

ՄԱՆԿԱԲԱՐՁՈՒԹՅՈՒՆ, ԳԻՆԵԿՈԼՈԳԻԱ ԵՎ ՆԵՈՆԱՏԱԼՈԳԻԱ

գիտագործնական հանդես

«Մանկաբարձություն, գինեկոլոգիա և նեոնատոլոգիա»

գիտագործնական հանդես

Գլխավոր խմբագիր

Ռազմիկ Արշալույսի Աբրահամյան

Խմբագրական խորհուրդ

Վալերի Վ.Աբրամյան, Կարեն Ռ.Բաբայան, Արա Ս.Բաբլոյան,
Գագիկ Ա.Բեգլարյան, Բեռնար Բլան, Ալեքսանդր Ս.Գասպարյան,
Դերենիկ Յ.Դումանյան, Արչիլ Գ.Խոնասուրիձե, Նելլի Գ.Խոստիկյան,
Վիլեն Պ.Յակոբյան, Արմեն Ռ.Մելիքյան, Արա Մ.Մինասյան,
Զիզուրու Միսազո, Գագիկ Ա.Ջիլավյան, Թամարա Ֆ.Սարգսյան,
Մեդեա Մ.Վարդանյան, Գոհար Պ.Քյալյան, Յարություն Մ.Քուչկյան, Գեորգի Գ.Օկոև

Պատասխանատու քարտուղար

Գոհար Գ.Ջրբաշյան

Տեխնիկական խմբագիրներ

Գ.Ս.Ավագյան, Լ.Գ.Խաչատրյան,
Գ.Կ.Գասպարյան, Լ.Ա.Բաբախանյան

Հիմնադիրներ՝

«Պերինատոլոգիայի, մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի ինստիտուտ» ԲԲԸ և
«Մանկաբարձ-գինեկոլոգների և նեոնատոլոգների ասոցիացիա» ՀԿ

Հրատարակիչ՝

«Պերինատոլոգիայի, մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի ինստիտուտ» ԲԲԸ
գրանցման վկայականի համարը՝ 01 Ա No. 004011
Հասցե՝ ք. Երևան, Մարգարյան 6/2, հեռ.՝ 34-18-83, 39-89-39
Հանձնված է հրատարակության՝ 11.11.11
Ստորագրված է տպագրության՝ 11.12.11
Տպաքանակը՝ 200, ծավալ՝ 56 էջ
Համարի պատասխանատու՝ Ռ.Ա.Աբրահամյան
Ձևավորում՝ «Ավտոգրաֆ» հրատարակչության
Տպագրված է «Վարդ Հրատ» տպագրատանը

Հղումներն ամսագրին պարտադիր են:

Ամսագրում հրապարակված նյութերը կարող են
չարտացոլել խմբագրական խորհրդի տեսակետները:

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

ԳԻՏԱԳՈՐԾՆԱԿԱՆ ՀՈԴՎԱԾՆԵՐ

Բ.Բրեններ, Ա.Ահարոն <i>Թրոմբոֆիլիան և հղիության անցանկալի ելքերը</i>	4
Ա.Կ.Բլբուլյան <i>Հեմոստազի համակարգի դիագնոստիկական վաղաժամ ծննդաբերություն ունեցող կանանց մոտ</i>	14
Ա.Կ.Բլբուլյան, Ռ.Ա.Աբրահամյան, Դ.Ա.Շմարով <i>Պերիֆերիկ և պորտալարային արյան բջջային կազմությունը երկաթդեֆիցիտային անեմիայի և նորմալ հղիության ժամանակ</i>	19
Ռ.Ա.Աբրահամյան, Լ.Ռ.Աբրահամյան, Կ.Ս.Ա.Նտոնյան, Գ.Ռ.Աբրահամյան <i>Ծննդկանների իմունային կարգավիճակը ծննդաբերական թույլ գործունեության ժամանակ</i>	32
Ս.Ա.Ստեփանյան, Վ.Թ.Ավոյան, Վ.Մ.Գյուլխասյան, Լ.Ռ.Աբրահամյան, Դ.Ս.Գրիգորյան, Կ.Դ.Մանուկյան <i>Կպոմներով պայմանավորված խրոնիկ որովայնային ցավի կանխարգելման և բուժման որոշ հարցեր</i>	35
Լ.Ռ.Աբրահամյան, Գ.Ռ.Աբրահամյան, Կ.Ս.Ա.Նտոնյան <i>Արտրոտեկի կիրառությունը արզանդի հիպերստիմուլյացիայի կանխարգելման և բուժման նպատակով</i>	42
Ա.Գ.Խուրավերդյան, Ռ.Ա.Աբրահամյան, Ռ.Ռ.Աբրահամյան, Դ.Ն.Խուրավերդյան <i>Սթրես տարած հղիների արզանդային զարկերակների արյան հոսքը</i>	45

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՏԵՍՈՒԹՅՈՒՆ

Ա.Պ.Ավանեսյան <i>Առաջին եռամսյակում հղիության ընդհատման դեղային և վիրաբուժական մեթոդների համեմատություն</i>	49
--	----

ԱՊԱՑՈՒՑՈՂԱԿԱՆ ԲԺՇԿՈՒԹՅԱՆ ՀԱՄԱՌՈՏ ԷՋԵՐ

<i>Դեպոտ մեդրոքսիպրոգեստերոնի ացետատը երիտասարդ կանանց մոտ նպաստում է կոտրվածքների առաջացմանը</i>	55
<i>Լեվոնորգեստրել-արտազատող ներարգանդային համակարգ առատ դաշտանային արյունահոսության դեպքում</i>	55
<i>Պատվաստանյութ մայրական ցիտոմեգալովիրուսային ինֆեկցիայի կանխման համար</i>	56

ԳԻՏԱԳՈՐԾՆԱԿԱՆ ՀՈԴԿԱԾՆԵՐ

B. Brenner, A. Aharon

Thrombophilia and Adverse Pregnancy Outcome

Thrombosis and Hemostasis Unit, Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation, Rambam Health Care Campus, PO Box 9602, Haifa 31096, Israel

Women who have thrombophilia may have an increased risk for placental vascular complications, including pregnancy loss, pre-eclampsia, intrauterine growth restriction, and placental abruption. Accumulated data suggest that maternal antithrombotic prophylaxis may result in improved gestational outcome. Randomized trials are underway and, it is hoped, will optimize maternal and neonatal outcome.

Thrombophilic risk factors are common and can be found in 15% to 25% of Caucasian populations. Because pregnancy is an acquired hypercoagulable state, women having thrombophilia may present with clinical symptoms of vascular complications for the first time during gestation or at the postpartum period [1].

Hemostatic changes in pregnancy

During normal pregnancy there is a marked increase in the procoagulant activity characterized by an elevation of coagulation factors VII, X, and VIII, fibrinogen, and von Willebrand factor [2] and associated with an increase in prothrombin fragment 1 and 2 and thrombin-antithrombin complexes [3]. This increase is maximal around term. In parallel, there is a decrease in physiologic anticoagulants manifested by significant reduction in protein S activity [4] and by acquired activated protein C (APC) resistance [5]. Finally, the overall fibrinolytic activity is impaired during pregnancy but returns rapidly to normal following delivery [6]. This is largely caused by the placenta-derived

plasminogen activator inhibitor type 2 that is present in substantial quantities during pregnancy [7]. D-dimer, a specific marker of fibrinolysis resulting from breakdown of cross-linked fibrin polymer by plasmin, increases as pregnancy progresses [8]. Recent studies have focused on local placental hemostasis during pregnancy. Trophoblast expresses vascular cell characteristics. Of note, syncytiotrophoblast expresses abundant tissue factor (TF) and low levels of TF pathway inhibitor (TFPI), with the opposite findings in umbilical vein endothelial cells [9]. Taken together, these findings may be relevant to the hemostatic phenotype (bleeding or thrombosis).

Thrombophilia and fetal loss

A growing body of evidence suggests that hereditary thrombophilia is common in women who experience fetal loss. For example, a case-control study in women who have inherited thrombophilia, protein C, protein S, and antithrombin deficiencies documented an increased risk for fetal loss. In 60 women who have thrombophilia, 42 (22%) of 188 pregnancies were lost, compared with 23 (11%) of 202 control pregnancies (odds ratio [OR] 2.0, 95% confidence interval [CI], 1.2, 3.3) [10]. In addition, a high incidence of gestational abnormalities was reported in 15 women who had dysfibrinogenemia associated with thrombosis. Of 64 pregnancies, 39% ended by miscarriage and 9% ended by intrauterine fetal death [11]. In a recent study, at least one thrombophilic defect was found

in 96 (66%) of 145 women who had fetal loss, compared with 41 (28%) of 145 in control subjects (OR, 5.0; 95% CI, 3.0-8.5) [12].

The association of factor V Leiden (FVL) mutation with pregnancy loss has been recently analyzed by the College of American Pathologists Consensus Conference on Thrombophilia [13, 14] and at least 16 case-control studies found a high prevalence of FVL in women who had unexplained recurrent fetal loss (up to 30%) compared with 1% to 10% of control subjects (ORs ranging from 2 to 5). Despite differences in study populations and selection criteria, the results were consistent. No association between FVL and fetal loss was found by six other case-control studies. These latter studies were smaller and mostly included women who had early first-trimester fetal losses (which often are caused by non-thrombophilia-related factors). There were three retrospective cohort studies that also found that FVL carriers have a significantly increased risk for recurrent fetal loss. The risk for fetal loss is greater in homozygotes than in heterozygotes with FVL and in female siblings of thrombophilic women who have FVL [15].

Women who have thrombophilia have an increased percentage of losses at later stages of gestation [12]. Activated protein C resistance in the absence of FVL has also been associated with pregnancy loss [12, 16]. A recent meta-analysis demonstrated that FVL is associated with early (OR 2.01, 95% CI, 1.13, 3.58) and late (OR 7.83, 95% CI, 2.83, 21.67) recurrent fetal loss [17]. Exclusion of women who had other pathologies associated with fetal loss strengthens the association with FVL. In this meta-analysis, APC resistance (APCR) was also associated with early recurrent fetal loss (OR 3.48, 95%, CI 1.58, 7.69). Fetal loss has also been associated with factor II 20210G O A but not with the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) TT polymorphisms [12, 18]. Differences in type of pregnancy loss (i.e., primary or secondary, isolated or recurrent, consecutive or nonconsecutive) and timing (i.e., first, second, or third trimester) may also influence the magnitude

of these associations [19-21].

Recently, Lissalde-Lavigne and colleagues [22] reported findings from the NOHA First study, a large and carefully designed case-control study, nested in a cohort of nearly 32,700 women, 18% of which had pregnancy loss during the first gestation. After analyzing the characteristics of 3,496 pairs of women who had an unexplained pregnancy loss and normal pregnancy control subjects, the investigators describe the incidence of FVL and factor II G20210A in these groups. Notably in this study, the great majority (85%) of losses were after 10 weeks gestation, partly because of careful exclusion of other causes of pregnancy loss.

The findings of the multivariate analysis clearly demonstrate an overall association between unexplained first pregnancy loss and the two thrombophilic risks factors (OR, 3.09 and OR, 2.34, respectively). The association results from the 3,065 women who had losses after 10 weeks of gestation (OR, 3.46 and OR, 2.60, respectively) but were not found in women who had losses between 3 and 9 weeks of gestation. As unexplained first pregnancy loss occurred in approximately 10% of gestations, the findings of this study may have significant clinical impact, because it is now clear that women who had first unexplained pregnancy loss after 10 weeks of gestation should be screened for thrombophilia.

Until recently studies on treatment of women who have inherited thrombophilia and pregnancy loss were predominantly uncontrolled and included small series of patients treated mostly with low molecular-weight heparin (LMWH). A recent collaborative study demonstrated the safety of using LMWH during 486 gestations [23]. A successful outcome was reported in 83 (89%) of 93 gestations in women who had a history of recurrent pregnancy loss and in all 28 gestations in women who experienced pre-eclampsia during a previous pregnancy. A retrospective French study on use of enoxaparin during 624 pregnancies revealed a good safety profile [24]. More recently a review of close to 2,800 treated pregnancies evaluated safety and efficacy of LMWH in pregnancy [25]. The

main indications were prophylaxis of VTE and prevention of pregnancy loss. Rate of bleeding complications was low (12%) and thrombocytopenia was rare, with no cases of heparin-induced thrombocytopenia. Likewise, clinically significant osteoporosis was extremely rare. Live birth rate was 85% to 96%, depending on the indication for treatment.

The author's group has treated 61 pregnancies in 50 women who had thrombophilia and who presented with recurrent fetal loss with the LMWH enoxaparin throughout gestation and 4 to 6 weeks into the postpartum period. Enoxaparin dosage was 40 mg/d, except for patients who had combined thrombophilia or in the case of abnormal Doppler velocimetry suggesting decreased placental perfusion, in which case the dosage was increased to 40 mg twice a day. Of the 61 pregnancies, 46 (75%) resulted in live birth, compared with a success rate of only 20% in these 50 women in prior gestations without antithrombotic therapy [26]. Carp and colleagues [27] reported a cohort study undertaken to assess the effect of enoxaparin on subsequent live birth rate in women who had three or more consecutive pregnancy losses and hereditary thrombophilia.

Live birth rate was higher in women treated with enoxaparin: 26 (70.2%) of 37, compared with 21 (43.8%) of 48 in untreated patients. The beneficial effect was mainly in women who had primary abortions and in those who had five or more miscarriages. The optimal dosage of LMWH is yet unknown and should be determined by prospective randomized trials. Ideally large placebo-controlled trials should be advocated. Logistic and ethical difficulties, however, limit such an approach. A recent study by Gris and colleagues [28] demonstrated that in women who had thrombophilia and previous one pregnancy loss after 10 weeks gestation, enoxaparin at a dose of 40 mg daily resulted in a significantly better live birth rate compared with low-dose aspirin (86% versus 29%, respectively). The differences were found in women who had FVL and factor II G20210A and in women who had protein S deficiency.

LIVE-ENOX is a multicenter, prospective, randomized study recently conducted in Israel comparing two doses of enoxaparin, 40 mg/d and 40 mg/every 12 hours, starting at 5 to 10 weeks of gestation, throughout pregnancy, and for 6 weeks postpartum to women who had thrombophilia and pregnancy loss [29] (defined as three or more first trimester, two or more second trimester, and at least one third trimester loss). The primary efficacy endpoint was the delivery of a healthy infant. Other efficacy endpoints were duration of gestation, birth weight, and incidence of gestational thrombosis and gestational vascular complications (pre-eclampsia, placental abruption, and IUGR). Safety endpoints were infant and maternal bleeding episodes, maternal thrombocytopenia, infant health (weight, gestational age, Apgar score at 5 minutes), and any drug-related adverse events.

In the LIVEENOX study, the incidence of pre-eclampsia in the enoxaparin 40 mg/day and 80 mg/day groups was 6.7% and 14.3%, respectively, and the incidence of placental abruption was 13.5% and 8.8%, respectively. Approximately one quarter of the women in both groups had IUGR in previous gestations (22.5% and 24.2%, respectively). Of the 180 women enrolled, live birth rate before the study was only 28%, but during the study, live birth rates were 84% for the 40 mg/d group and 78% for the 80 mg/d group. Late gestational complications decreased after enoxaparin treatment.

The incidence of pre-eclampsia in the enoxaparin 40 mg/day and 80 mg/day groups was 3.4% and 4.4%, respectively. Similarly, the incidence of placental abruption in the enoxaparin 40 mg/day and 80 mg/day groups was 4.5% and 3.3%, respectively [30]. Both doses of enoxaparin seemed to be safe and well tolerated. The gestation period was greater than 36 weeks in more than 80% of patients in each group. Preterm delivery, however, occurred in 10% and 18.5% of women in the enoxaparin 40 mg/day and 80 mg/day groups, respectively. Postpartum bleeding (1.1% of women in each group) and enoxaparin-related allergic local skin reactions at the injection sites were ob-

served in a small number of women (2.2% and 3.3% of those receiving 40 mg/day and 80 mg/day, respectively). Prophylaxis with enoxaparin (40 mg/day or 80 mg/day) is thus safe and effective for improving pregnancy outcome and reducing late pregnancy complications in thrombophilic women who have a history of pregnancy loss.

Thrombophilia and intrauterine growth restriction

Risk factors for IUGR are of maternal, fetal, or placental origin. Maternal causes include chronic vascular diseases and inherited or acquired thrombophilia. Chronic abruption and extensive infraction are among the placental abnormalities. The association of IUGR and thrombophilia is controversial, however. Such an association was demonstrated in women who had severe IUGR but not in milder cases. Martinelli and colleagues [31] studied 63 women who had a history of IUGR defined as birth weight under the tenth percentile, and 93 parous women with uneventful pregnancies.

Among women who had IUGR, 13% had FVL compared with 2.2% in control subjects (OR 6.9, 95% CI, 1.4, 33.5), and 12% had prothrombin mutation compared with 2.2% in control subjects (OR 5.9, 95% CI, 1.2, 29.4). In a regression analysis model these thrombophilia factors were independently associated with IUGR. A later report from the same group [32] tested these mutations in neonates weighing less than 2,500 g. Neonates delivered by mothers who had FVL or prothrombin mutations accounted for 30% of newborns weighing less than 1,000 g, 18.7% weighed between 1,001 to 2,499 g, and only 9.5% weighed 2,500 g or more. Overall, 27.6% of neonates of mothers who had the mutations weighed less than 2,500 g, compared with 13.9% of the neonates born to mothers who did not have mutations (OR, 2.4; 95% CI, 1.5-3.7).

Recently, Infante-Rivard and colleagues [33] did not find an association between thrombophilic mutations and IUGR of less than the tenth percentile. In this study the prevalence of thrombophilia in mothers of 493 newborns who had IUGR and 472 control subjects did not differ significantly. One third of the studied population,

however, was non-Caucasian and the degree of IUGR was mild, with a mean birth weight of $2,393 \pm 606$ g, and 83% of the newborns were delivered at 36 to 40 weeks gestation. In contrast, in the study by Kupferminc and colleagues [34] the mean birth weight and gestational week were much lower: 1387 ± 616 g and 33 ± 4.0 , respectively. Data on antithrombotic prophylaxis for IUGR at an index pregnancy and on subsequent gestations in women who have thrombophilia are limited. In the LIVE-ENOX study, IUGR was uncommon, occurring in 7 of 65 (10.8%) infants and in 5 of 63 (7.9%) infants in the 40 mg/day and 80 mg/day enoxaparin groups, respectively. The IUGR was mild in all but one case in both treatment groups (1.5%). Regression analysis showed that birth weight correlated well with gestational week of delivery (r 1/4 0.82 and r 1/4 0.84 for the 40 mg/day and 80 mg/day enoxaparin groups, respectively) [30]. In view of the risk for recurrences of other gestational complications, including IUGR, and the results of the LIVE-ENOX study [30], antithrombotic prophylaxis might be considered in this setting.

Thrombophilia and pre-eclampsia

Pre-eclampsia is found in 3% to 7% of pregnancies and is a leading cause of maternal and fetal life-threatening complications. In pre-eclampsia, the placental vasculature fails to become a high-volume, low-pressure system, which is the earliest difference that can be detected between pre-eclamptic and normal pregnancies. Widespread deposition of fibrin and vascular damage normally occur in hypertensive disorders of pregnancy, suggesting an activation of the coagulation cascade in this condition [35]. Recent reports suggest that vascular endothelial growth factor is decreased in pre-eclampsia [36, 37] and this fact may be relevant for novel therapeutic modalities for this disorder. The association of pre-eclampsia and thrombophilia is controversial. Several case-control studies have demonstrated an association, whereas other studies failed to support this occurrence. Hemolysis, elevated liver enzymes low platelet count (HELLP) syndrome is a severe form of pre-

eclampsia manifesting disseminated platelet aggregation and liver dysfunction and necessitating early emergent termination of pregnancy. This syndrome may be associated with thrombophilia, particularly with the FVL mutation [38].

Kupferminc and colleagues [34] found that the prevalence of thrombophilia in 110 women who had severe obstetric complications was 65% compared with 18% in 110 control subjects. Women who had obstetric complications also had a significantly higher incidence of combined thrombophilia. The results showed a higher prevalence of the thrombophilic polymorphisms, FVL, factor II 20210G O A, and MTHFR 677TT in women presenting with pre-eclampsia. In a sample of 140 Italian women who had a history of gestational hypertension with or without significant proteinuria, a higher prevalence of thrombophilic risk factors was documented regardless of the presence of proteinuria [39]. Logistic regression showed that FVL and factor II 20210G O A mutations were independently associated with occurrence of gestational hypertension.

Other studies failed to find an association between a common genetic risk factor for thrombosis and the occurrence of pre-eclampsia [40]. These studies seem to differ, however, in selection of control subjects and in ethnic backgrounds. A recent meta-analysis demonstrated an association with FVL and factor II 20210G O A only in women who have severe early onset of pre-eclampsia [41]. More recently, an Italian case-controlled study evaluated for inherited and acquired thrombophilia a total of 808 Caucasian patients who developed pre-eclampsia (cases) and 808 women who had previous uneventful pregnancies (control subjects), match for age and parity [42].

Women who had severe pre-eclampsia (406 cases) had a higher risk (OR 4.9, 95% CI, 3.5, 6.9) of being carriers of an inherited or acquired thrombophilic factor, except for protein S, protein C, and antithrombin deficiency. In women who had mild pre-eclampsia (402 cases), only prothrombin and homozygous MTHFR gene mutations were significantly more prevalent than in the control

subjects. Thrombophilic patients who have severe pre-eclampsia are at increased risk for acute renal failure (OR 1.8, 95% CI, 1.5, 2.2), disseminated intravascular coagulation (OR 2.7, 95% CI, 1.1-6.4), abruptio placentae (OR 2.6, 95% CI, 1.2, 6.0), and perinatal mortality (OR 1.7, 95% CI, 1.5, 2.2) compared with non-thrombophilic preeclamptic patients.

This study demonstrated a significant association between maternal thrombophilia and severe pre-eclampsia in Caucasian women. Thrombophilia also augments the risk for life-threatening maternal complications and adverse perinatal outcomes in pre-eclamptic patients. In the 1980s, the potential benefit of aspirin in prevention of pre-eclampsia was raised and refuted. To date there are no placebo-controlled trials on prevention of pre-eclampsia at subsequent gestation with LMWH. Several small studies, however, have suggested a benefit in outcome of subsequent gestations after antithrombotic prophylaxis [43, 44]. The results of these studies and the LIVE-ENOX trial [30] suggest that LMWH may be of benefit in this setting, but randomized controlled trials are warranted.

Hyperhomocysteinemia and MTHFR 677

Homocysteine levels decrease in pregnancy by 50%. Gestational vascular complications can be associated with hyperhomocysteinemia documented in 26% of women who had placental abruption, in 11% of cases with intrauterine fetal death, and in 38% of women delivering infants whose birth weight was less than the fifth percentile compared with an estimated 2% to 3% in control subjects [45]. In the Hordaland Homocysteine Study, the largest performed to date, plasma homocysteine levels were evaluated in 5,883 women with 14,492 pregnancies [46]. When comparing the upper with the lower quartile of plasma homocysteine levels, the adjusted risk for pre-eclampsia was 1.32 (95% CI, 0.98, 1.77), for prematurity it was 1.38 (95% CI, 1.09, 1.75), for very low birth weight it was 2.01 (95% CI, 1.23, 3.27), and for stillbirth it was 2.03 (95% CI, 0.98, 4.21).

In a recent meta-analysis, Nelen and colleagues

[47] reviewed 10 casecontrol studies that examined the association of fetal loss and hyperhomocysteinemia and reported a three- to fourfold increased risk, whereas in six other studies the odds ratios for homozygosity for MTHFR were not significant. These data suggest that although hyperhomocysteinemia is a risk factor for recurrent fetal loss, homozygosity for MTHFR as a solitary thrombophilic defect is not. Testing for MTHFR 677TT, however, may be of value in women who have relative decreased folate and vitamin B12 levels commonly acquired during pregnancy and for identifying women who have a combination of MTHFR 677TT with other thrombophilic factors who may be at higher risk during gestation [48].

Combined thrombophilic risk factors

Thrombophilic risk factors can be found in up to 25% of certain populations. Combinations of thrombophilic risk factors thus are not uncommon and, in fact, can be found in up to 5% of Israeli women who have pregnancy loss [12]. Women who have combined thrombophilia may be at a particularly high risk for gestational vascular complications, and therefore require close management and may need higher doses of LMWH. Because homozygosity for MTHFR is common worldwide, with an estimated prevalence of 10% to 25% among various ethnic groups, combinations of other thrombophilic risk factors with homozygosity for MTHFR are common. Indeed, combinations of thrombophilic risk factors may further increase the risk for recurrent fetal loss.

The European Prospective Cohort on Thrombophilia (EPCOT) study documented the highest odds ratio for stillbirth (OR, 14.3; 95% CI, 2.4, 86) in patients who had combined thrombophilic defects [19]. Combined thrombophilic defects were documented in 31 (21%) of 145 women who experienced pregnancy loss, compared with 8 (5.5%) of 145 in control subjects (OR, 5.0; 95% CI, 2.0, 11.5) [12]. In the Nimes Obstetricians and Haematologists Study 5 (NOHA5), placental pathologic vascular findings were documented in 88% of women who had combined thrombophilia and in 100% of those who had a combination of any throm-

bophilia and MTHFR 677TT [48].

Inherited thrombophilias and abruptio placentae

Placental abruption is an uncommon clinical presentation occurring in 0.5% of gestations, but one that carries a high fetal mortality and significant maternal risk. Risk factors for placental abruption include pre-eclampsia, prior abruption, sudden uterine decompression, chemical teratogens, external trauma, and uterine malformations. A potential association with thrombophilia is suggested by several studies. Wiener-Megnagi and colleagues [49] studied 27 women who had abruptio placentae and 29 control subjects matched for age, parity, and ethnic origin. Of the case patients, 63% had an activated protein C ratio of 2.5 or less, compared with 17% of control subjects, with an OR of 8.16. Of 15 patients, 8 were found to have FVL, compared with 1 heterozygote in the control subjects (3.4%).

In another study, thrombophilia was found in 70% of 20 women who had abruptio placentae [50], and the OR for factor II 20210G O A mutation was 8.9 (95% CI, 1.8, 43.6), whereas the OR for FVL was 4.9 (95% CI, 1.0, 17.4). An increased prevalence in first-degree relatives for venous thrombosis in women who had placental abruption indicates a higher prevalence of thrombophilia. Based on these data and in the absence of prospective clinical trials on subsequent gestation, these women may be offered prophylaxis with LMWH.

Unresolved issues

Fetal genotype

Although there are reports that fetal thrombophilia is important for the outcome of pregnancy [51], there are several reasons to suggest that this may not be the case. First, most thrombophilic polymorphisms are mild risk factors for gestational vascular complications and gestational VTE. Second, thrombotic changes are noted mainly on the maternal side of the uteroplacental unit. Third, LMWH that does not cross the placenta is beneficial. Unless there is a severe thrombophilic defect (i.e., homozygous protein C

deficiency), fetal thrombophilic state is thus probably not a major contributor to gestational vascular complications or VTE.

Local hemostatic mechanisms

A recent study evaluated TF-TFPI balance in placental sections [52]. The study revealed a decrease of TFPI levels in women who had gestational vascular complications and its normalization in women who had a history of recurrent fetal loss and thrombophilia who were treated with enoxaparin during the index gestation. LMWH stimulates expression, synthesis, and release of TFPI in endothelial cells. As LMWH does not cross the placenta to the fetus, we hypothesize that enoxaparin exerts its effect in pregnant women who have thrombophilia by modulating local hemostasis on the placental syncytiotrophoblast surface.

Monitoring of low molecular-weight heparin therapy

A recent study investigated the modulation of systemic hemostatic parameters by enoxaparin in women who have recurrent pregnancy loss and evaluated plasmatic parameters that would potentially enable monitoring LMWH prophylaxis effect during pregnancy [53]. Plasma Anti-Xa levels at 10 to 15 weeks of gestation were higher (0.39 _ 0.38 U/mL) in the successful pregnancy outcome group compared with the abortion group. Prophylactic anti-Xa activity levels (0.28 _ 0.13 U/mL) were documented from 15 weeks of gestation until delivery in the successful pregnancy outcome group. D-dimer antiprothrombin 1 plus 2 levels seemed to be significantly increased, whereas APC-SR and free protein S levels gradually decreased during pregnancy, with no difference between study groups. LMWH prophylaxis during pregnancy thus enables modulation of systemic hemostatic parameters by way of inhibition of factor Xa and increases in plasmatic total and free TFPI levels.

Does aspirin have a role?

The role of aspirin, if any, in the setting of thrombophilia and vascular gestational abnormalities re-

mains to be confirmed. Currently, as an extrapolation to studies with unfractionated heparin (UFH) [54] in patients who have antiphospholipid syndrome, aspirin is prescribed, together with LMWH. Whether aspirin has an added value to UFH or LMWH alone, however, has not been evaluated.

Women who have unexplained pregnancy complications

When evaluation for current known thrombophilia factors is negative, one of the possibilities is that a yet-undiscovered thrombophilia factor may be present and may be implicated in the placental thrombotic changes that can be found in women who have severe gestational vascular complications without thrombophilia. Following preliminary experience with antithrombotic therapy in these women, prospective randomized multicenter trials are currently underway in these settings.

Future perspectives

There are several issues in this field that probably need to be addressed in the coming years. First, as of now 30% to 50% of vascular gestational pathologies cannot be accounted for by currently available tests for thrombophilia. Whether other genetic or acquired thrombophilia will be found remains to be determined. Polymorphisms at the thrombomodulin and endothelial protein C receptor genes [55] may be associated with recurrent fetal loss. Circulating microparticles identified by flow cytometry have recently been suggested to play a role in women who have recurrent fetal loss [56]. Although the involved mechanism has not been established, it is intriguing to speculate whether antithrombotic strategies will be of value in this setting [57].

Second, in view of the potential association of thrombophilia and recurrent fetal loss and the high prevalence of thrombophilia in the Caucasian populations, issues of screening are raised. As complete thrombophilia work-up is currently elaborate and costly, screening tests are highly warranted. One such potential assay is the protein C global test, which in a preliminary study was found to be

abnormal in most women who had recurrent fetal loss and could also identify women who have recurrent fetal loss who do not have any other thrombophilic defect [58].

Third, the pathogenetic mechanisms responsible for placental vascular pathologies in women who have thrombophilia have not been elucidated, and it is yet unknown why certain women who have thrombophilia express vascular gestational pathologies and others do not. It is possible that this may relate to local factors affecting coagulation, fibrinolysis, and vascular tone at the level of placental vessels. A recent study demonstrates that a fetomaternal cross-talk in the placental vascular bed may result in control of coagulation by trophoblast cells [59]. Spontaneous differentiation of trophoblast stem cells is associated with the acquisition of an endothelial cell-like thromboregula-

tory gene expression program and is developmentally regulated and conserved between mice and humans.

These observations define candidate fetal genes that are potential risk modifiers of maternal thrombophilia-associated pregnancy complications. In addition, they provide evidence that coagulation activation at the fetomaternal interface can affect trophoblast physiology, altering placental function. Finally, the role of antithrombotic modalities deserves prospective clinical trials to improve results in a large population of women who currently experience poor gestational outcome. Future trials should focus on efficacy and safety of tailored therapy for specific thrombophilic polymorphisms in a particular gestational complications setup.

References

- Brenner B. Clinical management of thrombophilia-related placental vascular complications. *Blood* 2004;103(11):4003-9.
- Bremme K, Ostlund E, Almqvist I, et al. Enhanced thrombin generation and fibrinolytic activity in normal pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol* 1992;80(1):132-7.
- Bremme KA. Hemostatic changes in pregnancy. *Ballieres Best Pract Res Clin Haematol* 2003;16(2):153-68.
- Comp PC, Thurnau GR, Welsh J, et al. Functional and immunologic protein S levels are decreased during pregnancy. *Blood* 1986;68(4):881-5.
- Cumming AM, Tait RC, Fildes S, et al. Development of resistance to activated protein C during pregnancy. *Br J Haematol* 1995;90(3):725-7.
- Stirling Y, Woolf L, North WR, et al. Haemostasis in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 1984;52(2):176-82.
- Kruithof EK, Tran-Thang C, Gudinchet A, et al. Fibrinolysis in pregnancy: a study of plasminogen activator and inhibitors. *Blood* 1987;69(2):460-6.
- Giavarina D, Messina G, Dorizzi RM, et al. Reference interval of D-dimer in pregnant women. *Clin Biochem* 2001;34(4):331-3.
- Aharon A, Brenner B, Katz T, et al. Tissue factor and tissue factor pathway inhibitor levels in trophoblast cells: implications for placental hemostasis. *Thromb Haemost* 2004;92(4): 776-86.
- Sanson BJ, Friederich PW, Simioni P, et al. The risk of abortion and stillbirth in antithrombin, protein C, and protein S-deficient women. *Thromb Haemost* 1996;75(3):387-8.
- Haverkate F, Samama M. Familial dysfibrinogenemia and thrombophilia: report on a study of the SSC Subcommittee on Fibrinogen. *Thromb Haemost* 1995;73(1):151-61.
- Sarig G, Hoffman R, Younis J, et al. Thrombophilia is common in women with pregnancy loss and is associated with late pregnancy wastage. *Fertil Steril* 2002;77(2):342-7.
- Press RD, Bauer KA, Kujovich JL, et al. Clinical utility of factor V Leiden (R506Q) testing for the diagnosis and management of thromboembolic disorders. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126(11):1304-18.
- Brenner BR, Nowak-Gottl U, Kosch A, et al. Diagnostic studies for thrombophilia in women on hormonal therapy and during pregnancy, and in children. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126(11):1296-303.
- Meinardi JR, Middeldorp S, de Kam PJ, et al. Increased risk for fetal loss in carriers of the factor V Leiden mutation. *Ann Intern Med* 1999;130(9):736-9.
- Brenner B, Mandel H, Lanir N, et al. Activated protein C resistance can be associated with recurrent fetal loss. *Br J Haematol* 1997;97(3):551-4.
- Rey E, Kahn SR, David M, et al. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003;361(9361):901-8.
- Martinelli I, Taioli E, Cetin I, et al. Mutations in coagulation factors in women with unexplained late fetal loss. *N Engl J Med* 2000;343(14):1015-8.
- Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996;348(9032):913-6.
- Tal J, Schliamser LM, Leibovitz Z, et al. A possible role for activated protein C resistance in patients with first and second trimester pregnancy failure. *Hum Reprod* 1999;14(6):1624-7.
- Brenner B. Thrombophilia and pregnancy loss in first intended pregnancy. *J Thromb Haemost* 2005;3(10):2176-7.
- Lissalde-Lavigne G, Fabbro-Peray P, Cochery-Nouvellon E, et al. Factor V Leiden and prothrombin G20210A polymorphisms as risk factors for miscarriage during a first intended pregnancy: the matched case-control 'NOHA first' study. *J Thromb Haemost* 2005;3(10): 2178-84.
- Sanson BJ, Lensing AW, Prins MH, et al. Safety of low molecular weight heparin in pregnancy: a systemic review. *Thromb*

- Haemost 1999;81(5):668-72.
24. Lepercq J, Conard J, Borel-Derlon A, et al. Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective of enoxaparin safety in 624 pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 2001; 108(11):1134-40.
 25. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005;106(2):401-7.
 26. Brenner B, Hoffman R, Blumenfeld Z, et al. Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin. *Thromb Haemost* 2000; 83(5):693-7.
 27. Carp H, Dolitzky M, Inbal A. Thromboprophylaxis improves the live birth rate in women with consecutive recurrent miscarriages and hereditary thrombophilia. *J Thromb Haemost* 2003;1(3):433-8.
 28. Gris JC, Mercier E, Quere I, et al. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood* 2004;103(10): 3695-9.
 29. Brenner B, Hoffman R, Carp H, et al. LIVE-ENOX Investigators. Efficacy and safety of two doses of enoxaparin in women with thrombophilia and recurrent pregnancy loss: the LIVEENOX study. *J Thromb Haemost* 2005;3(2):227-9.
 30. Brenner B, Bar J, Ellis M, et al. LIVE-ENOX Investigators. Effects of enoxaparin on late pregnancy complications and neonatal outcome in women with recurrent pregnancy loss and thrombophilia: results from the LIVE-ENOX study. *Fertil Steril* 2005;84(3):770-3.
 31. Martinelli P, Grandone E, Colaizzo D, et al. Familial thrombophilia and the occurrence of fetal growth restriction. *Hematologica* 2001;86(4):428-31.
 32. Grandone E, Colaizzo D, Brancaccio V, et al. Low birth weight in neonates of mothers carrying factor V G1691A and factor A 20210 mutations. *Hematologica* 2002;87(10):177-81.
 33. Infante-Rivard C, Rivard GE, Yotov WV, et al. Absence of association of thrombophilia polymorphisms with intrauterine growth restriction. *N Engl J Med* 2002;347(1):19-25.
 34. Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N, et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 1999;340(1):9-13.
 35. Greer IA. Pathological processes in pregnancy-induced hypertension and intrauterine growth retardation 'an excess of heated blood.' In: Greer IA, Turpie AGG, Forbes CD, editors. *Haemostasis and thrombosis in obstetrics and gynaecology*. London, England: Chapman and Hall; 1992. p. 163-202.
 36. Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 [sFlt1] may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003;111(5):649-58.
 37. Koga K, Osuga Y, Yoshino O, et al. Elevated serum soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 (sVEGFR-1) levels in women with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(5):2348-51.
 38. Benedetto C, Marozio L, Saslon L, et al. Factor V Leiden and factor II G20210A in preeclampsia and HELLP syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81(12):1095-100.
 39. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, et al. Factor V Leiden, C O T MTHFR polymorphism and genetic susceptibility to pre-eclampsia. *Thromb Haemost* 1997;77(6):1052-4.
 40. De Groot CJ, Bloemenkamp KW, Duvekot EJ, et al. Preeclampsia and genetic risk factors for thrombosis: a case control study. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(4):975-80.
 41. Morrison ER, Miedzybrodzka ZH, Campbell DM, et al. Prothrombotic genotypes are not associated with pre-eclampsia and gestational hypertension: results from a large population-based study and systematic review. *Thromb Haemost* 2002;87(5):779-85.
 42. Mello G, Parretti E, Marozio L, et al. Thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia: results of a large-scale, case-controlled study. *Hypertension* 2005;46(6): 1252-3.
 43. Kupferminc MJ, Fait G, Many A, et al. A low molecular weight heparin for the prevention of obstetric complications in women with thrombophilia. *Hypertens Preg* 2001;20(1):35-44.
 44. Grandone E, Brancaccio V, Colaizzo D, et al. Preventing adverse obstetric outcomes in women with genetic thrombophilia. *Fertil Steril* 2002;78(2):371-5.
 45. Goddijn-Wessel TA, Wouters MG, van de Molen EF, et al. Hyper-homocystinemia: a risk factor for placental abruption or infarction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;66(1): 23-9.
 46. Vollset SE, Refsum H, Irgens LM, et al. Plasma total homocysteine pregnancy complications and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine study. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(4):962-8.
 47. Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, et al. Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2000;74(6):1196-9.
 48. Gris JC, Quere I, Monpeyroux F, et al. Case control study of the frequency of thrombophilic disorders in couples with late foetal loss and no thrombotic antecedents. *Nimes Obstetricians and Haematologists Study 5 (NOHA5)*. *Thromb Haemost* 1999;81(6):891-9.
 49. Wiener-Megnagi Z, Ben-Shlomo I, Goldberg Y, et al. Resistance to activated protein C and the Leiden mutation: high prevalence in patients with abruptio placentae. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(6 Pt 1):1565-7.
 50. Prochazka M, Happach C, Marsal K, et al. Factor V Leiden in pregnancies complicated by placental abruption. *Br J Obstet Gynaecol* 2003;110(5):462-6.
 51. Sarig G, Blumenfeld Z, Leiba R, et al. Modulation of systemic hemostatic parameters by enoxaparin during gestation in women with thrombophilia and pregnancy loss. *Thromb Haemost* 2005;94(5):980-5.
 52. Aharon A, Lanir N, Drugan A, et al. Placental TFPI is decreased in gestational vascular complications and can be restored by maternal enoxaparin treatment. *J Thromb Haemost* 2005;3(10):2355-7.
 53. Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW, et al. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med* 2000;342(6):374-80.
 54. Rai R, Cohen H, Dave M, et al. Randomized controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies. *BMJ* 1997;314(7076):253-7.
 55. Franchi F, Biguzzi E, Cetin I, et al. Mutations in the thrombomodulin and endothelial protein C receptor genes in women with late fetal loss. *Br J Haematol* 2001;114(3):641-6.

56. Laude I, Rongieres-Bertrand C, Boyer-Neumann C, et al. Circulating procoagulant microparticles in women with unexplained pregnancy loss: a new insight. *Thromb Haemost* 2001; 85(1):18-21.
57. Greer IA. Procoagulant microparticles: new insights and opportunities in pregnancy loss? *Thromb Haemost* 2001;85(1):3-4.
58. Sarig G, Lanir N, Hoffman R, et al. Protein C global assay in the evaluation of women with idiopathic pregnancy loss. *Thromb Haemost* 2002;88(1):32-6.
- Sood R, Kalloway S, Mast AE, et al. Feto-maternal cross-talk in the placental vascular bed: control of coagulation by trophoblast cells. *Blood* 2006;107:3173-80.

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

Թրոմբոֆիլիան և եղիության անցանկալի ելքերը

Բ.Բրեններ, Ա. Ահարոն (Հեմատոլոգիայի և ոսկրածուծի տրանսպլանտացիայի ամբիոն, քրոմբոզների և հեմոստազի բաժին, Խայֆա, Իսրայել)

Թրոմբազոյացման ռիսկի գործոնները հանդիպում են պոպուլյացիայի 15-25% մոտ, որոնք բարձրացնում են վերարտադրողական կորուստների, պրեէկլամպսիայի, ՊՆԱԳ-Հ (Պտղի ներագանդային աճի դանդաղման համախտանիշ), ընկերքի շերտազատման (ԸՇ) հավանականությունը: FVL (Լեյդեն V գործոն) և II 20210GOA գործոնի (պրոթրոմբին) մուտացիան, պրոտեին C, S-ի անբավարարությունը, անտիթրոմբինի և ակտիվացված պրոտեին C (APS-R) ռեզիստենտականությունը համարվում են ռիսկային պտղի կորստի համախտանիշի ժամանակ: Սկրինինգի պետք է ենթարկվեն այն կանայք, որոնք ունեցել են վաղ (10 շաբաթական) վիժումներ: Չնայած որ ցածրմոլեկուլյար հեպարինը (ՑՄՀ) փոխարինեց Ասպիրինին, բուժման ընտրակարգը պահանջում է հետագա հետազոտություններ: ՊՆԱԳ-Հ -ի դեպքում արդիական են FVL և պրոթրոմբինի մուտացիաները, իսկ պրեէկլամպսիայի համար նաև MTHFR 677 TT: Հիմնական պաթոլոգիայի ծանրացման դեպքում կորելյացիան աճում է: TF-TFPI (հյուսվածքային գործոն-հյուսվածքային գործոնի ինհիբիտոր) հավասարակշռությունը խախտված է տվյալ հիվանդների մոտ TFPI-ի իջեցման հաշվին:

Հարկավոր են հետագա հետազոտություններ սկրինինգային թեստերի (օրինակ՝ պրոտեին C գլոբալ թեստ) մշակման նպատակով, շարունակել քրոմբոֆիլիաների այլ գործոնների հայտնաբերումը և հետազոտությունը, ինչպես նաև տեղային (ընկերքի անոթային համակարգի) գործոնների դերն ու պարզաբանումը:

РЕЗЮМЕ

Тромбофилия и неблагоприятный исход беременности

Б. Бреннер, А. Аарон (Кафедра гематологии и трансплантации костного мозга, отдел тромбозов и гемостаза Хайфа, Израиль)

Факторы тромбориска встречаются у 15-25% популяции, которые увеличивают риск репродуктивных потерь, преэклампсии, СЗРП (синдром задержки развития плода), отслойки плаценты (ОП). Мутации FVL (фактор V Лейден) и фактора II 20210GOA (протромбин), недостаток протеинов C, S, антитромбина и резистентность к активированному протеину С (APS-R) являются рисковыми при синдроме потери плода. Скринингу подлежат женщины, у которых выкидыш произошел на 10-ой неделе. Хотя низкомолекулярный гепарин (НМГ) вытеснил Аспирин, режимы терапии требуют дальнейших исследований. При СЗРП актуальны FVL и протромбин мутации, а для преэклампсий – еще и MTHFR 677 TT. С утяжелением основной патологии – корреляция усиливается. Баланс TF -TFPI (тканевой фактор – ингибитор тканевого фактора) нарушен у данного контингента за счет снижения TFPI. НМГ стимулирует синтез TFPI.

Нужны дальнейшие исследования с целью выработки скрининговых тестов (например, протеин С глобальный тест), продолжить поиски других факторов тромбофилии, а также выяснение локальных факторов на уровне плацентарных сосудов.

А.К. Блбулян

Дизадаптация системы гемостаза у пациенток с преждевременными родами

Республиканский институт репродуктивного здоровья, перинатологии,
акушерства и гинекологии, г. Ереван, Армения
Кафедра акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета
Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, г. Москва, РФ

Введение

Преждевременные роды (ПР) продолжают оставаться большой медико-социальной проблемой, особенно в плане детской смертности, показатели которой с 2000 года практически не снижаются даже в развитых странах мира [30]. Две третьих всех случаев детской смертности приходится на долю ПР, из них 70% – дети рожденные от поздних преждевременных родов (34-36 нед.) [26]. Дети рожденные раньше срока чаще страдают неврологическими и соматическими болезнями [29]. С одной стороны участились случаи медицинских показаний к преждевременному родоразрешению, с другой, по видимому, наступил момент кризиса наших знаний в этой области [7, 22, 27].

В 30-35% случаев ПР предшествуют преждевременное излитие вод. Известно, что инфекционный фактор реализуется через воспалительные цитокины, в частности интерлейкины и TNF, которые в свою очередь стимулируют продукцию простагландинов, и, как конечный результат, приводят к маточным сокращениям [9, 31]. Бактериальный вагиноз чаще ассоциируется с ПР и хориоамнионитом [16, 18, 19, 20]. Однако антибактериальная терапия не снизила частоту не только преждевременных родов, но и случаев гистологически подтвержденных хориоамнионитов [11, 32]. Отягощенное течение беременности, образ жизни, этнические и расовые различия, интервал между беременностями, стоматологические проблемы, предыдущие ПР – все эти факторы

играют, но не решающую роль [3, 5, 6, 8, 10, 15, 17, 25, 27, 28].

Последние достижения медицины в области генетики расширили возможности познания, которые не обошли проблему ПР [2, 12, 14, 23, 33]. Фетальный фибронектин считается наиболее ранним и достоверным предиктором преждевременных родов, так что его появление в сроках 8-22 нед. является прогностически очень плохим показателем [1, 13, 21, 24]. Все попытки предотвратить преждевременные роды, в большинстве случаев оказываются тщетными [4]. Таким образом, данная проблема продолжает беспокоить и теоретиков, и практиков медицины.

Цель исследования

Целью нашего исследования было изучение системы гемостаза и границы ее адаптации в условиях данной патологии.

Материал и методы исследования

Нами было обследовано 38 пациенток с преждевременными родами. Из них первородящие – 20 (52.6%), повторнородящие – 18 (47.4%). Контрольную группу составили 60 пациенток без экстрагенитальных заболеваний и с неосложненным течением беременности, родов и послеродового периода.

Результаты исследования и обсуждение

Анализ репродуктивной функции ближайших (мать, бабушка, сестра), а также двоюродных родственников обследованных пациенток выя-

вил достаточно высокую частоту преждевременных родов, что предполагало наличие наследственного фактора. Синдром потери плода имел место у родственниц 13 пациенток (34.2%), у 6 пациенток (15.8%) родственницы по материнской линии имели в анамнезе тяжелые формы гестоза. Семейный тромботический анамнез оказался отягощенным у 8 (21.1%) пациенток (не менее 1 эпизода тромбоза).

При исследовании прокоагулянтного звена системы гемостаза у рожениц при преждевременных родах отмечалось существенное увеличение активности факторов свертывания крови, которая составила 120-150%. Изменение показателей протромбинового индекса у рожениц при преждевременных родах были аналогичны изменению этих показателей у рожениц при своевременных родах и составляли 99.4 ± 1.6 в группе первородящих и 101.5 ± 2.0 у повторнородящих, что достоверно не отличалось от аналогичных показателей в контрольной группе $96.4 \pm 2.5\%$ ($P > 0.05$).

У рожениц при преждевременных родах имело место умеренное укорочение показателя активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) 30.2 ± 0.4 сек., средняя величина этого показателя была несущественно меньше, чем у рожениц при своевременных родах ($P < 0.05$). При исследовании общей свертываемости крови на тромбоэластографе отмечалась структурная гиперкоагуляция, показатели тромбоэластограммы у этих женщин свидетельствовали о более выраженной, чем при своевременных родах гиперкоагуляция, повышении скорости свертывания крови.

Существенной разницы средних величин показателей интенсивности максимальной агрегации у рожениц при преждевременных родах и величины аналогичных показателей у рожениц при своевременных родах не имелось вплоть до второго триместра ($P > 0.05$), однако в III триместре агрегация тромбоцитов у пациенток в исследуемой группе существенно возросла по

сравнению с контрольной группой.

Таким образом, у рожениц при преждевременных родах имело место существенное увеличение функциональной активности тромбоцитов, что свидетельствовало об ускорении реакции высвобождения эндогенных стимуляторов агрегации из тромбоцитов и о стабильности тромбоцитарных агрегатов.

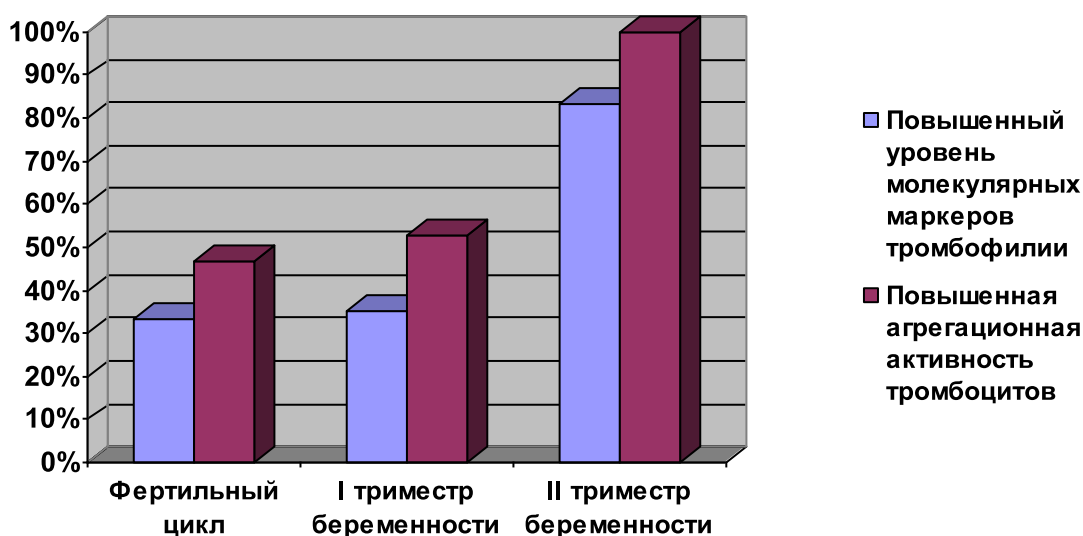
При исследовании звена ингибиторов свертывания крови и фибринолиза было обнаружено умеренное снижение антикоагулянтного потенциала крови и активности активаторов фибринолиза. Концентрация и активность АТ III у рожениц при преждевременных родах составила, соответственно: 0.164 ± 0.025 г/л, а активность $82.6 \pm 3.1\%$, однако величина этих показателей была выше, чем у рожениц при своевременных родах ($P < 0.01$). Концентрация плазминогена и его активность составила, соответственно 0.269 ± 0.018 г/л и $74.2 \pm 2.8\%$, что также выше, чем у рожениц при своевременных родах ($P < 0.05$). Отмеченные изменения в системе гемостаза отражали исходное состояние свертывания крови перед родами, связанное с перестройкой этой системы во время беременности, и были выражены менее значительно, чем у рожениц при своевременных родах.

Концентрация продуктов деградации фибрина и фибриногена (D-димер) в крови свидетельствовала об активации внутрисосудистого свертывания крови у рожениц при преждевременных родах.

Уровень молекулярных маркеров тромбофилии (ТАТ, F1+2 и D-димера) при обследовании женщин с преждевременными родами оказался повышенным (рисунок 1).

Агрегационная активность тромбоцитов в целом была повышена у 22 пациенток (57.9%); с АДФ – у 20 (52.6%) женщин с тромбофилией, с ристоцетином у 22 (57.9%).

Рисунок 1: Частота повышения молекулярных маркеров тромбофилии и агрегации тромбоцитов у пациенток с преждевременными родами (n=38)



Средние значения молекулярных маркеров тромбофилии ТАТ, F1+2 и D-димера у женщин с преждевременными родами (таблица 1) оказались значительно выше таковых у здоровых женщин. Примечателен тот факт, что в течение беременности разница в этих показателях нарастала. В целом по группе, наблюдалась корреляция между увеличением средних

значений показателей молекулярных маркеров тромбофилии и сроком беременности, что характерно для беременности в связи со свойственной ей гиперкоагуляцией. Однако уровень этой гиперкоагуляции у пациенток с преждевременными родами оказался существенно выше (для показателя ТАТ 1.5-2 раза, D-димер 2-2.5 раза) в сравнении с контрольной группой.

Таблица 1: Уровни молекулярных маркеров тромбофилии и агрегации тромбоцитов у пациенток с преждевременными родами

Показатели	I триместр		II триместр		III триместр	
	Группа исследования	Контрольная Группа	Группа исследования	Контрольная Группа	Группа исследования	Контрольная Группа
Молекулярные маркеры активации свертывания крови						
ТАТ (мкг/мл)	6.0±1.3	2.2±0.025	6.4±0.8	2.56±0.03	8.5±1.2	2.85±0.55
F1+2 (нмоль/л)	6.3±1.4 p<0.05	1.1±0.25 p<0.05	6.3±1.3 p<0.05	1.1±0.37 p<0.05	6.6±1.9 p<0.05	1.3±0.3 p<0.05
D-димер (нг/мл)	0.67±0.35	0.28±0.25	0.84±0.35	0.37±0.12	2.3±0.25	0.78±0.19
Агрегация тромбоцитов						
АДФ(1µ10-3М)	41.5±6.2	39.5±5.5	38.7±6.5	35.8±5.4	78.2±5.4	49.0±4.4
Ристомицин	46.5±3.4	44.5±2.3	45.3±2.4	41.1±1.3	85.0±3.5	43.5±2.2
Адреналин	45.1±3.7	44.2±3.6	42.8±3.2	40.4±2.1	75.3±2.4	44.7±2.1
Коллаген	38.1±2.9	37.5±3.6	34.3±3.9	30.5±4.4	86.9±4.5	44.5±3.1

Выше чем в целом по группе уровень ТАТ, F1+2, D-димера и агрегационной активности тромбоцитов отмечались у пациенток с преждевременными родами, у которых чаще обнаруживалась циркуляция АФА и полиморфизм гена PAI-1.

Агрегационная активность тромбоцитов в среднем была выше у пациенток, не получавших противотромботической профилактики с ранних сроков беременности и составила в среднем 78% с индуктором АДФ (1x10-3M), 85% с ристомицином, 75% с адреналином, 89% с коллагеном.

Результаты общеоценочных глобальных тестов достоверно не отличались от таковых в контрольной группе.

Обследование на наличие генетических и приобретенных форм тромбофилии выявило тромбофилию у 73.7% пациенток, что было достоверно выше, чем в контрольной группе 26.0%. В структуре тромбофилии 55.3% составили генетические формы, 34.2% – циркуляция антифосфолипидных антител. Генетическая тромбофилия во всех случаях представляла сочетание двух и более тромбофилических мутаций, т.е. была мультигенной, в 18.4% выявлялась в сочетании с циркуляцией АФА. В составе мультигенной тромбофилии чаще всего обнаруживался полиморфизм гена PAI-1 (“675 4G/5G” и “675 4G/4G”) и мутация MTHFR C677T (гетерозиготная, реже гомозиготная форма).

У 5 пациенток была выявлена мутация фактора V Leiden (гомозиготная форма у 2 (5.3%), гетерозиготная у 3 (7.8%)), у 1 пациентки (2.6%) – мутация протромбина G20210A. Гомозиготная форма мутации гена MTHFR C677T была обнаружена у 5 (13.2%), гетерозиготная – у 14 (34.2%) пациенток. Полиморфизм гена PAI-1 “675 4G/5G” (гетерозиготная форма) – у 12 женщин (31.6%), “675 4G/4G” (гомозиготная форма) – у 5 обследованных (13.2%). Полиморфизм гена фибриногена “455 G/A” (гетерозиготный) – у 5 (13.2%), гомозиготный – у 3 (7.8%).

Полиморфизм тромбоцитарных гликопротеинов обнаружен в 9 случаях (23.7%): у 5 – тромбоцитарного рецептора GP IIIa (у 4 (10.5%) – гетерозиготная форма “1565 T/C”, у 1 (2.6%) – гомозиготная), у 4 – тромбоцитарного рецептора GP Ia (у 3 (7.8%) – гетерозиготная форма “807 C/T”, у 1 (2.6%) – гомозиготная).

У 4 (10.5%) пациенток была обнаружена гетерозиготная форма полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фактора (АПФ) “I/D”, у 2 (5.3%) – гомозиготная. У 2 пациенток (5.3%) – гетерозиготная форма полиморфизма рецептора к ангиотензину II “1166 A/C”, у 1 (2.6%) – гомозиготная.

Заключение

Характерной особенностью для пациенток с преждевременными родами явилось сочетание гомозиготных форм тромбофилии (чаще трех), либо комбинация гомо- и гетерозиготных форм мутаций с циркуляцией АФА. Высокий процент мультигенной тромбофилии у этих пациенток наиболее часто был обусловлен достаточно большой долей полиморфизма PAI-1 (61.5%), мутации MTHFR C677T (57%), дисфибриногемии и полиморфизма тромбоцитарных рецепторов.

При сочетании гетерозиготных форм полиморфизмов (двух - трех) имели место преждевременные роды, гестоз, но не макротромбозы в анамнезе.

По-видимому, клинические проявления тромбофилии определяются степенью тромбогенности различных форм мутаций и полиморфизмов и синергичностью их эффектов на систему гемостаза. Наиболее синергичными эффектами, как известно, обладают АФС, мутация FV Leiden и MTHFR C677T (гипергомоцистеинемия).

При исследовании состояния системы гемостаза у беременных с преждевременными родами были выявлены следующие тенденции:

- У рожениц при преждевременных родах имеет место существенное увеличение функ-

циональной активности тромбоцитов

- Уровень маркеров тромбофилии (ТАТ, F1+2 и D-димера) достоверно выше у рожениц при преждевременных родах.
- Обследование на наличие генетических и

приобретенных форм тромбофилии выявило тромбофилию у 73.7% пациенток, что было достоверно выше, чем в контрольной группе 26.0%. В структуре тромбофилии 55.3% составили генетические формы, 34.2% – циркуляция антифосфолипидных антител.

Լիտերատուրա

1. Andrews WW, Sibai BM, Thom EA, et al: Randomized clinical trial of metronidazole plus erythromycin to prevent spontaneous preterm delivery in fetal fibronectin-positive women. *Obstet Gynecol* 101:847, 2003
2. Anum EA, Springel EH, Shriver MD, et al: genetic contributions in disparities in preterm birth. *Pediatr Res* 65(1):1, 2009
3. Bloom SL, Yost NP, McIntire DD, et al: Recurrence of preterm birth in singleton and twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 98:379, 2001
4. Cunningham F G, Gant N F, et al. *Williams Obstetrics*. 2010
5. Conde-Agudelo A, Rosas-Bermudez A, Kafury-Goeta AC: Birth spacing and risk of adverse perinatal outcomes: A meta-analysis. *JAMA* 295:1809, 2006
6. Ehrenberg HM, Iams JD, Goldenberg RL, et al: Maternal obesity, uterine activity, and the risk of spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 113(1):48, 2009
7. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, et al: Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 196:e1.147, 2007
8. Goepfert AR, Jeffcoat MK, Andrews W, et al: Periodontal disease and upper genital tract inflammation in early spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 104:777, 2004
9. Goldenberg RL, Andrews WW, Goepfert AR, et al: the Alabama preterm Birth Study: Umbilical cord blood Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis cultures in very preterm newborn infants. *Am J Obstet Gynecol* 198:43, 2008a
10. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, et al: preterm birth 1: Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 371:75, 2008b
11. Goldenberg RL, Mwatha A, Read JS, et al: The NPTN 024 Study: The efficacy of antibiotics to prevent chorioamnionitis and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 194:650, 2006
12. Gibson CS, McLennan AH, Dekker GA, et al: Genetic polymorphisms and spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 109:384, 2007
13. Grobman WA, Welshman EE, Calhoun EA: Does fetal fibronectin use in the diagnosis of preterm labor affect physician behavior and health care costs? A randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 191:235, 2004
14. Hampton T: genetic link found for preterm birth risk. *JAMA* 296:1713, 2006
15. Hickey CA, Cliver SP, McNeal SF, et al: Prenatal weight gain pattern and spontaneous preterm birth among non-obese black and white women. *Obstet Gynecol* 85:909, 1995
16. Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, et al: Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. *N Engl J Med* 333:1737, 1995
17. Kistka ZA, Palomar L, Lee KA, et al: racial disparity in the frequency of recurrence of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 196:131, 2007
18. Kurki T, Sivonen A, Renkonen OV, et al: bacterial vaginosis in early pregnancy and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 80:173, 1992
19. Leitch H, Bodner-Adler B, Brunbauer M, et al: Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: A meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 189:139, 2003a
20. Leitch H, Brunbauer M, Bodner-Adler B, et al: Antibiotic treatment of bacterial vaginosis in pregnancy: A meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 188:752, 2003b
21. Lesson SC, Maresh MJA, Martindale EA, et al: Detection of fetal fibronectin as a predictor of preterm delivery in high risk symptomatic pregnancies. *Br J Obstet gynaecol* 103:48, 1996
22. Li D-K, Odouli R, Lio L, et al: Transmission of parentally shared human leukocyte antigen alleles and the risk of preterm delivery. *Obstet Gynecol* 104:594, 2004
23. Lie RT, Wilcox AJ, Skjaerven R: Maternal and paternal influences on length of pregnancy. *Obstet gynecol* 107:880, 2006
24. Lockwood CJ, Senyeyi AE, Dische MR, et al: Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *N Engl J Med* 325:669, 1991
25. Lu MC, Chen B: racial and ethnic disparities in preterm birth: the role of stressful life events. *Am J Obstet Gynecol* 191:691, 2004
26. MacDorman MF, Mathews TJ: Recent trends in infant mortality in the United States. NCHS Data brief, No 9. Hyattsville MD, National Center for health Statistics, 2008
27. Martin JA, Menacker F: expanded health data from the new birth certificate, 2004. National Vital Statistics Reports, vol 55, no 12. Hyattsville, MD, National Center for Health Statistics, 2007
28. Michalowicz BS, Hodges JS, DiAngelis AJ, et al: Treatment of periodical disease and the risk of preterm birth. *N Engl J Med* 355:1885, 2006
29. Petrini JR, Dias T, McCormick MC, et al: Increased risk of adverse neurological development for late preterm infants. *J Pediatr* 154(2):169, 2009
30. Schempf AH, Branum AM, Lukacs SL, et al: The contribution of preterm birth to the Black-White infant mortality gap, 1990 and 2000. *Am J Public Health* 97:1255, 2007
31. Shim S-S, Romero R, Hong J-S, et al: Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 191:1339, 2004
32. Tita AT, Cliver SP, Goepfert AR, et al: Clinical trial of inter-conceptional antibiotics to prevent preterm birth: Subgroup analyses and possible adverse antibiotic-microbial interaction. *Am J Obstet Gynecol* 196:367, 2007
33. Varner MW, Esplin MS: Genetic factors in preterm birth - the future. *BJOG* 112(Suppl 1):28, 2005 \

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

Հեմոստազի համակարգի դիզադասպացիան վաղաժամ ծննդաբերություն ունեցող կանանց մոտ

Ա.Կ.Բլբուլյան (Վերարտադրողական առողջության, պերինատոլոգիայի, մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի հանրապետական ինստիտուտ, Երևան, Հայաստան, Բժշկա-կանխարգելիչ, մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի ամբիոն, Ի.Մ.Սեչենովի անվ. Մոսկվայի բժշկական ակադեմիա)

Հետազոտությանում վաղաժամ ծննդաբերությունը ուսումնասիրվել է հեմոստատիկ համակարգի հարմարվողականության տեսանկյունից: Հայտնաբերվել է գեստացիոն հարմարվողականության խանգարման թրոմբոֆիլիկ ձևը վաղ թրոմբինեմիայով (F1+2; TAT), ֆիբրինեմիայով (D-dimer) և թրոմբոցիտների գերակտիվությամբ: Բոլոր վերոհիշյալ փոփոխությունները հիշեցնում են ԴՆԿ-ին (դիսսեմինացված ներանոթային կոագուլյացիա) համախտանիշին: Հետազոտվածներից 53.3%-ի մոտ հայտնաբերվել են թրոմբոֆիլիաների գենետիկ ձևերը, իսկ 34.2% ձեռքբերովի հակաֆոսֆոլիպիդ հակամարմինները:

SUMMARY

Disadaptation of hemostasis system in patients with preterm birth

A.K.Blbulyan (Republican Institute of Reproductive Health, Perinatology, Obstetrics and Gynecology, Yerevan, Armenia, Department of Obstetrics and gynecology of medical-preventive faculty of Moscow Medical Academy after I.M. Sechenov, Moscow, Russia)

During the study problem of the preterm birth was viewed from the point of view of haemostatic system adaptation. There was established the trompophilic form of disturbance of gestational adaptation, with early signs of thrombinaemia (F1+2; TAT), fibrinaemia (D – dimer) and hyperactivity of the platelets (PLT). All of these changes are very similar to chronic types of disseminated intravascular coagulation (DIC). In the structure of thrombophilia 53.3% were genetic forms, and 34.2% antiphospholipid antibodies (AFA).

А.К.Блбулян*, Р.А.Абрамян*, Д.А.Шмаров**

О клеточном составе периферической и пуповинной крови при железодефицитной анемии и нормальной беременности

*Республиканский институт репродуктивного здоровья, перинатологии, акушерства и гинекологии, г. Ереван, Армения

**Гематологический научный центр Минздравсоцразвития РФ, г. Москва

Актуальность. При количественной оценке клинико-лабораторных показателей традиционно принято основное внимание уделять средним показателям. Средняя ошибка расценивается как показатель, характеризующий точность метода и не более того. Сама статистическая обработка при этом рассматривается как способ “избавиться” от влияния случайных факторов. Такой подход не всегда может привести к правильным выводам. Во многих ситуациях изучаемые процессы меняются более сложным образом. Всем хорошо известно крылатое выражение “средняя темпе-

ратура по госпиталю”. Однако большое число врачей-исследователей и специалистов медицинского профиля привыкли и продолжают мыслить в рамках такой упрощенной логики.

Анализ стабильности (вариабельности) показателя в выборке позволяет провести более детальную оценку реально протекающих процессов. Стабильность показателя характеризует устойчивость и надежность параметра, что для врача и исследователя означает возможность избежать ошибок в своих действиях и с большей вероятностью принимать правильные

решения. Кроме того, уровень вариабельности показателя свидетельствует о степени гетерогенности (неоднородности по составу) изучаемых объектов, составляющих выборку.

Стабильность клеточного состава крови во время родов, особенно при акушерской патологии, все еще остается недостаточно полно изученной, несмотря на большие возможности, которые открылись с оснащением лабораторий и клинических отделений проточными счетчиками [8, 11, 16]. Эта аппаратура позволяет оперативно получать большие объемы информации, которые наряду со значительно более высокой точностью измерений по сравнению с обычными методами характеризуются также наличием качественно новых показателей [16].

В частности, с появлением проточных гематологических счетчиков в практику клиничко-лабораторной работы были введены параметры, характеризующие свойства клеточных элементов на основе прямого измерения объемов отдельных клеток. Информативность и взаимосвязь этих характеристик (MCV и MPV – средний клеточный объем эритроцита и тромбоцита, RDW и PDW – ширина распределения по объему эритроцита и тромбоцита) до сих пор остается во многом не исследованными. Отсутствие конкретных разработок в этой области существенно ограничивает использование соответствующих методов в акушерской практике, в частности для контроля протекающей родовой деятельности, оценки тяжести родового стресса, как при нормальных родах, так и в условиях патологии беременности.

Сопутствующие беременности гематологические сдвиги на общем уровне сравнительно хорошо изучены [1, 3, 4, 5, 14]. Кроме того, в последние годы выполнено большое количество работ по сравнительному анализу состава периферической крови беременных и крови плода непосредственно во время родов [2, 15]. Особенно много исследований посвящено анализу клеточного состава пуповинной крови в связи с проблемами, возникшими при разра-

ботке методов ее консервирования, что связано с созданием банков хранения стволовых клеток [13]. Вместе с тем, общая картина может быть существенно дополнена данными по анализу стабильности клеточного состава крови в норме и при железодефицитной анемии (ЖДА) непосредственно в процессе родов. Анемии беременных остаются серьезной проблемой экстрагенитальной патологии в акушерстве, так как их частота составляет от 15 до 80% [14]. Особенно актуальным является разработка вопросов этиологии и патогенеза анемий у беременных. Детальная характеристика клеточного состава не только периферической крови женщин, но и крови плода, позволит провести не только оценку стабильности изучаемых параметров, но и выявить взаимосвязь этих показателей. В доступной литературе нам не удалось обнаружить систематизированных сведений по этому кругу вопросов, что и послужило отправным моментом в проведении данной работы.

Целью исследования заключалась в анализе стабильности клеточного состава крови матери и пуповинной крови при железодефицитной анемии и у здоровых женщин непосредственно во время родов.

Материал и методы исследования.

Проведено исследование клеточного состава периферической крови и крови плода (пуповинной крови) у 41 практически здоровой беременной женщины и 14 больных ЖДА легкой степени. В работе использовали проточный счетчик среднего класса Cobas Micros 18 OT (ABX, Франция). Аппарат позволяет одновременно анализировать 18 гематологических параметров, включая процентное содержание и абсолютный подсчет 3-х популяций лейкоцитов (лимфоциты, моноциты, гранулоциты).

Подсчет и дифференцировка форменных элементов крови проводится кондуктометрическим методом с автоматическим забором и разведением пробы. Счетчик имеет 2 параллельных канала для детекции сигналов: один

из них предназначен для подсчета и анализа эритроцитов и тромбоцитов, второй – для лейкоцитов.

Для измерения гемоглобина служит специальная кювета, установленная в канале счета лейкоцитов. Измерение проводится колориметрически при помощи цианметгемоглобинового метода после лизирования эритроцитов.

Взятие крови для исследования производилось в пластиковые пробирки с антикоагулянтom (ЭДТА в виде порошка). Кровь брали из локтевой вены – в латентной фазе 1 периода родов и непосредственно из пуповины сразу после рождения ребенка. Возраст обследованных варьировал от 18 лет до 41 года. Практически все женщины были армянской национальности.

Статистическую обработку данных проводили с привлечением параметрических методов с помощью стандартных программ редактора Microsoft Excel. Достоверность различия средних значений определяли по критерию Стьюдента. Стабильность результатов оценивали при помощи дисперсионного анализа, достоверность

различия выборок по вариабельности оценивали с привлечением F-критерия Фишера. Корреляционный анализ проводили по Пирсону.

Результаты исследования и обсуждение

Общее содержание лейкоцитов у здоровых женщин до родов варьировало от 8.6 до 25.0 10³/мм³ и составляло в среднем 13.79±0.50 (таблица 1). При ЖДА лейкоциты были приблизительно на таком же уровне – от 7.9 до 20.6 10³/мм³ (среднее 13.89±1.06). Различий по средним величинам и по стабильности не было выявлено. Не получено отличий между основными показателями лейкоцитов и тромбоцитов в этих группах обследованных как по средним значениям, так и по стабильности (таблица 1).

Принято считать, что лейкоцитоз при родах имеет физиологический характер. Установлено, что повышение лейкоцитов связано с возрастанием содержания гранулоцитов и в определенной степени отражает степень родового стресса [15].

Таблица 1: Показатели лейкоцитов и тромбоцитов периферической крови практически здоровых беременных женщин и беременных с ЖДА до родов

Обследованная группа	Показатели лейкоцитов и тромбоцитов крови					
	WBC	L %	G %	PLT	MPV	PDW
Здоровые беременные до родов	13.79	18.69	68.57	256.67	8.69	52.92
	0.50	1.14	1.69	10.21	0.12	0.44
	23.27	38.04	15.43	24.83	8.98	5.18
T-критерий	0.09	0.51	1.48	0.91	0.04	0.63
Беременные с ЖДА до родов	13.89	19.66	64.61	273.21	8.70	52.14
	1.06	1.49	2.06	15.12	0.26	1.15
	28.49	28.37	11.95	20.70	11.31	7.32
F-критерий	1.5	1.6	1.9	1.3	1.6	1.9

Обозначения: WBC – общее содержание лейкоцитов (10³/мм³); L% – процентное (%) содержание лимфоцитов; G% – процентное (%) содержание гранулоцитов (сегментоядерных лейкоцитов); PLT – содержание тромбоцитов в крови (10³/мм³); MPV – средний объем тромбоцита (мкм³); PDW – ширина распределения тромбоцитов по объему (%). Цифровые показатели в группах обследованных: первая и вторая строка – средние значения и средняя ошибка; третья строка – коэффициенты вариации. T-критерий – критерий Стьюдента, F-критерий – критерий Фишера.

Таблица 2: Показатели эритроцитов периферической крови практически здоровых беременных женщин и беременных с ЖДА до родов

Обследованная группа	Показатели эритрона						
	RBC	HGB	HCT	MCV	MCH	MCHC	RDW
Здоровые беременные до родов	4.42	13.43	38.08	85.7	30.08	35.27	13.15
	0.06	0.14	0.41	0.72	0.41	0.28	0.07
	7.71	6.49	6.66	5.13	8.4	4.81	3.5
T-критерий	0.06	8.55	6.22	4.84	4.96	3	0.76
Беременные с ЖДА до родов	4.42	11.38	33.59	76.57	26.01	33.9	13.26
	0.1	0.2	0.6	1.74	0.71	0.37	0.12
	8.5	6.43	6.64	8.52	10.2	4.04	
F-критерий	1.2	1.4	1.3	2.2	1.1	1.5	1.1

Обозначения: RBC – содержание эритроцитов ($10^6/\text{мм}^3$); HGB – гемоглобин (г/дл); HCT – гематокрит (%); MCV – средний корпускулярный объем эритроцита (мкм^3); MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците (пг); MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците (г/дл); RDW – ширина распределения эритроцитов по объему (%). Цифровые показатели в группах обследованных: первая и вторая строка – средние значения и средняя ошибка; третья строка – коэффициенты вариации. T-критерий – критерий Стьюдента, F-критерий – критерий Фишера.

Значительные различия были обнаружены между параметрами эритроцитов у здоровых беременных и женщин с ЖДА (таблица 2).

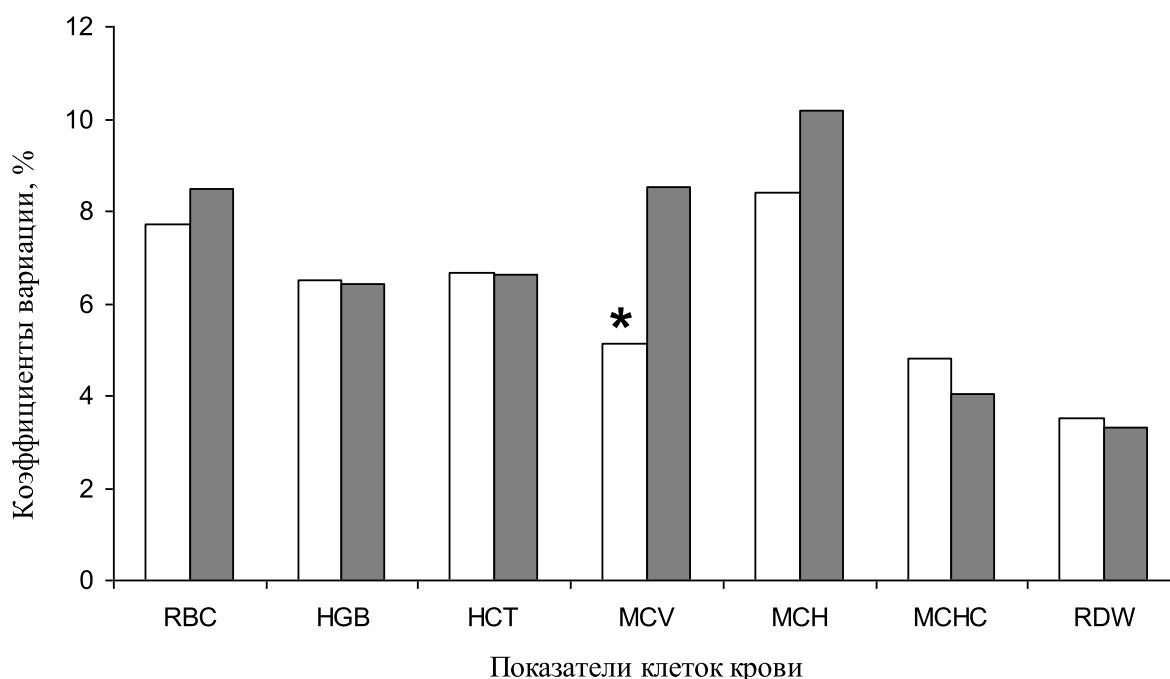
Содержание эритроцитов и ширина распределения эритроцитов по объему в этих двух группах не различались, что может служить подтверждением легкой степени анемии. Стабильность этих параметров также имела близкие значения (коэффициенты вариации соответственно 7.71% и 8.50%, а для RDW – 3.50% и 3.31%) и не имела статистических отличий. В группе беременных с ЖДА отмечалось достоверное снижение гемоглобина, гематокрита, среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH), средней концентрации гемоглобина в эритроците (MCHC). Вариабельность этих показателей не различалась. То есть стабильность основных показателей эритроцитов при родах была приблизительно на одном уровне при ЖДА и у здоровых беременных. Вместе с тем, было выявлено не только статистически значимое снижение среднего клеточного объема (MCV), но и снижение его

стабильности (рисунок 1).

Коэффициенты вариации этого показателя у здоровых беременных и больных ЖДА составили соответственно 5.13% и 8.52%. Дисперсии различались статистически достоверно ($F=2.2$, $p<0,05$ по критерию Фишера). Этот параметр варьировал в достаточно широких пределах (от 66 до 91 мкм^3). Такое значительное снижение стабильности среднего клеточного объема свидетельствует о гетерогенности (разнородности) эритроцитов при ЖДА беременных в результате нарушения пула циркулирующих эритроцитов.

Отсутствие микроцитоза и снижения MCV при ЖДА наблюдается при наличии у беременных сопутствующего дефицита фолиевой кислоты и витамина B12. При лечении ЖДА препаратами железа может происходить увеличение продукции ретикулоцитов, которые имеют значительно больший клеточный объем по сравнению с обычными эритроцитами. В этом случае обычно отмечается анизоцитоз и повышение значений RDW. Причина высоких зна-

Рисунок 1: Стабильность показателей эритроцитов периферической крови при железодефицитной анемии и у здоровых беременных



Обозначения: по оси ординат – показатели эритроцитов; по оси абсцисс – коэффициенты вариации (%) параметров крови; белые столбики – нормальная беременность, темные столбики – беременность с ЖДА; звездочкой обозначены столбики, имеющие достоверно более высокий уровень стабильности. Обозначения показателей крови: RBC – содержание эритроцитов ($10^6/\text{мм}^3$); HGB – гемоглобин (г/дл); HCT – гематокрит (%); MCV – средний корпускулярный объем эритроцита ($\mu\text{км}^3$); MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците (пг); MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците (г/дл); RDW – ширина распределения эритроцитов по объему (%).

чений MCV может заключаться во влиянии ряда других факторов. В частности, гиперфункция щитовидной железы, а также применение некоторых лекарственных препаратов способствуют развитию макроцитоза, что на фоне дефицита железа может компенсировать снижение среднего клеточного объема эритроцитов.

Содержание лейкоцитов в пуповинной крови у здоровых женщин варьировало от 5.8 до 28.5 $10^3/\text{мм}^3$ и составляло в среднем 14.96 ± 0.73 (таблица 3); при ЖДА – приблизительно такой же уровень – от 8.7 до 28.9 $10^3/\text{мм}^3$ (среднее 17.24 ± 1.51). Также не было выявлено отличий между основными показателями тромбоцитов в этих группах обследованных как по средним значениям, так и по стабильности (таблица 3).

Процентное содержание лимфоцитов в пупо-

винной крови при ЖДА варьировало от 33.3% до 50.5% (интервал 17.2), а в пуповинной крови здоровых беременных в более широких пределах – от 18.1% до 60.9% (интервал 42,8). Коэффициенты вариации различались в 2.6 раза и соответственно составляли 10.34% и 26.87% ($F=4.8$, $p<0.05$ по критерию Фишера), что свидетельствовало о значительном повышении стабильности этого показателя в условиях дефицита железа (рисунок 2).

Содержание гранулоцитов также обладало более высокой стабильностью при ЖДА. Этот показатель варьировал от 37.3% до 55.4% (интервал 18.1%), тогда как в пуповинной крови здоровых женщин – от 23.1% до 69.5% (интервал 46.4%). Коэффициенты вариации составляли 11.67% и 20.34% ($F=3.5$, $p<0.05$).

Таблица 3: Показатели лейкоцитов и тромбоцитов пуповинной крови практически здоровых беременных женщин и беременных с ЖДА

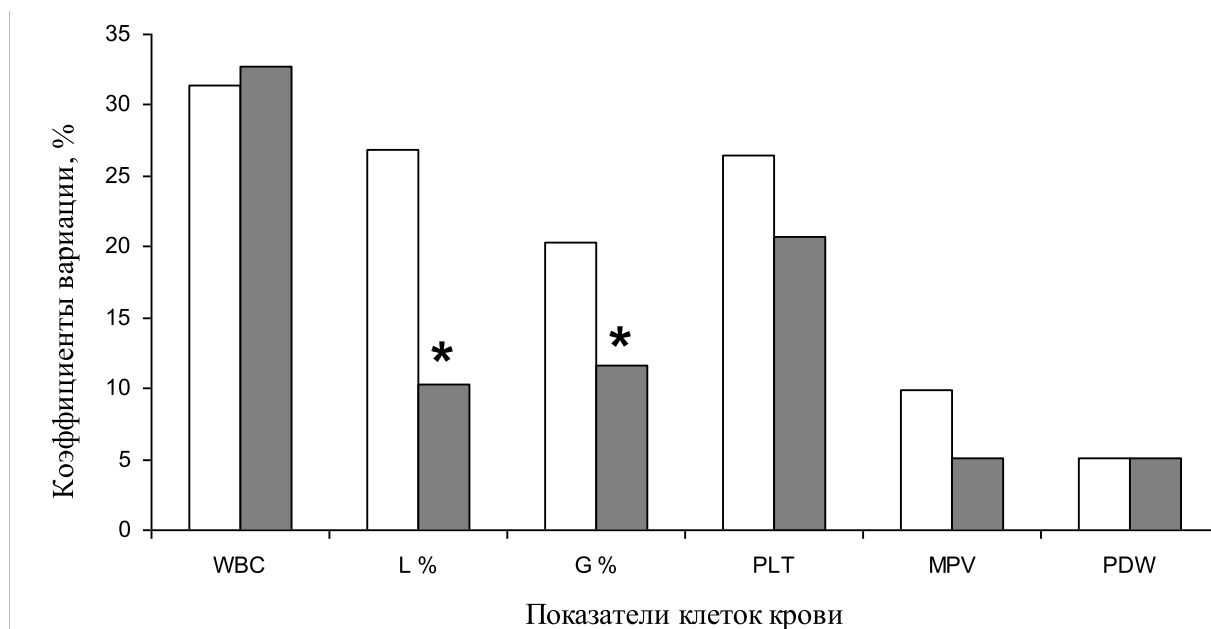
Обследованная группа	Показатели лейкоцитов и тромбоцитов крови					
	WBC	L %	G %	PLT	MPV	PDW
Здоровые беременные, пуповинная кровь	14.96	37.62	48.65	313.81	7.73	47.99
	0.73	1.58	1.55	11.1	0.09	0.38
	31.44	26.87	20.34	26.47	9.84	5.13
Т-критерий	1.36	2.73	2.35	0.7	2.07	1.61
Беременные с ЖДА, пуповинная кровь	17.24	43.02	43.8	299.79	7.96	49.01
	1.51	1.19	1.37	16.57	0.11	0.66
	32.72	10.34	11.67	20.68	18.74	5.08
Г-критерий	1.4	4.8	3.5	1	1.9	1.1

Обозначения: те же, что в таблице 1.

Среднее процентное содержание лимфоцитов в пуповинной крови у больных ЖДА было несколько выше ($p < 0.05$ по критерию Стьюдента), а содержание гранулоцитов – ниже ($p < 0.05$),

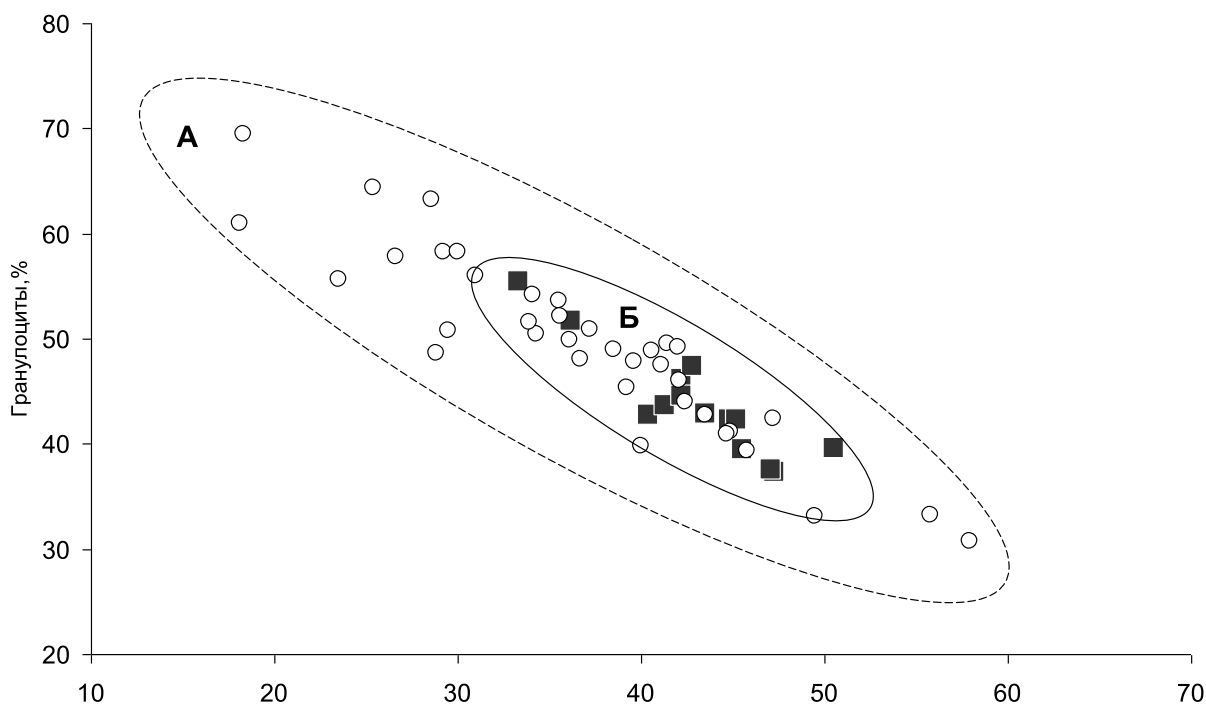
чем у здоровых беременных (таблица 3). Анализ тромбоцитов пуповинной крови не выявил значимых различий как по средним значениям, так и по вариабельности.

Рисунок 2: Стабильность показателей лейкоцитов и тромбоцитов пуповинной крови при железодефицитной анемии и у здоровых беременных



Обозначения: по оси ординат – показатели клеток крови; по оси абсцисс – коэффициенты вариации (%) параметров крови; белые столбики – нормальная беременность, темные столбики – беременность с ЖДА; звездочкой обозначены столбики, имеющие достоверно более высокий уровень стабильности. Обозначения показателей крови: WBC – общее содержание лейкоцитов ($10^3/мм^3$); L% – процентное (%) содержание лимфоцитов; G% – процентное (%) содержание гранулоцитов (сегментоядерных лейкоцитов); PLT – содержание тромбоцитов в крови ($10^3/мм^3$); MPV – средний объем тромбоцита ($мкм^3$); PDW – ширина распределения тромбоцитов по объему (%).

Рисунок 3: Распределение лейкоцитов пуповинной крови при железодефицитной анемии (темные квадраты) и у здоровых беременных (белые кружки) по процентному содержанию лимфоцитов и гранулоцитов



Обозначения: по оси ординат-содержание лимфоцитов (%), по оси абсцисс-содержание гранулоцитов (%); А – при нормальной беременности (область распределения ограничена пунктирной овальной линией), Б – при железодефицитной анемии (область распределения ограничена сплошной овальной линией).

Таким образом, показатели лейкоцитов и тромбоцитов пуповинной крови при ЖДА были достаточно стабильны, а по содержанию лимфоцитов и гранулоцитов обладали значительно более высокой стабильностью по сравнению с параметрами крови плода здоровых беременных (рисунок 3).

Эритроциты пуповинной крови существенно отличались от крови беременных. Содержание эритроцитов составляло такие же величины, как у женщин, гемоглобин, средний клеточный объем эритроцита, среднее содержание гемоглобина в эритроците были достоверно повышены по сравнению с аналогичными показателями крови женщин. Наряду с высокими показателями среднего клеточного объема эритроцитов в крови плода (макроцитоз), отмечалось повышение значения ширины распределения эритроцитов по объему (анизоцитоз). Средняя концентрация гемоглобина в

эритроците не различалась во всех обследованных группах. Между показателями эритроцитов у здоровых беременных и женщин с ЖДА не было обнаружено значительных различий, как по средним значениям, так и по вариабельности параметров (таблица 4).

Содержание эритроцитов, гемоглобин, гематокрит, средний объем эритроцита, среднее содержание гемоглобина в эритроците (МСН), ширина распределения эритроцитов по объему в двух группах (здоровые беременные и женщины с ЖДА) различались в незначительной степени, имели сходные значения по средним величинам и коэффициентам вариации. Стабильность этих параметров также имела близкие значения. Вместе с тем, показатель средней концентрации гемоглобина в эритроците (МСНС) был более стабилен ($F=2.2, p<0.05$) в крови женщин с ЖДА.

Таблица 4: Показатели эритроцитов пуповинной крови практически здоровых беременных женщин и беременных с ЖДА

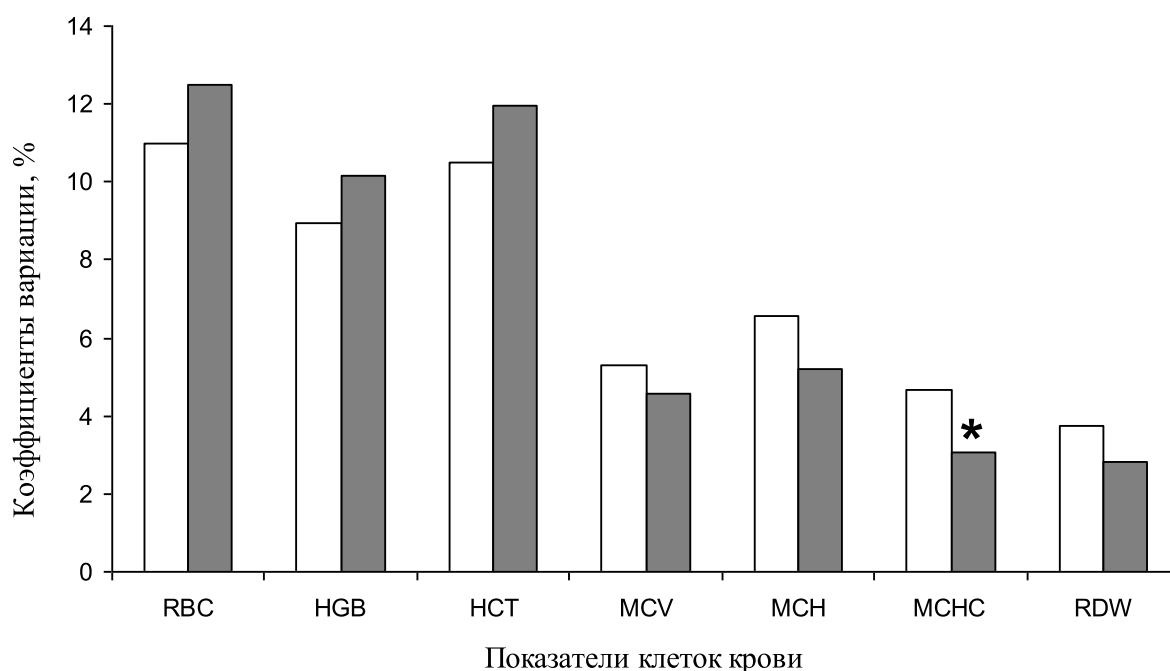
Обследованная группа	Показатели эритрона						
	RBC	HGB	HCT	MCV	MCH	MCHC	RDW
Здоровые беременные, пуповинная кровь	4.51	16.92	47.39	104.56	37.18	35.79	13.59
	0.08	0.24	0.78	0.87	0.38	0.26	0.08
	11	8.95	10.52	5.31	6.54	4.68	3.74
T-критерий	1.41	0.71	1.12	0.93	0.11	1.95	0.01
Беременные с ЖДА, пуповинная кровь	4.76	17.31	49.42	106	37.11	35.03	13.59
	0.16	0.49	1.64	1.29	0.52	0.29	0.1
	12.51	10.16	11.94	4.56	5.21	3.09	2.8
F-критерий	1.6	1.5	1.6	1.2	1.5	2.2	1.7

Обозначения: те же, что в таблице 2.

Коэффициенты вариации различались более чем в 1.5 раза и составляли 4.68% (здоровые) и 3.09 (ЖДА). Таким образом, при ЖДА стабильность основных показателей эритроцитов при родах была на достаточно высоком уровне и практически не отличалась от показателей крови здоровых беременных, а по средней концентрации гемоглобина в эритроците (MCHC) имела более низкую вариабельность (рисунок 4). Причины такой высокой стабильности показателей пуповинной крови (крови плода) при же-

лезодифицитной анемии легкой степени нуждаются в выяснении. Из общих представлений можно было бы предположить снижение стабильности показателей клеток крови. Такая реакция характерна для протекания большинства патологических процессов на организменном уровне и связана с нестабильностью кроветворения в этих условиях. Однако в данном случае мы имеем дело с более сложной ситуацией, в которой необходимо рассматривать кроветворение организма мате-

Рисунок 4: Стабильность показателей эритроцитов пуповинной крови при железодефицитной анемии (темные столбики) и у здоровых беременных (светлые столбики)



Обозначения: те же, что на рис.1.

Таблица 5: Корреляционные связи между показателями эритроцитов периферической крови и крови плода у здоровых беременных (приведены коэффициенты линейной парной корреляции)

Эритроциты- крови плода	Показатели эритроцитов крови беременных							Вес плода
	RBC	HGB	HCT	MCV	MCH	MCHC	RDW	
RBC	0.41	0.14	0.32	0.06	0.28	0.23	0.15	0.17
HGB	0.11	0.02	0.01	0.17	0.09	0.05	0.3	0.17
HCT	0.21	0	0.34	0.19	-0.2	0.26	0.29	0.1
MCV	-0.35	0.3	0.22	0.54	0.1	0.09	0.32	0.13
MCH	-0.51	-0.22	-0.56	0.33	0.53	0.46	0.22	0.02
MCHC	0.25	0.06	-0.48	-0.13	0.3	0.72	0.08	0.26
RDW	0.3	-0.25	0.06	0.31	0.47	-0.34	0.33	0.1
Вес плода	0.03	0.02	0.1	0.14	0.15	0.16	0.09	

Обозначения: RBC – содержание эритроцитов; HGB – гемоглобин; HCT – гематокрит; MCV – средний корпускулярный объем эритроцита; MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците; MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците; RDW – ширина распределения эритроцитов по объему.

ри и организма плода. Поэтому мы предприняли попытку изучения корреляционных связей между показателями клеток периферической крови и крови плода у здоровых беременных, а также беременных с ЖДА. На начальном этапе мы анализировали корреляцию параметров клеток периферической и пуповинной крови у практически здоровых женщин. Были выявлены положительные корреляционные связи между такими параметрами в обеих группах, как содержание эритроцитов RBC ($r=0.41$), MCH ($r=0.53$), MCHC ($r=0.72$), а также средним клеточным объемом эритроцитов (MCV) периферической крови и крови плода ($r=0.54$). Обращает на себя внимание тесная корреляция, которая была получена между показателями MCHC (таблица 5).

При детальном рассмотрении оказалось, что в крови практически здоровых беременных с более низким содержанием гемоглобина (от 120 до 130 г/л), которых выделили в отдельную группу, уровень корреляции между показателями MCHC был значительно выше ($r=0.93$, $n=15$), чем в общей группе. При средних и высоких значениях концентрации гемоглобина периферической крови (от 131 до 147 г/л) корреляция была значительно ниже ($r=0.58$, $n=23$). Такая тесная корреляция параметра MCHC в

периферической крови беременных и в крови плода заставляет предположить наличие каких-то механизмов регуляции эритропоэза, общих для организма матери и организма плода. Выявленную закономерность можно рассматривать в качестве тест-системы для поиска этих регуляторных факторов, а также изучения их природы. Положительные корреляционные связи между параметрами MCV и MCH крови беременных и плода в определенной степени подтверждают это положение. Отрицательная корреляционная зависимость прослеживалась между содержанием эритроцитов RBC и MCH крови плода ($r=0.41$), гематокритом периферической крови и MCH ($r=-0.56$), гематокритом и MCHC ($r=-0.48$). Выявленные при обследовании крови здоровых женщин корреляционные связи между отдельными параметрами клеток периферической крови и крови плода полностью утрачивались при ЖДА (таблица 6). Практически ни одна из 7 выявленных корреляционных зависимостей на относительно большой статистической выборке не выявлялась в группе обследованных с железодефицитом. В крови беременных с ЖДА отмечались выраженные корреляционные связи между показателями пуповинной крови и весом плода, которых не удавалось выявить при нормальной беременности.

Таблица 6: Корреляционные связи между показателями эритроцитов периферической крови и крови плода у беременных с ЖДА (приведены коэффициенты линейной парной корреляции)

Эритроциты крови плода	Показатели эритроцитов крови беременных							Вес плода
	RBC	HGB	HCT	MCV	MCH	MCHC	RDW	
RBC	-0.47	0.25	0.3	0.62	0.51	0.08	0.16	-0.62
HGB	-0.56	0.21	0.21	0.63	0.55	0.02	0.24	-0.57
HCT	-0.57	0.22	0.25	0.67	0.56	0.03	0.2	-0.62
MCV	-0.44	0.01	0.05	0.35	0.32	0.09	0.2	0.16
MCH	0.15	0.4	-0.29	0.05	0.04	0.25	0.18	0.17
MCHC	0.41	0.24	-0.1	-0.61	-0.41	0.22	0.05	0.51
RDW	0.57	0.01	0.39	0.27	0.26	0.03	0.44	0.3
Вес плода	0.12	0.09	0.2	-0.5	-0.49	0.17	0.54	

Обозначения те же, что на рисунке 5.

В частности, отмечалась отрицательная корреляция между весом плода и содержанием эритроцитов ($r=-0.62$), гемоглобином ($r=-0.57$), гематокритом ($r=-0.62$). Таким образом, несмотря на то, что принято считать, что легкая степень ЖДА не оказывает существенного влияния на эритроциты пуповинной крови, размеры плода достаточно тесно связаны с показателями эритрона. Следует также учитывать, что вес плода у женщин с ЖДА и у здоровых женщин практически не различался. Таким образом, корреляционный анализ позволяет выявить влияние веса (роста) плода в условиях железодефицита организма матери на основные параметры эритрона (RBC, HGB, HCT), которые при этом остаются в пределах нормы. Вместе с тем, не удалось выявить корреляций между весом плода и показателями эритроцитов периферической крови женщин, за исключением RDW ($r=0.54$).

Была получена отрицательная корреляция содержания эритроцитов (RBC) в крови беременных с параметрами клеток пуповинной крови: гемоглобином (HGB $r=-0.56$), гематокритом (HCT, $r=0.57$) и положительная – с RDW ($r=0.57$). Средний клеточный объем периферической крови положительно коррелировал с эритроцитами, гемоглобином, гематокритом и отрицательно – с MCHC крови плода. Почти

идентичный характер корреляционных связей был получен между MCH крови женщин и этими же параметрами пуповинной крови (RBC, HGB, HCT), но зависимость была достоверной только для гемоглобина ($r=0.55$) и гематокрита ($r=0.56$). Это объясняется высокой степенью сходства показателей MCV и MCH. Эритроцит является клеткой, которая на 90% состоит из гемоглобина. Поэтому среднее содержание гемоглобина в эритроците почти полностью соответствует среднему клеточному объему. Различие в том, что MCH получают расчетным путем, а MCV – определяют кондуктометрическим методом по амплитуде регистрируемых импульсов. Степень соответствия этих параметров зависит также и от деформируемости (гибкости) эритроцитов, но в рассматриваемой выборке (имеются в виду клетки периферической крови) корреляция между этими показателями была очень высокой ($r=0.92$).

Следует также отдельно отметить реципроктные отношения между содержанием эритроцитов в периферической крови и средним клеточным объемом, что проявлялось в отрицательной корреляционной связи этих параметров ($r=-0.64$). Полагают, что при уменьшении одного из этих показателей вызывает каким-то образом возрастание другого, что направлено на поддержание постоянного гема-

токрита крови. Эта связь проявлялась в периферической крови беременных до родов, но утрачивалась после родов; также ее не наблюдали в пуповинной крови.

Таким образом, для эритропоэза плода в условиях железодефицита характерно наличие отрицательной корреляционной связи основных параметров эритрона (RBC, HGB, HCT) с весом плода и положительной связью этих же показателей с MCV и MCH крови матери. Эти изменения имеют, видимо, превентивный характер и свидетельствуют о перераспределении метаболизма железа в пользу плода. Что касается показателей лейкоцитов и тромбоцитов крови, то между ними нам не удалось выявить корреляционных связей. Причина заключается в более высокой автономности регуляторных механизмов продукции этих клеток, что связано с особенностями иммунологического взаимоотношения системы мать-плод и необходимостью поддержания состояния иммунологической толерантности.

Установлено, что снижение гемоглобина и запасов железа у матери может приводить к анемии и дефициту железа у плода, хотя и в меньшей степени. В некоторых исследованиях было получено, что при ЖДА у беременных до 81% новорожденных страдали этим же заболеванием [23]. В то же время, показано, что тяжесть железодефицитной анемии у плода всегда значительно менее выражена, чем у матери [21]. При наличии анемии у матери происходит повышение экспрессии плацентарных белков, отвечающих за транспорт железа к плоду. Это повышает эффективность переноса железа и сводит к минимуму тяжесть анемии у плода. Аналогичные данные были получены при изучении эритропоэза во время беременности [22]. Снижение эритропоэза в организме матери не вызывало дефицита железа у плода.

Известно, что стимуляция эритропоэза и увеличение количества эритроцитов происходят вследствие воздействия эритропоэтина [17]. Эритропоэтин фактор роста гликопротеиновой природы, является основным регулятором

эритропоэза. Он контролирует пролиферацию и дифференцировку эритроидных предшественников в костном мозге и влияет на пролиферацию эритробластов, синтез гемоглобина и выход ретикулоцитов в кровь. Показана целесообразность использования рекомбинантного эритропоэтина при лечении ЖДА в связи с обнаружением снижения биосинтеза эритропоэтина при среднетяжелой и тяжелой анемии. Обязательным условием для применения рекомбинантного эритропоэтина является адекватное насыщение организма железом [17, 18]. Неадекватно низкая продукция эритропоэтина (ЭПО) является одним из наиболее важных патогенетических механизмов развития анемии беременных. В угнетении продукции эндогенного ЭПО играет роль избыточная продукция провоспалительных цитокинов и прежде всего TNF-а, которая может иметь несколько причин, важнейшая из которых – латентно текущие инфекции (прежде всего урогенитальные). Было установлено, что плацента в условиях гипоксии способна в больших количествах продуцировать провоспалительные цитокины [9, 10, 12].

Механизмы неблагоприятного влияния ЖДА на течение беременности связывают с тем, что гипоксия и дефицит железа приводят к увеличению концентраций норэпинефрина в плазме, что может вызвать стрессовое состояние организмов матери и плода. При этом стимулируется синтез кортикотропного рилизинг-гормона (КРГ). Повышенная концентрация КРГ – главный фактор риска в развитии преждевременных родов, гестоза и преждевременного излития околоплодных вод. Альтернативным механизмом этих осложнений железодефицитной анемии может быть оксидативный стресс эритроцитов и фетоплацентарного комплекса. Дефицит железа приводит к иммунодефициту и увеличивает риск инфекционных осложнений у матери, что в свою очередь стимулирует выработку КРГ, замыкая порочный круг [19]. Эти данные были подтверждены в экспериментальных исследованиях на крысах [20]. Наиболее вероятным фактором, который способствует

повышению стабильности содержания лимфоцитов и гранулоцитов в пуповинной крови является дефицит железа. Вызывает вопросы, как это происходит и каковы вероятные механизмы полученного нами эффекта?

Хорошо известно, что железо является необходимым биохимическим компонентом в ключевых процессах метаболизма, роста и пролиферации клеток [6, 7]. Исключительная роль железа определяется важными биологическими функциями белков, в состав которых входит этот биометалл. Помимо гемоглобина и миоглобина, железо находится в составе значительного количества ферментов, участвующих в процессах энергетике (цитохромы), в биосинтезе ДНК и делении клеток, детоксикации продуктов эндогенного распада, нейтрализующих активные формы кислорода. Вместе с тем железо может быть исключительно токсичным элементом. Потенциальная токсичность свободного двухвалентного железа (Fe^{2+}) объясняется его способностью запускать цепные свободно-радикальные реакции, приводящие к перекисному окислению липидов биологических мембран и токсическому повреждению белков и нуклеиновых кислот. Роды обычно сопровождаются развитием состояния родового стресса, при котором важную роль играют процессы перекисного окисления липидов. Доказано, что в железо выступает в роли катализатора этих реакций. Таким образом, дефицит железа может в определенной степени сдерживать развитие состояния родового стресса.

Остается неясным, почему эффект повышения стабильности содержания лимфоцитов и гранулоцитов проявляется в пуповинной крови, где железодефицит имеет скрытый характер, но не выражен в периферической крови беременных с железодефицитной анемией? Вероятное объяснение заключается в том, что стабилизи-

рующее действие достигается именно в результате умеренного снижения содержания железа в крови при достаточном уровне гемоглобина. При таком латентном дефиците железа исключается фактор гипоксии плода. Полученные результаты, видимо, в определенной мере расширяют уже существующие представления клеточном составе крови матери и плода в периоде родов, а также такой важной количественной характеристике параметров этих клеток, как стабильность.

Закключение

1. При железодефицитной анемии легкой степени выявлены отклонения в показателях клеточного состава периферической крови и их стабильности у беременных, в частности повышение вариабельности среднего клеточного объема эритроцитов.
2. Параметры клеток крови плода в условиях дефицита железа были достаточно стабильными и по средним значениям не отличались от нормы; процентное содержание лимфоцитов и гранулоцитов имели гораздо более низкий уровень вариабельности, чем у здоровых беременных.
3. Установлен характер корреляционных связей показателей эритроцитов периферической и пуповинной крови, который значительно отличается у здоровых женщин и при железодефицитной анемии легкой степени. Между показателями лейкоцитов и тромбоцитов корреляций не выявлено.
4. Полученные данные свидетельствуют об информативности подхода, связанного с оценкой стабильности клеточного состава крови при родах. Выявленные закономерности можно рассматривать в качестве основы для разработки лабораторно-клинических стандартов, характеризующих протекание родовой деятельности в норме и в условиях дефицита железа.

Литература

1. Аркадьева Г.В. Диагностика и лечение ЖДА. М. - 1999.
2. Блбулян А.К. Показатели крови во время родов у больных железодефицитной анемией и здоровых женщин //VI съезд гематологов и трансфузиологов республики Беларусь.

Сборник трудов "Актуальные проблемы гематологии и трансфузиологии". Минск, 24-25 мая 2007. - С. 148-149.

3. Бурлев В.А., Коноводова Е.Н., Мурашко Л.Е. и др. Объемный транспорт кислорода на фоне лечения эритропоэтином и препаратами железа у беременных с анемией // Проблемы репродукции. - 1999. - Т. 2. С.1014.

4. Воробьев П. А. Анемический синдром в клинической практике. М: Ньюдиамед. - 2001. - 168 С.
5. Гороховская Г.Н., Зимаева Ю.О., Южанинова О.В., Петина М.М., Бирюков В.И. Железодефицитная анемия у беременных // Журнал "Трудный пациент". - 2007.
6. Ковалева Л.Г. Железодефицитная анемия. М.: Врач. - 2002. - N12. -С. 4-9.
7. Козинец Г.И., Левина А.А., Шмаров Д.А. и соавт. Железодефицит - реальная опасность // Русский медицинский журнал. - 2003. - Т.11. - ?8. - С.464-467.
8. Козинец Г.И., Погорелов В.М., Шмаров Д.А., Боев С.Ф., Сазонов В.В. // Клетки крови - современные технологии их анализа. - М.: Триада-Фарм. - 2002. - С.56-76.
9. Макаров И.О. Анемия и беременность // Мед. Журнал SonoAce-International. - 2007.
10. Петрухин В.А., Гришин В.Л. Лечение анемии беременных с использованием препарата Ферро - Фольгамма // Проблемы репродукции. - 2002 - Т.6.
11. Погорелов В.М., Козинец Г.И., Ковалева Л.Г. Лабораторно-клиническая диагностика анемий. // М., Медицинское информационное агентство. - 2004. - 173 С.
12. Смирнов А.Н., Чеснокова Н.П., Михайлов А.В. Железодефицитная анемия у беременных. Этиология и патогенез метаболических и функциональных расстройств. Саратов. - 1994.
13. Тюмина О.В., Савченко В.Г., Гусарова Г.И., и соавт. Оптимизация метода выделения концентрата стволовых клеток из пуповинной крови // Терапевтический архив. - 2005. - N7. - С.39-41.
14. Шехтман М.М. Железодефицитная анемия и беременность // Гинекология. - 2000. - 2 (6). - С. 164-73.
15. Шмаров Д.А., Блбулян А.К., Козинец Г.И. Изучение клеточного состава периферической и пуповинной крови при первых и повторных родах у здоровых женщин // Сборник "Новое в гематологии и трансфузиологии". Киев. - 2006.- Вып.4. - С.216-220.
16. Шмаров Д.А., Козинец Г.И. Лабораторно-клиническое значение проточно-цитометрического анализа крови // М., Медицинское информационное агентство. - 2004. - 128 С.
17. Spivak J.L. Serum immunoreactive erythropoietin in health and disease // J. Perinat. Med. - 1995. - V.23. - P.13-17.
18. Breyman C., Major A., Richter C. et al. Recombinant human erythropoietin and parentrral iron in the treatment of pregnancy anemia: a pilot study // J. Perinat. Med. - 1995. - V.23. - P.89-98.
19. Alen LH. Biological mechanisms that might underlie iron's effects on fetal growth and preterm birth // J. Nutr. - 2001. - V. 131(28-2). - P.581-589.
20. Gambling L., Charania Z., Hannah L., Antipatis C., Lea R.G., McArdle H.J. Effect of iron deficiency on placental cytokine expression and fetal growth in the pregnant rat // Biol. Reprod. - 2002. - V. 66 (2). - P. 516-523.
21. Gambling L., Danzeisen R., Gair S., Lea R.G., Charania Z., Solanky N., Joory K.D., Srai S.K., McArdle H.J. Effect of iron deficiency on placental transfer of iron and expression of iron transport proteins in vivo and in vitro // Biochem. J. - 2001. - V.15 (356, Pt 3). - P. 883-889.
22. Harthoorn-Lasthuizen E.J., Lmdemans J., Langenhuysen M.M. Does iron-deficient erythropoiesis in pregnancy influence fetal iron supply? // Acta Obstet. Gynecol. Scand. - 2001. - V. 80 (5). - P. 392-396.
23. Kilbnde J, Baker TG, Parapia LA, Khoury SA. Incidence of iron-deficient anemia in infants in a prospective study in Jordan // Eur. J. Haematol. - 2000. - V. 64 (4). - P. 231-236.

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

Պերիֆերիկ և պորտալարային արյան բջջային կազմությունը երկաթդեֆիցիտային անեմիայի և նորմալ հղիության ժամանակ
 Ա.Կ.Բլբուլյան, Ռ.Ա.Աբրահամյան, Դ.Ա.Շմարով (Պերինատոլոգիայի, մանկաբարձության և զինեկոլոգիայի հանրապետական ինստիտուտ, Երևան, Հեմատոլոգիայի հետազոտությունների կենտրոն, Ռուսաստանի Դաշնության առողջապահության և սոցիալական զարգացման նախարարություն, Մոսկվա)

Հետազոտվել են պերիֆերիկ (երակային) և պորտալարային արյան բջջային բաղադրության ցուցանիշները նորմալ հղիության (41 հիվանդ), երկաթդեֆիցիտային անեմիայի (ԵԴԱ) թեթև ձևի (14 հիվանդ) ընթացքում՝ օգտագործելով միջին դասի հեմատոլոգիկ անալիզատորը: ԵԴԱ հղիների մոտ հայտնաբերվել են արյան բջջյունների կայունության շեղումներ, հատկապես էրիթրոցիտների միջին բջջային ծավալի վարիաբիլության բարձրացում: Պտղի արյան բջջյունների ցուցանիշները բավականաչափ կայուն էին և միջին տվյալներով չէին տարբերվում նորմայից: Գրանուլոցիտների և լիմֆոցիտների տոկոսային բաղադրությունը ուներ վարիաբիլության շատ ավելի ցածր մակարդակ, համեմատած առողջ հղիների հետ: Ստացված տվյալները ցուցադրում են մոտեցման ինֆորմատիվությունը՝ կապված արյան բջջային բաղադրության ստաբիլության գնահատականը ծննդաբերության ժամանակ:

Բանալի բառեր: Արյան բջջյուն, հղիություն, պտղի արյուն, երկաթդեֆիցիտային անեմիա, ստաբիլություն:

SUMMARY

Peripheral and umbilical blood cell structure during iron deficiency anemia and normal pregnancy

A.K. Bblulyan, R.A.Abrahamyan, D.A.Shmarov

Indicators of peripheral (venous) and umbilical blood cell structure in normal pregnancy (41 patients) and mild degree of iron deficiency anemia (IDA) (14 patients) were investigated while using hematologic analyzer of middle category. The patients with IDA were revealed a deviation in stability of blood cell indicators, especially growth of variability of erythrocytes' average cellular volume. Characteristics of fetal blood cells were sufficiently stable and in average means didn't differ from standard; percentage content of lymphocytes and granulocytes had much lower level of variability than in pregnant women. Given data offer evidence about self-descriptiveness of the approach linked with the assessment of stability of blood's cellular structure during the delivery.

Key words: Blood cells, pregnancy, fetal blood, iron deficiency anemia, stability

Ր.Ա.Աբրամյան, Լ.Ր.Աբրամյան, Կ.Տ.Անտոնյան, Գ.Ր.Աբրամյան

Состояние иммунного статуса рожениц при слабости родовой деятельности

Республиканский институт репродуктивного здоровья,
перинатологии, акушерства и гинекологии, г.Ереван, Армения

Цель исследования: Исследование направлено на выявление клинических и иммунологических особенностей у рожениц при слабости родовой деятельности.

Материалы и методы: Исследовано 60 беременных женщин со сроком 38-40 недель беременности. В целях стимулирования родовой деятельности 19 женщин получили раствор IV окситоцина, 15 – мифергин, для коррекции слабости родовой деятельности. Исследования иммунитета клеточной цепи (субпопуляции лимфоцитов) крови было сделано с методом проточной цитометрии с FASCAP машины и моноклональных антител “Becton Diskinson” бренда (США). Иммуноглобулин концентрации 3 основных типа (G, и M) в сыворотке крови и слюне была определена с методом радиальной диффузии иммуно по Манчини.

Результаты исследования и обсуждение: В основной группе беременных женщин был ниже номера от общего числа лимфоцитов (СВ3+) – $47.47 \pm 9.2\%$ по сравнению с 59.5 ± 11.4 в контрольной группе. В то же время номера CD8+ клеток у беременных женщин в основной группе были немного выше, чем в контрольной группе ($26.7 \pm 7.8\%$ и $18.3 \pm 6.3\%$ соответственно). Существовал тенденция к снижению количества иммуноглобулина А и М в основной группе.

Заключение: Беременные женщины в основной группе было изменений клеточного иммунитета которой отражаются как уменьшение immunoregulatory индекс, который является отражением стабильного баланса в иммунной системе, вызывает нарушения в механизмах регулирования труда и медленное прогрессирование труда.

Ключевые слова: иммунный статус, слабость родовой деятельности, внутриутробная гипоксия, иммунодефицит

Одной из актуальных и до конца не изученных проблем в современном акушерстве являются аномалии родовой деятельности, частота которых в последние годы имеет тенденцию к росту.

Патология родовой деятельности приводит к увеличению продолжительности родов у 80-82% рожениц, росту числа оперативных вмешательств и внутриутробной гипоксии плода. В структуре показаний к экстренному абдоминальному родоразрешению аномалии родовой деятельности стабильно занимают третье место. При нарушениях родовой деятельности значительно повышаются родовой травматизм матери и плода, кровотечения в послеродовом и раннем послеродовом периодах, а также увеличивается частота септических послеродовых заболеваний. Внутриутробная гипоксия при аномалиях сократительной деятельности матки, диагностируемая почти у 50% плодов, способствует увеличению мертворождаемости и перинатальной смертности до 30%. Кроме того, аномалии родовой деятельности матки увеличивают процент неонатальной заболеваемости до 15% и вызывают нарушения развития ребенка в постнатальном периоде. Все вышеизложенное и определяет большое социальное значение этой проблемы.

Цель исследования

Целью нашего исследования явилось выявление клинических и иммунологических особенностей у рожениц при слабости родовой деятельности.

Материал и методы

Для решения поставленной цели исследовано 60 рожениц в сроке 38-40 недель гестации. Течение родов у части пациенток не осложнилось нарушениями сократительной деятельности матки (30 – группа сравнения), у другой части – сопровождалось слабостью родовой деятельности (30 – основная группа).

Возраст пациенток группы сравнения колебался от 20 до 35 лет. Первородящих было 20, повторнородящих – 10. Длительность родов в среднем не превышала 9 часов. Масса тела детей при рождении колебалась от 3000 до 4100 г. В удовлетворительном состоянии родились 27 детей, 3 с признаками легкой асфиксии.

Возраст рожениц основной группы варьировал от 21 до 32 лет. Первородящих среди всей когорты – 21 женщина, повторнородящих – 9. Длительность первого периода родов составила более 16 часов. С целью активации родовой деятельности 19 женщинам проводилось внутривенное введение раствора окситоцина, 15 – для коррекции слабости родовой деятельности – мифергин. Масса тела новорожденных основной группы колебалась от 2700 до 4200 грамм.

В состоянии асфиксии разной степени тяжести родились 14 детей, что составило 46.6%. Исследование клеточного звена иммунитета (субпопуляционного состава лимфоцита) периферической крови проводили методом проточной цитофлуориметрии с использованием аппарата FASCAP и моноклональных антител фирмы “Becton Dickinson” (США) против антигенов к общим Т-лимфоцитам (CD3+), индукторам/хелперам (CD4+), цитотоксическим клеткам (CD8+) и В-лимфоцитам (CD19+). Концентрацию иммуноглобулинов трех основных классов (G, A и M) в сыворотке и слюне определяли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини.

Результаты исследования и обсуждение

Иммунологические исследования периферической крови выявили ряд значительных изменений субпопуляционного состава лимфо-

цитов у рожениц основной группы. У них было более низкое содержание общих лимфоцитов (СВ3+)- $47.47 \pm 9.2\%$ по сравнению 59.5 ± 11.4 в контрольной группе. Такое снижение по-видимому обусловлено в первую очередь уменьшением у женщин основной группы Т-хелперов по сравнению $45.8 \pm 7.3\%$ в контроле, $p < 0.05$). В то же время содержание CD8+ клеток у рожениц основной группы было несколько выше, чем в контрольной группе ($26.7 \pm 7.8\%$ и $18.3 \pm 6.3\%$ соответственно).

Как известно соотношение иммунорегуляторных Т-лимфоцитов CD4+/CD8+ отражает гармоничность функции иммунной системы и составляет в норме от 1.7 до 2.6. В контрольной группе рожениц среднее значение соотношения CD4+/CD8+ составило 2.3 и варьировало в пределах от 1.9 до 2.6. У рожениц основной группы среднее значения соотношения CD4+/CD8+ было достоверно ниже ($p < 0.05$) и составляло 1.3 (0.6). При этом у 22 (73.3%) из них это соотношение было ниже границы нормы.

Состояние гуморального иммунитета в обеих исследуемых группах рожениц было в пределах нормы. В то же время была отмечена тенденция к более низкому содержанию у рожениц основной группы иммуноглобулинов класса А и М. В контрольной группе содержание IgA и IgM составляли 129.2 (17.7) и 123.0 (21.4) мг %, соответственно, тогда как в основной группе – 120.5 (19.1) и 96.2 (14.6) мг %. Такое различие коррелировало и с более низким содержанием в основной группе В-лимфоцитов ($8.8 \pm 6.2\%$ и $11.5 \pm 6.8\%$, соответственно).

Заключение

Таким образом у рожениц основной группы изменение клеточного иммунитета проявившееся в снижении иммунорегуляторного индекса, который является отражением стабильности баланса в иммунной системе, приводит к нарушению механизмов регуляции родовой деятельности и слабости родовой деятельности.

Литература

1. Битюкова В.В., Гуртовой Б.Л., Функционально-иммунологические параллели в оценке качества лечения послеродового эндометрита Сб. Материалов 36 Конгресса международного общества по изучению патофизиологии беременности организации Гестоза, М, 2004, с. 22-23.
 2. Боровиков И. О., Иммунологические аспекты патогенеза урогенитальных микоплазмозов у женщин и их ком-

лексная терапия. Автореф. дис. к.м.н. Краснодар, 2000.
 3. В.В. Абрамченко, Беременность и роды высокого риска. Руководство для врачей, Мед информ, агенство, М. 2004.
 4. Долгов Г.В., Современная иммунотерапия инфекций, Республиканская научная конференция " Иммунология репродукций ". Иваново, Русский ф. иммунологии, 2005, т.9. прилож.2, ст. 20-23
 5. Cunningham F.G. et al. Williams Obsteticois, 22st Edititon, McGrae-Hill, 2005, p 1667

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

Ծննդկանների իմունային կարգավիճակը ծննդաբերական թույլ գործունեության ժամանակ

Ռ.Ա.Աբրահամյան, Լ.Ռ.Աբրահամյան, Կ.Ս.Անտոնյան, Գ.Ռ.Աբրահամյան (Վերարտադրողական առողջության, պերինատոլոգիայի, մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի հանրապետական ինստիտուտ)

Հետազոտության նպատակը. Հետազոտության նպատակն է բացահայտել ծննդկանների մոտ կլինիկական և իմունային առանձնահատկությունները ծննդաբերական թույլ գործունեության ժամանակ:

Հետազոտության նյութն ու մեթոդաբանությունը. Հետազոտվել է 60 ծննդկան 38-40 շաբաթ գեստացիոն ժամանակահատվածում: Ծննդաբերության խթանման նպատակով 19 կնոջ ներարկվել է ներերակային օքսիտոցինի լուծույթ, 15-ին՝ ծննդաբերական թույլ գործունեության ուղղման նպատակով՝ միֆերգին:

Պերիֆերիկ արյան իմունիտետի բջջային օղակի (լիմֆոցիտի սուբպոպուլյացիոն կազմի) ուսումնասիրությունը կատարել են հոսքային ցիտոֆլուորոմետրիայի մեթոդով՝ օգտագործելով եFASCAP-ն սարքը և եBecton Diskinson-ը (ԱՄՆ) ընկերության մոնոկլոնալ հակամարմիններ: Շիճուկի և թքի մեջ երեք հիմնական դասի (G, A և M) իմունոգլոբինների խտությունը որոշվել է Մանչինի ճաշագայթային իմունոդիֆուզիայի մեթոդով:

Հետազոտության արդյունքներ. Հիմնական խմբի ծննդկանների մոտ գրանցվել է ընդհանուր լիմֆոցիտների ավելի քիչ քանակություն (CB3+)- 47.47±9.2%՝ համեմատած ստուգիչ խմբի 59.5±11.4 -ի հետ: Միաժամանակ հիմնական խմբի ծննդկանների մոտ CD8+ բջջաների առկայությունն ավելի բարձր է եղել, քան ստուգիչ խմբի (համապատասխանաբար՝ 26.7±7.8% և 18.3±6.3%): Հիմնական խմբի ծնվածների մոտ նկատվել է A և M դասի իմունոգլոբինների քանակության նվազման միտում:

Եզրակացություն. Այսպիսով, հիմնական խմբի ծննդկանների մոտ իմունակարգավորիչ ինդեքսի կրճատմամբ արտահայտված բջջային իմունիտետի փոփոխությունը, արտացոլում է իմունային համակարգի հաշվեկշռի կայունությունը և բերում է ծննդաբերական գործունեության կարգավորման մեխանիզմների խախտման և ծննդաբերական գործունեության թուլության:

Բանալի բառեր. իմունային կարգավիճակ, ծննդաբերական թույլ գործունեություն, ներարգանդային հիպոքսիա, իմունային անբավարարություն:

SUMMARY

Condition of immune status of pregnant women in case of slow progression of labour

R.A.Abrahamyan, L.R.Abrahamyan, K.S.Antonyan, G.R.Abrahamyan (Republican Institute of Reproductive Health, Perinatology, Obstetrics and Gynecology)

Objective: The study aims at revealing clinical and immunological features in slow progression of labour.

Materials and methods: Investigated 60 pregnant women 38-40 weeks of gestation. In order to stimulate labour activity 19 women received IV oxytocin solution, 15 – for the correction of slow labour progression mifergin. Investigations of immunity of cell chain (lymphocyte subpopulation) of blood have been done with the method of flow cytometry with the FASCAP machine and monoclonal antibodies of “Becton Diskinson” brand(USA).Immunoglobulin concentration of 3 main types (G, A ? M) in serum and saliva has been determined with the method of radial immuno diffusion by Manchini.

Study results and discussion: In the main group of pregnant women has been lower numbers of total lymphocytes (CB3+)- 47.47±9.2% compared to 59.5±11.4 in control group. At the same time numbers of CD8+ cells in pregnant women in main group have been slightly higher, than in control group (26.7±7.8% and 18.3±6.3% respectively). There was a trend towards lower numbers of immunoglobulin A and M in main group.

Conclusion: Pregnant women in the main group had changes in cell immunity which reflected as a decrease of immunoregulatory index, which is the reflexion of stable balance in immune system, causes impairment in the mechanisms of labour regulation and slow progression of labour.

Key words: immune status, slow progression of labour, intrauterine hypoxia, immunodeficiency

С.А.Степанян, В.Т.Апоян, В.М.Гюлхасян, Л.Р.Абрамян, Д.С.Григорян, К.Д.Манукян

Некоторые вопросы профилактики и лечения хронической абдоминальной боли, вызванной спайками

Ереванский государственный медицинский университет, Кафедра хирургии 1
Республиканский институт перинатологии, акушерства и гинекологии
Республиканский Медицинский Центр “Армения”

Цель исследования. Оценить результаты применения лапароскопии и противоспаечных средств в лечении хронической абдоминальной боли, вызванной спайками.

Материал и методы исследования. По поводу хронической абдоминальной боли перенесли оперативное вмешательство 45 больных в возрасте от 24 до 75 лет (16 мужчин и 29 женщин). Больные отмечали в анамнезе от 1 до 3 операций. У 18 больных произведено лапароскопический, у 27 – открытый адгезиолизис. Применены противоспаечные средства “Сепрафильм”, “Интерсид”, “Адепт”.

Результаты исследования. Осложнений и побочных эффектов, связанных с применением противоспаечных средств, не наблюдалось. В раннем послеоперационном периоде слабые боли отмечали только 2 больных из группы без применения противоспаечных средств. В отдаленном послеоперационном периоде лучшие результаты отмечены в группе с сочетанием лапароскопического адгезиолизиса и противоспаечных средств.

Заключение. Сочетание лапароскопии и противоспаечных средств позволяет добиться лучших результатов путем минимизации оперативной травмы и воздействия на процесс спайкообразования при хронической абдоминальной боли.

Ключевые слова: хроническая абдоминальная боль, лапароскопический адгезиолизис, “Сепрафильм”, “Интерсид”, “Адепт”.

Введение.

Спайкообразование после внутрибрюшных

вмешательств – общеизвестное и требующее внимания осложнение. Спайки образуются в 93% случаев после абдоминальных [12] и до 100% случаев после тазовых [5] операций. Спайки могут быть бессимптомные и не привести к нарушению функции органов брюшной полости и малого таза. Но у части больных спаечный процесс приводит к таким осложнениям, как хроническая абдоминальная боль, спаечная кишечная непроходимость, нарушение фертильности у женщин.

Сложной проблемой с точки зрения подходов к лечению и профилактике является хроническая абдоминальная боль. Обычно больные проходят тщательное обследование для выявления причины боли, прежде чем будет установлена связь между ней и внутрибрюшными спайками. Для установления причины абдоминальной боли необходимо провести дифференциальную диагностику с синдромом раздраженного кишечника, грыжами брюшной стенки, фибромиалгией, разными формами кишечной непроходимости. Боль, связанная со спайками, обычно описывается больными как очень локализованная и иногда колющая. Она усиливается при физической активности и не имеет связи с приемом пищи или действием кишечника. Такая боль может сопровождаться симптомами обструкции. Больные, перенесшие герниопластику, отмечают сходство хронической абдоминальной боли с болью, которую они чувствовали при тракции брюшины во время операции. После установления связи абдоминальной боли со спайками производится оперативный адгезиолизис, после чего обычно спайки образуются на прежнем месте.

В настоящее время малоинвазивная оперативная техника и противоспаечные средства применяются для подавления спайкообразования. Некоторые авторы отмечают эффективность лапароскопического адгезиолизиса [4, 12, 13]. Лапароскопия уменьшает de novo образование спаек, однако полностью не предотвращает спайкообразование в зоне произведенного адгезиолизиса [10]. Здесь неизбежно применение противоспаечных средств. Из большой группы этих средств местного и общего применения прошли экспериментальные и клинические испытания лишь противоспаечные “барьеры”. Они применяются для предотвращения соприкосновения поврежденных поверхностей органов. Жидкие барьеры могут разъединять предрасположенные к спаению поверхности созданием “гидрофлотации”, а мембраны, пленки, сетки (плотные барьеры), покрывая поврежденные поверхности брюшины, препятствуют спайкообразованию. Плотные барьеры накладываются на освобожденные от спаек поверхности [19].

В клинической практике широко используются следующие противоспаечные средства: “Сепрафильм” (“Seprafilm”, Genzyme, Cambridge, MA, USA), “Интерсид” (Ethicon SARL, Neuchatel, Switzerland), “Адепт” (Baxter AG, Vienna, Austria) [1, 2, 6, 7, 9, 16, 18, 19]. “Сепрафильм” представляет комбинацию гиалуроновой кислоты /гликозаминогликан/, карбоксиметилцеллюлозы и двух анионных полисахаридов, рассасывается и выводится из организма в течении 7 дней. “Сепрафильм” подавляет образование спаек, что было доказано экспериментальными и клиническими исследованиями. Применение “Сепрафильма” эффективно для предотвращения спаек, вызывающих тазовую и абдоминальную хроническую боль [12]. Это

пока единственный из противоспаечных средств, который по результатам исследований уменьшает частоту спаечной тонкокишечной непроходимости [19]. Несмотря на продолжающийся поиск противоспаечных средств, мнения многих исследователей сходятся насчет эффективности, целесообразности применения “Сепрафильма” при спаечной болезни живота [3, 7, 12, 16, 18, 19].

“Интерсид” (оксидированная регенерированная целлюлоза) представляет из себя сетку, способную отграничить поврежденные поверхности, предотвратить спайкообразование, рассасывается и выводится из организма в течении 30 дней. С 1990-их годов “Интерсид” применяется в гинекологической практике, однако в общей хирургии нет убедительных данных о ее эффективности [20].

Полимер глюкозы икодекстрин (“Адепт”) является противоспаечным средством (жидкий барьер) со способностью разделить поврежденные поверхности брюшины и всасываться в течении 3-4 дней, что достаточно для предотвращения раннего формирования спаек. Его 7.5% раствор применяется с целью перитонеального диализа у 4000 больных в год. 4% раствор икодекстрина известен как “Адепт”, широко применяется как противоспаечное средство в общей хирургии и гинекологии, по данным ряда авторов способен уменьшить спайки на 32-52% [6, 17].

Материал и методы. С марта 2008г. по май 2011г. в Хирургической клинике Республиканского Медицинского Центра “Армения” и в Институте Перинатологии, Акушерства и Гинекологии оперированы 45 больных с абдоминальной болью, вызванной спайками. Характеристика больных представлена в таблице 1.

Таблица 1: Характеристика больных

Показатель	Хроническая абдоминальная боль, n=45
Возраст, годы	50.2±13.3 (24-75)
Мужчины/женщины	16 / 29
Число перенесенных ранее операций	1.53±0.66 (1-3)

Предоперационная диагностика основывалась на данных обзорного рентгенологического исследования, сонографии и компьютерной томографии брюшной полости, контрастного рентгенологического исследования желудочно-кишечного тракта. Дооперационная подготовка больных включала назогастральное зондирование и промывание желудка, катетеризацию мочевого пузыря, обезболивание нестероидными противовоспалительными средствами, инфузионную терапию, инъекцию антибиотика за 1 час до операции. Применяли эндотрахеальный наркоз.

Нами производился как открытый, так и лапароскопический адгезиолизис, применены противоспаечные средства “Сепрафильм”, “Интерсид”, “Адепт”. Распределение больных по группам в зависимости от применения противоспаечных средств представлено в табл. 2.

Послеоперационное обезболивание проводили нестероидными противовоспалительными препаратами, наркотическими анальгетиками. После операции назогастральный зонд держали в течении 2-3 дней. Эндовидеохирургические вмешательства выполнены с применением лапароскопической стойки “Karl Storz” (Тюттинген, Германия), наборов троакаров и инструментов фирм “Karl Storz”, “AutoSuture” (Norwalk, Connecticut, USA), “Крыло” (Воронеж, РФ), китайского производства.

При лапароскопии установка первого троакара производилась только открытым методом в

области, наиболее отдаленной от места предыдущей операции. Этой зоной в 10 случаях явилась левая мезогастральная область, в 2 случаях – эпигастральная область под мечевидным отростком.

В брюшную полость вводили 450 телескоп, оценивали состояние спаек и кишечника, под контролем телескопа вводили два 5мм или 10мм троакара: в левой подвздошной и подреберной областях (при расположении телескопа в левой мезогастральной области), в подреберной областях (при расположении телескопа в эпигастральной области).

Для ревизии кишечника через 5мм троакары в брюшную полость вводили атравматичные кишечные зажимы, атравматичные зажимы Бебкока. Сращения кишечника и сальника разделяли тупым методом тракцией с помощью атравматичных зажимов, пересечением ножницами с монополярной коагуляцией, аппаратом “LigaSure”. Троакары телескопа и рабочих инструментов составляли треугольник, обращенный своим основанием к области непроходимости. В 5 случаях в течении операции меняли расположение троакаров в зависимости от области непроходимости.

Открытые вмешательства производили через срединную лапаротомию, адгезиолизис производили тупым и острым путем, чаще с применением ножниц, при возникновении кровотечения выполняли лигирование или коагуляцию.

Таблица 2: Распределение больных по группам в зависимости от применения противоспаечных средств

Показатель	Группа больных с применением противоспаечных средств			Группа больных без применения противоспаечных средств	Всего
	Группа "Сепрафильма"	Группа "Адепта"	Группа "Интерсида"		
Хроническая абдоминальная боль:					45
-лапаротомия	2	7	12	4	25
-лапароскопия	4	5	0	9	18
-конверсия	0	0	0	2	2

Рис.1. Разворачивание рулона бумажной оболочки. Между двумя листками бумаги видна пленка

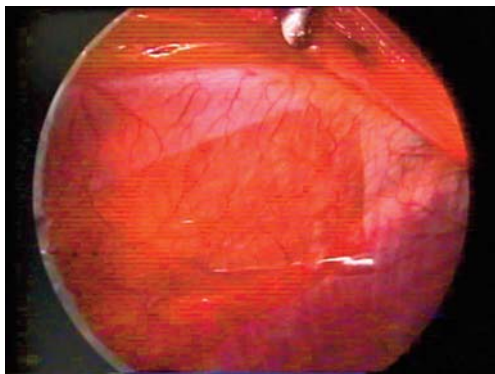


Рис. 2. Пленка прикреплена к передней брюшной стенке после разделения спаек



Во время лапароскопических вмешательств пленки “Сепрафильм” вводили и располагали в брюшной полости следующим образом: пленку вместе с защитной бумажной оболочкой сворачивали в рулон таким образом, чтобы края пленки и бумаги остались свободными. Взяв рулон лапароскопическим зажимом, вводили в брюшную полость через 10мм троакар. Внутри брюшной полости двумя зажимами разворачивали рулон (рисунок 1), при аппликации пленки на переднюю брюшную стенку зажимом отводили верхний листок бумаги и снизу, подведя зажим под нижний листок бумаги, поднимали и прикрепляли пленку к передней брюшной стенке (рисунок 2).

Для аппликации пленки на поверхность сальника и кишечника, зажимом отводили нижний листок бумаги, сверху последовательно надавливая и проводя зажимом по верхнему листку бумаги, прикрепляли пленку к поверхности сальника и/или кишечника. Защитную бумажную оболочку удаляли из брюшной полости через отверстие 10мм троакара. Брюшную полость дренировали одним или двумя дренажами, которые подводили в малый таз и мезогастральную область через отверстия троакаров.

Так как открытые операции произведены через срединный доступ, для более оптимального использования пленки ее разрезали на несколько частей размерами до 2х3 см и 3х4 см и прикрепляли на освобожденные от спаек поверхности

по обеим сторонам от срединной раны, а также располагали на сальник и петли кишечника под срединной раной.

Противоспаечный жидкий барьер “Адепт” применялся по общепринятой методике – в течении операции брюшную полость орошали 500 мл раствора, перед завершением операций – зашиванием лапаротомной раны или удалением инструментов и троакаров после лапароскопии вливали в брюшную полость 1000 мл раствора “Адепт”, закрывали дренажи брюшной полости. Дренажи оставили открытыми через 24 часа после завершения операции, за это время их периодически открывали для контроля за содержимым брюшной полости.

У больных с хронической абдоминальной болью применялось также противоспаечное средство “Интерсид”. После адгезиолизиса мы фиксировали “Интерсид” по краям сетки на раневые поверхности с помощью монофиламентных рассасывающихся нитей “Капрофил”.

Результаты

Побочных эффектов и осложнений, связанных с применением указанных противоспаечных средств, не отмечено. При лапароскопии отмечено уменьшение продолжительности операций, времени послеоперационного нахождения в стационаре (примерно в 2 раза по сравнению с группой лапаротомии). После лапароскопии наблюдалось более раннее самостоятельное функционирование кишечника по сравнению с

группой лапаротомии. Летальных исходов не было. Из ранних послеоперационных осложнений наблюдались: нагноение послеоперационной раны – у 1, пневмония – у 2 больных. В раннем послеоперационном периоде слабые боли отмечали только 2 больных из группы без применения противовоспалительных средств.

В отдаленном послеоперационном периоде мы наблюдали за 27 оперированными (сроки наблюдения от 2 до 36 месяцев). Они отвечали на следующие вопросы:

- Чувствовали Вы боль после оперативного вмешательства? Если да, то эта боль такая же, что Вы чувствовали до операции и через какое время после операции она возобновилась? Если нет, то через какое время после операции боль прошла?
- Принимаете ли Вы после операции обезболивающие по поводу продолжающегося дискомфорта? Если да, то какой тип лекарств (наркотические, нестероидные противовоспалительные) и в какой дозировке Вы принимали?
- Были ли Вы госпитализированы после вашей операции? Имели ли Вы симптомы кишечной непроходимости при госпитализации? Была ли госпитализация по поводу боли?

Результаты исследования представлены в таблице 3.

Эпизодов кишечной непроходимости и повторной госпитализации у опрошенных больных не отмечено. Двое больных, нуждающихся в обезболивании, применяли нестероидные противовоспалительные средства.

Обсуждение

Причинноследственная связь между внутрибрюшными спайками и хронической абдоминальной болью является до сих пор дискуссионной. По мнению Ikard спайки вызывают боль, если они приводят к обструкции в брюшной полости, и нет необходимости в открытом или лапароскопическом адгезиолизисе, если нет обструкции [11]. Несмотря на это, некоторые исследования доказали связь между спайками и абдоминальной болью и эффективность лапароскопического адгезиолизиса в лечении этой боли [4, 13]. Спайки, приводящие к ограничению движений или расширению, вместили органов, вызывают боль [13, 14, 15]. Производимые по поводу боли операции приводят часто к повторному спайкообразованию и боли.

Таким образом, образуется порочный круг: операция-спайкообразование-боль. Лапароскопия помогает прервать этот порочный круг, так как этот метод приводит к меньшим послеоперационным спайкам, чем лапаротомия [8].

Таблица 3: Отдаленные результаты лечения хронической абдоминальной боли

Показатель	Группа больных с применением противовоспалительных средств			Группа больных без применения противовоспалительных средств	Всего
	Группа "Сепрафильма"	Группа "Адепта"	Группа "Интерсида"		
Лапаротомия:					
- отсутствие болей	3	2	2	3	10
- боль, не требующая обезболивания	1	0	1	2	4
- боль, требующая обезболивания	0	0	0	1	1
Лапароскопия:					
- отсутствие болей	3	2	1	3	9
- боль, не требующая обезболивания	0	1	0	1	2
- боль, требующая обезболивания	0	0	0	1	1

Сочетание лапароскопии и противоспаечных средств взаимно потенцирует их эффект предотвращения спайкообразования.

При открытых операциях мы применяли все три указанные противоспаечные средства, а после лапароскопического адгезиолизиса – только “Сепрафильм” и “Адепт”.

Пленки “Сепрафильм” технически легче применять при открытых операциях. Благодаря хорошим адгезивным свойствам удается лоскуты пленки успешно прикрепить к брюшине. Лапароскопический адгезиолизис менее травматичен, при нем значительно меньше вероятность *de novo* образования спаек [10], что еще более уменьшается при сочетании этого метода и применения противоспаечных средств. Учитывая, что у большинства оперированных больных спайки обнаруживаются в основном в области рубцов от предыдущих операций, мы располагали лоскуты “Сепрафильма” также под лапаротомной раной после открытого и под рубцами после лапароскопического адгезиолизиса. Значительные трудности возникают во время применения пленки “Сепрафильм” при лапароскопических операциях из-за ее адгезивных свойств [16, 18]. Применяемый нами метод прост (длительность процедуры – не более 10-15 минут), не требует специальных устройств, растворения пленки.

Сетка “Интерсид” не имеет свойства прилипать к тканям, что может привести к сворачиванию, миграции сетки [1, 9, 19]. Учитывая данное обстоятельство, мы фиксировали сетку к тканям. При наличии крови “Интерсид” впитывает ее, меняет цвет, становится черной или

темно-коричневой, происходит потеря качеств и сетка может стать причиной спайкообразования [1, 9]. Мы наблюдали данное изменение цвета в двух случаях, после чего удалили сетку, провели тщательный гемостаз и фиксировали новую сетку. Учитывая трудности в использовании сетки “Интерсид”, мы не применяли ее при лапароскопических операциях.

Мы применяли “Адепт” (4% раствор икодекстрина) как при открытых, так и при лапароскопических вмешательствах. Нужно учесть, что при лапаротомиях происходят значительные потери раствора, что иногда не обеспечивает его достаточного количества в брюшной полости после зашивания лапаротомной раны.

Заключение

1. Сочетание лапароскопии и противоспаечных средств позволяет добиться лучших результатов путем минимизации оперативной травмы и воздействия на процесс спайкообразования при хронической абдоминальной боли.
2. Во время лапароскопических вмешательств технически более удобно применение жидких противоспаечных средств.
3. Противоспаечные барьерные средства “Сепрафильм” и “Адепт” возможно применять для профилактики спайкообразования при хронической абдоминальной боли во время открытых и лапароскопических вмешательств.
4. При применении противоспаечного средства “Интерсид” в абдоминальной хирургии необходимо соблюдать некоторые меры предосторожности: использовать во время лапаротомии, фиксировать к зоне адгезиолизиса после тщательного гемостаза.

Литература

1. Ahmad G., Duffy J.M., Farquhar C. et al. Barrier agents for adhesion prevention after gynecological surgery.// Cochrane Database Syst Rev. 2008 April 16. (2). CD000475
2. Attard Jo-Anne p., MacLean A.R. Adhesive small bowel obstruction: epidemiology, biology and prevention.// Can. J. surg., August 2007, Vol. 50, N 4, 291-300.
3. Beck D.E., Cohen Z., et al., A prospective, randomized, multicenter, controlled study of the safety of Septrafilm adhesion barrier in abdominopelvic surgery of the intestine. Diseases of the colon and rectum. 2003. N 46. pg. 1310-1319

4. Bremers A.J.A. et al. Laparoscopic adhesiolysis for chronic abdominal pain: an objective assessment. J Laparoendosc Adv surg Tech, 2000 10, 199-202.
5. Diamond M.P. Reduction of adhesions after uterine myomectomy by Septrafilm membrane (HAL-F): a blinded, prospective, randomized multicenter clinical study. Septrafilm Adhesion Study Group. Fertil Steril, 1996, 66, 904-910.
6. DiZerega G.S., Verco S.J., Young P. et al. A randomized, controlled pilot study of the safety and efficacy of 4% icodextrin solution in the reduction of adhesions following laparoscopic gynecological surgery.// Hum Reprod. 2002, N 17, 1031-1038
7. Fazio V.W., Cohen Z., Fleshman J.W. et al., Reduction in ad-

hesive small-bowel obstruction by Seprafilm adhesion barrier after intestinal resection. Diseases of the Colon & rectum. 2006. 49. pg. 1-11.

8. Gerrard C.L. et al. Adhesion formation is reduced after laparoscopic surgery. Surg Endosc. 1999, 13, 10-13.

9. Gonzalez-Quintero V.H., Cruz-Pachano F.E. Preventing adhesions in obstetric and gynecologic surgical procedures.// Rev Obstet Gynecol. 2009 Winter. N 2(1), 38-45

10. Gutt C.N., Oniu T., Schemmer P. et al. Fewer adhesions induced by laparoscopic surgery.// Surg. Endosc. 2004. N 18, 898-906.

11. Ikard R.W. There is no current indication for laparoscopic adhesiolysis to treat abdominal pain. South Med J, 1992, 85, 939-940.

12. Khaitan L., Scholz S., Houston H.L., Richards W.O. Results after laparoscopic lysis of adhesions and placement of Seprafilm for intractable abdominal pain. Surgical Endoscopy and Other Interventional techniques. - 2003. - 17. - 247-253.

13. Klingensmith M.E., Soybel D.I., Brooks D.C. Laparoscopy for chronic abdominal pain. Surg Endosc, 1996, 10, 1085-1087.

14. Kresh A.J. et al. Laparoscopy in 100 women with chronic pelvic pain. Obstet Gynecol, 1984, 64, 672-674.

15. Mueller M.D. et al. An evaluation of laparoscopic adhesiolysis in patients with chronic abdominal pain. Surg Endosc, 1995, 9, 802-804.

16. Ortiz M.V., Award Z.T. An easy technique for laparoscopic placement of Seprafilm.// Surgical Laparoscopy and Endoscopic Percutan Technics. October 2009. N 19(5). 181-183

17. Rodgers K.E. et all. Effects of intraperitoneal 4% icodextrin solution on the healing of bowel anastomoses and laparotomy incisions in rabbits. Colorectal Dis. 2003, 5, 324-330

18. Shinohara T., Kashiwagi H., Yanagisawa S., Yanaga K. A simple and novel technique for the placement of antiadhesive membrane in laparoscopic surgery.// Surg. Laparosc. Endosc. Percutan Tech. April 2008, Volume 18, N 2, 188-191

19. Tingstedt B., Isaaksson K., Andersson E., Andersson R.. Prevention of abdominal adhesions - present state and whats beyond the horizon.// European Surgical Research, 2007, N 39, 259-268

20. Wiseman D.M. et all. Meta-analysis of the safety and efficacy of an adhesion barrier (Interceed TC7) in laparotomy. J Reprod Med. 1999, 44, 325-331

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

Կայուններով պայմանավորված խրոնիկ որովայնային ցավի կանխարգելման և բուժման որոշ հարցեր

Ս.Ա.Ստեփանյան, Վ.Թ.Ավոյան, Վ.Մ.յուլիսայան, Լ.Ռ.Աբրահամյան, Գ.Ս.Գրիգորյան, Կ.Դ.Մանուկյան (Երևանի Պետական Բժշկական Համալսարան, Վիրաբուժության հ.1 ամբիոն, Պերինատոլոգիայի, մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի հանրապետական ինստիտուտ, «Արմենի ա» հանրապետական բժշկական կենտրոն)

Հետազոտության նպատակը. գնահատել լապարասկոպիայի և հակակայունային միջոցների կիրառման արդյունքները կայուններով պայմանավորված խրոնիկ որովայնային ցավի բուժման մեջ:

Հետազոտության նյութը և մեթոդաբանությունը. Խրոնիկ որովայնային ցավի կապակցությամբ վիրահատական միջամտություն են տարել 24-ից 75 տ. 45 հիվանդներ (16 տղամարդ և 29 կին): Հիվանդներն անամնեզում նշում էին 1-ից 3 վիրահատություններ: 18 հիվանդների մոտ կատարվել է լապարասկոպիկ, 27-ի մոտ՝ բաց ադիեզիոլիզիս: Կիրառվել են «Սեպրաֆիլմ», «Ինտերսիդ» և «Ադեպտ» հակակայունային միջոցները:

Հետազոտության արդյունքները. Հակակայունային միջոցների կիրառման հետ կապված բարդություններ և կողմնակի էֆեկտներ չեն դիտվել: Վաղ հետվիրահատական շրջանում առանց հակակայունային միջոցների վիրահատված 2 հիվանդներ նշել են թույլ ցավեր: Հեռակա հետվիրահատական շրջանում լավագույն արդյունքներ դիտվել են լապարասկոպիկ ադիեզիոլիզիսի և հակակայունային միջոցների զուգակցման դեպքում:

Եզրակացություն. Լապարասկոպիայի և հակակայունային միջոցների զուգակցումը թույլ է տալիս խրոնիկ որովայնային ցավի դեպքում հասնել լավագույն արդյունքների վիրահատական տրավմայի նվազեցման և կայունագոյացման պրոցեսի վրա ազդեցության միջոցով:

Բանալի բառեր. խրոնիկ որովայնային ցավ, լապարասկոպիկ ադիեզիոլիզիս, «Սեպրաֆիլմ», «Ինտերսիդ», «Ադեպտ»

SUMMARY

Some aspects of prevention and treatment of chronic abdominal pain, caused by adhesions

S.A.Stepanyan, V.T.Apoyan, V.M., Gyulkhasyan, L.R.Abrahamyan, D.S.Grigoryan, K.D.Manukyan (Yerevan State Medical University, Chair of Surgery N2, Institute of Perinatology, Obstetrics and Gynecology, "ARMENIA" Republic Medical Centre, Clinic of Surgery)

Objective: To evaluate the results of use of laparoscopy and antiadhesive means in treatment of chronic abdominal pain, caused by adhesions.

Material and methodology: 45 patients (age 24-75, 16 men and 29 women) underwent operation for chronic abdominal pain. Patients note history of 1-3 operations. 18 patients underwent laparoscopic, 27 patients – open adhesiolysis. The antiadhesive means “Seprafilm”, Interceed” and “Adept” are used.

Results: Complications and sideeffects of use of antiadhesive means not registered. Two patients in group without use of antiadhesive means noted mild pain in early postoperative period. In postoperative period best results are registered in cases of combination laparoscopic adhesiolysis and use of antiadhesive means.

Conclusion: Combination of laparoscopic adhesiolysis and antiadhesive means allows to reach best results in treatment of chronic abdominal pain through decrease of operative trauma and influence on process of adhesion formation.

Key words: chronic abdominal pain, laparoscopic adhesiolysis, “Seprafilm”, “Interceed”, “Adept”.

Լ.Ր.Աբրամյան, Գ.Ր.Աբրամյան, Կ.Ս.Անտոնյան

Применение артротекса с целью профилактики и лечения гиперстимуляции матки

Республиканский институт репродуктивного здоровья, перинатологии,
акушерства и гинекологии, г.Ереван, Армения

Мизопростол (сайтотек), представляющий собой метилэстер простагландина E1, был разработан для предупреждения и лечения пептической язвы желудка, вызванной ингибиторами синтеза простагландинов. Мизопростол может храниться при комнатной температуре и обладает маловыраженными побочными эффектами. При пероральном или интравагинальном применении происходит быстрое всасывание препарата. Мизопростол широко используется в акушерской практике, несмотря на то, что не был зарегистрирован для этих целей. Именно поэтому не проводилось исследований, посвященных определению оптимальных дозировок и безопасности применения данного препарата. Тем не менее, опубликованы данные об эффективности перорального, вагинального и ректального введения мизопростола в целях родовозбуждения.

Результаты нескольких клинических исследований свидетельствуют, что вагинальное введение мизопростола (в дозе 25 микрограмм каждые 2-3 часа, 50 микрограмм каждые 4 часа, или 100 микрограмм каждые 6-12 часов) является более эффективным методом родовозбуждения по сравнению с окситоцином или динопростоном в обычных дозировках. Однако использование мизопростола сопровождалось увеличением частоты окрашивания околоплодных вод меконием, развитием гиперстимуляции матки и снижением частоты сердечных сокращений плода. Частота операции кесарева сечения на фоне применения мизопростола снижалась. Применение мизопростола в низких дозировках (25 микрограмм каждые 6 часов) является менее эффективным по сравнению с более высокими дозами (25 микрограмм каждые 3 часа), но уровень ги-

перстимуляции матки при использовании первой схемы ниже. Пероральное введение мизопростола также считается эффективным методом родовозбуждения, при этом имеются преимущества этого пути введения которое заключается в удобстве применения и отсутствии необходимости проведения внутреннего исследования. Отсутствуют достоверные данные для заключения о безопасности вагинального применения мизопростола.

Таким образом, несмотря на то, что мизопростол является весьма эффективным, недорогим и удобным в использовании препаратом для созревания шейки матки и родовозбуждения, отсутствие данных о его безопасности не позволяет рекомендовать его для широкого применения. Возникает насущная потребность в проведении дальнейших исследований для определения его безопасности.

Первые исследования интравагинального введения мизопростола показали, что эффективность была выше или равнялась эффективности интрацервикального введения простагландина в виде геля (E2). Американская коллегия акушеров-гинекологов проанализировала 19 рандомизированных проспективных исследований у более чем 1900 беременных женщин, которые получали мизопростол интравагинально в дозах 25 мкг до 200 мкг. Было рекомендовано использование мизопростола интравагинально приблизительно в дозе 25 мкг (1/4 таблетки в 100 мкг), что приводит к снижению применения окситоцина, достижению наивысшей частоты вагинальных родов за 24-часовой интервал индукции и существенно уменьшает интервал индукция-родоразрешение.

Доза 50 мкг существенно повышает тахисистолию маточной активности (частые схватки),

пассажа мекония и аспирацию по сравнению с простагландиновым E2 гелем, а также повышает частоту кесарева сечения из-за вызванной гиперстимуляции матки по сравнению динопростомом. Доза 25 мкг каждые 3 часа вызывала существенно меньше побочных эффектов, чем 50 мкг мизопростола. Пероральное применение мизопростола по данным Windrim и соавт. оказывало схожий эффект для созревания шейки матки и индукции родов, как и интравагинальное его введения. Bennett и соавт. приходят к выводу, что пероральное введение мизопростола в дозе 20 мкг было связано с более частым появлением патологических маточных сокращений.

Torrozada и соавт. сообщили, что пероральное применение 50 мкг мизопростола менее эффективным, чем интравагинальное введение 25 мкг препарата для созревания шейки матки и индукции родов. Эти исследователи в последующем показали, что пероральное 100 мкг доза мизопростола была более эффективной, чем 25 мкг интравагинальное. Учитывая опасность возникновения гиперстимуляции матки при применении мизопростола (сайтотека) нами был применен препарат артотек-сочетание нестероидного противовоспалительного средства (НПВС)-диклофенак (50 мг + мизопростол (200 мкг)) внутрь.

Цель исследования – разработать эффективный метод для создания оптимальной биологической готовности к родам при незрелой шейке матки и для профилактики и лечения патологического прелиминарного периода с одновременным исключением гиперстимуляции матки.

Материал и методы

Для создания оптимальной биологической готовности к родам или лечения патологического прелиминарного периода, а также индукции родов применялся артотек в дозе 50 мг диклофенака и 200 мкг мизопростола перорально. Контрольную группу составили 100 беременных с патологическим прелиминарным периодом, у которых применялось сочетание гинипрала и верапамила, а также 80 беремен-

ных у которых проводилось рутинная подготовка к родам. Применялась кардиотокография, ультразвук, доплерометрия. Проведен клинический анализ течения беременности, родов, состояния плода и новорожденного ребенка в исследуемых группах.

Результаты исследования и обсуждение

В результате проведенных исследований было показано, что применение артотека перорально оказывает одинаковый эффект в плане подготовки к родам, индукции родов, как и при введении 50 мкг мизопростола интравагинально. Отличительной чертой является то обстоятельство, что ни в одном случае незарегистрировано по данным клиники и гистерографии гиперстимуляции матки или изменения ЧСС плода. При патологическом прелиминарном периоде, когда в 80 % случаев отмечается незрелая шейка матки, наблюдается прекращение маточных сокращений, очевидно за счет угнетающего влияния диклофенака. Как и другие НПВС, диклофенак одновременно приводит к созданию оптимальной биологической готовности женщины к родам. По сравнению с двойным контролем (лечение сочетанием гинипрала и верапамила и рутинными способами) при последующем анализе клинического течения родов в сравниваемых группах не выявлено различий в состоянии плода и новорожденного частоты оперативного родоразрешения, величин патологической кровопотери. Отмечено достоверное уменьшение общей величины кровопотери в последовом и раннем послеродовом периодах и меньше субинволюций матки.

Заключение

Таким образом, клинический анализ беременных женщин с применением артотека сочетания гинипрала и верапамила и рутинных методов показали, что назначением артотека для лечения патологического прелиминарного периода является простым и удобным методом, не приводящим ни в одном случае к гиперстимуляции матки или изменения ЧСС плода.

Литература

1. В.В.Абрамченко, Простагландины и антигестагены в акушерстве и гинекологии, Издательство “Интеллект”, 2003
2. М. Энкин и др., Руководство по эффективной помощи при беременности и рождении ребенка, Издательство “Петрополис”, 2003.
3. Фармакологический справочник./Под ред. Л. Ланса, Ч. Лейси, М. Голдмана, Издательство “Практика”, М. 2000.
4. Adair C.D. et al., Oral and vaginal misoprostol I administration for induction of labor. A randomized, double-blind trial.// Obstet. Cynecol., 1998.-Vol. 92 -p. 810.
1. Buser D., Mora G., Arias F.A. randomized comparison between misoprostol and dinoprostone for cervical ripening and labor induction patients with unfavorable cervixes.// Obstet. Cynecol., 1997.-Vol. 89 -p. 581.
2. Faran L.A. et al., Randomized trial of two doses of the prostaglandin E1 analog misoprostol for labor induction.//Am.J. Obstet. Cynecol., 1997.-Vol. 177 -p. 64.
3. Sanchez-Ramos L. et. al, Misoprostol for cervical ripening and labor induction; A meta-analysis.// Obstet. Cynecol., 1997.-Vol. 89 -p. 633.
4. Topozada M.K., Anwar M.Y.M., Hasan H.A., El-Gazaerly W.S. Oral or vaginal misoprostol for induction of labor.// Intl. J. Cyn. Obstet., 1997.-Vol. 56 -p. 135.
5. Windrim R. et al., Oral administration of misoprostol for labor induction. A randomized controlled trial.// Obstet. Cynecol., 1997.-Vol. 89 -p. 392.
6. Wing D.A. et al., A comparison of misoprostol and prostaglandin gel E2 for preinduction cervical ripening and labor induction.//Am.J. Obstet. Cynecol., 1995.-Vol. 172 -p. 1-1804.
7. Wing D.A., Lovett K., Paul R. H., Misoprostol : an effective agent for cervical ripening and labor induction.//Am.J. Obstet. Cynecol., 1995b.-Vol. 172 -p. 1811.

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

Արտրոտեկի կիրառությունը արգանդի հիպերստիմուլյացիայի կանխարգելման և բուժման նպատակով

L.Ռ.Աբրահամյան, Գ.Ռ.Աբրահամյան, Կ.Ս.Անտոնյան (Վերարտադրողական առողջության, պերինատոլոգիայի, մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի հանրապետական ինստիտուտ, Երևան)

Չեստազոտության նպատակը. չհասունացած արգանդի վզիկի դեպքում ծննդաբերությանը օպտիմալ կենսաբանական պատրաստվածության ապահովման և արգանդի հիպերստիմուլյացիայի միաժամանակյա բացառմամբ՝ պաթոլոգիական պրեկլինիկար շրջանի բուժման և կանխարգելման համար արդյունավետ մեթոդի մշակումն է:

Չեստազոտության նյութն ու մեթոդաբանությունը. Կիրառվել է արտրոտեկ պերորալ 50 մգ դիկլոֆենակի և 200 մկգ միզոպրոստոլի չափաբաժնով: Ստուգիչ խումբը կազմել են 100 հղի՝ պաթոլոգիական նախնական շրջանով, ինչպես նաև 80 հղի, որոնց մոտ իրականացվել է ծննդաբերության ռուտինային նախապատրաստում: Իրականացվել է կարդիոտոկոգրաֆիա, ուլտրաձայն, դոպլերոմետրիա:

Չեստազոտության արդյունքներ. Արտրոտեկի պերորալ կիրառումը հանգեցնում է միևնույն արդյունքին ինչպես ծննդաբերությանը նախապատրաստման, ծննդաբերության ինդուկցիայի, այնպես էլ 50 մկգ միզոպրոստոլի ներհեշտոցային ներարկման դեպքում: Առանձնապես հատկանշական է այն հանգամանքը, որ երկու դեպքում էլ հիվանդանոցի և գիստերոգրաֆիայի տվյալների համաձայն արգանդի հիպերստիմուլյացիա կամ պտղի սրտի զարկերի հաճախականության փոփոխություն չի գրանցվել: Միևնույն ժամանակ դիկլոֆենակը բերում է ծննդաբերությանը կանանց օպտիմալ կենսաբանական պատրաստվածության:

Եզրակացություն. Այսպիսով, գինիպրալի, վերապամիլի և ռուտինային մեթոդների համակցությամբ արտրոտեկ օգտագործող հղի կանանց կլինիկական վերլուծությունը ցույց տվեց, որ պաթոլոգիական նախնական շրջանի բուժման համար արտրոտեկի նշանակումը հանդիսանում է պարզ և հարմար մեթոդ, որը ոչ մի դեպքում չի հանգեցնում արգանդի հիպերստիմուլյացիայի կամ պտղի սրտի զարկերի հաճախականության փոփոխության:

SUMMARY

Use of artrotex in the prophylaxis and treatment of uterine hyperstimulation

L.R.Abrahamyan, G.R.Abrahamyan, K.S.Antonyan (Republican Institute of Reproductive Health, Perinatology, Obstetrics and Gynecology, Yerevan)

Objective: To create efficient method to provide optimal biological readiness for labour in immature uterine cervix and for the prophylaxis and treatment of pathological preliminary period with exclusion of uterine hyper stimulation at the same time.

Materials and methodology: Arthrotec was given at the dose of 50 mg diclofenac and 200 mkg misoprostol per os. The control group consisted of 100 pregnant women with pathological preliminary period, as well as 80 pregnant women with routine preparation to labour. Cardiotocography, Ultrasound, Doppler has been used.

Results: The usage of artrotec per os courses similar effect in terms of preparation to labour, labour induction, to 50 mkg misoprostol intravaginal. The difference was the fact that no cases were recorded of by clinical and histerographic data of uterine hyper stimulation and fetal heart rate changes. Diclofenac at the same time creates optimal biological readiness to labour.

Conclusion: Clinical analysis of use of artrotec in pregnant women with the combination of ginipral and verapamil and routine methods showed, that artrotec is a simple and convenient method for the treatment of pathological preliminary period, does not cause in any cases to the uterine hyperstimulation and fetal heart rate changes.

А.Д.Худавердян, Р.А.Абрамян, Р.Р.Абрамян, Д.Н.Худавердян

Состояние кровотока в маточных артериях беременных, переносящих стресс

Кафедра акушерства и гинекологии N2

Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци

Условия внутриутробного развития во многом определяют здоровье человека. В современном обществе стресс представляет собой распространенное явление, которое все больше ассоциируется с негативными последствиями для здоровья. Эпидемиологические исследования подтверждают связь пренатального стресса с задержкой внутриутробного развития, преждевременными родами, рождением маловесных детей [4, 7, 16]. Как показали исследования Basker D.J. [1] у маловесных детей в последующем достоверно чаще встречаются заболевания сердечно-сосудистой системы. В экспериментах Henry C., Clarke A.S [3, 8] показано, что у матерей, перенесших стресс рождаются маловесные детеныши, а поведение потомства permanently изменено. Пренатальный стресс или тревожность могут воздействовать на плод по нескольким механизмам. В частности, повышенные концентрации материнских гормонов при стрессе могут проходить через плаценту и тем самым нарушать развитие плода [12]. Возможно так же, что последствия перенесенного стресса являются результатом ухудшения кровотока в маточных артериях, несущих кровь к плоду.

По данным Teixeira M.A. [15] имеется взаимосвязь между состоянием тревожности беременной и повышением индекса резистентности в маточных артериях. Однако эти исследования проведены в основном у беременных с умеренным показателем личностной и реактивной тревоги (>40) в третьем триместре беременности. Исследователи не учитывали, что умеренные показатели тревоги (31-45) рассматриваются в качестве физиологической нормы.

Исходя из вышеизложенного, целью настоящего

исследования явилась оценка кровотока в маточных артериях беременных, переносящих стресс.

Материал и методы исследования

В исследования были вовлечены 50 женщин во второй половине беременности, на сроке гестации 24-38 недель. Женщины заполняли опросник Спилбергера, который состоит из двух частей оценивающих реактивную тревожность (РТ) и личностную тревожность (ЛТ) [13]. Для оценки уровня реактивной тревоги женщины отвечали, как они чувствовали во время опроса, а для оценки уровня личностной тревоги как они чувствуют вообще. Итоговые показатели опроса оценивались в баллах, причем как для РТ, так и для ЛТ они соответствовали: низкий уровень (20-30), умеренный уровень (31-45), высокий уровень (46-80).

При рассмотрении результатов тестирования по шкале тревоги, принималось во внимание то обстоятельство, что умеренный показатель реактивной тревоги рассматривается в качестве физиологической нормы.

Допплеровское исследование кровотока проводилось на ультразвуковом аппарате (SDU-2200X Plus) снабженного блоком энергетического и цветного доплеровского картирования, с датчиком 3,5 МГц. Проводилась регистрация кривых скоростей кровотока (КСК) в маточных артериях (МА), с подсчетом индексов сосудистого сопротивления (индекса резистентности ИР) и попыткой выявления на кривых протодиастолической выемки (Notch). Подсчитывалось среднее значение индекса резистентности правой и левой маточной артерии. Максимальным индексом резистентности являлась максимальная цифра средних значе-

ний индексов резистентности, полученных с каждой из маточных артерий. При оценке максимального индекса резистентности больше 95 перцентилей, показатель считали патологическим. Одновременно измерялось число сердечных сокращений матери (ЧССм) и плода (ЧССп), измерялось систолическое (СД) и диастолическое (ДД) артериальное давление.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью компьютерных программ STATISTIKA-6; при этом проводился корреляционный анализ полученных данных. Полученные результаты исследований подвергнуты статистической обработке с оценкой достоверности по Стьюденту.

Результаты исследования и обсуждение

Исследования были проведены на 50 беременных женщинах на сроке гестации 24-38 недель. На основании анамнеза и оценки состояния тревожности по шкале Спилбергера, беременные были распределены на 2 группы: I-ая группа (контрольная) – 20 женщин с нормально протекающей беременностью, в анамнезе и по данным опроса которых не было стресса (20-46 баллов); II группа (основная) – 30 женщин, в анамнезе и/или по данным опроса которых был стресс (46-80 баллов).

Результаты исследований психоэмоционального статуса беременных, проведенных с помощью стандартизированных опросников Спилбергера позволили выявить, что уровень личностной тревоги у женщин основной группы превышал уровень реактивной тревоги.

Из числа обследуемых беременных в 100% случаев выявлен высокий уровень личностной тревоги. Из числа обследуемых беременных в 43% случаев выявлен высокий уровень реактивной тревоги (n=13), в 53% – умеренный уровень (n=16), 3.3% случаев – низкий уровень (n=1).

Важно отметить, что у 14 беременных основной группы с высокими показателями реактивной тревоги (n=9) и личностной тревоги (n=14), по данным анамнеза отмечались конфликтные отношения в семье, смерть близких родственников.

Сравнительный анализ результатов исследований кровотока в МА в основной группе выявил достоверное повышение ИР по сравнению с контрольной группой (табл. 1) с 0.48 ± 0.01 до 0.62 ± 0.01 ($p < 0.05$).

Надо отметить, что у женщин с повышенной тревогой (основная группа) выявлено достоверное учащение ЧСС с 87.15 ± 1.69 до 100.83 ± 2.11 ($p < 0.05$) и учащение ЧССп с 142 ± 1.37 до 146.57 ± 1.06 (табл. 1).

Результаты исследований показали корреляционную связь между состоянием реактивной, личностной тревожности у беременных и высокими индексами резистентности в маточных артериях. Патологические КСК наблюдались чаще у беременных с повышенной тревогой, чем у беременных с пониженной тревогой. Сверх того женщины с патологическими доплеровскими кривыми с большей вероятностью находились в состоянии тревоги.

Согласно существующим представлениям ухуд-

Таблица 1: Значения ИР ($M \pm m$) в МА, ЧСС матери, ЧСС плода, СД, ДД у женщин с нормально протекающей беременностью и беременных, перенесших стресс

Исследуемые показатели	Контрольная группа (n=20)	Основная группа (n=30)
ИР	0.48 ± 0.01	0.62 ± 0.01 ($p < 0.05$)
ЧССм	87.15 ± 1.69	100.83 ± 2.11 ($p < 0.05$)
ЧССп	142 ± 1.37	146.57 ± 1.06 ($p < 0.05$)
СД	98.5 ± 2.19	108.77 ± 2.39 ($p < 0.05$)
ДД	63.2 ± 1.48	71.6 ± 1.61 ($p < 0.05$)

шение кровотока в маточных артериях указывает на феномен неполной инвазии трофобласта в спиральные артерии на ранних сроках беременности [10, 18], а патологические КСК в маточных артериях прогнозируют такие осложнения беременности, как преэклампсию и внутриутробную задержку роста плода [2]. Однако эти утверждения не исключают возможности поздних изменений в маточном кровотоке, связанном с изменениями в концентрации материнских гормонов, что показано в экспериментах на животных [5]. Интересны также исследования, которые показали положительную связь психоэмоционального состояния матери и уровня плацентарного кортикотропного релизинг гормона (пКТРГ). Повышение уровня пКТРГ приводит к преждевременным родам, гипоперфузии плаценты за счет констрикции сосудов [9]. Следовательно, изменения кровотока в МА, описанные в нашем исследовании могут происходить как под воздействием гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [17], так и норадреналина, уровень которого при стрессе возрастает. В исследованиях Starkman M.N. et al [8] показана взаимосвязь высоких концентраций норадреналина с повышенным уровнем реактивной тревоги.

Литература

1. Barker DJ. The fetal origins of adult disease. Proc R Soc Lond B Biol Sci 1995; 262: 37-43.
2. Chien P.F., Arnott N., Gordon A. et al. How useful is uterine artery Doppler flow velocimetry in the prediction of preeclampsia, intrauterine growth retardation and perinatal death? On overview //BJOG.-2000.-Vol. 107.-N2.-p. 196-208.
3. Clarke AS, Soto A, Bergholz T, Schneider ML. Maternal gestational stress alters adaptive and social behaviour in adolescent rhesus monkey offspring. Inf Behav Develop 1996; 19: 451-456.
4. Copper RL., Goldenberg R.L., Das A, Elder N, Swain M, Norman G, et al. The preterm prediction study: maternal stress is associated with spontaneous preterm birth at less than 35 weeks gestation. Am J. Obstet Gynecol 1996; 175: 1286-1292.
5. Fried G, Thoresen M. Effects of neuropeptide Y and noraдреналина on uterine artery blood pressure and blood flow velocity in the pregnant guinea pig. Regul Pept 1990;28: 1-9.
6. Haig D. Genetic conflicts in human pregnancy. Q. Rev Biol 1993; 68: 495-512.
7. Hedegaard M, Henriksen TB, Secher NS, Hatch MC, Sabroe S. Do stressful life events affect the duration of gestation and risk of preterm delivery? Epidemiology 1996; 7: 339-345.
8. Henry G, Kabbaj M, Simon H, Le Moal M., Maccari S. Prenatal stress increases the hypothalamo-pituitary-adrenal axis response in young and adult rats. J Neuroendocrinol 1994; 6: 341-345.
9. Majzoub J.A., Karalis K.P. Placental corticotropine-releasing hormone: Function and regulation // Am. J. Obstet Gynecol., 1999; 180: S. 242-246.
10. Pijnenborg R.,McLaughlin P.J., Vercruyse L. et al. Immunolocalization of tumor necrosis factor-a (TNF-a) in the placental bed of normotensive and hyperstensive human pregnancies //Placenta.-1998.-19.-p. 231-239.
11. Rosenfield CR, West J. Circulatory response to systemic infusion of norepinephrine in the pregnant ewe. Am. J. Obstet Gynecol 1976; 127: 376-383.
12. Seckl J.R., Nyirenda M.J., Walker B. R., Chapman K. E. Glucocorticoids and Fetal Programming, 1999; 27: 74-78.

13. Spielberger CD, Gorusch RL, Lushene RE. STAI manual for the state-trait anxiety inventory. Palo Alto. CA: Consulting Psychologists Press, 1970.

14. Strackman MN, Cameron OG, Nesse RM, Zelnik T Peripheral catecholamine levels and symptoms of anxiety in patients with and without pheochromocytoma. *Psychosom Med* 1990; 52: 129-142.

15. Teixeira M.A., Fisk V.G. Association between maternal anxiety in pregnancy and increased uterine artery resistance index: cohort based study.

16. Wadwa PD, Sandman CA, PortoM, Dunkel-Schetter C, Garite TJ. The association between prenatal stress and infant birth: a prospective investigation. *Am J. Obstet Gynecol* 1993; 169: 858-865.

17. Wadwa PD, Dunkel- Schetter C, Chicz-DeMet A, Porto M, Sandman CA. Prenatal psychosocial factors and the neuroendocrine axis in human pregnancy. *Psychosom. Med* 1996;58: 432-446.

18. Wolf F, Robertson WB, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by preeclampsia and small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynecology* 1986;93:1049-1059

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

Սթրես տարած հղիների արգանդային զարկերակների արյան հոսքը

Ա.Դ.Խուդավերդյան, Ռ.Ա.Աբրահամյան, Ռ.Ռ.Աբրահամյան, Դ.Ն.Խուդավերդյան (Մ.Հերացու անվան Երևանի պետական բժշկական համալսարանի մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի քիվ 2 ամբիոն)

Հետազոտության նպատակը. Գնահատել սթրես տարած հղիների արգանդային զարկերակների արյան հոսքը

Հետազոտության նյութն և մեթոդաբանությունը. Հետազոտվել է 50 կին հղիության երկրորդ կեսում, 24-28 շաբաթական ժամկետում: Հետազոտվողները բաժանվել էին երկու խմբի՝ I (հսկիչ խումբ) 20 կին հղիության բնականոն ընթացքով, որոնք անամնեզի և Սպիլբերգերի հարցման տվյալներով սթրես չեն տարել (20-46 բալ), II խումբ (հիմնական) 30 կին, որոնք անամնեզի և/կամ Սպիլբերգերի հարցման տվյալներով սթրես են տարել (46-80 բալ):

Անցկացվել է արգանդային զարկերակների (ԱԶ) արյան հոսքի դոպլերաչափական հետազոտություն ռեգիստենտականության ինդեքսի (ՌԻ) հաշվարկով: Հաշվարկվել է մոր և պտղի սրտի կծկումների քիվը, մոր սիստոլիկ և դիաստոլիկ արյան ճնշումը:

Հետազոտությունների արդյունքները. Հղիների հոգեհուզական վիճակի վերլուծությունը հայտնաբերել է, որ հիմնական խմբում կանանց անձնական (ԱՏ) տագնապի մակարդակը ավելի էր տեղադրական տագնապի (ՏՏ) մակարդակից: 100% դեպքերում հայտնաբերված է ԱՏ բարձր մակարդակ, 43% դեպքում ՏՏ բարձր մակարդակ: Հիմնական խմբում արգանդային զարկերակներում հայտնաբերվել է ՌԻ հավաստի բարձրացում համեմատ հսկիչ խմբի 0,48±0,01 մինչև 0,62±0,01 (p<0,05):

Մոր և պտղի սրտի կծկումների քիվ բարձրացում 87,15±1,69 մինչև 100,83±2,11 (p<0,05) և 142±1,37 մինչև 146,57±1,06 (p>0,05) համապատասխան: Հայտնաբերվել է կորելացիոն կապ հղիների ԱՏ, ՏՏ և արգանդային զարկերակների ՌԻ միջև:

Եզրակացություն. Հայտնաբերված կորելացիոն կապը հղիների տագնապի վիճակի և արգանդային զարկերակների ՌԻ բարձրացման միջև մատնանշում է այդ պրոցեսների պատճառա-հետևանքային պայմանավորվածությունը և, ինչ շատ կարևոր է հնարավոր կապը, սթրես տարած հղիների արյան հոսքի խանգարումների և պտղի ներարգանդային աճի դանդաղման, օրգանների դիֆերենցման և այլ խանգարումների միջև:

Բանալի բառեր. սթրես, տագնապ, արյան հոսք, արգանդային զարկերակ

SUMMARY

Uterine artery blood flow among pregnant women, exposed to stress

A.D.Khudaverdyan, R.A.Abrahamyan, R.R.Abrahamyan, D.N.Khudaverdyan (Department of Obstetrics and Gynecology N2, Yerevan State Medical University after M. Heratsi)

Objective: Evolution of the uterine artery blood flow among pregnant women exposed to stress.

Material and methodology: 50 women with gestational age 24-28 weeks were examined. The patients were divided into 2 groups: 1-st – 20 women with normal gestation course without history of emotional problems and Spilberger questionnaire scores (20-46), 2-nd group (base) – 30 pregnant with/without history of emotional problems and scores (46-80). Uterine blood flow waveform patterns as assessed by Color Doppler ultrasound, with measurement of resistance index (RI). Measurement of maternal and fetal heart rate; maternal systolic and diastolic arterial blood pressure were performed.

Results: The final examination of mothers' psychological state of 2-nd group revealed that the state anxiety score was lower than the trait anxiety score. In 100% of cases were revealed high level of trait anxiety, in 43% of cases high level of state anxiety. The comparative analysis of uterine artery RI in both groups were revealed elevation of RI in 2-nd group from 0.48±0.01 to 0.62±0.01 (p<0.05). Elevation of maternal and fetal heart rate from 87.15±1.69 to 100.83±2.11 (p<0.05) and from 142±1.37 to 146.±0.06 (p>0.05) respectively was observed. An association was found between maximum resistance index and both state anxiety and trait anxiety scores.

Conclusion: This study shows an association between maternal anxiety in pregnancy and increased uterine artery resistance index that may explain associations between uterine artery blood flow disorders in pregnant women, exposed to stress and fetal intrauterine growth retardation, tissue and organ differentiation disorders, et cetera.

Key words: stress, anxiety, blood flow, uterine artery.

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՏԵՍՈՒԹՅՈՒՆ

А.Р.Аванесян

Сравнение медикаментозного и хирургического методов прерывания беременности в первом триместре (обзор литературы по Кокрановской библиотеке)

Кафедра акушерства и гинекологии N 1 Ереванского государственного медицинского университета им.М.Гераци

Цель исследования:

Целью данной работы явилось представление анализа литературы размещенной в Кокрановской библиотеке по прерыванию беременности различными методами в первом триместре беременности.

Масштабы проблемы

Индукцированный аборт – одна из самых распространенных в мире гинекологических манипуляций. По расчетам ежегодно выполняется порядка 53 миллионов абортов [2]. В Великобритании приблизительно 186 000 абортов в год выполняются в Англии и Уэльсе, и приблизительно 11 500 в год – в Шотландии [3]. К сожалению, значительная часть от общего количества до сих пор проводится в опасных условиях, особенно в развивающихся странах. Было установлено, что приблизительно 13% всех случаев материнской смертности в мире связаны с тем, что эта манипуляция выполняется в условиях плохого доступа к лечебно-профилактическим учреждениям, обеспечивающих безопасность ее выполнения, или там, где законодательство не разрешает предоставление такой услуги [4]. Более того, осложнения, связанные с процедурой выполнения аборта, также могут быть причиной последующей заболеваемости с потерей фертильности и хронизацией боли в области органов малого таза [5].

Поскольку прерывание беременности – очень распространенная манипуляция, любые попытки снизить связанные с ней смертность и заболеваемость могут принести большую пользу в плане улучшения качества жизни женщин, которые подвергаются этой манипуляции.

Применимость результатов

Из четырех различных схем медикаментозного прерывания беременности, рассмотренных в данном обзоре, сочетание мифепристона с последующим простагландином (через 48 часов) – самая часто применяемая в настоящее время схема [3]. Учитывая значение данной темы для клинической практики, удивительно обнаружить, что поиск литературы для данного обзора нашел только два первичных исследования, сравнивавших мифепристон и простагландин с вакуум-аспирацией.

Из двух различных сроков гестации, рассматриваемых в этих двух исследованиях, сейчас широко известно, что эффективность сочетанной терапии мифепристоном и простагландином выше для срока гестации до девяти недель по сравнению с более длительным сроком гестации 10-13 недель [3].

Простагландин, применявшийся в исследовании Henshaw и соавторов [3], был влагалищный пессарий с гемепростом. Теперь этот простагландин заменен вагинальной таблет-

кой мизопростола, так как она дешевле.

Действительно, эффективность (определяемая как завершение процесса аборта без нужды в хирургической эвакуации или в аспирации содержимого матки) 200 мг мифепристона внутрь с последующим (через 1-3 дня) введением 800 мкг мизопростола внутривлагалищно с целью прерывания беременности сроком гестации до девяти недель составляет минимум 94% [6].

Важно отметить, что оба вышеуказанные первичные исследования по мифепристону и простагландину в сравнении с вакуум-аспирацией были проведены в развитой стране с богатыми ресурсами. Однако есть достаточно доказательств, полученных из наблюдательных исследований, проведенных в странах с ограниченными ресурсами, которые указывают на то, что результаты по развитым странам можно применить и к развивающимся [7, 8].

Основное преимущество медикаментозного метода прерывания беременности над хирургическим состоит в потенциальном избегании анестезии и таких осложнений как разрывы шейки матки и перфорация матки. Более того, всю манипуляцию можно выполнить либо на дому, либо в амбулаторных условиях [9].

В условиях ограниченных ресурсов эти факторы могут быть преимуществом, так как прямые затраты на медицинские услуги ниже, чем в случае хирургической манипуляции.

Недостатком использования мифепристона и мизопростола является необходимость наблюдать пациентов, чтобы убедиться в том, что процесс аборта полностью завершен.

По причине высокой эффективности, безопасности и преимуществ медикаментозного прерывания беременности с помощью мифепристона и мизопростола пропорция прерываний беременности в сроке до девяти недель с помощью этого метода в больнице, которая является основной клинической учебной базой в г. Данди (Шотландия), увеличилась с 19% в 1996 г. до 55% в 2005 г.

Внедрение обсуждаемого подхода

Есть доказательства, что полезно проводить УЗИ при первом обращении пациентки по поводу прерывания беременности [10]. УЗИ позволяет определить срок гестации, что важно для того, чтобы рекомендовать женщине наиболее подходящий метод прерывания беременности. Это также помогает диагностировать многоплодную беременность, исключить/поставить диагноз внематочной беременности, пузырного заноса и сопутствующей патологии органов малого таза, например, кисты яичника. Однако невозможность выполнения УЗИ в условиях скудных ресурсов может быть ограничивающим фактором.

Хотя простагландином, использованным в исходных первичных исследованиях, был либо PGE2, либо гемепрост, ясно, что удовлетворительную эффективность может обеспечивать и мизопростол (3). Использование мизопростола вместо PGE2 или гемепроста также снизит и стоимость лечения, особенно в условиях скудных ресурсов.

Есть достаточно доказательств, чтобы продемонстрировать, что самостоятельное применение этих препаратов на дому вполне реально, безопасно и приемлемо для пациенток. Этот подход расширит доступ к этой услуге и сократит необходимость держать пациенток в больнице для того, чтобы выполнить прерывание беременности [9].

Недавно проведенное рандомизированное контролируемое исследование в Дании продемонстрировало, что прием 200 мг мифепристона перорально с последующим введением 800 мкг мизопростола внутривлагалищно через шесть часов вместо более традиционного интервала в 48 часов может достичь показателя эффективности 89% [11]. Основное преимущество этой схемы в том, что лечение можно провести в течение одного дня в сравнении с тремя днями более традиционной схемы.

Несмотря на то, что этот показатель эффективности ниже того, который можно достичь

на фоне 48-часовой схемы, он потенциально может улучшить доступность этой услуги, особенно в развивающихся странах, где женщинам порой приходится очень долго добираться до клиники.

Что касается необходимости наблюдать пациенток, подвергающихся медикаментозному прерыванию беременности, чтобы убедиться в полноте завершения процесса аборта, в Данди это достигается путем помещения пациентки в дневной стационар на шесть часов после введения мизопростолла. Если врач убедился, что в течение этого временного интервала в дневном стационаре у пациентки произошел аборт, то ее выписывают без дальнейшего наблюдения.

С другой стороны, если за это время части плодного яйца не вышли, пациентку просят прийти на прием через две недели, чтобы выполнить УЗИ полости матки. В условиях скудных ресурсов, чтобы убедиться в полноте процесса аборта, такое наблюдение вместо УЗИ можно выполнять с помощью теста на беременность, выполняемого на дому через 4-6 недель после введения мифепристона и мизопростолла.

Научные исследования

В заключения в Кокренской библиотеке имеется заключение о том, что в отношении протокола по мифепристону и мизопростолу необходимо проводить дальнейшие исследования.

Нужно изучить разные дозировки, пути и сроки введения этих лекарственных препаратов, чтобы определить наиболее оптимальный протокол лечения.

Также нужно выяснить, могут ли дополнительные дозы мизопростолла повышать эффективность однократного введения мизопростолла с целью прерывания беременности в сроке до девяти недель. Более того, следует выполнить непосредственные рандомизированные сравнения мифепристона и мизопростолла с метотрексатом

и мизопростоллом, чтобы оценить эффективность последней терапевтической схемы, так как в некоторых странах, где по закону прерывать беременность нельзя, мифепристона нет и он не лицензирован.

Монотерапия простагландином менее эффективна и более болезненна, чем хирургический аборт.

По приемлемости и побочным эффектам обоих методов данных собрано недостаточно.

Медикаментозное прерывание беременности позволяет избежать анестезии, это свойство, а также возможность выполнения его в дневном стационаре может стать преимуществом для стран с ограниченными ресурсами.

Резюме доказательных данных

В рамках данного обзора [1] верхняя граница срока гестации для первого триместра беременности составила 14 полных недель беременности (98 дней от первого дня последней менструации).

В данный обзор включены пять моноцентровых исследований, проведенных в Европе и США (два исследования в Великобритании, по одному – в Швеции, Дании и США), и мультицентровое исследование Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), которые набрали участников из 12 стран Европы, Азии и Африки.

Применялось несколько схем медикаментозного прерывания беременности. Хирургическим методом прерывания беременности, используемым в данных исследованиях, была вакуум-аспирация.

В двух исследованиях монотерапия простагландином сравнивалась с вакуум-аспирацией. Еще в одном исследовании с вакуум-аспирацией сравнивался мифепристон.

В двух исследованиях проводилось сравнение комбинированной терапии мифепристоном с простагландином и вакуум-аспирацией. Остаточное исследование сравнивало метотрексат и простагландин с вакуум-аспирацией.

Монотерапия простагландином в сравнении с вакуум-аспирацией

Было обнаружено два исследования, сравнивавших монотерапию простагландином с вакуум-аспирацией в случае беременности до 49 дней аменореи.

Шансы незавершения процесса аборта на фоне выбранного метода были значительно выше в группе простагландина в сравнении с группой вакуум-аспирации [общее отношение шансов (ОШ) 2.67, 95% доверительный интервал (ДИ) 1.06-6.75; гетерогенность $P = 0.75$].

Для того чтобы оценить показатель наступления беременности после аборта, не было достаточного количества доказательств (общее ОШ 0.55, 95% ДИ 0.16-1.84; гетерогенность $P = 0.48$).

В рамках исследования ВОЗ инфекции органов малого таза были больше распространены в группе простагландина в сравнении с группой вакуум-аспирации, но доверительный интервал был широким (ОШ 2.17; 95% ДИ 0.64-7.33).

Влагалищное кровотечение продолжалось значительно дольше в группе простагландина в сравнении с группой хирургического прерывания (взвешенная разность средних (WMD) 5.20 дней; 95% ДИ 4.98-5.42).

По данным небольшого исследования ($n = 64$) в Швеции, 63% женщин, распределенных в группу медикаментозного прерывания беременности, сообщили, что на будущее они предпочли бы медикаментозное прерывание, в то время как 36% женщин в группе хирургического прерывания беременности сказали, что выбрали бы для себя медикаментозный метод.

Авторы обзора сделали вывод, что монотерапия простагландином менее эффективна и более болезненна в сравнении с хирургическим прерыванием беременности в первом триместре. Участниц исследования ВОЗ набирали и рандомизировали без предварительного подтверждения беременности.

Тест на беременность проводили только в день лечения и было обнаружено, что 54 (11%) па-

циенток не были беременны, и, следовательно, они были исключены из анализа. Исключение этих пациенток может потенциально привести к дисбалансу между двумя изучаемыми группами.

Монотерапия мифепристоном в сравнении с вакуум-аспирацией

В обзор вошло одно исследование, сравнивавшее мифепристон с вакуум-аспирацией. Это исследование было проведено в Дании, в него набрали 50 женщин со сроком менее 43 дней аменореи. Эти женщины получали либо 600 мг мифепристона внутрь на дому, либо им выполняли вакуум-аспирацию под общей анестезией.

Вероятность незавершения процесса аборта была выше в группе мифепристона в сравнении с группой вакуум-аспирации, но доверительный интервал был широким из-за небольшой выборки (ОШ 3.63, 95% ДИ 0.66-20.11).

Ни в какой из групп не сообщалось о случаях продолжения беременности, а в группе вакуум-аспирации у одной пациентки произошла перфорация матки. У трех пациенток в группе вакуум-аспирации была инфекция органов малого таза, в то время как в группе мифепристона случаев инфекции органов малого таза не было (ОШ 0.13; 95% ДИ 0.01-2.58).

Из всех различных схем медикаментозного прерывания беременности, примененных в рамках основных исследований в данном обзоре, монотерапия мифепристоном имеет самую низкую эффективность (76%). Статистическая мощность данного исследования также существенно снижена вследствие небольшой выборки, и не была представлена информация о том, на основании какого метода была генерирована последовательность рандомизации.

Мифепристон с простагландином в сравнении с вакуум-аспирацией

По этой группе сравнения в обзор были включены два исследования, оба были проведены в Абердине (Шотландия).

В первое исследование вошли 363 женщины со сроком гестации до 63 дней (9 недель), обра-

тившиеся по поводу прерывания беременности.

Медикаментозный метод заключался в приеме 600 мг мифепристона внутрь, после чего через 48 часов вводился вагинальный пессарий гемепрост 1 мг. В хирургической группе выполнялась вакуум-аспирация под общим наркозом, и всем впервые забеременевшим женщинам предварительно проводили подготовку цервикального канала с помощью вагинального пессария с гемепростом 1 мг. Дизайн исследования строился на предпочтениях пациенток, 96 женщин рандомизировали в группу медикаментозного метода, а 99 – хирургического.

Остающиеся 168 женщин выбрали метод прерывания беременности (95 выбрали хирургический метод, 73 – медикаментозный). Результаты были проанализированы по общей совокупности рандомизированных и нерандомизированных пациенток, сгруппированных по принципу полученного лечения, и значительной разницы между женщинами, самостоятельно выбравшими свой метод прерывания беременности и теми, кто были рандомизированы, не было. Преимущество такого дизайна исследования заключается в потенциальном повышении частоты набора женщин в исследование и возможности изучать влияние предпочтения пациенток на изучаемые исходы. Возможный недостаток – неуверенность в том, что можно сохранить процесс рандомизации, если дать возможность субъектам исследования самим выбирать метод лечения.

Второе исследование было проведено в группе 486 женщин с максимальным сроком гестации 10-13 недель. Дизайн исследования строился на предпочтениях пациенток, 202 женщин рандомизировали в группу медикаментозного метода, а 198 – хирургического. Всего 86 женщин распределили либо в группу медикаментозного, либо хирургического метода в зависимости от их предпочтений. В группе медикаментозного метода женщины получали 200 мг мифепристона внутрь, а через 36-48 часов – 800 мкг

мизопростола внутривлагалищно. Если плодное яйцо не выходило, следовали два приема по 400 мкг мизопростола либо внутрь, либо внутривлагалищно с перерывом в три часа.

В хирургической группе выполняли вакуум-аспирацию под общим наркозом, и всем впервые забеременевшим женщинам предварительно проводили подготовку цервикального канала с помощью мизопростола 800 мкг внутривлагалищно за три часа до вмешательства. Так как и в предыдущем исследовании, данные анализировались по рандомизированным и нерандомизированным женщинам, сгруппированным вместе в зависимости от полученного лечения.

В обоих исследованиях продолжительность влагалищного кровотечения была значительно больше в медикаментозной группе [взвешенная разность средних (WMD) 2.90 дней, 95% ДИ 1.85-3.95 для срока гестации до 9 недель, и WMD 3.00 дней, 95% ДИ 1.60-4.40 для срока гестации в пределах 10-13 недель].

Объем кровопотерь (рассчитанный в баллах) также был значительно выше в группе медикаментозного метода для срока гестации до девяти недель (WMD 1.90, 95% ДИ 0.05-3.75). У женщин со сроком гестации в пределах 10-13 недель боль, связанная с манипуляцией (ОШ 4.75; 95% ДИ 1.56-14.39), рвота (ОШ 10.54, 95% ДИ 5.77-19.23) и диарея (ОШ 15.87, 95% ДИ 7.38-34.15) значительно чаще встречались в медикаментозной группе в сравнении с группой вакуум-аспирации.

В обоих исследованиях сообщалось о предпочтениях пациентов в отношении метода для будущего прерывания беременности. 74 процента женщин, рандомизированных в группу медикаментозного прерывания беременности в сроке до девяти недель, сказали, что предпочли бы тот же метод прерывания беременности в будущем, в то время как в группе хирургического прерывания 87% женщин сообщили, что предпочтут тот же метод и в будущем. Касательно женщин, прерывающих беременность в сроке 10-13 недель, 70% женщин, распределенных в

медикаментозную группу, сказали, что предпочтут аналогичный метод в будущем, и 79% женщин, распределенных в хирургическую группу, сказали, что выберут тот же метод в будущем.

В данном обзоре оба эти исследования были классифицированы как исследования высокого качества. Авторы обзора заключили, что влагалищное кровотечение длится дольше на фоне медикаментозного прерывания беременности (с помощью как мифепристона, так и простагландина) в сравнении с хирургическим прерыванием, и это может быть важным фактором в принятии женщиной решения по поводу предпочтительного метода прерывания беременности.

Авторы также подчеркнули, что данные по боли после применения методов в обеих группах может быть сложно интерпретировать, потому что женщины в хирургической группе часто получали в операционной какую-то стандартную обезболивающую терапию, которая является одной из составляющих хирургической манипуляции.

Метотрексат с простагландином в сравнении с вакуум-аспирацией

В рамках обзора было найдено одно маленькое исследование, проводившее такое сравнение. В

данное исследование набрали 50 женщин со сроком гестации до 49 дней, которые получали либо 50 мг метотрексата внутрь и 800 мкг мизопростола внутривлагалищно через 5-6 дней (n = 25), либо выполнялась ручная вакуум-аспирация и выскабливание полости матки острой кюреткой (n = 25).

Пропорция женщин с незавершенным процессом аборта на фоне предполагаемого метода была выше в медикаментозной группе, но доверительный интервал был широким (ОШ 4.57, 95% ДИ 0.47-44.17). Так же как и при сравнении мифепристона с простагландином и вакуум-аспирации, продолжительность влагалищного кровотечения (WMD 6.00 дней, 95% ДИ 2.94-9.06) и боль, связанные с методом (ОШ 153.00, 95% ДИ 8.12-2883.29), были значительно выше в медикаментозной группе в сравнении с группой вакуум-аспирации.

В этом исследовании 63% женщин, распределенных в группу медикаментозного прерывания беременности, выразили желание использовать тот же метод и в будущем, в то время как в группе хирургического прерывания 92% женщин сказали, что выберут тот же метод в будущем.

В данном исследовании метод генерирования последовательности рандомизации и метод сокрытия рандомизации были адекватными.

Литература

1. Say L, Kulier R, Gylmezoglu M, Campana A. Medical versus surgical methods for first trimester termination of pregnancy (Cochrane Review). The Cochrane Database of Systematic Reviews; Issue 4, 2002.
2. WHO Scientific Group. Medical methods for termination of pregnancy. WHO Technical Report Series: 871; Geneva, WHO, 1997.
3. The care of women requesting induced abortion. Evidenced-based Clinical Guideline 7. London, Royal College of Obstetricians & Gynaecologists, 2004. ;.
4. Singh K, Ratnam SS. The influence of abortion legislation on maternal mortality. Int J Gynecol Obstet 1998;63:S123-129.
5. Van Look PF, Cottingham JC. Unsafe abortion: an avoidable tragedy. Best pract Res. Clin Obstet Gynecol 2002;16:205-220.
6. Faucher P, Baunot N, Madelenat P. The efficacy and acceptability of mifepristone medical abortion with home administration misoprostol provided by private providers linked with the hospital: a prospective study of 433 patients. Gynecol Obstet Fertil 2005;33:220-227.
7. Pradhan P. Making unsafe abortion safe: medical method. Nepal Med Coll J 2004;6:147-151.
8. Akin A, Kocoglu GO, Akin L. Study supports the introduction of early medical abortion in Turkey. Reprod Health Matters 2005;13:101-109.
9. Hassoun D, Perin I. Ambulatory medical abortion performed in a family planning center. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2006;35:483-480.
10. McGalliard C, Gaudoin M. Routine ultrasound for pregnancy termination requests increases women's choice and reduces inappropriate treatments. BJOG 2004;111:79-82.
11. Guest J, Chien PFW, Thomson MAR, Kossiem ML. Randomised controlled trial comparing efficacy of same day administration of mifepristone and misoprostol for termination of pregnancy with standard 36 to 48 hour protocol. BJOG in press.

ԱՊԱՑՈՒՑՈՂԱԿԱՆ ԲԺՇԿՈՒԹՅԱՆ ՀԱՄԱՌՈՏ ԷԶԵՐ

ԱՄՆ ՄԶԳ ՆՕՎԱ-2 ծրագրի մշակած նյութերից

Դեպոտ մեդրոքսիպրոգեստերոնի ացետատը երիտասարդ կանանց մոտ նպաստում է կոտրվածքների առաջացմանը

Դեպոտ մեդրոքսիպրոգեստերոնի ացետատ (ԴՄՊԱ-DMPA) հակաբեղմնավորիչ միջոցի երկարատև օգտագործումը զուգորդվում է կարծր ոսկրանյութի սնուցման թուլացման հետ պատանհինների շրջանում և ուժեղացում է ոսկրանյութի կորուստը հետագայում: Սակայն նոր հետազոտությունը, որը ներկայացվեց Ոսկրանյութի հետազոտությունների ամերիկյան միության կողմից 31-րդ տարեկան հաշվետու հանդիպման ընթացքում, ցույց տվեց, որ ոսկրանյութի կորուստը կոտրվածքների առավել մեծ վտանգ է առաջացնում երիտասարդ կանանց շրջանում:

Հետազոտողները հայտնաբերեցին կոտրվածքներ ունեցող 71,089 կին 1995-2007թթ.: Նրանք մաս հայտնաբերեցին, որ էստրոգենի հետ համակցված ԴՄՊԱ օգտագործող կանանց 4.8% -ի մոտ կոտրվածքների վտանգը նվազում էր ըստ տարիքի:

Կլինիկական ենթադրությունները հետևյալն էին.

- ԴՄՊԱ չօգտագործողների համեմատ երկուսից երեք տարի օգտագործող 50-ից ցածր տարիքի կանանց մոտ, ում միջոցը նշանակվել է երեքից ինն կամ տասը անգամից ավելի, կոտրվածքների վտանգն ավելի մեծ է, մինչդեռ 50-ից բարձր տարիքի կամ զուգահեռաբար էստրոգեն ընդունող կանայք պաշտպանված են մման ազդեցությունից:
- Անցյալում ԴՄՊԱ-ի օգտագործումը զուգորդվում է կոտրվածքների վտանգի ավելացման հետ. վտանգի հավանականությունն առավել մեծ է ԴՄՊԱ երկուսից երեք տարուց ավելի օգտագործողների մոտ:

Կարդալ ավելին...

Source: American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) 31st Annual Meeting: Abstract 1057. Presented September 12, 2009

Լեվոնորգեստրել-արտազատող ներարգանդային համակարգ առատ դաշտանային արյունահոսության դեպքում

Մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի 2009թ. ուսումնասիրությունը համեմատեց լեվոնորգեստրել-արտազատող ներարգանդային համակարգի (ԼՆԳ-ՆԱՀ) արդյունավետությունը էնդոմետրիումի արյացիայի հետ առատ դաշտանային արյունահոսությունը նվազեցնելու առումով:

Ուսումնասիրությունը ներառում էր պատահական վերահսկվող վեց հետազոտությունների վերլուծություն: Էնդոմետրիումի արյացիան, միջամտություն, որը քայքայում է արգանդի լորձաթաղանթը, պահանջում է տեղային ցավազրկում, չունի մեծ տարածում, անդարձելի է և կարող է համեմատաբար թանկարժեք լինել: Ավելին, հղիության վտանգ ունեցող կանայք պետք է հակաբեղմնավորման որևէ միջոց օգտագործեն, քանզի արյացիայից հետո հղիությունը վտանգավոր է: Մինչդեռ ԼՆԳ-ՆԱՀ կարելի է տեղադրել բժշկի աշխատասենյակում առանց ցավազրկման, դարձելի է և համեմատաբար էժան:

ԼՆԳ-ՆԱՀ-ը գործում է մասնորայն արդյունավետ հակաբեղմնավորիչ: Ուսումնասիրությունը ցույց տվեց, որ ԼՆԳ-ՆԱՀ-ը օգտագործող կանանց մոտ նկատվում է դաշտանային արյունահոսության նվազում (բուժումից հետո երկու տարվա ընթացքում), ինչպես էնդոմետրիումի արյացիայի ենթարկված կանանց մոտ: (Հետազոտողները կանանց հետ'ել են միայն երկու տարվա ընթացքում):

Կարդալ ավելին...

<http://www.cochrane.org/reviews/en/ab001776.html>

Hormonally impregnated intrauterine systems (IUSs) versus other forms of reversible contraceptives as effective methods of preventing pregnancy

French R, Van Vliet HHAAM, Cowan F, Mansour DD, Hughes DD, Robinson AA, Proctor TT, Summerbell CC., Logan S, Helmerhorst FM, Guillebaud J

Պատվաստանյութ մայրական ցիտոմեգալովիրուսային ինֆեկցիայի կանխման համար

Ամեն տարի ԱՄՆ-ում ծնվում է մոտ 8000 երեխա լսողական, մտավոր կամ շարժական թերություններով, որպես ցիտոմեգալովիրուսով (ՑՄՎ) ներարգանդային վարակման հետևանք: ՑՄՎ-ի կենսաբանական առանձնահատկությունները առաջ քաշեցին համապատասխան պատվաստանյութի արդյունավետության հարցը:

ՑՄՎ-ը լավ հարմարված է վարակված անձի օրգանիզմում հարատևելու և այլ անձանց փոխանցվելու համար: Վիրուսը փոխանցվում է ուղղակի շփման ժամանակ մի շարք կենսաբանական հեղուկների՝ մեզի, թքի, կրծքի կաթի, արցունքի, արյան, սերմնահեղուկի և հեշտոցային արտազատուկի միջոցով: Վարակվելուց հետո առողջ մարդիկ սովորաբար որևէ ախտանշաններ չեն ունենում, բայց վիրուսը մինչև կյանքի վերջ մնում է օրգանիզմում:

Կատարված հետազոտությունները գնահատել են իմուն պատասխանը պայմանավորող գլխկոպրոտեին Բ պարունակող, փորձնական պատվաստանյութի արդյունավետությունը: Հետազոտությունում ներգրավված են եղել 441 ՑՄՎ-բացա-

սական կին, որոնք բաժանված են եղել երկու խմբի՝ պատվաստում և ֆիզլուծույթ ստացողների:

Բոլոր մասնակիցները համաձայնվել են ներարկումից հետո երկու ամիս պաշտպանվել հղիությունից: Վերջնական գնահատումը ցույց տվեց, որ պատվաստում ստացած կանայք հետպատվաստումային 42 ամսվա ընթացքում նշանակալիորեն ավելի պաշտպանված էին ՑՄՎ-ից, քան ֆիզլուծույթ ստացողները:

Հետագայում պատվաստվածների 8% (18-ը 225-ից), իսկ ֆիզլուծույթի խմբի 14% (31-ը 216-ից) վարակվել էր ՑՄՎ-ով: Այս հետազոտությունը ցույց է տալիս, որ պատվաստումով կարելի է ապահովել վիճակագրորեն նշանակալի պաշտպանություն ՑՄՎ-ի դեմ:

Կարդալ ավելին...

<http://content.nejm.org/cgi/content/full/360/12/1191>

Vaccine Prevention of Maternal Cytomegalovirus Infection
 Robert F. Pass, M.D., Changpin Zhang, M.D., Ashley Evans, M.D., Tina Simpson, M.D., William Andrews, M.D., Meei-Li Huang, Ph.D., Lawrence Corey, M.D., Janie Hill, R.N., Elizabeth Davis, R.N., M.P.H., Cynthia Flanigan, B.S., and Gretchen Cloud, M.S.

