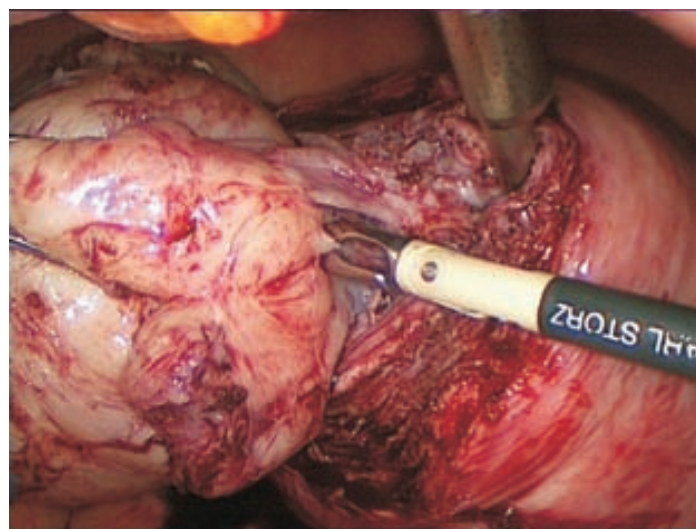


Рис. 7. Лапароскопия. Выделение миоматозного узла.

брюшной полости традиционно, после санации брюшной полости и малого таза, точки введения троакаров ушиваются послойно.

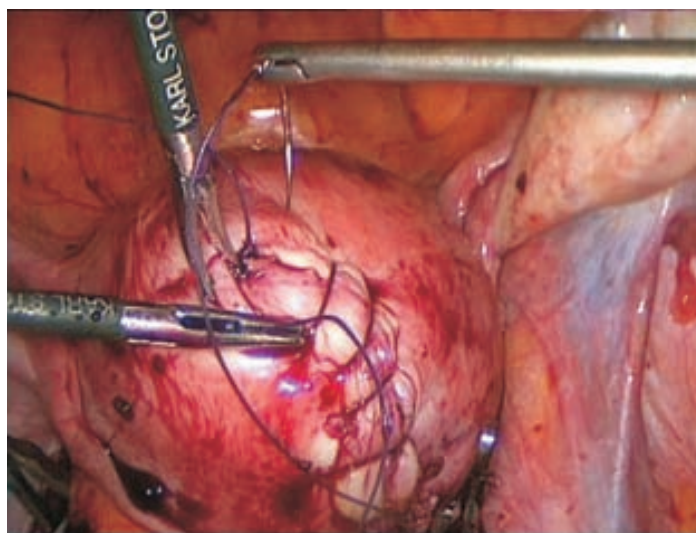


Рис. 8. Лапароскопия. Зашивание дефекта миометрия трехрядным непрерывным швом после энуклеации миоматозного узла.

Результаты. При анализе более 100 подобных лапароскопических операций установлено, что продолжительность операции в среднем составила $90,5 \pm 6,6$ мин, средний объем интраоперационной кровопотери равен $70,8 \pm 10,5$ мл. Интра- и послеоперационных осложнений отмечено не было. Ультразвуковой контроль за состоянием рубца на матке в раннем послеоперационном периоде, а также через 3 и 6 мес не выявил особенностей, а эхо-картина соответствовала указанным периодам после перенесенной операции. При ультразвуковом исследовании, проведенном через 9 и 12 мес, рубец как таковой не визуализировался.

Заключение. Таким образом, миомэктомия лапароскопическим доступом с окклюзией внутренних подвздошных артерий нашла свое применение в хирургическом лечении миомы матки. Кроме того, подобные методы оперативного вмешательства, направленные на уменьшение объема интраоперационной кровопотери, минимизацию рубца на матке с обеспечением его надежности, продолжают развиваться наряду с усовершенствованием хирургической техники и эндоскопического оборудования. Следующий шаг в улучшении качества операции, по-видимому, будет сделан благодаря расширению применения робототехники в современной хирургии.

Литература

1. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Миома матки (проблемы патогенеза патогенетической терапии) / Под ред. Г.А.Савицкого, А.Г.Савицкого. 2-е изд. СПб.: Элби-СПб, 2000. 238 с.
2. Ищенко А.И., Ботвин М.А., Ланчинский В.И. Миома матки: этиология, патогенез, диагностика, лечение. М.: «Видар-М», 2010. 244 с.
3. Seracchioli R., Rossi S., Govoni F. et al. Fertility and obstetric outcome after laparoscopic myomectomy of large myomata: a randomized comparison with abdominal Myomectomy // Hum Reprod. 2000. V.15 (12). P.2663–2668.
4. Вихляева Е.М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки. М.: МЕДпресс-информ, 2004. 400 с.
5. Сидорова И.С. Миома матки (современные аспекты этиологии, патогенеза, классификации и профилактики). М.: МИА, 2003. 256 с.

6. Беженарь В.Ф. Лапароскопическая гистерэктомия — семилетний опыт // Журн. акуш. и женск. бол. 2011. Т.60. № 4. С.12–19.
7. Ванке Н.С. Оценка эффективности эндохирургических органосберегающих операций у больных с миомой матки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. 24 с.
8. Rossetti A., Sizzi O., Chiarotti F., Florio G. Developments in techniques for laparoscopic myomectomy // JSLS. 2007. V.11 (1). P.34–40.
9. Sizzi O., Rossetti A., Malzoni M. et al. Italian multicenter study on complications of laparoscopic myomectomy // J Minim Invasive Gynecol. 2007. V.14 (4). P.453–462.
10. Пучков К.В. Способ лапароскопической миомэктомии. Патент № 2407467. Российская Федерация, МПК А61В017/42 // № 2009126946/14, заявл. 13.07.2009, опубл. 27.12.2010. Бюл. № 36. 8 с.
11. Litta P., Fantinato S., Calonaci F. et al. A randomized controlled study comparing harmonic versus electrosurgery in laparoscopic myomectomy // Fertil Steril. 2010. V.94 (5). P.1882–1886.

Информация об авторах:

Насырова Наиля Ильдаровна, кандидат медицинских наук, заведующая гинекологическим отделением Центральной клинической больницы гражданской авиации, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 125367, Москва, Ивановское ш., 7
Телефон: (495) 490-0261
E-mail: ni_nasyrova@mail.ru

Галлямов Эдуард Абдулхаевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии № 1 Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И.Евдокимова
Адрес: 125367, Москва, Ивановское ш., 7
Телефон: (495) 490-0261
E-mail: www.edvard@endocenter.ru

Гаврилов Михаил Владимирович, врач гинекологического отделения Центральной клинической больницы гражданской авиации
Адрес: 125367, Москва, Ивановское ш., 7
Телефон: (495) 490-0261
E-mail: drgavrilov@yandex.ru

Основные направления научной деятельности кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И.Пирогова

- Экстрагенитальная патология и беременность. Подготовка к беременности при различной экстрагенитальной патологии: хронических заболеваниях эндокринной (сахарный диабет, патология щитовидной железы), нервной (эпилепсия), сердечно-сосудистой систем (заболевания вен, в том числе варикозная болезнь вен нижних конечностей).
- Ведение и консультирование беременных с патологией системы гемостаза (тромбофилия генетического и приобретенного характера, антифосфолипидный синдром).
- Персистенция вирусно-бактериальной инфекции (внутриутробная инфекция).
- Гормональные аспекты невынашивания беременности: гиперандрогения, различные формы недостаточности лютеиновой фазы.
- Современные подходы к лечению истмико-цервикальной недостаточности, гормональных нарушений, угрозы преждевременных родов.
- Современные подходы к лечению плацентарной недостаточности, гипоксии плода, преэклампсии.
- Современная клиническая фармакология у беременных и в родах.
- Реабилитация репродуктивной функции. Лечение бесплодия.
- Миома матки. Эмболизация маточных артерий.
- Ведение и родоразрешение беременных после эмболизации маточных артерий.
- Профилактика, диагностика и лечение предрака, рака женских половых органов.
- Оптимизация хирургической коррекции пролапса матки со стрессовым недержанием мочи.
- Гиперпластические процессы эндометрия.
- Малоинвазивные методы лечения в гинекологии. Эндоскопические методы в диагностике и лечении гинекологических заболеваний.

В настоящее время научная работа кафедры осуществляется совместно с 5 кафедрами и 3 лабораториями РНИМУ им. Н.И.Пирогова, 5 научно-исследовательскими институтами г. Москвы, Научным центром акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова.

Информативность неинвазивных и малоинвазивных методов исследования в диагностике гиперпластических процессов эндометрия у пациенток перименопаузального возраста

Л.В.Сапрыкина¹, Ю.Э.Доброхотова¹, Л.А.Филатова¹,
Л.В.Акимова², О.А.Сапрыкина³, Д.М.Ибрагимова¹

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. Ю.Э.Доброхотова);

²Городская клиническая больница № 1 им. Н.И.Пирогова, Москва (главный врач — д.м.н. А.В.Свет);

³Медицинский центр «Врачеватель», Пушкино, Московская область (главный врач — Л.Н.Давыдова)

Цель работы — определить диагностическую ценность неинвазивных и малоинвазивных методов исследования в диагностике гиперпластических процессов эндометрия. Были обследованы 173 пациентки перименопаузального возраста. Точность ультразвукового исследования при патологии эндометрия составила 89,6%, чувствительность — 92,3%, специфичность — 64,71%, точность, чувствительность и специфичность Pipelle-биопсии — 93,9, 92,3 и 100% соответственно. Таким образом, ультразвуковое исследование может быть использовано для раннего выявления патологии эндометрия и должно сопровождаться Pipelle-биопсией.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование, Pipelle-биопсия, патология эндометрия

Informative Value of Noninvasive and Mini-Invasive Diagnostic Methods of Endometrial Hyperplastic Processes in Perimenopausal Women

L.V.Saprykina¹, Yu.E.Dobrokhotova¹, L.A.Filatova¹,
L.V.Akimova², O.A.Saprykina³, D.M.Ibragimova¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology of Medical Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. Yu.E.Dobrokhotova);

²Municipal Clinical Hospital № 1 named after N.I.Pirogov, Moscow (Chief Doctor — DMedSci A.V.Svet);

³«Vrachevatel» Medical Center, Pushkino, Moscow Region (Chief Doctor — L.N.Davydova)

The purpose of the study was to investigate the value of noninvasive and mini-invasive diagnostic methods of endometrial hyperplastic processes. 173 perimenopausal women were investigated. The accuracy of ultrasound investigation in case of endometrial pathology was 89.6%, sensitivity — 92.3%, specificity — 64.71%. The accuracy, sensitivity, specificity of Pipelle-biopsy was 93.9%, 92.3% and 100%, respectively. Thus the ultrasound investigation can be used for early detection of endometrial pathology and should be accompanied by Pipelle-biopsy.

Key words: ultrasound investigation, Pipelle-biopsy, endometrial pathology

Для корреспонденции:

Сапрыкина Людмила Витальевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117049, Москва, Ленинский пр-т, 8, корп. 10

Телефон: (499) 237-4033

E-mail: lioudsap@yandex.ru

Статья поступила 07.10.2014, принята к печати 10.11.2014

Гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) — одна из актуальных проблем современной гинекологии. В целях ранней диагностики и более эффективного лечения ГПЭ внедряются дополнительные методы исследования: цитогенетические, морфометрические, иммуногистохимические и др. [1, 2]. В современных условиях необходимо использовать неинвазивные методики, в том числе ультразвуковое исследование (УЗИ). Информативность

метода зависит как от вида патологии эндометрия, так и от возраста пациентки и фазы менструального цикла. При этом чувствительность и специфичность при атипичной гиперплазии эндометрия (АГЭ) составляют 79 и 97% соответственно. Чувствительность и специфичность УЗИ при злокачественных опухолях — 92,9 и 98,9% [3]. В целях диагностики ГПЭ возможно выполнение цито- и гистологического исследования биоптатов, полученных при Pipelle-биопсии. При простой и сложной гиперплазии эндометрия (ГЭ) без атипии точность диагноза, поставленного при изучении биоптатов, полученных при кюретаже полости матки, сопоставима с таковой, полученной при Pipelle-биопсии [4]. При этом травматизация тканей минимальна, что отвечает принципам абластики [5].

Цель настоящего исследования — определение диагностической ценности неинвазивных и малоинвазивных методик исследования органов малого таза в диагностике ГПЭ в перименопаузальном возрасте.

Пациенты и методы

Были обследованы 173 пациентки перименопаузального возраста. Показаниями к отдельному лечебно-диагностическому выскабливанию (РДВ) были кровянистые выделения из половых путей различной степени интенсивности ($n = 106$; 61,27%) и/или результаты УЗИ органов малого таза. На амбулаторном этапе УЗИ проводили пациенткам с РДВ в анамнезе по поводу гиперпластических процессов эндо- и миометрия. Еще на амбулаторном этапе 58 (33,53%) пациенткам была выполнена аспирация из полости матки атравматическими аспирационными кюретками «Pipelle de Cornier» (Франция) с последующим исследованием полученного биоматериала. Pipelle-биопсии выполняли на 25–26-й день при сохраненном менструальном цикле (при отсутствии жалоб и М-эхо толщиной 8–10 мм) в целях контроля состояния эндометрия ($n = 30$; 51,72%) или в любой день менструального цикла при менометроррагии. Нарушение менструального цикла у пациенток перименопаузального возраста служит показанием к РДВ. Однако 28 (48,28%) женщин от данной манипуляции отказались, и в целях диагностики состояния эндометрия им была выполнена Pipelle-диагностика.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе гисто- и цитологических результатов Pipelle-биопсии были получены следующие данные: неинформативный материал — 9 (15,52%), нормальный эндометрий (в фазы секреции, пролиферации) — 7 (12,07%), ГЭ без

атипии — 30 (51,72%; в том числе в 1 случае не исключено сочетание ГЭ и полипов эндометрия), АГЭ — 6 (10,34%), атрофия эндометрия — 6 (10,34%). Результаты сравнения данных, полученных при УЗИ (М-эхо) и цито- и гистологическом исследовании материала (Pipelle-диагностика) представлены в табл. 1.

Пациенткам с неинформативными результатами цито- и гистологического исследования, с ГЭ было рекомендовано РДВ под контролем гистероскопии. При отсутствии данных за патологию эндометрия пациенткам перименопаузального возраста с нарушением менструального цикла проводили консервативную гемостатическую терапию. Однако при ее неэффективности в целях хирургического гемостаза данной категории пациенток рекомендовали РДВ.

Всем больным при поступлении проводили стандартное клиническое обследование, а затем комплекс диагностических и лечебных мероприятий. На 1-м этапе выполняли УЗИ органов и сосудов малого таза (за исключением случаев, когда данный вид обследования был проведен на амбулаторном этапе) с применением режимов цветового картирования и импульсной доплерометрии.

При УЗИ оценивали М-эхо, основные доплерометрические показатели: индекс резистентности (ИР) и максимальную систолическую скорость кровотока. Проводили исследование маточных и спиральных артерий. При выявлении полипов эндометрия (ПЭ) изучали кровоток к данному образованию.

Заключения УЗИ, совпадающие с результатами гистологического исследования биоптатов эндометрия, относили к истинно положительным (ИП — правильно установленная патология эндометрия) и истинно отрицательным (ИО — правильно установленное нормальное состояние эндометрия). Если при УЗИ были данные за патологию эндометрия, которые не подтверждались при гистологическом исследовании, такое заключение относили к ложноположительному (ЛП). В том случае, если при УЗИ не было выявлено признаков ГПЭ, а при гистологическом исследовании были выявлены признаки ПЭ и/или ГЭ, то такое заключение относили к ложноотрицательному (ЛО). В целях оценки информативности УЗИ в диагностике ГПЭ высчитывали показатели «чувствительность», «специфичность» и «диагностическая точность» по следующим формулам:

$$\text{чувствительность} = \frac{\text{ИП}}{\text{ИП} + \text{ЛО}} \times 100\%;$$

$$\text{специфичность} = \frac{\text{ИО}}{\text{ИО} + \text{ЛП}} \times 100\%;$$

$$\text{диагностическая точность} = \frac{\text{ИП} + \text{ИО}}{\text{ИП} + \text{ИО} + \text{ЛП} + \text{ЛО}} \times 100\%.$$

Таблица 1. Данные М-эхо при УЗИ органов малого таза в группах пациенток, выделенных по результатам Pipelle-диагностики

М-эхо, мм	Неинформативный материал, $n = 9$	Нормальный эндометрий (в том числе атрофия), $n = 13$	ГЭ без атипии, $n = 30$	АГЭ, $n = 6$
6,2 ± 0,6	7 (12,07%)*	10 (17,24%)	-	-
8,3 ± 0,8	1 (1,72%)	2 (3,45%)	8 (13,79%)	2 (3,45%)
11,1 ± 1,21	1 (1,72%)	1 (1,72%)	22 (37,93%)	4 (6,90%)

* — проценты в таблице указаны от 58 пациенток, которым была выполнена Pipelle-диагностика

Показатель	Норма	ГЭ	ПЭ	Аденокарцинома
М-эхо, мм	6,23 ± 0,6	9,32 ± 1,12	4–10	10,22 ± 0,05
УЗ-картина	Эндометрий однородный	Диффузно-неоднородная эхоструктура эндометрия. Несоответствие эхогенности эндометрия фазе менструального цикла	Образование с ровными четкими контурами, эхогенность повышена	Эхогенность повышена. Структура эндометрия неоднородная, контур нечеткий
ИР спиральных артерий	Спиральные артерии в проекции М-эхо не визуализировались	0,52 ± 0,04	0,62 ± 0,06	0,47 ± 0,03

Учитывая жалобы и результаты УЗИ, с диагностической и лечебной целью всем больным выполнили РДВ под контролем гистероскопии с последующим гистологическим исследованием.

При проведении гистологического исследования были обнаружены следующие изменения слизистой. ГЭ без атипии (простая и сложная) — у 83 (47,98%) пациенток. Необходимо отметить, что у 12 (6,94%) женщин с нарушениями менструального цикла по типу менометроррагии с М-эхо толщиной 4–5 мм (при неизменной ультразвуковой картине эндометрия) в результате гистологического исследования была установлена простая ГЭ. Полипы эндометрия были выявлены в 58 (33,53%) случаях, причем в 22 (12,72%) — на фоне простой ГЭ. Таким образом, с патологией эндометрия без признаков злокачественного процесса были 141 (81,50%) пациентки. У 10 (5,78%) женщин выявили аденокарциному. Гистероскопия и гистологическое исследование биоптатов эндометрия в 76 (43,93%) случаях показали сочетанную патологию эндо- и миометрия (ГЭ и ПЭ, ГЭ и субмукозная миома матки, ПЭ и аденокарцинома и т.д.). У 22 (12,72%) пациенток патологии слизистой матки выявлено не было, структура эндометрия соответствовала фазе десквамации и неполноценной секреторной трансформации.

После получения результатов морфологического исследования был выполнен сравнительный анализ ультразвуковой картины и морфоструктурных изменений эндометрия. Значимый диагностический критерий в выявлении ГПЭ — оценка структурных изменений эндометрия. При этом был выявлен ряд закономерностей (табл. 2). У пациенток без патологии эндометрия величина М-эхо варьировала от 5 до 8 мм и составляла в среднем $6,23 \pm 0,6$ мм. Структура эндометрия была однородной, граница эндометрий–миометрий визуализировалась четко. Проведенный анализ эхографической картины эндометрия у пациенток перименопаузального возраста показал, что ультразвуковая картина ГПЭ отличалась выраженным полиморфизмом. Однако чаще других вариантов была отмечена неоднородность структуры эндометрия и наличие полиповидных разрастаний в полости матки.

При УЗИ гиперплазированный эндометрий имел диффузно-неоднородную эхоструктуру (наличие эхопозитивных и эхонегативных включений, отсутствие линии смыкания слизистой оболочки полости матки), неровный наружный контур М-эха. У пациенток с ГЭ при УЗИ была выявлена нечеткая граница эндометрий–миометрий. М-эхо эндометрия в среднем составило $9,32 \pm 1,12$ мм (в том

числе на фоне кровотечения). Кроме того, для пациенток перименопаузального возраста было характерно несоответствие эхогенности эндометрия фазе менструального цикла, а для больных в постменопаузе — снижение эхогенности. ПЭ визуализировались в виде овальных или округлых образований, имеющих повышенную эхогенность, однородную эхоструктуру, четкие, ровные контуры.

У пациенток с аденокарциномой М-эхо варьировало от 10 до 12 мм, в среднем — $10,22 \pm 0,05$ мм, эндометрий имел повышенную эхогенность, неоднородную структуру с гипозоногенными включениями, нечеткие контуры и отсутствие визуализации границы эндометрий–миометрий, что позволило заподозрить малигнизацию процесса уже на стадии УЗИ.

Использование доплеровских методик при УЗИ важно для оценки состояния эндометрия. При проведении цветного доплеровского картирования основные маточные артерии регистрировались у всех больных. В эндометрии больных с ГПЭ в 52 (36,88%) случаях регистрировался кровоток в спиральных артериях, которые у пациенток без патологии слизистой оболочки матки в проекции М-эхо не визуализировались. Необходимо отметить, что частота визуализации кровотока в спиральных артериях у больных с ГЭ увеличивалась при выполнении УЗИ во 2-ю фазу менструального цикла. ИР при этом составил $0,52 \pm 0,04$.

Отличительным признаком аденокарциномы было наличие гиперваскуляризации субэндометриальной зоны в зоне поражения и усиление кровотока. ИР при этом колебался от 0,43 до 0,5 и составил в среднем $0,47 \pm 0,03$.

Несмотря на то, что ПЭ в 48 (27,75%) случаях при доплерографии были аваскулярными, у ряда пациенток при УЗИ с использованием доплеровских методик визуализировался кровоток, питающий данное образование.

В 10 (5,78%) случаях кровотока регистрировался, ИР составил $0,62 \pm 0,06$ ($p < 0,05$ при сравнении с ИР при аденокарциноме). Необходимо отметить, что 8 пациенток из этой подгруппы были в постменопаузе. Последующее гистологическое заключение у данной категории больных было «аденоматозный полип». Учитывая, что в норме в постменопаузе при доплерографическом исследовании интраэндометриальный кровоток не визуализируется, можно предположить, что васкуляризация полипов в постменопаузе является диагностическим критерием ГПЭ с атипией.

У ряда пациенток с ПЭ различной гистологической структуры ($n = 25$; 43,10%) при УЗИ органов малого таза с использованием доплеровских методик в 1-ю фазу менструально-

Таблица 3. Несовпадения результатов ультразвукового и морфологического исследования

Заключение УЗИ	Результат гистологического исследования	Число больных, n (%)
Неизменная картина эндометрия (М-эхо 4–5 мм)	Гиперплазия эндометрия без атипии	12 (6,94)
Гиперплазия эндометрия (без атипии)	Полип эндометрия (железистый)	12 (6,94)
Гиперплазия эндометрия (без атипии)	Эндометрий фазы пролиферации	4 (2,31)
Полип эндометрия (без четкого кровотока; РДВ в анамнезе)	Эндометрий фазы пролиферации	2 (1,16)
Полип эндометрия (железистый?)	Гиперплазия эндометрия	1 (0,58)
Полип эндометрия (фиброзный?)	Субмукозная миома матки	2 (1,16)

го цикла определялись единичные спиральные артерии, при этом ИР в них не отличался от аналогичных показателей, зарегистрированных у больных с ГЭ. Необходимо заметить, что при УЗИ органов малого таза, выполненного во 2-ю фазу, число определяемых артерий было больше.

В ряде случаев отмечено несовпадение заключения УЗИ и результатов гистологического исследования. Как правило, трудности возникают в дифференциальной диагностике полипов эндометрия и субмукозных миоматозных узлов небольших размеров (диаметром до 1 см).

Цель УЗИ — не определение морфологического диагноза при патологии эндометрия, а предварительное заключение как о наличии или отсутствии ГПЭ, так и о характере поражения. При изучении случаев несовпадения заключения УЗИ и результатов гистологического исследования биоптатов эндометрия были получены данные, которые отражены в табл. 3.

Необходимо отметить, что в тех случаях ($n = 12$; 6,94%), когда на УЗИ было диффузное увеличение М-эхо (заключение «гиперплазия эндометрия»), а при гистологическом исследовании выявлен полип эндометрия, то уже при гистероскопии был диагностирован полип, который заполнял всю полость матки.

Таким образом, при изучении случаев несовпадения результатов УЗИ и гистологического исследования выявлено, что УЗИ было максимально информативным при локальной патологии эндометрия — при ПЭ.

В результате исследования было показано, что чувствительность УЗИ в выявлении патологии эндометрия составила 92,3%. Специфичность в определении патологического процесса — 64,71%, точность — 89,6%.

Следует отметить, что несовпадение результатов УЗИ и гистологического исследования чаще всего имело место при простой ГЭ без атипии, при железистых ПЭ. При наличии предраковой патологии эндометрия и малигнизации (выявленных при гистологическом исследовании) УЗ-методика определяла наличие изменений в эндометрии с определенными параметрами, которые без сомнения требовали дальнейшего обследования и лечения.

При сравнении результатов цитологического исследования материалов, полученных при Pipelle-биопсии, и гистологического исследования биоптатов эндометрия имела место высокая степень корреляции между результатами данных видов обследования. При неинформативном результате Pipelle-диагностики в 4 случаях был выявлен эндометрий в фазу секреции, в 5 случаях — фиброзный полип эндометрия. При этом у 3 (5,17%) пациенток при

неизменной УЗ-картине и отсутствии патологических изменений в материале, полученном при аспирационной биопсии, после РДВ была выявлена ГЭ, из них в 2 (3,45%) случаях — в сочетании с ПЭ.

У 6 (10,34%) пациенток с ГЭ при аспирационной биопсии не был диагностирован ПЭ. Однако по цитологической картине можно было судить о выраженности пролиферативных процессов в эндометрии и о необходимости РДВ.

Чувствительность Pipelle-диагностики составляет 92,3%, специфичность — 100%, диагностическая точность — 93,9%. Таким образом, точность Pipelle-диагностики была выше при диффузных процессах эндометрия, т.е. при ГЭ.

Заключение

Совокупность полученных результатов дала основание заключить, что комплексное применение эхографии и аспирационной биопсии позволяет повысить точность диагностики гиперпластических процессов эндометрия (выделить категорию пациенток для дальнейших инвазивных исследований патологии эндометрия). Современные методы неинвазивной и малоинвазивной диагностики являются высокоинформативными при выявлении патологии женской половой сферы, в том числе онкопроцессов. Комплексное применение скрининговых и уточняющих методик способствует раннему обнаружению патологии эндометрия, что дает возможность в амбулаторных условиях поставить окончательный диагноз и определить дальнейшую тактику наблюдения и лечения. Использование неинвазивных и малоинвазивных методик при исследовании органов малого таза позволит уменьшить количество раздельных лечебно-диагностических выскабливаний, которые провоцируют развитие внутреннего эндометриоза и миомы матки, усугубляют и осложняют их течение, что экономически обременительно для гинекологических стационаров [6].

Литература

1. Чернуха Г.Е., Сухих Г.Т., Сметник В.П. и др. Состояние процессов пролиферации в гиперплазированной ткани эндометрия у женщин репродуктивного возраста // Пробл. репродукции. 2004. Т.10. №4. С.30–34.
2. Доброхотова Ю.Э., Литвинова Н.А., Сапрыкина Л.В., Демура Т.А. Гормональный баланс и рецепторный статус у пациенток с миомой матки в сочетании с гиперплазией эндометрия после эмболизации маточных артерий // Акуш. и гин. 2012. №4–2. С.46–50.

3. Девятковская А.Г. Применение трехмерной эхографии в мониторинге лечения гиперпластических процессов эндометрия: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. 24 с.
4. Daud S., Jalil S.S., Griffin M., Ewies A.A. Endometrial hyperplasia — the dilemma of management remains: a retrospective observational study of 280 women // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011. V.159 (1). P.172–175.
5. Табакман Ю.Ю., Костин А.Ю., Бутенко Г.Р., Солопова А.Г. Аспирационная биопсия эндометрия — значение комплексного гистологического и цитологического исследования // Сибирск. онкол. журн. 2007. Прил. С.85–88.
6. La Sala G.B., Blasi I., Gallinelli A. et al. Diagnostic accuracy of sonohysterography and transvaginal sonography as compared with hysteroscopy and endometrial biopsy: a prospective study // Minerva Ginecol. 2011. V.63 (5). P.421–427.

Информация об авторах:

Доброхотова Юлия Эдуардовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117049, Москва, Ленинский пр-т, 8, корп. 10
Телефон: (499) 237-4033
E-mail: pr.dobrohotova@mail.ru

Филатова Лариса Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117049, Москва, Ленинский пр-т, 8, корп. 10
Телефон: (499) 237-4033
E-mail: filatovalarisa@list.ru

Акимова Любовь Викторовна, врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой диагностики Городской клинической больницы № 1 им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117049, Москва, Ленинский пр-т, 8
Телефон: (499) 764-5002
E-mail: stella17051969@gmail.com

Сапрыкина Ольга Алексеевна, кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог, ООО «МЦ Врачеватель»
Адрес: 141206, МО, Пушкино, ул. Островского, 22
Телефон: (496) 539-9050
E-mail: helga3331@rambler.ru

Ибрагимова Джамиля Магомедовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117049, Москва, Ленинский пр-т, 8, корп. 10
Телефон: (499) 237-4033
E-mail: dgam81@mail.ru

ПУБЛИКАЦИИ, ПАТЕНТЫ

Одно из направлений научной деятельности кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И.Пирогова – ведение беременных с артериальной гипертензией. Результатом этой работы является большое количество публикаций, посвященных этой проблеме, и патент на изобретение.

Патент на изобретение «Способ диагностики преэклампсии у беременных с хронической артериальной гипертензией». РФ № 2483311 от 27.05.2013. Авторы: Макаров О.В., Богатырев Ю.А., Осипова Н.А.

Макаров О.В., Волкова Е.В., Винокурова И.Н., Джохадзе Л.С. Лечение артериальной гипертензии у беременных // Пробл. репродукции. 2011. №6. С.87–92.

Макаров О.В., Волкова Е.В., Джохадзе Л.С. Клинические аспекты преэклампсии // Рос. вестн. акуш.-гин. 2011. №4. С.29–35.

Макаров О.В., Волкова Е.В., Джохадзе Л.С. Перспективы диагностики и прогнозирования преэклампсии // Рос. вестн. акуш.-гин. 2012. №1. С.35–42.

Макаров О.В., Волкова Е.В., Джохадзе Л.С. Иммунологическая теория возникновения преэклампсии // Пробл. репродукции. 2012. №2. С.93–97.

Волкова Е.В., Лысюк Е.Ю., Джохадзе Л.С. Роль сосудистых факторов роста в диагностике различных форм артериальной гипертензии у беременных // Пробл. репродукции. 2012. №5. С.102–106.

Макаров О.В., Волкова Е.В., Джохадзе Л.С. Роль про- и антиангиогенных факторов в диагностике различных форм гипертензивных состояний при беременности // Рос. вестн. акуш.-гин. 2012. №3. С.15–20.

Волкова Е.В., Лысюк Е.Ю., Винокурова И.Н., Джохадзе Л.С. Оптимизация тактики ведения беременных с преэклампсией // Пробл. репродукции. 2012. №6. С.63–67.

Волкова Е.В., Лысюк Е.Ю., Джохадзе Л.С., Макаров О.В. Сосудистые факторы роста в прогнозе осложнений у беременных с хронической артериальной гипертензией // Вестн. РГМУ. 2012. №5. С.45–48.

Волкова Е.В., Джохадзе Л.С., Лысюк Е.Ю. Изменение уровня ангиогенных факторов у беременных с хронической артериальной гипертензией // Совр. технол. в мед. 2013. №5. С.91–96.

Волкова Е.В., Лысюк Е.Ю., Джохадзе Л.С., Макаров О.В. Особенности изменений про- и антиангиогенных факторов у беременных с хронической артериальной гипертензией // Рос. вестн. акуш.-гин. 2013. №3. С.12–17.

Волкова Е.В., Лысюк Е.Ю., Джохадзе Л.С. Роль про- и антиангиогенных факторов роста в определении степени тяжести преэклампсии // Вестн. Ивановской медицинской академии. 2013. Т.18. №3. С.50–53.

Макаров О.В., Волкова Е.В., Джохадзе Л.С. Роль сосудистых факторов роста в определении степени тяжести преэклампсии // Матер. 13-го Всерос. науч. форума «Мать и дитя». М., 2012. С.101.

Макаров О.В., Волкова Е.В., Джохадзе Л.С. Сосудистые факторы роста в дифференциальной диагностике хронической артериальной гипертензии и преэклампсии // Матер. 13-го Всерос. науч. форума «Мать и дитя». М., 2012. С.100.

Макаров О.В., Волкова Е.В., Джохадзе Л.С. Ценность метода определения дисбаланса ангиогенных факторов роста при дифференциальной диагностике хронической артериальной гипертензии и преэклампсии // Сб. тез. докл. науч.-практ. конф., посвящ. 250-летию со дня основания Павловской больницы. М., 2013. С.104.

Реабилитация пациенток после операций по поводу внематочной беременности

Л.А.Филатова, Л.В.Сапрыкина, Л.А.Хейдар, Ю.Э.Доброхотова

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. Ю.Э.Доброхотова)

Цель исследования — изучение роли комбинированных оральных контрацептивов (КОК) при реабилитации пациенток после оперативного вмешательства по поводу внематочной беременности. Обследованы 27 женщин после операции по поводу внематочной беременности. Пациенток разделили на две группы. В целях контрацепции и реабилитации 1-й группе женщин назначили КОК (30 мкг этинилэстрадиола, 150 мкг дезогестрела), 2-я группа его не получала. В 1-й группе отмечен хороший контроль менструального цикла, отсутствие межменструальных кровянистых выделений. Указанный КОК может быть рекомендован после операций по поводу внематочной беременности.

Ключевые слова: комбинированные оральные контрацептивы, внематочная беременность

Rehabilitation of Patients after Surgery for Ectopic Pregnancy

L.A.Filatova, L.V.Saprykina, L.A.Heydar, Yu.E.Dobrokhotova

Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology of Medical Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. Yu.E.Dobrokhotova)

The purpose of the investigation is to study the role of combined oral contraceptives (COCs) in the rehabilitation of patients after surgery for an ectopic pregnancy. 27 patients after surgery for the ectopic pregnancy were examined. The patients were divided into 2 groups. For the purpose of contraception and rehabilitation the patients of the 1st group received COC (30 mcg ethinylestradiol and 150 mcg desogestrel); the 2nd group did not receive it. There was observed a good control of the menstrual cycle, lack of intermenstrual bleeding in the patients of the 1st group. The indicated COC may be recommended after surgery for ectopic pregnancy.

Key words: combined oral contraceptives, ectopic pregnancy

Частота встречаемости эктопической беременности, согласно данным эпидемиологических исследований, в индустриально развитых странах составляет 1,2–1,4% по отношению к общему числу беременностей [1]. В России внематочную беременность фиксируют в 2 случаях на 100 беременностей. Это опасное заболевание, которое может привести к смерти матери. В Российской Федерации эктопическая беременность стоит на третьем месте среди причин материнской смертности. Доля умерших при внематочной беременности составляет 7,8% общего числа случаев. По данным ВОЗ, в России проводят около 50 000 операций в год по поводу эктопической беременности. Так, в 2007 г. в России по поводу внематочной беременности было проведено 46 589 операций (данные ВОЗ, 2007) [2]. По данным Центра по контролю и профи-

лактике заболеваний США, за последние 20 лет отмечено значительное повышение частоты встречаемости случаев внематочной беременности [3]; наибольший рост заболеваемости среди подростков и женщин репродуктивного периода (30–39 лет) [1].

Эктопическая беременность, к сожалению, тяжела для пациенток также возможными отдаленными последствиями, такими как образование спаечного пельвиоперитонита, повторная внематочная беременность (частота повторных эктопических нидаций — 7–17%), вторичное бесплодие (наступает в 70–80% случаев) и другие, что представляет важную медико-социальную проблему [4, 5].

Вышеуказанная статистика отражает важность сохранения репродуктивной функции после эктопической беременности. Один из путей снижения последствий внематочной беременности — оптимальные, с индивидуальным подходом для каждой пациентки, методики лечения и реабилитации.

Реабилитацию пациенток, перенесших внематочную беременность, необходимо начинать осуществлять на максимально ранних этапах лечения — в пред-, интра- и раннем послеоперационном периодах [6].

По данным литературы, одно из важных направлений — контрацепция — обязательный компонент послеопераци-

Для корреспонденции:

Филатова Лариса Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117049, Москва, Ленинский пр-т, 8, корп. 10

Телефон: (499) 237-4033

E-mail: filatovalarisa@list.ru

Статья поступила 07.10.2014, принята к печати 10.11.2014

онного восстановительного лечения подобных пациенток, учитывая факт дисфункции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы вследствие внематочной беременности, приводящей к нарушениям эндокринной системы. Следствием изменений в эндокринной системе после эктопической беременности являются нарушения менструальной функции, которые, в свою очередь, могут способствовать развитию эндометриоза, миомы матки, гиперпластических процессов в эндометрии, вторичных поликистозных яичников, метаболического синдрома [7, 8].

Методом выбора контрацепции, по данным литературы, являются комбинированные (эстроген-гестагенные) оральные контрацептивы (КОК), которые рекомендуют назначать после эктопической беременности на 1–2-е сутки послеоперационного периода курсом длительностью 5–6 мес. Необходимость возникает в связи с риском развития нейроэндокринного синдрома, гиперпластических процессов сразу после операции по поводу внематочной беременности. Предпочтение авторы отдают монофазным препаратам, содержащим прогестагены III поколения (гестоден, дезогестрел, норгестимат), или многофазным КОК [7–9].

Цель исследования — изучение роли комбинированных оральных контрацептивов в реабилитации пациенток после оперативного вмешательства по поводу внематочной беременности.

Пациенты и методы

Были обследованы и пролечены 27 пациенток, перенесших операцию по поводу трубной беременности, в ГКБ № 1 г. Москвы. Доставлены в стационар машиной СМП — 16 (59,26%), поступили в стационар по направлению врача женской консультации — 11 (40,74%) человек.

Основная жалоба больных при обращении к врачу амбулаторного звена — задержка менструации и/или кровянистые выделения из половых путей, возникшие на фоне задержки менструации (90,91% женщин). Кроме того, пациентки предъявляли жалобы на боли различной интенсивности: резкие, схаткообразные (в том числе с иррадиацией в прямую кишку).

При поступлении в стационар у 25 (92,59%) пациенток выявлены вероятные признаки беременности (цианоз слизистой оболочки влагалища и шейки матки, размягчение матки и ее некоторое увеличение). Одностороннее увеличение придатков выявлено у 19 (70,37%) пациенток, резкая болезненность шейки матки при ее смещении, сглаженность и болезненность сводов влагалища — у 4 (14,81%).

При однократном ультразвуковом исследовании органов малого таза внематочную беременность диагностировали у 22 (81,48%) женщин. Остальным пациенткам проводили повторное УЗИ. При этом основными критериями диагностики внематочной беременности были образование неоднородной или повышенной эхогенности в области придатков, наличие свободной жидкости в брюшной полости. У 8 (29,63%) женщин в области придатков визуализировалось плодное яйцо. Дополнительными УЗ-признаками внематочной беременности служили отсутствие плодного яйца в полости матки, увеличенное гиперэхогенное М-эхо.

Несмотря на то, что в основном пациентки ($n = 22$; 81,48%) были прооперированы в течение 2 ч после поступления в гинекологический стационар, интервал с момента поступления до хирургического лечения в среднем составил $0,9 \pm 0,3$ сут. Причиной длительного предоперационного периода в 5 (18,52%) случаях был неправильный первоначальный диагноз: у 3 (11,11%) пациенток — обострение хронического сальпингоофорита, у 2 (7,41%) — нарушение овариально-менструального цикла. Этим пациенткам назначали консервативную противовоспалительную и симптоматическую терапию и проводили обследование до получения данных, подтверждающих внематочную беременность.

Внематочная беременность по типу трубного аборта протекала у 17 (62,96%) пациенток, по типу разрыва маточной трубы — у 4 (14,81%). Прогрессирующая трубная беременность была у 6 (22,22%) женщин. Пациентки были прооперированы лапароскопическим или лапаротомным доступом в объеме: односторонняя тубэктомия — 5 (18,52%), выдавливание плодного яйца — 16 (59,26%), туботомия — 6 (22,22%) больных.

В последующем пациенток разделили на 2 группы. Пациентки 1-й группы ($n = 15$) в комплексе реабилитационных мероприятий в раннем послеоперационном периоде получали КОК с лечебно-контрацептивной целью. Нами был выбран Регулон («Gedeon Richter Plc.», Венгрия; 30 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг дезогестрела) — монофазный низкодозированный препарат, обладающим свойством регуляции гипоталамо-гипофизарной системы и снижающий гонадотропную активность. Комбинация половых гормонов в препарате достаточна для замещения гормонопродуцирующей функции яичника, переносимость удовлетворительная, биодоступность высокая, цена у средства умеренная. В целях гормональной реабилитации Регулон назначали в контрацептивном режиме (по 1 таблетке в одно и то же время на протяжении 21 дня с 7-дневным перерывом) курсом 6 мес. Первую таблетку Регулона принимали в 1-е или 2-е сутки после оперативного лечения. Группу сравнения (2-я группа) составили 12 больных, не получавших оральных контрацептивов.

Сравнение средних величин изучаемых показателей определяли с помощью t -критерия Стьюдента. Для всех видов анализа различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Возраст пациенток 1-й группы составлял в среднем $25,7 \pm 1,8$ года, 2-й группы — $24,7 \pm 1,5$ года.

Результаты исследования и их обсуждение

Сравнительный анализ ближайших и отдаленных результатов лечения оценивали по клинической эффективности, результатам лабораторных и инструментальных исследований.

Динамическое наблюдение за обследованными больными показало, что продолжительность кровянистых выделений из половых путей в послеоперационном периоде у пациенток 2-й группы была в 2,07 раза длительнее, чем в 1-й, и составила $8,7 \pm 0,7$ и $4,2 \pm 0,9$ дня соответственно ($p < 0,05$).

При анализе характера менструального цикла было выявлено, что первая менструация наступила у пациенток 1-й группы через $29,5 \pm 0,5$ дня, во 2-й — только через $45,7 \pm 2,7$ дня ($p < 0,05$). При этом у пациенток 1-й группы менструальноподобные выделения были регулярными короткими и скудными. У пациенток 2-й группы в 33% случаев было нарушение овариально-менструального цикла по типу менометроррагии. Длительность менструальноподобных кровяных выделений в 1-й группе на фоне гормонотерапии составляла $4,5 \pm 0,3$ дня, продолжительность менструации во 2-й группе была в 1,7 раза больше и составила $7,8 \pm 0,9$ дня ($p < 0,05$). Межменструальные кровянистые выделения наблюдали у 1 (6,67%) пациентки из 1-й группы и у 1 (8,33%) пациентки из 2-й.

В течение 6 мес после операции у пациенток 1-й группы не было зарегистрировано воспалительных заболеваний. Во 2-й группе у 2 (16,67%) женщин было обострение хронического сальпингоофорита, что согласуется с данными ряда авторов [10]. Уменьшение частоты воспалительных заболеваний органов малого таза — одно из неконтрацептивных преимуществ использования КОК. Этот эффект возникает благодаря воздействию гестагенового компонента КОК на цервикальную слизь, затрудняющего проникновение различных патогенных и условно-патогенных микроорганизмов в матку и маточные трубы.

С целью оценить состояние эндометрия всем пациенткам проводили УЗИ органов малого таза. Через 6 мес после операции толщина М-эхо у пациенток 1-й группы была на 18,18% меньше, чем во 2-й — $4,4 \pm 0,8$ и $5,2 \pm 0,5$ мм соответственно ($p > 0,05$). Уменьшение толщины эндометрия связано с подавлением его пролиферативной активности, снижением количества и размера желез и при длительном использовании препарата — с атрофией эндометрия [11]. Короткие и скудные менструации на фоне приема КОК являются следствием данных изменений в эндометрии.

Необходимо отметить, что у ряда пациенток 1-й группы возникали побочные эффекты при приеме КОК: головная боль — 2 (13,33%), тошнота — 2 (13,33%), нагрубание молочных желез — 1 (6,67%). При хорошей переносимости прием КОК был продолжен четырьмя пациентками 1-й группы из-за необходимости контрацепции.

Заключение

Комбинированный оральный контрацептив, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг дезогестрела, надежно предупреждает наступление нежелательной беременности и хорошо переносится пациентками, а также эффективно регулирует менструальную функцию. Гормональная контрацепция является не только методом предупреждения нежелательной беременности, но также методом реабилитации после оперативного лечения по поводу внематочной беременности.

Литература

1. Клинические лекции по акушерству и гинекологии / Под ред. А.Н.Стрижакова, А.И.Давыдова, Л.Д.Белоцерковцевой. М.: Медицина, 2000. 379 с.
2. Mignini L. Вмешательства при трубной эктопической беременности; Комментарий БРЗ (последняя редакция: 26 сентября 2007 года). Библиотека репродуктивного здоровья ВОЗ; Женева: Всемирная организация здравоохранения.
3. Алексеева М.А., Екимова Е.В., Колодько В.Г. и др. Хорионический гонадотропин и редукция эмбрионов // Пробл. репродукции. 2006. №3. С.7–14.
4. OuYang Z., Yin Q., Xu Y. et al. Heterotopic cesarean scar pregnancy: diagnosis, treatment, and prognosis // J Ultrasound Med. 2014. V.33 (9). P.1533–1537.
5. Cornelius A.C., Onyegbule A., Onyema et al. A five year review of ectopic pregnancy at Federal Medical Centre, Owerri, South East, Nigeria // Niger J Med. 2014. V.23 (3). P.207–212.
6. Цыганкова Л.А., Юдин Е.В. Внематочная беременность: принципы хирургической тактики, лечения и реабилитации // Воен.-мед. журн. 2009. №6. С.32–39.
7. Кира Е.Ф. Репродуктивная хирургия в гинекологии // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний / Под ред. В.И.Кулакова, Л.Д.Адамян. М.: ПАНТОРИ, 2005. С.29–31.
8. Современные принципы ведения больных с внематочной беременностью: Учебн. пособие для студентов / Сост. И.Б.Манухин, М.М.Высоцкий, А.А.Колесов и др. М.: ГОУ ВПО МГМСУ, Династия, 2006. 76 с.
9. Пересада О.А. Применение эстроген-гестагенных препаратов для улучшения репродуктивного здоровья женщин. Минск, 2004. 56 с.
10. Caserta D., Ralli E., Matteucci E. et al. Combined oral contraceptives: health benefits beyond contraception // Panminerva Med. 2014. V.56 (3). P.233–244.
11. Talukdar N., Bentov Y., Chang P.T. et al. Effect of long-term combined oral contraceptive pill use on endometrial thickness // Obstet Gynecol. 2012. V.120 (2). Pt.1. P.348–354.

Информация об авторах:

Сапрыкина Людмила Витальевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117049, Москва, Ленинский пр-т, 8, корп. 10
Телефон: (499) 237-4033
E-mail: lioudsap@yandex.ru

Хейдар Лейла Абдул Аллах, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117049, Москва, Ленинский пр-т, 8, корп. 10
Телефон: (499) 237-4033
E-mail: serge-haidar@mail.ru

Доброхотова Юлия Эдуардовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117049, Москва, Ленинский пр-т, 8, корп. 10
Телефон: (499) 237-4033
E-mail: pr.dobrohotova@mail.ru

Тромбофилия в акушерстве и гинекологии (обзор литературы)

Л.А.Озолиня, И.А.Лапина, А.О.Нестерова

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. Ю.Э.Доброхотова)

Гемостатический баланс обеспечивается сложными механизмами взаимодействия коагуляционной, фибринолитической систем, тромбоцитов и сосудистой стенки. Работа Р.Вирхова, опубликованная в 1856 г., положила начало изучению проблемы тромбоза и впервые обосновала его этиопатогенез: замедление скорости кровотока, изменение состава крови, повреждение сосудистой стенки. Дальнейшее развитие учения о тромбозе (за последние 150 лет) значительно изменило наше представление о значении каждого из перечисленных факторов. Обзор освещает данные современной литературы по этой проблеме.

Ключевые слова: тромбофилия, генетический полиморфизм, функциональные изменения гемостаза

Thrombophilia in Obstetrics and Gynecology: a Literature Review

L.A.Ozolinya, I.A.Lapina, A.O.Nesterova

Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology of Medical Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. Yu.E.Dobrokhotova)

Hemostatic balance is provided by complex interactions of the coagulation, fibrinolytic systems, platelets and vascular wall. R.Virhov's work, published in 1856, laid the foundation for the study of the problems of thrombosis and first substantiated its etiopathogenesis: slowing the rate of blood flow, changes in blood, vascular wall damage. Further development of the doctrine of thrombosis significantly changed the idea of the significance of each of these factors. The review describes the recent literature data on this issue.

Key words: thrombophilia, genetic polymorphism, functional changes of hemostasis

До настоящего времени тромбоэмболические осложнения остаются одной из нерешенных проблем медицины. В России смертность от тромбоэмболических осложнений колеблется от 1,5 до 2,7 на 10 тыс. родов, в структуре материнской смертности тромбоэмболия занимает 6–7-е место, являясь причиной гибели в 0,74–1,06% случаев. При этом данный показатель не имеет устойчивой тенденции к снижению и не отличается стабильностью [1].

В структуре смертности в послеоперационном периоде тромбоэмболические осложнения также занимают ведущее место, и их количество не уменьшается. При этом своевременное назначение патогенетической терапии позволяет в несколько раз снизить риск летальности даже при развившемся, ярко выраженном тромбоэмболическом симптомокомплексе. Таким образом, можно сделать вы-

вод о том, что решение проблемы тромботических осложнений остается одной из первоочередных задач современной гинекологии.

Работа Р.Вирхова (1856 г.) положила начало изучению проблемы тромбоза и впервые обосновала этиопатогенез данного заболевания: замедление скорости кровотока, изменение состава крови, повреждение сосудистой стенки любой этиологии. Дальнейшее развитие учения о тромбозе показало, что компоненты «триады Вирхова» отнюдь не равнозначны и значение каждого из перечисленных факторов до сих пор является предметом дискуссии.

Повреждения стенки сосудов могут быть как структурные (травматические, в результате воздействия провоспалительных цитокинов, эндотоксинов, компонентов клеточной стенки бактерий, иммунных комплексов, атерогенных стимулов, таких как липопротеины низкой плотности, холестерин, гомоцистеин), так и функциональные, обусловленные нарушением клеточного метаболизма, истощением энергетических запасов, ингибированием отдельных функциональных систем сосудистой стенки, в частности ее антитромбогенной активности. Повреждение стенок сосудов неизбежно во время операций, в процессе родов. Вместе с тем венозные тромбозы могут возникать и в сосудах с анатомически неизменной стенкой

Для корреспонденции:

Лапина Ирина Александровна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 125367, Москва, Ивановское ш., 7

Телефон: (495) 490-0261

E-mail: doclapina@mail.ru

Статья поступила 07.10.2014, принята к печати 10.11.2014

при замедлении в них кровотока, с чем приходится сталкиваться при беременности, а также при росте опухоли, что подтверждается многочисленными современными исследованиями в данной области [2, 3]. Под функциональным повреждением стенки сосудов понимают снижение ее антитромбогенной активности: антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической. Антитромбогенная активность стенки сосудов снижена у больных сахарным диабетом, гипертонической болезнью, злокачественными новообразованиями, при действии на организм экстремальных факторов [4, 5].

Эндотелиальная выстилка сосудов регулирует местные процессы гемостаза, пролиферацию, миграцию клеток крови в сосудистую стенку и, наконец, сосудистый тонус. Для обозначения нарушения баланса между медиаторами, способствующими нормальному функционированию эндотелия и обеспечивающими оптимальное течение всех зависимых от эндотелия процессов, был введен термин «эндотелиальная дисфункция». [6]. Кроме того, в течение последних 30 лет эндотелию придается значение нейроэндокринного органа, диффузно рассеянного по всем тканям [7].

После открытия простаглицина (Moncada S., 1977) — мощного сосудорасширяющего и антиагрегационного агента, синтезируемого в эндотелии, — стало понятно, что при помощи различных веществ эндотелий может изменять тонус подлежащей гладкой мускулатуры [8]. Однако подлинная революция произошла в 1980 г., когда R.F.Furchtgott и J.V.Zawadzki опубликовали в журнале Nature статью о факторе релаксации эндотелия (в 1998 г. данное открытие было удостоено Нобелевской премии) [7]. В 1987 г. S.Moncada блестяще доказал, что данный фактор — это неорганический нитрат, который вызывает не только релаксацию гладкой мускулатуры сосудов, но и угнетает адгезию и агрегацию тромбоцитов и макрофагальную активность [9]. С этих открытий началась эра учения об эндотелиальной дисфункции.

По данным О.В.Гомзакова (2003), основными функциями эндотелия являются: регуляция проницаемости сосудов и сосудистого тонуса, ремоделирование сосудов и контроль реакций неспецифического воспаления, иммунная и ферментативная активность, контроль всей системы кровообращения, рост гладкомышечных клеток, тромбообразование, фибринолиз, участие в регуляции гемостаза, иммунного ответа, миграции клеток крови в сосудистую стенку, синтезе факторов воспаления и их ингибиторов, осуществление барьерных функций [10].

Нарушения циркуляции крови, особенно венозный застой, создают благоприятные условия для тромбообразования. Наряду с замедлением скорости кровотока для тромбогенеза имеет значение и характер движения крови. Неправильность кровотока, турбулентность крови в местах патологически измененных сосудов (варикозное расширение вен, аневризмы, стеноз) способствуют тромбообразованию. Заслуживает внимания тот факт, что женщины имеют генетическую склонность к развитию варикозной болезни нижних конечностей в 2–3 раза чаще, чем мужчины. Кроме того, у женщин существуют дополнительные факторы риска: более широкий таз с большим перегибом вен конечностей при впадении их в тазовые вены,

переполнение тазовых вен кровью во время менструации. Тонкостенные вены у женщин имеют слабую опору со стороны мягких тканей [11]. Ведущим фактором нарушений является беременность, особенно частые беременности с коротким интервалом. Во время беременности увеличивающийся в 1,5 раза объем циркулирующей крови и нарастающий стаз в системе нижней полых и подвздошных вен приводят к повышению интравенозного давления в 1,5–2 раза. Одновременно с этим, в результате снижения венозного тонуса, происходит дилатация вен, относительная несостоятельность клапанов и значительное замедление кровотока [12, 13].

Проведенные исследования выявили наличие заболеваний сосудов (варикозная болезнь, тромбофлебит поверхностных вен, глубокий венозный тромбоз, тромбоэмболия легочной артерии) в анамнезе у 41,9% беременных с развившимися венозными тромбоэмболическими осложнениями [14].

Однако значение стаза в возникновении тромбоза остается до сих пор неоднозначным, по-видимому, для прогрессирования тромботического процесса необходимо сочетание нескольких факторов.

Изменение функционального состояния системы гемостаза возникает при повреждении ее регуляторных механизмов, в результате чего появляется повышенная склонность крови к внутрисосудистому свертыванию, агрегации тромбоцитов и тромбообразованию. В 1995 г. для определения состояния системы гемостаза, приводящего к развитию тромбоза, ВОЗ был введен термин «тромбофилия». Клиническая характеристика данного заболевания (которое может быть врожденным и приобретенным), как правило, включает: возраст начала заболевания — до 40–45 лет, частые рецидивы, семейный характер заболевания, необычная локализация, диффузный характер и миграция очагов тромбоза, случаи неонатальных тромбозов неясной этиологии, длительное увеличение *активированного частичного тромбопластинового времени* без видимых причин [15]. При выявлении клинических симптомов тромбофилии для подтверждения данного диагноза и установления ее характера показано проведение полного лабораторного обследования.

Согласно современным представлениям, для возникновения тромбоза необходимо взаимодействие целого ряда факторов как наследственного, так и приобретенного характера. Показано, что носительство определенных генетических дефектов в системе свертывания крови и фибринолиза является одним из неблагоприятных факторов, существенно повышающих риск развития тромбоза [15]. Скрининг таких дефектов помогает на раннем этапе выявить группу риска и внести соответствующие коррективы в тактику ведения пациента.

Приобретенные нарушения функционального состояния гемостаза

Установлено, что в организме здоровых людей концентрация факторов, обеспечивающих нормальный гемостаз, во много раз выше, чем это необходимо для нормального свертывания крови. По этой причине значительные коле-

бания концентрации отдельных факторов свертывающей системы крови могут не приводить к ускорению или замедлению коагуляции крови, и надежный гемостаз сохраняется. В то же время, если предрасполагающие факторы (беременность, прием комбинированных оральных контрацептивов, заместительная гормональная терапия — ЗГТ, травмы, операции, длительная анемизация, онкологические заболевания) возникают у пациентов, имеющих генетические причины тромбофилии, риск тромботических осложнений возрастает многократно.

Генетические причины тромбофилии

Врожденными причинами повышенного тромбообразования могут быть как дефицит в крови естественных антикоагулянтов или недостаточность фибринолитических факторов, так и избыточный уровень прокоагулянтных факторов.

Дефицит антитромбина III

Недостаточность антитромбина III (АТ III) может быть обусловлена наличием одной из 80 известных в настоящее время мутаций в детерминирующих генах, при этом данная аномалия наследуется по аутосомно-доминантному типу.

В практическом здравоохранении в основном приходится сталкиваться с пациентками, имеющими пограничную или потенциальную форму дефицита АТ III, при которых спонтанные тромбозы редки, но легко возникают в результате травм, беременности, после операций, внутривенных инъекций, при иммобилизации конечностей и гипокинезии, приеме противозачаточных препаратов. Указанные состояния ведут к дополнительному снижению уровня АТ III в плазме крови на 10–20%. Наиболее часто тромбозы возникают в глубоких венах нижних конечностей и илиофemorальном сегменте. Установлено, что с начала III триместра беременности у здоровых беременных биологическая активность АТ III снижается до 70–80% ее нормального уровня. Усиленное потребление АТ III и прогрессирующее снижение его активности отмечаются при осложнениях беременности, протекающих с острой и подострой формами синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови: тяжелой преэклампсии, преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, септическом шоке, эмболии околоплодными водами. Следовательно, даже физиологически протекающий гестационный процесс может стать причиной тромботических осложнений у женщин с уровнем АТ III, не достигающим нижней границы нормы, хотя до беременности эпизодов тромбозов могло и не быть [15].

Тромбофилии, вызванные дефицитом протеинов С и S

Известно более 100 специфических генетических мутаций, которые ведут к недостаточности протеина С. Гомозиготное состояние дефицита протеина С проявляется у новорожденных с молниеносной пурпурой и синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Недостаточность протеина С также ассоциируется с тромбозом мелких сосудов. Гетерозиготное состояние дефицита протеина С может в условиях терапии непрямими антикоагулянтами (антивитаминами К) проявиться

тромбозом мелких сосудов кожи и некрозом отдельных ее участков, чаще возникающими в области молочных желез и боковых поверхностей живота. Появление болезненных красных очагов на коже у пациентов, получающих антикоагулянты непрямого действия, позволяет заподозрить дефицит протеина С и является сигналом к срочной отмене данных препаратов [16].

Подобные тромботические осложнения отмечаются и при недостаточности протеина S, которую могут вызывать 70 мутаций генов, исследованных к настоящему времени. Протеин S существует в двух формах: свободный протеин S, который инициирован как кофактор активированного протеина С (составляет около 40% от общего протеина S) и комплекс с С4-связывающим протеином, который не имеет кофакторной активности [15].

Значение полиморфизма G1691A (FV Leiden) в гене фактора V (F5)

Фактор V свертывания крови является белковым кофактором при образовании тромбина из протромбина. Полиморфизм G1691A (FV Leiden) (аминокислотная замена Arg (R) → Gln (Q) в позиции 506, известная также как «лейденская мутация») является показателем риска развития венозных тромбозов. Это точечная (однонуклеотидная) мутация в гене, кодирующем фактор V свертывания крови, придает устойчивость активной форме фактора V к расщепляющему действию специализированного регуляторного фермента, протеина С, что приводит к гиперкоагуляции. Соответственно, риск образования тромбов повышается [17].

Лейденская мутация распространена среди европейских популяций. В настоящее время резистентность к активированному протеину С вследствие такой мутации является наиболее частой причиной наследственной тромбофилии [18]. Следует отметить, что риск развития венозных тромбозов значительно увеличивается, если пациент, кроме лейденской мутации, также имеет аллель Т полиморфизма С677Т в гене *MTHFR* [18].

Одни из самых опасных осложнений гормональной контрацепции — тромбозы и тромбоземболии. Многие женщины с данными осложнениями являются гетерозиготными носителями лейденской мутации (генотип G/A). На фоне приема гормональных контрацептивов риск тромбозов у них повышен в 6–9 раз. У женщин, использующих гормональные противозачаточные средства и имеющих гомозиготную лейденскую мутацию (генотип A/A), риск развития тромбоза церебральных синусов повышен более, чем в 30 раз по сравнению с пациентками, не имеющими такой мутации [20].

Недавно были обобщены конечные данные исследования Women's Health Initiative Estrogen Plus Progestin о частоте венозных тромбозов на фоне ЗГТ. В исследовании приняли участие 16 608 женщин в постменопаузе в возрасте от 50 до 79 лет, наблюдавшихся с 1993 по 1998 г. (в течение 5 лет). Наличие лейденской мутации усиливало риск тромбозов при эстроген-гестагенной ЗГТ почти в 7 раз по сравнению с женщинами без этой мутации. Присутствие других генетических мутаций (протромбин 20210A, *MTHFR*, С677Т, фактор XIII Val34Leu, *PAI-1* 4G/5G, фактор V HR2) не повышали риск венозных тромбозов при ЗГТ [19].

Значение полиморфизма G20210A в гене протромбина (F2)

Протромбин (коагуляционный фактор II, или F2) является одним из главных компонентов системы свертываемости крови. В ходе ферментативного расщепления протромбина образуется тромбин. Данная реакция является первой стадией образования кровяных сгустков. Мутация гена протромбина G20210A характеризуется заменой основания гуанин (G) на нуклеотид аденозин (A) в позиции 20210. Мутация относится к аутосомно-доминантному типу. Это означает, что тромбофилия возникает даже у гетерозиготного носителя измененного гена (G/A). Гетерозиготными носителями гена являются 2–3% представителей европейской расы [21].

При исследовании пациентов с семейным анамнезом венозного тромбоза и здоровых пациентов обнаружено, что мутация 20210A гена протромбина приводит к трехкратному увеличению риска венозного тромбоза [22]. Мутация в гене протромбина также является одной из возможных причин врожденных тромбофилий, но функциональные тесты на протромбин (*протромбиновый индекс*, *протромбиновое время*, *международное нормализованное отношение*) не могут быть использованы в качестве полноценных скрининговых тестов. Необходимо проводить молекулярно-генетическую диагностику в целях выявления возможного дефекта гена протромбина. Вариант полиморфизма G/G гена протромбина является вариантом нормы и не оказывает патологического воздействия на систему гемостаза. Частота встречаемости в общей популяции составляет 96–99% [22].

Значение полиморфизма C677T в гене MTHFR

Исследование полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*, или *МТГФР*) имеет прогностическое значение и позволяет определить риск развития онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний, дефектов внутриутробного развития во время беременности из-за нарушения обмена фолиевой кислоты и гипергомоцистеинемии, а также оценить вероятность патологии у потомства [23].

Аутосомно-доминантный тип наследования мутации встречается у мужчин и женщин с одинаковой частотой. Для развития заболевания достаточно унаследовать 1 мутантный вариант гена от одного из родителей, вероятность возникновения болезни у детей составляет 50%. Полиморфизм гена связан с заменой основания цитозин (C) на тимин (T), что приводит к замене аминокислотного остатка аланина на валин в участке молекулы фермента, ответственного за связывание фолиевой кислоты. У лиц, гомозиготных по данному варианту мутации (генотип T/T), фермент МТГФР проявляет чувствительность к температуре (термолабильность) и теряет свою активность примерно на 65%. Вариант T связан с четырьмя группами многофакторных заболеваний: сердечно-сосудистыми, дефектами развития плода, колоректальной аденомой и раком молочной железы и яичников. У носителей этого генотипа высок риск развития побочных эффектов при приеме некоторых лекарственных препаратов, используемых в химиотерапии при онкологических процессах, например, метотрексата. Неблагоприятное воздействие варианта T полиморфизма сильно зависит от внешних факторов — низкого содержания в пище фолатов, курения, приема

алкоголя. Прием фолиевой кислоты может значительно снизить риск последствий данного варианта полиморфизма. Гомозиготное состояние T/T в популяции встречается с частотой 10–16%, а гетерозиготная C/T — 56%. Преобладающий генотип в популяции — C/T [24].

Значение полиморфизма в гене SERPINE1, кодирующем PAI-1

Ингибитор активатора плазминогена кодирует белок, который играет важнейшую роль в регуляции фибринолиза, а также является неотъемлемым компонентом в процессе имплантации плодного яйца.

Ген *PAI-1* (*SERPINE1*) находится на длинном плече хромосомы 7 (7q21.3-q22). Исследуемый полиморфизм гена был выявлен в промоторной (регуляторной) области гена, представляет собой делецию одного остатка G в положении 675 и известен как полиморфизм 4G/5G. В промоторной области гена *PAI-1* есть участок, который может содержать последовательность либо из 4-х оснований гуанина (4G), либо из 5 оснований гуанина (5G). В результате такой промоторной мутации повреждается сайт связывания с ингибиторами транскрипции, что приводит к повышению уровня транскрипции гена, увеличению концентрации ингибитора активатора плазминогена в плазме крови, понижению уровня плазмина и, соответственно, уменьшению скорости протеолиза фибринового сгустка. Поскольку у человека имеется две копии каждого гена, в популяции возможны 3 варианта генотипа: 5G/5G, 5G/4G, 4G/4G. Таким образом, в крови людей, имеющих вариант 4G/4G, концентрация *PAI-1* значительно выше, чем у людей, имеющих варианты 5G/5G и 5G/4G. Это сопровождается повышением риска тромбообразования, а во время беременности приводит к повышению риска нарушения функции плаценты и невынашивания беременности [25].

Значение полиморфизма G29926C гена тромбоспондина-4 (THBS4)

Тромбоспондины — семейство гликопротеинов внеклеточного матрикса, синтезируемых различными типами клеток, в том числе эндотелиальными и некоторыми опухолевыми. Они играют важную роль в агрегации тромбоцитов и свертывании крови. Показано, что синтез тромбоспондинов контролируется нормальным белком p53 и часто нарушается в опухолевых клетках с мутантным белком p53 [26]. Один из членов семейства — тромбоспондин-4 (*TSP-4*) — это большой пятиясибъединичный гликопротеин с внутренними дисульфидными связями. Тромбоспондин-4 является внеклеточным матриксным белком, принимающим участие в формировании стенок кровеносных сосудов. Мутация 1186G>C в гене тромбоспондина-4 человека представляет собой замену остатка гуанина в положении 1186 на остаток цитозина. Эта мутация сопровождается заменой A-387 → P в полипептидной цепи тромбоспондина-4, что может приводить к повреждению сосудистой стенки, возникновению атеросклеротических изменений и повышенному тромбообразованию [26].

Значение полиморфизма G10976A в гене фактора VII (F7)

Наследственные дефекты генов фактора VII и ферментов, участвующих в превращении витамина K, могут влиять не только на риск возникновения тромбозов и кровоте-

чений, но и на формирование плаценты и плацентарного кровообращения, на риск развития осложнений беременности. Повышение концентрации фактора VII в крови сопровождается повышением риска возникновения таких заболеваний, как инфаркт миокарда и гипертоническая болезнь. В случае инфаркта миокарда вероятность летального исхода значительно повышается при высоких концентрациях фактора VII в крови. Во время беременности риск осложнений, связанных с нарушением функции плаценты, бывает тем выше, чем выше концентрация фактора VII. Высокие концентрации фактора VII сопровождаются значительным повышением риска развития тромботических осложнений у женщин на фоне гормональной контрацепции и ЗГТ, особенно в сочетании с курением, ожирением и сахарным диабетом [27].

Исследуемая мутация G10976A в гене фактора VII человека представляет собой замену остатка гуанина в положении 10976 на остаток аденина (G10976A), что сопровождается заменой Arg-353 → Gln в полипептидной цепи. Наличие генотипа A/A и G/A ассоциировано с уменьшением концентрации фактора VII в крови на ~50 и ~25% соответственно по сравнению с генотипом G/G. Исследования последних лет показали, что наличие вариантов A/A и G/A значительно снижает риск возникновения и тяжелого исхода инфаркта миокарда и гипертонической болезни. Более частый вариант G/G, наоборот, является дополнительным фактором риска развития сосудистых осложнений [27].

Значение полиморфизма C807T в гене *GPIa (ITGA2)*

Гликопротеин Ia является субъединицей тромбоцитарного рецептора к коллагену, фактору Виллебранда, фибронектину и ламинину [17]. Взаимодействие рецепторов тромбоцита с ними приводит к прикреплению тромбоцитов к стенке поврежденного сосуда и их активации. Таким образом, гликопротеин Ia играет важную роль в первичном и вторичном гемостазе. При наличии данного полиморфизма возрастает риск развития артериального тромбоза, инфаркта миокарда и инсульта.

Значение полиморфизма T1565C в гене *GpIIIa (ITGB3)*

Гликопротеин IIb/IIIa (интегрин $\alpha_{IIb}\beta_3$) — мембранный белок, димерный интегрин, состоящий из альфа-цепи (α_{IIb}) и бета-цепи (β_3), играет важную роль в агрегации тромбоцитов, является мишенью антитромботических препаратов. Нарушения гликопротеина IIb/IIIa приводят к тромбастении, так называемой болезни Гланцманна. Болезнь Гланцманна является наследственным заболеванием с аутосомно-рецессивным характером проявления, характеризуется нарушением гемостаза с тяжелыми рецидивирующими кровотечениями слизистых покровов. Тромбоциты таких больных не связываются с фибриногеном и не способны агрегировать [28].

В случае аутоиммунного нарушения, сопровождаемого выработкой аутоантител против гликопротеина IIb/IIIa, развивается хроническая иммунопатологическая тромбоцитопеническая пурпура, или болезнь Верльгофа. Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa могут использоваться для предотвращения образования в крови тромбов в целях снижения риска развития инфаркта миокарда или инсульта головного мозга [28].

Таким образом, можно сделать вывод о том, что развитие современной науки, совершенствование лабораторных методов позволили вывести на первый план генетические аспекты возникновения тромботических осложнений как в акушерстве, так и в гинекологии. Это открыло новые возможности для своевременного выявления, профилактического лечения данных осложнений и существенного снижения заболеваемости и смертности у данного контингента больных.

Литература

1. Байбарина Е.Н., Филиппов О.С., Гусева Е.В. О материнской смертности в Российской Федерации в 2012 году (методическое письмо). М., 2013. 37 с.
2. Zwicker J.I. Predictive value of tissue factor bearing microparticles in cancer associated thrombosis // *Thromb Res.* 2010 Apr. V.125 (Suppl 2). P.S89–91. doi: 10.1016/S0049-3848(10)70022-0.
3. Jain S., Harris J., Ware J. et al. Platelets: linking hemostasis and cancer // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010 Dec. V.30 (12). P.2362–2367.
4. Panza J.A., Casino P.R., Badar D.M., Quyyumi A.A. Effect of increased availability of endothelium-derived nitric oxide precursor on endothelium-dependent vascular relaxation in normal subjects and in patients with essential hypertension // *Circulation.* 1993 May. V.87 (5). P.1475–1481.
5. Calles-Escandon J., Cipolla M. Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective // *Endocr Rev.* 2001 Feb. V.22 (1). P.36–52.
6. Айлмазян Э.К., Баранов В.С. Молекулярная медицина — новое направление в акушерстве и гинекологии // *Акуш. и гин.* 2002. №4. С.60–67.
7. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // *Nature.* 1980 Nov.27. V.288 (5789). P.373–376.
8. Moncada S., Higgs E.A., Vane J.R. Human arterial and venous tissues generate prostacyclin (prostaglandin x), a potent inhibitor of platelet aggregation // *Lancet.* 1977 Jan 1. V.1 (8001). P.18–20.
9. Palmer R.M., Ferrige A.G., Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor // *Nature.* 1987 Jun 11–17. V.327 (6122). P.524–526.
10. Гомзаков О.В. Молекулярные и физиологические аспекты эндотелиальной дисфункции. Роль эндогенных химических регуляторов // *Успехи физиол. наук.* 2003. Т.31. №4. С.48–62.
11. Bamigboye A.A., Smyth R. Interventions for varicose veins and leg oedema in pregnancy // *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jan 24. doi: 10.1002/14651858.CD001066.pub2.
12. Савельев В.С. Флебология. М.: Медицина, 2001. 664 с.
13. Krasinski Z., Sajdak S., Staniszewski R. Pregnancy as a risk factor in development of varicose veins in women // *Ginekol pol.* 2006 Jun. V.77 (6). P.441–449.
14. Макаров О.В., Озолия Л.А. Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболий в акушерстве и гинекологии. М.: Печатный Город, 2004. 168 с.
15. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической клинике. М.: МИА, 2007. 1064 с.
16. Dolan G., Neal K., Cooper P. et al. Protein C, antithrombin III and plasminogen: effect of age, sex and blood group // *Br J Haematol.* 1994. V.86 (4). P.798–803.
17. Шиффман Ф.Дж. Патопфизиология крови / Пер. с англ. Под ред. Е.Б.Жибурта, Ю.Н.Токарева. М.—СПб.: БИНОМ—Невский диалект, 2000. 448 с.
18. Патрушев Л.И. Тромбофилические состояния и современные методы их диагностики // *Рос. мед. журн.* 1998. Т.6. №3. С.164–167.

19. Huber S., McMaster K.J., Voelkerding K.V. Analytical evaluation of primer engineered multiplex polymerase chain reaction–restriction fragment length polymorphism for detection of factor V Leiden and prothrombin G20210A // J Mol Diagn. 2000. V.2 (3). P.153–187.
20. Ceberio I., Alberca I., Montes R. et al. Prevalence of factor V Leiden and the prothrombin variant 20210 GA in patients with arterial thrombosis // 16th Congress on thrombosis and haemostasis, Porto, 2000.
21. Brown K., Luddington R., Williamson D. et al. Risk of venous thromboembolism associated with a G to A transition at position 20210 in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene // Br J Haematol. 1997. V.98. P.907–909.
22. Poort S.R., Rosendaal F.R., Reitsma P.H., Bertina R.M. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis // Blood. 1996. V.88. P.3698–703.
23. Botto L.D., Yang Q. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a HuGE review // Am J Epidemiol. 2000. V.151 (9). P.862–877.
24. Ogino S., Wilson R.B. Genotype and haplotype distributions of MTHFR 677C>T and 1298A>C single nucleotide polymorphisms: a meta-analysis // J Hum Genet. 2003. V.48 (1). P.1–7.
25. Ginsburg D. Identifying novel genetic determinants of hemostatic balance // J Thromb Haemost. 2005. V.3 (8). P.1561–1568.
26. Tarabozetti G., Roberts D., Liotta L.A., Giavazzi R. Platelet thrombospondin modulates endothelial cell adhesion, motility, and growth: a potential angiogenesis regulatory factor // J Cell Biol. 1990. V.111 (2). P.765–772.
27. Girolami A., Randi M.L., Gavasso S. et al. The occasional venous thromboses seen in patients with severe (homozygous) FXII deficiency are probably due to associated risk factors: a study of prevalence in 21 patients and review of the literature // J Thromb Thrombolysis. 2004. V.17 (2). P.139–43.
28. Weiss E.J., Bray P.F., Tayback M. et al. A polymorphism of a platelet glycoprotein receptor as an inherited risk factor for coronary thrombosis // N Engl J Med. 1996. V.334 (17). P.1090–1094.

Информация об авторах:

Озолия Людмила Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 125367, Москва, Ивановское ш., 7
Телефон: (495) 490-0261
E-mail: ozolina@yandex.ru

Нестерова Анастасия Олеговна, студентка лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 125367, Москва, Ивановское ш., 7
Телефон: (495) 490-0261
E-mail: dr.annesterova@yandex.ru

СТРАНИЧКА УЧЕНОГО СОВЕТА РНИМУ им. Н.И.ПИРОГОВА

Информация о защитах диссертаций на соискание ученой степени доктора наук в ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России

Автор	Тема	Специальность
Саввина Валентина Алексеевна	Совершенствование системы оказания медицинской помощи новорожденным с хирургической патологией в условиях северного региона (на примере республики Саха (Якутия))	14.01.19 – детская хирургия; 14.02.03 – общественное здоровье и здравоохранение (медицинские науки)
<i>Работа выполнена в ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Научные консультанты – д.м.н., проф. А.Ю.Разумовский; чл.-кор. РАН, д.м.н., проф. Н.В.Полунина. Защита состоялась 20.10.2014 на заседании диссертационного совета Д 208.072.02 (117997, Москва, ул. Островитянова, 1; тел. для справок: (495) 434-8464).</i>		
Тихомиров Александр Александрович	Клинико-патогенетическое обоснование дифференцированного подхода к терапии тяжелых форм атопического дерматита у детей	14.01.10 – кожные и венерические болезни (медицинские науки)
<i>Работа выполнена в ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Научный консультант – д.м.н., проф. Н.Г.Короткий. Защита состоялась 27.10.2014 на заседании диссертационного совета Д 208.072.10 (117997, Москва, ул. Островитянова, 1; тел. для справок: (495) 434-8464).</i>		

Особенности функциональной морфологии клеток на отпечатках органов, пленочных препаратах соединительной ткани и мазках крови

Г.Г.Кругликов, В.Б.Суслов, Л.М.Лихачева, Н.Б.Странжа, А.П.Эттингер

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, НИИ фундаментальных и прикладных биомедицинских исследований, Москва (директор — проф. А.П.Эттингер)

Использование препаратов-отпечатков органов, мазков крови и пленок соединительной ткани позволило выявить гипертрофированные формы реснитчатых и бокаловидных клеток у больных аллергией, фагоцитарную активность макрофагов при экспериментальных пневмокозиозах, повышение числа атипичных эритроцитов у больных токсическими анемиями и при гипоксии (экспериментальные пневмокозиозы), особенности морфологии тучных клеток у эмбрионов экспериментальных животных.

Ключевые слова: отпечатки органов, мазки крови, пленки соединительной ткани, аллергия, анемия, пневмокозиозы

Features of Functional Morphology of Cells on Prints of Organs, Film Samples of Connective Tissue and Blood Smears

G.G.Kruglikov, V.B.Suslov, L.M.Likhatcheva, N.B.Stranzha, A.P.Oettinger

Pirogov Russian National Research Medical University, Institute for Fundamental and Applied Biomedical Research, Moscow (Director — Prof. A.P.Oettinger)

The use of preparations-prints of the organs, blood smears and films of connective tissue revealed exaggerated forms of ciliated and goblet cells in patients with allergies, phagocytic activity of macrophages in experimental pneumoconiosis, increase in the number of atypical red blood cells in patients with toxic anemia and hypoxia (experimental pneumoconiosis), the features of morphology of mast cells in the embryos of experimental animals.

Key words: prints of the organs, blood smears, films of connective tissue, allergy, anemia, pneumoconiosis

В настоящее время для функциональных исследований в области цитологии и клеточной биологии используется сложная гистологическая техника, гистохимия, радиоавтография, трансмиссионная и сканирующая электронная микроскопия, фетальный абортный материал, стволовые клетки и костный мозг для коррекции различных дефектов, культивирование печеночных клеток в плане создания искусственной печени, пересадка фетальных эндокринных островков для коррекции диабета и т.д. [1, 2].

Для использования этих методов необходимы специальное оборудование и реактивы, развитие целевых лабораторий, длительное время и большие финансовые затраты.

Однако при исследовании отдельных вопросов клеточной патологии в эксперименте и клинике можно с успехом применять достаточно простые, доступные и информативные методы. К ним относятся отпечатки клеток внутренних органов (носовых раковин, ротовой полости, трахеи, легких, печени, поджелудочной железы, лимфатических узлов, роговицы, семенников и др.), пленочные препараты подкожной соединительной ткани, мазки периферической крови и отпечатки из участков нанесения на кожу аллергенов (кожные пробы).

Изучение клеток на отпечатках органов и пленочных препаратах имеет принципиальное значение, так как клетки, прикрепленные к стеклу, располагаются в один слой, а затем фиксируются и окрашиваются, следовательно, фиксация не изменяет морфологию, с ними удобнее проводить качественные и количественные исследования

Для корреспонденции:

Кругликов Герман Григорьевич, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник отдела электронной микроскопии НИИ фундаментальных и прикладных биомедицинских исследований Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Телефон: (495) 434-6429

E-mail: oett@rsmu.ru

Статья поступила 25.08.2014, принята к печати 10.11.2014

(гистохимические, цитофотометрические, интерферометрические, автордиографические и т.д.) [3, 4]. Препараты можно изготовить быстро за несколько минут и в любом количестве.

Задачей данного исследования служило изучение реснитчатых и бокаловидных клеток однослойного многорядного эпителия слизистой оболочки носовых раковин больных аллергией химической этиологии, особенностей фагоцитоза макрофагами легких при экспериментальных пневмокониозах, атипичных эритроцитов больных токсическими анемиями и при развитии гипоксии в эксперименте (пневмокониозы), структурных особенностей Т-лимфоцитов на отпечатках-мазках крови из эритем при развитии гиперчувствительности замедленного типа после нанесения кожных аллергических проб. Были исследованы также морфологические особенности тучных клеток соединительной ткани эмбрионов и новорожденных в сравнении с взрослыми животными.

Материалы и методы

Изучение гипертрофии реснитчатых и бокаловидных клеток однослойного многорядного реснитчатого эпителия, выстилающего слизистые оболочки носовых раковин, проводили на препаратах-отпечатках 75 больных ринопатиями химической этиологии. Заболевание развивалось в результате контакта работников с химическими аллергенами (формальдегид, хром, канифоль, никель, синтетические витамины, никотиновая кислота, рибофлавин, синтетические антибиотики и др.). У sensibilizированных лиц при введении эндоназальной пробы с указанными аллергенами формировалась реакция гиперчувствительности немедленного типа. В полость носа вводили шлифованные стекла размером 60×5 мм и получали препараты-отпечатки клеток слизистой оболочки носовых раковин, которые фиксировали метиловым спиртом и окрашивали азуром-II-эозином. Контролем служили клетки на отпечатках носовых раковин здоровых лиц при введении физиологического раствора (1-й контроль) и аллергенов (2-й контроль).

Полученные препараты изучали через 5, 20 мин, 1–3 ч, 24 и 48 ч после введения указанных аллергенов при увеличении 1350.

Изучение фагоцитарной активности макрофагов проводили на препаратах-отпечатках легких животных, у которых моделировали развитие пневмокониоза. Для моделирования пневмокониозов использовали мелкодисперсные образцы кварца, угля, асбеста, цеолитов и лунного грунта, доставленного автоматическими станциями «Луна-16» и «Луна-20» на Землю.

Экспериментальным животным (белым крысам) интра-трахеальным способом вводили образцы веществ в дозе 50 мг/мл, в каждой группе было от 16 до 40 животных. Развитие воспалительного процесса изучали через 1–7, 14 сут, 1, 3, 5 мес от начала эксперимента.

Препараты-отпечатки носовых раковин и легких фиксировали метиловым спиртом, окрашивали азуром-II-эозином и микроскопировали при увеличении 1350.

Анализировали число фагоцитирующих макрофагов, морфологические особенности, количество фагоцитиро-

ванного материала в цитоплазме и влияние на него лизирующих ферментов. Полученные результаты служили функциональным критерием проявления защитной реакции фагоцитов.

Изучение активированных Т-лимфоцитов проводили на отпечатках из очагов гиперчувствительности замедленного типа, полученных от 37 больных дерматитами химической этиологии, контактировавших с цементом (в составе аллергены: хром, кобальт, никель) в процессе трудовой деятельности. Капельные пробы с аллергеном ставили на кожу живота или предплечья. Через 24 ч из развившейся эритемы делали отпечатки клеток на предметное стекло.

Другая группа больных (15 человек) была sensibilizирована к микробному аллергену-стрептококку, который наносили на кожу предплечья. Спустя 24 ч из эритемы делали мазки-отпечатки и мазки периферической крови. Контролем служили отпечатки от здоровых лиц, которым ставили кожные пробы с исследуемыми аллергенами (реакция отрицательная).

Препараты фиксировали метиловым спиртом и окрашивали азуром-II-эозином, микроскопировали при увеличении 1350.

Наличие атипичных эритроцитов (пойкилоцитов) изучали в крови больных токсическими анемиями и в условиях гипоксии, возникающей в процессе развития экспериментальных пневмокониозов.

Токсические анемии диагностировали у 10 мужчин, вдыхавших пары свинца на производстве, и у 10 женщин, работавших с органическими растворителями. Кровь больных изучали методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ), где учитывали поверхностную морфологию эритроцитов, сферичность, наличие выростов (отростков), криптообразных углублений, сквозных отверстий, микропор и микрочастиц на плазмолемме. На основе данных, полученных в СЭМ, были проведены светооптические исследования эритроцитов после стандартной гематологической окраски при увеличении 1350 для подсчета атипичных форм, приходящихся на 10 000 просмотренных. В световом микроскопе выявили эритроциты сферической формы, с волнистой поверхностью, имеющие выросты (отростки 1–1,5 мкм), сквозные отверстия, криптообразные углубления. Число атипичных эритроцитов при токсических анемиях было в 6–9 раз выше, чем в контрольной группе у здоровых людей. Эритроциты с микропорами и микроглобулами на поверхности выявляются только при исследовании в СЭМ [5].

При исследовании отпечатков кожи из очагов гиперчувствительности замедленного типа выявляют активированные Т-лимфоциты, которые являются одной из ведущих клеточных форм данной реакции.

Использование пленочных препаратов («щипок») подкожной соединительной ткани позволяет оценивать структурно-функциональное состояние различных клеточных форм в эмбриогенезе, взрослых животных, а также при патологических процессах.

В данной работе на пленочных препаратах от 7 эмбрионов (21 день) и от белых мышей (7, 14 сут, 1,5 мес после рождения) изучали особенности морфологии тучных клеток в сравнении с взрослыми животными.

Пленки подкожной соединительной ткани растягивали препаровальными иглами на предметных стеклах, фиксировали метиловым спиртом 5 мин и окрашивали азуром-II-эозином. Данная окраска хорошо выявляет метакромазию гранул тучных клеток. Оценивали количество клеток, размеры, наполнение гранулами, интенсивность метакромазии, расположение ядер. Микроскопировали препараты при увеличении 300 и 1350.

Результаты исследования и их обсуждение

Патологические процессы изучают в основном на гистологических срезах. Функциональное состояние клеток органов, соединительной ткани, сосудов, нервных окончаний обеспечивает интенсивность патологических процессов. Поэтому исследование клеток на препаратах-отпечатках органов — высокоинформативный метод, хотя используют его редко. В качестве примера рассмотрим морфологию клеток на отпечатках верхних дыхательных путей (носовых раковин) больных аллергией, вызванной их профессиональной деятельностью. Носовые раковины выстланы однослойным многоядным эпителием, где основными клетками являются реснитчатые и бокаловидные. В бокаловидных клетках в цитоплазме можно наблюдать гипертрофированное накопление слизисто-белковых вакуолей, секрет которых путем экзоцитоза выделяется на поверхность слизистой оболочки. Ядра с крупными ядрышками занимают базальную часть цитоплазмы, прикрепляющуюся длинным тонким отростком к базальной мембране.

Реснитчатые клетки имеют сходную форму — резко расширенную апикальную часть цитоплазмы и узкий удлиненный отросток, фиксирующийся к базальной мембране. Поверхность клетки содержит большое число ресничек, слипающихся в плотную массу. Под ресничками, над ядром, хорошо видна светлая зона, которая, по данным электронной микроскопии, заполнена большим числом очень крупных отечных митохондрий, обеспечивающих энергией движение ресничек. В базальной части клетки расположено очень крупное ядро с ядрышками, что свидетельствует о повышенной функциональной активности.

В реснитчатых клетках постепенно десквамируются реснички, однако в цитоплазме продолжают синтезические процессы по выработке слизи. Возле гипертрофированных эпителиальных клеток располагаются нейтрофильные и эозинофильные лейкоциты, что указывает на интенсивное воспаление не только в слизистой оболочке носовых раковин, но и на ее поверхности (рис. 1, а, б).

В митохондриях эпителиальных клеток происходит разрушение крист, матрикс заполняется отечной жидкостью, органеллы превращаются в крупные вакуоли, формируется внутриклеточный отек, нарушающий внутриклеточный обмен, и наступает гибель клеток [6].

Фагоцитарная активность макрофагов определяет развитие и исход воспалительных реакций. Если макрофаги справляются с возбудителем, то воспаление завершается. Однако при заболеваниях туберкулезом, лепрой, пневмокониозами фагоцитоз остается незавершенным, часть макрофагов становится постоянным носителем антигенов, множество макрофагов погибает. При этом происходит

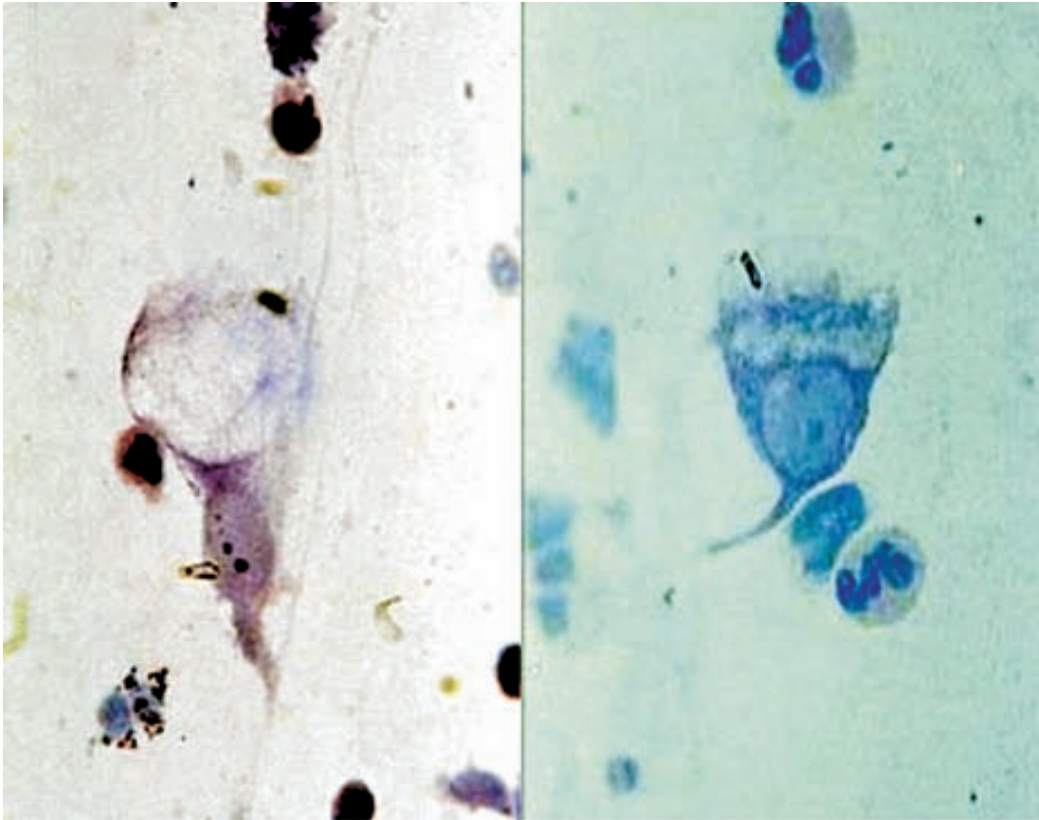
выделение факторов роста для фибробластов, которые с помощью коллагеновых волокон изолируют очаги поражения, но не восстанавливают специфические функции.

Использование препаратов-отпечатков легких для оценки фагоцитоза макрофагами частиц, вводимых в легкие для развития пневмокониозов, имеет ряд преимуществ перед изучением на срезах органов. Улучшается возможность дифференцировки клеточных типов и анализ особенностей фагоцитированного материала. На рис. 1, в на препарате-отпечатке легкого представлены 4 альвеолярных макрофага, фагоцитирующие частицы лунного грунта размером от 1 до 4 мкм. Частицы лунного грунта, как и другие минералы, не перевариваются из-за отсутствия необходимых ферментов, однако частично выводятся фагоцитами из легких по воздухоносным путям и в лимфатические узлы. Крупный (нижний) макрофаг, помимо указанных минеральных частиц, содержит в цитоплазме 3 эритроцита с лизированным гемоглобином, у которых сохранилась плазмолемма, обладающая большой толщиной и повышенной прочностью. Препараты-отпечатки облегчают выявление макрофагов, делящихся митозом, разрушенных фагоцитов, а также других клеток (лейкоцитов, эпителия). Фагоцитоз эритроцитов широко распространен в легких. В макрофагах на отпечатках удобно проводить качественные и количественные гистохимические реакции при анализе фагоцитированного материала, а также, например, оценку влияния новых фармакологических препаратов, направленных на повышение резистентности фагоцитов к повреждающим факторам [4].

Иммунные воспалительные реакции отличаются от банальных наличием общей или местной сенсibilизаций и специфическими морфологическими структурами с преобладанием лимфоцитов и макрофагов [7, 8].

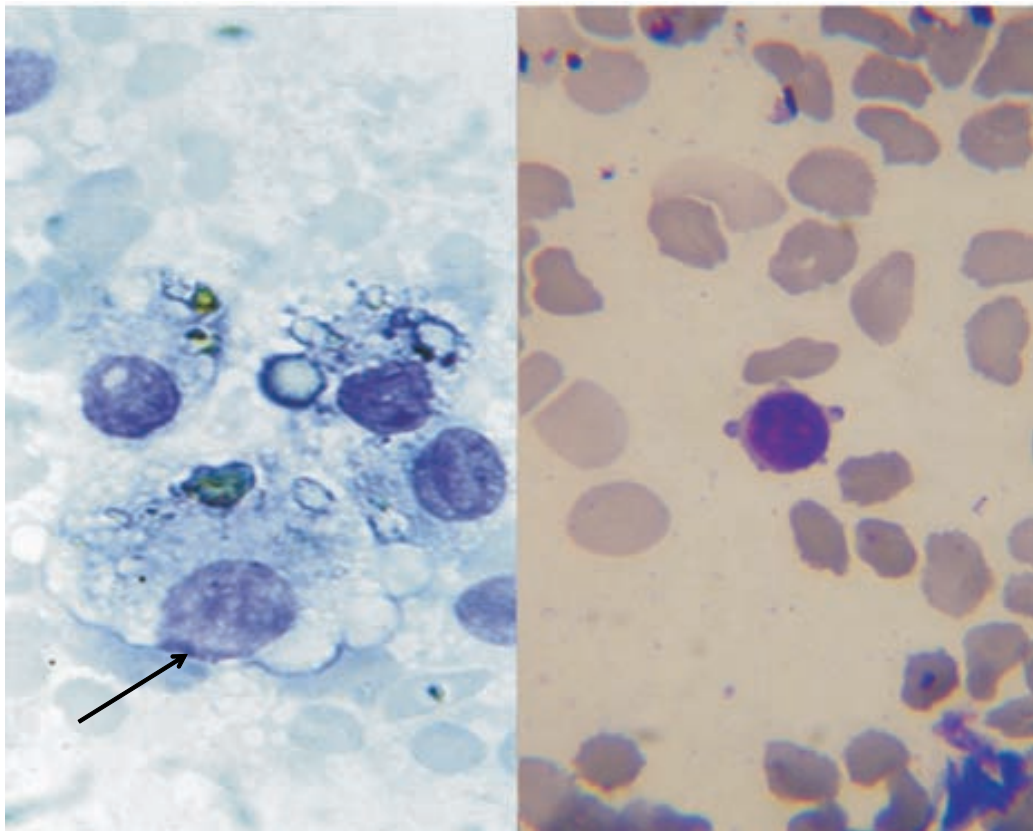
Среди часто встречающихся иммунных реакций большой процент составляют дерматиты и экземы у лиц, работающих в строительной области [9]. Например, у рабочих-строителей, контактирующих с цементом, в состав которого входят аллергены кобальт, никель, хром и другие, меняющие структуру белков кожи и вызывающие аутоиммунное воспаление, — гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ). Ведущая клеточная форма при ГЗТ — это коммитированные Т-лимфоциты. Они распознают антигены, секретируют лимфокины, которые активируют клетки воспалительной гранулемы. В отпечатках-мазках крови из очагов ГЗТ (кожная проба) преобладают активированные Т-лимфоциты, для которых характерны увеличенная масса цитоплазмы, повышенное содержание рибосом, митохондрий, ядра с ядрышками. Часть лимфоцитов имеет цитоплазматические выросты, покрытые утолщенной плазмолеммой, в которой, по-видимому, происходит концентрация антигенных рецепторов для распознавания антигенных детерминант и контактов с антигенами (рис. 1, г). В норме равномерное распределение рецепторов на плазмолемме Т-лимфоцитов способствует спонтанному розеткообразованию эритроцитов вокруг клетки и служит функциональным методом для идентификации Т-лимфоцитов. Активированные Т-лимфоциты встречаются и в мазках периферической крови (взятой из пальца), но очень редко, значительно чаще их выявляют в мазках из очагов ГЗТ.

Особенности функциональной морфологии клеток на отпечатках органов,
пленочных препаратах соединительной ткани и мазках крови



а

б



в

г

Рис. 1. Эпителиальные клетки, макрофаги, лимфоциты при воспалении: а — гипертрофированная бокаловидная клетка, цитоплазма загружена огромной массой слизи, вокруг лейкоциты; б — гипертрофия реснитчатой клетки и лейкоциты; в — альвеолярные макрофаги, фагоцитировавшие частицы лунного грунта и эритроциты (стрелкой указан эритроцит); г — Т-лимфоцит из очага ГЗТ и пойкилоциты.

Морфологические возможности исследования эритроцитов весьма ограничены в связи с отсутствием органелл и ядра. С развитием сканирующей электронной микроскопии, дающей трехмерное изображение, открылись новые возможности для изучения поверхностных особенностей клеток, в том числе эритроцитов.

Исследование эритроцитов здоровых людей и экспериментальных животных показали, что 10–15% клеток имеют атипичное строение (пойкилоциты) в отличие от двояковогнутых форм основной эритроцитарной массы. У пойкилоцитов возможны формы выпукло-вогнутая, куполообразная, волнистые очертания, криптовидные углубления, гребневидные выросты и отростки различной длины, многочисленные отверстия, микропоры и микрогранулы экзоцитозного происхождения. Атипичные эритроциты всегда имеют меньшие размеры, вплоть до образования карликовых форм (шизоциты), по сравнению с прилежащими нормоцитами, что отражает функциональную реакцию и процесс старения [5].

Наши исследования эритроцитов у больных токсическими анемиями от вдыхания паров свинца (мужчины) и хлорбензола (женщины) выявили увеличение числа атипичных эритроцитов в 6–9 раз в сравнении с нормой. Отмеченная кратность увеличения аномальных эритроцитов относится только к формам, имевшим отростки, углубления в поверхности и сквозные отверстия размерами 0,5–3 мкм. Еще выше число эритроцитов с микропорами нанометрового размера на плазмолемме (рис. 2, а, б). Подобные изменения в морфологии эритроцитов происходят также в условиях выраженной гипоксии при развитии пневмокониозов и фиброзировании легочной ткани в респираторных отделах легких.

На основании данных об атипичных эритроцитах, полученных методом СЭМ, можно провести морфологический анализ эритроцитов крови с помощью светооптической иммерсионной микроскопии, учитывая клетки с отростками, криптовидными углублениями, отверстиями, сфероциты размером не более 6 мкм и шизоциты (карликовые формы). Повышенное содержание пойкилоцитов при патологических процессах по сравнению с нормой будет свидетельствовать о кислородной недостаточности.

Пойкилоцитоз — морфологическое проявление постепенного старения эритроцитов, в процессе которого происходит изменение поверхности, снижение содержания гемоглобина, осмотической устойчивости, уменьшение размеров клеток вплоть до карликовых форм и их жизненного срока. Вместе с морфологическими преобразованиями происходит изменение рецепторов атипичных эритроцитов, и они фагоцитируются макрофагами в селезенке, легких, печени и других органах.

Для проведения морфологических исследований применяют разнообразные методы, в том числе, однако крайне редко, используют пленочные препараты подкожной соединительной ткани. С их помощью можно анализировать структурно-функциональное состояние клеток рыхлой соединительной ткани — фибробластов, макрофагов, тучных и плазматических клеток, а также микрососуды и нервные окончания при различных патологических процессах, выполнять другие задачи. Например, на пленочных

препаратах подкожной соединительной ткани с использованием радиоактивной метки (^{35}S -сульфат) было изучено образование тучных клеток из клеток предшественниц типа большого лимфоцита [3].

В данной работе проведен морфологический анализ особенностей тучных клеток в период эмбрионального развития в сравнении с тучными клетками новорожденных и половозрелых животных.

Первые тучные клетки выявляются в соединительной ткани эмбрионов на 14–15-й день развития. Они единичны, содержат 1–2 метакроматические гранулы в цитоплазме, поэтому обнаружить их сложно. К моменту завершения эмбрионального развития количество тучных клеток несколько возрастает, однако распределение их в ткани очень неравномерно.

На рис. 2, в представлены тучные клетки в соединительной ткани эмбриона белой мыши на конечном сроке развития (20–21-й день). Они имеют малые размеры, небольшое количество мелких метакроматических гранул в цитоплазме и периферическое расположение ядер.

На рис. 2, г множество тучных клеток (более 70) взрослого животного, распределенных на значительной площади ткани. Они значительно крупнее, чем у эмбриона, а вся цитоплазма заполнена ярко окрашенными метакроматическими гранулами, ядра расположены в центре клеток. Средние размеры гранул 1 мкм, иногда встречаются крупные — 2 мкм, часть гранул лежит в ткани вне клеток, что отражает процесс дегрануляции. Тучные клетки часто расположены вдоль микрососудов. В центре ткани лежат нервные волокна, в периневрии которых — единичные тучные клетки.

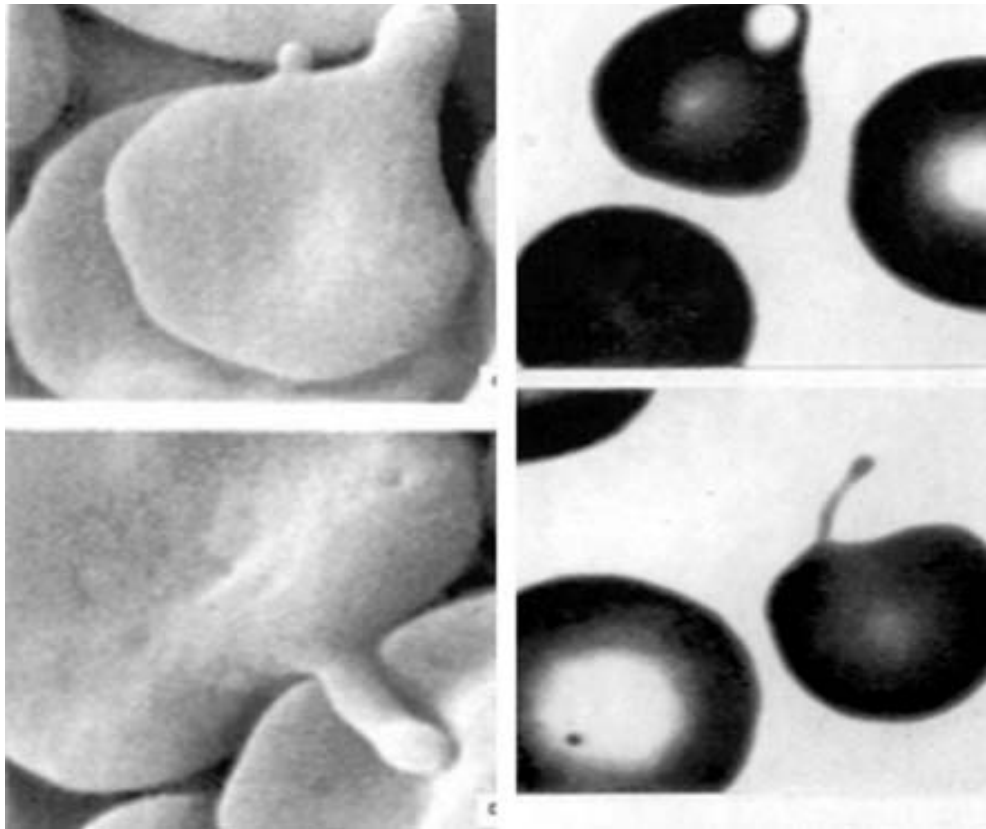
Гранулы тучных клеток содержат различные биологически активные вещества, в том числе гистамин. При его выделении возрастает проницаемость микрососудов и, соответственно, проницаемость основного вещества соединительной ткани, транспортная функция которой обеспечивает трофику и доставку кислорода для окислительных процессов в клетках. Поэтому исследование структурно-функционального состояния тучных клеток имеет большое значение при изучении различных патологических процессов.

Заключение

Результаты данного исследования, выполненного с помощью светооптического микроскопа, могут быть адаптированы для изучения различных патологических процессов в клинике и экспериментах. В исследовании отпечатков воздухоносных путей можно оценивать степень гипертрофии реснитчатых и бокаловидных клеток, а также интенсивность воспалительного процесса по наличию эксудации лейкоцитов. Анализируя отпечатки легких, можно судить о наличии фагоцитарного процесса макрофагами, его интенсивности и оценить переваривание фагоцитированного материала. Препараты-отпечатки клеток можно также использовать при исследовании патологических процессов в печени, селезенке, семенниках, эндотелии сосудов, роговице, лимфатических узлах и других органах.

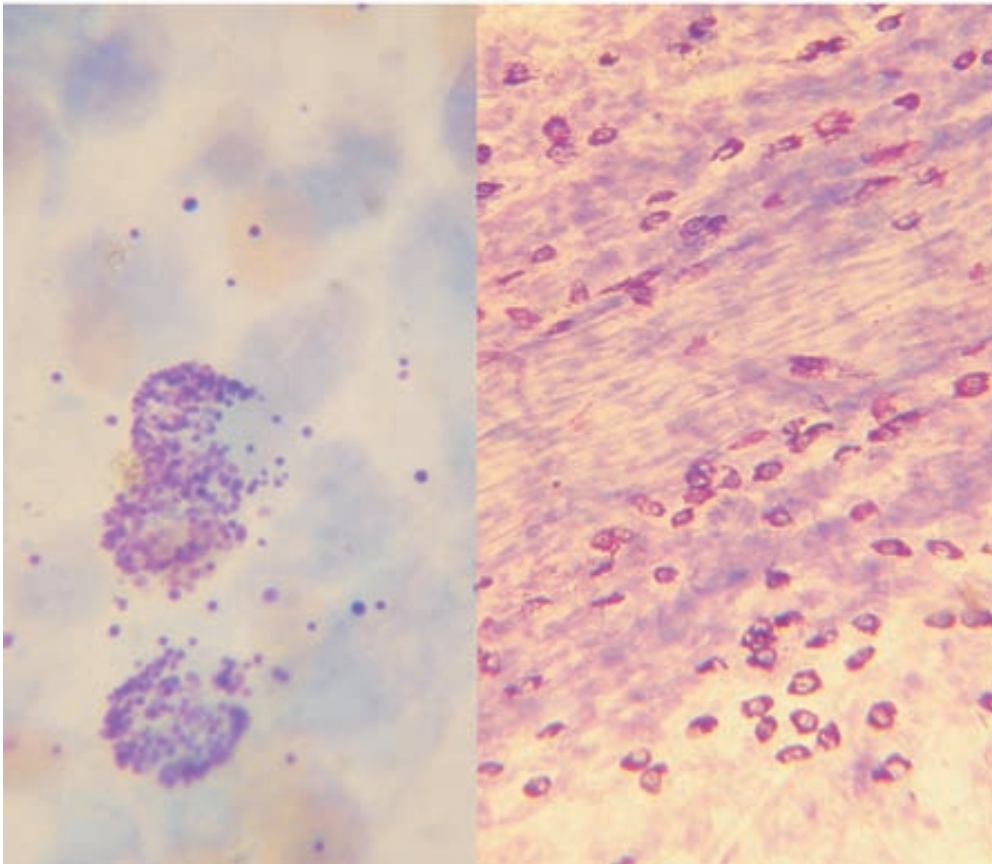
Изучение мазков периферической крови позволяет выявить наличие пойкилоцитоза в эритроцитарной мас-

Особенности функциональной морфологии клеток на отпечатках органов,
пленочных препаратах соединительной ткани и мазках крови



а

б



в

г

Рис. 2. **Эритроциты и тучные клетки:** а — атипичные эритроциты (пойкилоциты) с отростками и микропорами; б — эритроциты с отростком и отверстием (окрашивание азуром-II-эозином); в — тучные клетки эмбриона; г — множество тучных клеток взрослого животного.

се, учитывая не только изменения формы и размеры эритроцитов, но и выросты, углубления и отверстия. Данные особенности в строении эритроцитов отражают степень их реактивности и старения. Количественный учет изменений формы и поверхности эритроцитов, проводимый при светооптической микроскопии, может иметь практическое значение и использоваться в качестве дополнительного теста на кислородную недостаточность в общем комплексе гематологического обследования.

Исследование тучных клеток подкожной рыхлой соединительной ткани на пленочных препаратах дает возможность оценить их количество, распределение, степень дегрануляции, интенсивность метакроматической окраски гранул, т.е. проявления реактивности. Перечисленные особенности тучных клеток являются признаками участия в регуляции процессов проницаемости соединительной ткани.

Использование пленочных препаратов соединительной ткани позволяет исследовать и другие клетки (фибробласты, макрофаги, лейкоциты), а также микрососуды и нервные волокна.

Исследования клеток на отпечатках органов, мазках крови, пленочных препаратах могут хорошо сочетаться и дополнять объективной информацией другие, более сложные методы изучения патологии клеток.

Литература

1. Репин В.С., Сухих Г.Т. Медицинская клеточная биология. М.: БЭБиМ, 1998. 200 с.
2. Кругликов Г.Г., Пекарский М.И. Атлас функциональной морфологии клеток крови и соединительной ткани. М.: Медицина, 2005. 176 с.
3. Хрущов Н.Г. Функциональная цитохимия рыхлой соединительной ткани. М.: Медицина, 1969. 239 с.
4. Арутюнов В.Д., Кругликов Г.Г., Батура Ю.Д. Морфофункциональное состояние макрофагов легких и их биологическая защита при фагоцитозе токсических элементов // Арх. патол. 1976. №1. С.16–21.
5. Arutjunov V.D., Batsura Ju.D., Gribova I.A., Kruglikov G.G. Scanning electron-microscopic and light-optic investigations of erythrocytes in toxic anaemia // Br J Ind Med. 1981. V.38 (1). P.72–75.
6. Кругликов Г.Г., Величковский Б.Т., Чучалин А.Г. Морфологическая характеристика хронического обструктивного бронхита // Пульмонология. 2003. №3. С.16–19.
7. Бернет Ф. Клеточная иммунология. М.: Мир, 1971. 542 с.
8. Вегер Е.М. Изучение поверхностных структур лимфоцитов методом иммунофлюоресценции // Современные методы экспериментальной иммунологии и различные аспекты их применения: Сб. науч. работ МНИИЭМ МЗ РСФСР. М., 1976. С.42–46.
9. Бруевич Т.С., Цветкова Г.М., Кругликов Г.Г. Морфологические аспекты профессиональных аллергодерматозов, вызванных цементом. Львов, 1979. С.547–549.

Информация об авторах:

Лихачева Лидия Михайловна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела электронной микроскопии НИИ фундаментальных и прикладных биомедицинских исследований Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-6429
E-mail: likhahyova37@mail.ru

Суслов Владимир Борисович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела электронной микроскопии НИИ фундаментальных и прикладных биомедицинских исследований Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-6429
E-mail: suslov_vb@mail.ru

Странжа Наталья Борисовна, младший научный сотрудник отдела электронной микроскопии НИИ фундаментальных и прикладных биомедицинских исследований Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-6429
E-mail: stranza@mail.ru

Эттингер Александр Павлович, доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ фундаментальных и прикладных биомедицинских исследований Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-1401
E-mail: oett@rsmu.ru