

ՄԱՆԿԱԲԱՐՁՈՒԹՅՈՒՆ, ԳԻՆԵԿՈԼՈԳԻԱ ԵՎ ՆԵՌՆԱՏԱԼՈԳԻԱ

գիտագործնական հանդես

Vol.6, No.2

2012



Акушерство, гинекология и неонатология
научно-практический журнал

Главный редактор
Размик Аршалуйсович Абрамян

Редакционный совет
Вилен П. Акопян, Карен Р. Бабаян,
Ара С. Баблоян, Гагик А. Бегларян,
Бернар Блан, Александр С. Гаспарян,
Александр И. Гус, Владимир Н. Демидов,
Гагик А. Джилавян, Дереник Г. Думанян,
Арутюн М. Кушлян, Александр Д. Макацария,
Армен Р. Меликян, Ара М. Минасян,
Чизуру Мисаго, Михаил З. Нариманян,
Георгий Г. Окоев, Джан Карло Ди Ренцо,
Тамара Ф. Саргсян, Арчил Г. Хомасуридзе,
Нелли Г. Хостикиян

Ответственный секретарь
Гоар Г. Джрбашян

Технические редакторы
А.К.Блбулян,
Г.Хачатрян, Л.А.Бабаханян

Основатели:
“Республиканский институт репродуктивного здоровья, перинатологии, акушерства и гинекологии” ОАО и
“Ассоциация акушеров-гинекологов и неонатологов” ОО
Издатель: “Институт перинатологии, акушерства и гинекологии” ОАО,
сертификат регистрации: 01 А №. 004011
Адрес: г. Ереван, ул. Маргаряна 6/2
Тел: 34-18-83, 39-89-39
Сдано в набор: 12.12.12
Подписано к печати: 24.12.12
Тираж: 200 экз., объем: 44 страниц
Ответственный за номер: Р.А.Абрамян
Дизайн издательства “Автограф”
Напечатано в типографии “Вард Гրат”

Ссылки на журнал обязательны.

Материалы, опубликованные в журнале,
могут не отражать взгляды Редакционного совета.

Obstetrics, Gynecology, and Neonatology
Scientific-Practical Journal

Editor-in-Chief
Razmik Arshaluys Abrahamyan

Editorial Board
Karen R. Babayan, Ara S. Babloyan,
Bernar Blan, Gagik A. Beglaryan,
Vladimir N. Demidov, Derenik H. Dumanyan,
Alexander S. Gasparyan, Alexander I. Gus,
Archil G. Khomasuridze, Nelly G. Khostikyan,
Harutyun M. Kushlyan, Gagik A. Jilavyan,
Vilen P. Hakobyan, Alexander D. Makatsaria
Armen R. Melikyan, Ara M. Minasyan,
Chizuru Misago, Michael Z. Narimanyan,
Georgi G. Okoev, Gian Carlo Di Renzo
Tamara F. Sargsyan

Managing Editor
Gohar G. Jerbashian

Executive Editors
A.K.Blbulyan,
L.G.Khachatryan, L.A.Babakhanyan

Founders:
“Republican Institute of Reproductive Health, Perinatology, Obstetrics and Gynecology” OJSC and
“Association of Obstetrics-Gynecologists and Neonatologists”
Publisher: “Institute of Perinatology, Obstetrics and Gynecology” OJSC,
Registration Certificate: 01 А №. 004011
Address: 6/2 Margaryan st., Yerevan
Tel: 34-18-83, 39-89-39
Submitted for printing: 12.12.12
Signed for publishing: 24.12.12
Number of copies: 200, volume: 44 pages
Responsible for the issue: R.A.Abrahamyan
Designed by Autograph Publishing House
Printed by Vard Hrat Printing House

Vol. 6, No. 2, 2012

References to the journal are mandatory.

The materials published in the journal
might not reflect the Editorial Boars's viewpoints.

ՄԱՆԿԱԲԱՐՁՈՒԹՅՈՒՆ, ԳԻՆԵԿՈԼՈԳԻԱ ԵՎ ՆԵՈՆԱՏԱԼՈԳԻԱ

գիտագործնական համդես

«Մանկաբարձություն, գինեկոլոգիա և նեոնատալոգիա»
գիտագործական համույս

Գլխավոր խմբագիր
Ռազմիկ Արշալույսի Աբրահամյան

Խմբագրական խորհուրդ

Կարեն Ռ. Բաբայան, Արա Ս. Բաբյոյան, Գագիկ Ա. Բեգլարյան,
Բեռնար Բլան, Ալեքսանդր Ս. Գասպարյան, Ալեքսանդր Ի. Գուս,
Վլադիմիր Ն. Ղեմիդով, Ղերենիկ Յ. Ղումանյան, Արշիլ Գ. Խոնմասուրիձե,
Նելլի Գ. Խոստիլյան, Վիլեն Պ. Դակորյան, Ալեքսանդր Դ. Մակացարիա,
Արմեն Ռ. Մելիքյան, Արա Մ. Մինասյան, Զիզուլու Միսագոն,
Միքայել Զ. Նարիմանյան, Գագիկ Ա. Զիլավյան, Թամարա Ֆ. Սարգսյան,
Զիան Կառլո Դի Ռենցո, Դարություն Մ. Քուչկյան, Գեորգի Գ. Օկոն

Պատասխանատու քարտուղար
Գոհար Գ. Զրբաշյան

Տեխնիկական խմբագիրներ
Ա. Կ. Բլուլյան,
Լ. Գ. Խաչատրյան, Լ. Ա. Բաբախանյան

Հիմնադիրներ՝
«Վերարտադրողական առողջության, պերինատոլոգիայի, մանկաբարձության և
գինեկոլոգիայի հանրապետական ինստիտուտ» ԲԲԸ և
«Մանկաբարձ-գինեկոլոգների և նեոնատոլոգների ասոցիացիա» ՀԿ

Հրատարակիչ՝
«Վերարտադրողական առողջության, պերինատոլոգիայի, մանկաբարձության և
գինեկոլոգիայի հանրապետական ինստիտուտ» ԲԲԸ
գրանցման վկայականի համարը՝ 01 Ա Նո. 004011
Հասցե՝ ք. Երևան, Սարգսյան 6/2, հեռ.՝ 34-18-83, 39-89-39
Հանձնված է հրատարակությամ՝ 12.12.12
Ստորագրված է տպագրությամ՝ 24.12.12
Տպաքանակը՝ 200, ծավալ՝ 44 էջ
Համարի պատասխանատու՝ Ռ. Ա. Աբրահամյան
Զնավորում՝ «Ավտոգրաֆ» հրատարակչության
Տպագրված է «Վարդ Հրատ» տպագրատանը

Հղումներն ամսագրին պարտադիր են:

Ամսագրում հրապարակված նյութերը կարող են
չարտացուել խմբագրական խորհրդի տեսակետները:

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

ԳԻՏԱԳՈՐԾՆԱԿԱՆ ՀՈՂՎԱԾՆԵՐ

Ռ.Ա.Աբրահամյան, Ա.Ս.Սահակյան, Գ.Ռ.Աբրահամյան

Անպտուղ ամուսնական զույգի վերարտադրողական վարքագծի և առողջության առանձնահատկությունները համաձայն անպտուղ ամուսնության տարածվածության, պատճառագիտության և կլինիկահամաճարակաբանական ազգային ուսումնասիրության տվյալների.....4

Ժ.Ք.Գրի

Յակաֆուֆոլիպիդային համախտանիշ.....11

J.C.Gris, *Antiphospholipid syndrome*

Ա.Ե.Շինողեր

Պրոգեստագենների դասակարգումն ու համեմատական ֆարմակոլոգիան17

A.E.Schindler, *Classification and Comparative Pharmacology of Progestogens*

Ա.Ս.Սահակյան, Ռ.Ա.Աբրահամյան, Գ.Ռ.Աբրահամյան

Պոլիկիստոզ ձվարաններով հիվանդների օվուլյացիայի խթանում.....23

Ա.Ս.Սաակյան, Բ.Ա.Աբրամյան, Գ.Բ.Աբրամյան, *Стимуляция овуляции у больных с поликистозными яичками при помощи ингибиторов ароматазы*

ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ԴԻՏԱՐԿՈՒՄՆԵՐ և ՓՈՐՁԻ ՓՈԽԱՆԱԿՈՒՄ

Կ.Յ.Ազատյան

Յղիների հիպերթիրեոզի կլինիկական ասպեկտները.....29

Կ.Գ.Ազատյան, *Клинические аспекты гипертиреоза беременных*

Ա.Յ.Մարյանյան

Ալկոհոլ՝ այսօրվա և ապագա սերունդների խնդիր.....34

Ա.Յ.Մարյանյան, *Алкоголь проблема сегодняшнего и будущих поколений*

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՏԵՍՈՒԹՅՈՒՆ

Է.Գ.Գևորգյան

Աղենոմիոզի ախտորոշման ժամանակակից մեթոդների համեմատական բնութագիրը.....38

Է.Գ.Գևորգյան, *Сравнительная характеристика современных методов диагностики аденоомиоза*

ԳԻՏԱԳՈՐԾՆԱԿԱՆ ՀՈՂՎԱԾՆԵՐ

Ռ.Ա.Աբրահամյան, Ա.Ս.Սահակյան, Գ.Ռ.Աբրահամյան

**Անպտուղ ամուսնական զույգի վերարտադրողական վարժագծի և առողջության
առանձնահատկությունները համաձայն անպտուղ ամուսնության տարածվածության,
պատճառագիտության և կլինիկահամաճարակաբանական
ազգային ուսումնասիրության տվյալների**

**Երևանի Մ.Դերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի
մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի թիվ 2 ամբիոն
Վերարտադրողական առողջության, պերինատոլոգիայի, մանկաբարձության
և գինեկոլոգիայի հանրապետական ինստիտուտ**

Ներածություն

Վերջին տարիների ուսումնասիրությունների (Խաչիկյան Մ.Ա., 1998) համաձայն, անպտղության մակարդակը Հայաստանում բավականին բարձր է՝ մոտավորապես 32%, որը մի քանի անգամ գերազանցում է ԱՄՍ-ի, Արևմտյան Եվրոպայի, Ռուսաստանի Դաշնության և տարածաշրջանի մյուս երկրների համանուն ցուցանիշին, 2 անգամ Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության կողմից (1993թ.) սահմանված ճգնաժամային մակարդակին (15%), որի դեպքում անպտղությունը դիտվում է որպես երկրի ժողովրդագրության վրա ազդող հիմնական գործոն և սոցիալ-բժշկական հիմնախնդրից վեր է ածվում համազգային, համապետական հիմնախնդրի:

Արտագաղթի ուժեղացման, վերարտադրողական վարժագծի փոփոխության, սոցիալ-տնտեսական դժվարությունների, ինչպես նաև արորտների ու անպտղության մակարդակի բարձրացման պայմաններում ծնելիությունը սաստիկ նվազել է, ինչը հանգեցրել է ոչ միայն պարզ վերարտադրողական պրոցեսի խաթարմանը, այլև սպասնում է երկրի անվտանգության ապահովմանը:

Հաշվի առնելով երկրում վատթարացող ժողովրդագրական իրավիճակը և նպատակ ունենալով բարելավել վերարտադրողական առողջության բնագավառում տիրող իրավիճակը 2003թ. ՀՀ կառավարության կողմից հաստատվեց «Մոր և մանկան առողջության

բարելավման ռազմավարությունը՝ 2003-2015թ.», 2007թ.-ին՝ «Վերարտադրողական առողջության բարելավման ազգային ռազմավարությունը, ծրագիրն ու գործողությունների ժամանակացույցը՝ 2007-2015թ.»: Այդ փաստաթղթերում անպտղության հիմնախնդրի ընդունվել է որպես երկրի կարևորագույն հիմնախնդրի և դրվել է նպատակ արդիականացնել անպտուղ ամուսնության ախտորոշման, կանխարգելման աշխատանքները: Բացի այդ նպատակ է դրվել բարձրացնել բուժօգնության որակը և հանրապետությունում մշակել անպտուղ ամուսնության հաղթահարման ռազմավարություն, մատնանշելով իրականացման մեխանիզմները:

Ուստի, անպտղության հիմնախնդրի հաղթահարման քաղաքականությունը համապատասխանում է Հայաստանի հանրապետության առողջապահական ոլորտում վերջին տարիներին տեղի ունեցած բարեփոխումներին և ուղղված է Հայաստանի բնակչության վերարտադրողական առողջության հետ կապված կարիքների բավարարմանը, ծնելիության բարձրացմանը:

Անպտղության ախտորոշման, բուժման և հաղթահարման համար շատ կարևոր է դրա տարածվածության, պատճառագիտության ուսումնասիրությունը, ինչպես նաև հարցման մեջ ներգրաված կանանց և տղամարդկանց գիտելիքների, ընտանիքի կազմին և վերարտադրողական վարժագծին վերաբերող տվյալների հավաքագրումն ու վերլուծությունը:

Վերարտադրողական առողջության ծառայություններից օգտվելու, հատկապես անպտղության դեպքում, բնակչության առողջության պահպանման իրավունքը ամբողջությամբ չի պահպանվում բարձր գների և դժվարամատչելիության, բուժման անարդյունավետության պատճառով:

ՀՀ առողջապահության նախարարության և ՄԱԿ-ի Բնակչության Հիմնադրամի համագործակցության շրջանակներում «Անպտուղ ամուսնության տարածվածության, պատճառագիտության կլինիկահամաճարակաբանական ուսումնասիրության» իրականացման նպատակով ՀՀ առողջապահության նախարարի հրամանով կազմվեց միջգերատեսչական կոմիտե և աշխատանքային խումբ, որի կազմում որպես փորձագետ ընդոգրկվել է ին մանկաբարձ-գինեկոլոգ, վեներոլոգ, անդրոլոգ, վիճակագիր:

Ընտրանքի ընտրությունը, տվյալների հավաքագրումը, մուտքագրումը կատարվել է ՀՀ ազգային վիճակագրական ծառայության հարցագրուցավարների կողմից, տվյալների վիճակագրական վերլուծությունը՝ Հայաստանի Ամերիկային համալսարանի մասնագետների կողմից:

Հետազոտության նպատակները

- հավաքագրել ազգային մակարդակով տվյալներ ամուսնական զույգերի պտղաբերության, վերարտադրողական առողջությանը, վերարտադրողական և սեռական վարքագին, հակաբեղմնավորիչ միջոցներին, սեռավարակներին, այդ թվում ՄԻԱՎ/ԶԻԱՅ-ին վերաբերող գիտելիքների վերաբերյալ,
- հավաքագրել տվյալներ պտղաբերության, ծննդիության, տարած ընդհանուր և վերարտադրողական հիվանդությունների վերաբերյալ,
- հարցման և հատուկ հետազոտման միջոցով ստանալ տվյալներ անպտղության տարածվածության, պատճառագիտության, ծննդիության, հետազոտվածների տարած հիվանդությունների, հետազոտությունների ծավալի, հակաբեղմնավորման մեթոդների, սեռավարակների, պտղաբերություն ապահովող գործոնների, վերարտադրողական վարքագին մասին,
- տվյալներ սեռավարակների տարածվածության և համարժեք առողջության մասին:

յան և հորմոնային վիճակի մասին:

Նախկինում կատարված նմանօրինակ հետազոտությունների մասին

1989-1990թ. Երևան քաղաքում (Կ.Բ.Ակունց և համահեղինակներ) իրականացվել է 4349 անուսնացած կանաց շրջանում անպտղության տարածվածության համաճարակաբանական հետազոտություն, համաձայն որի առաջնային անպտղությունը կազմել է 3,2%, իսկ Երկրորդայինը՝ 21,4%:

1997-1998թ. «Հանում ընտանիքի առողջության» հասարակական կազմակերպության կողմից (Մ.Ա.Խաչիկյան և համահեղինակներ) ազգային մակարդակով իրականացվել է 1400 վերարտադրողական տարիքի կանաց և տղամարդկանց շրջանում անպտղության տարածվածության համաճարակաբանական հետազոտություն՝ ընդգրկելով բոլոր տարածաշրջանները և Երևան քաղաքը, որի համաձայն կանաց շրջանում առաջնային անպտղությունը կազմել է 3,4%, իսկ Երկրորդայինը՝ 28,5%: Տղամարդկանց շրջանում առաջնային անպտղությունը կազմել է 3,3%, իսկ Երկրորդայինը՝ 15,2%:

Ներկա հետազոտության արդյունքների վերլուծությունը հնարավորություն է տալիս ստանալ տղամարդկանց և կանաց վերարտադրողական առողջության, մասնավիրապես, անպտուղ ամուսնության ցուցանիշների փոփոխությունները դիմամիկայում և հնարավորությունը ընձեռություն գնահատել Հայաստանի բնակչության վերարտադրողական առողջության, ինչպես նաև առողջապահական ծառայությունների աշխատանքների բարելավմանն ուղղված գործող ծրագրերը՝ նոր ռազմավարությունների մշակման նկատառումով:

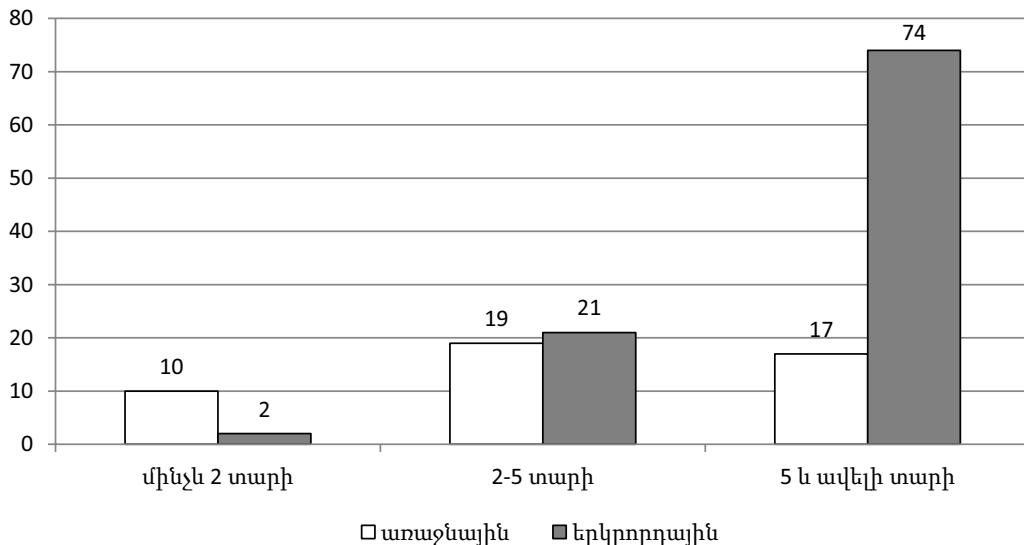
Հետազոտման նյութն ու մեթոդները

Համաձայն ԱՀԿ-ի սահմանման, ամուսնությունը հնարավում է անպտուղ, եթե 2 տարվա ամուսնական կյանքում, կանոնավոր սեռական հարաբերության պայմաններում, առանց բեղմնականիչ միջոցների օգտագործման չի արձանագրվում հղիություն: Հետազոտվածների բաշխումն ըստ անպտուղ ամուսնության տևողության բերված է այսուակ 1-ում:

Այլուսակ 1. Ամուսնական կյանքի տևողությունը

մինչև 1 տարի	2-5 տարի	5 և ավելի տարի
16,7% (24)	20,8% (30)	62,5% (90)

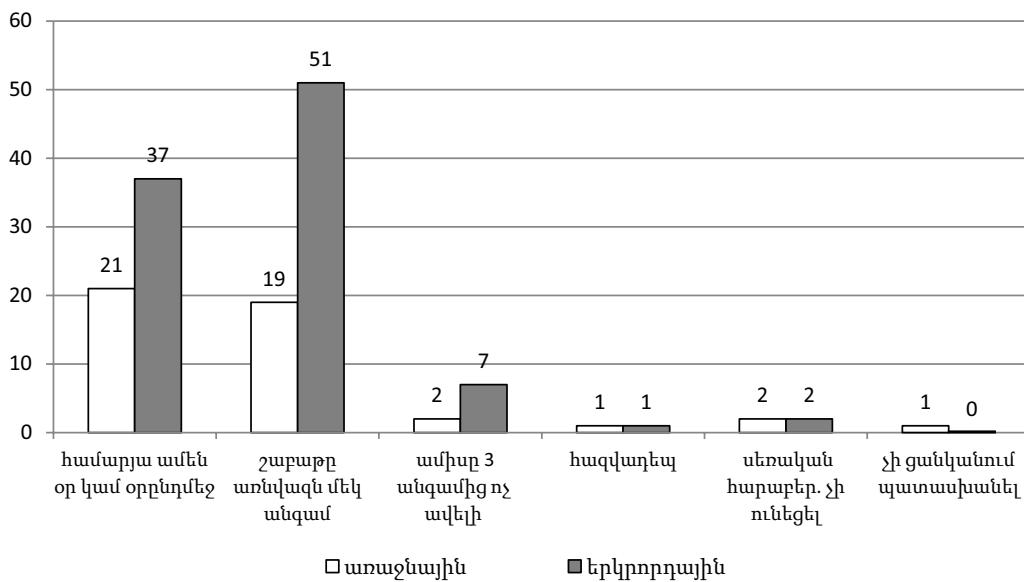
**Գծանկար 1. Ամուսնության/միության տևողության կապը
առաջնային և երկրորդային անպտղության հետ**



Վերջին ամուսնությունը (միությունը) տևել է մինչև 2 տարի անպտղությամբ տառապող 24 (16,7%) հետազոտվածի մոտ, ընդ որում նրանցից 21-ը տառապել են առաջնային չբերությամբ և միայն 3-ը երկրորդային ամլությամբ: Անպտղության տևողությունը 2-5 տարի ունեցել են յուրաքանչյուր հինգերորդ հետազոտված 30 (20,8%): Անպտուղ ամուսնության տևողությունը 5 և ավելի նշել էին հետազոտված 90 (62,5%) կին:

Կարևոր է նշել, որ ամուսնության տևողությունը մինչև 5 տարի գերակշռում էր առաջնային անպտղությամբ տառապողների մոտ 19 (52,8%), մինչդեռ երկրորդային անպտղությամբ տառապողների մոտ գերակշռում է 5 և ավելի տարին 74 (77,9%): Դետազոտվածներից ընդամենը մեկ կին է ունեցել նախորդող ամուսնություն, 5 տարուց ավելի տևողությամբ (գծանկար 1):

**Գծանկար 2. Սեռական հարաբերությունների հաճախականության կապը
առաջնային և երկրորդային անպտղության հետ**



**Այուսակ 2. Վերջին տարիների ընթացքում սեռական ակտիվությունը՝
առանց հղիությունից պաշտպանվելու միջոցներ կիրառելու**

հ/հ	Նաճախականությունը	Առաջնային անպտղություն		Երկրորդային անպտղություն	
		բացարձակ թիվ	%	բացարձակ թիվ	%
1	ամեն օր կամ օրընդմեջ	28	60,9	42	42,9
2	շաբաթը 1 անգամ	7	15,2	29	29,0
3	ամիսը 3 անգամից ոչ ավելի	3	6,5	16	16,0
4	հազվադեպ	2	4,3	8	8,0
5	չի ունեցել	4	8,7	0	0
6	չի հիշում, չի ցանկանում պատասխանել	1	2,2	2	2,0
7	այլ	1	2,2	1	1,0
	ընդամենը	46	100	98	100

Ծանոթություն. Կանոնավոր են համարվում հարաբերությունները, որոնք տեղի են ունենում առնվազն շաբաթը 1 անգամ: Ընդհատված սեռական հարաբերությունը, մերկացումը և բնական մեթոդները նույնպես համարվում են հղիությունից պաշտպանվելու միջոցներ: Պետք է հաշվի առնել ընդհանուր ժամանակահատվածը, ինչպես ներկա, այնպես էլ նախկին անուսմությունների /միությունների ընթացքում:

**Սեռական ակտիվությունը հետազոտվածների
շրջանում**

Հղիության առաջացման կարևոր գործոն է կանոնավոր սեռական հարաբերությունների հաճախականությունը: Հետազոտվածների ճնշող մեծամասնությունը՝ 128 (88,9%) նշել են բավարար հաճախականությամբ սեռական հարաբերություններ, այսպես 58-ը նշել են սեռական հարաբերություններ ամեն օր կամ օրընդմեջ, շաբաթը առնվազն մեկ անգամ սեռական հարաբերություն են նշել 70 հետազոտվածներ: Հատուկ ուշադրության է արժանի այն հանգամանքը, որ հետազոտվածներից 4-ը չեն ունեցել սեռական հարաբերություն, այսինքն անպտղությունը հավանաբար պայմանավորված է գույգի սեռական ֆունկցիայի խանգարման՝ հավանաբար վիրգոնամիայի հետ (գծանկար.2):

Սեռական ակտիվության դիտարկումն ըստ անպտղության տեսակի, ցույց տվեց, որ առաջնային անպտղության դեպքում գերակշռող՝ համարյա ամեն օր կամ օրընդմեջ սեռական հարաբերություն ունենալու է, իսկ երկրորդային

անպտղության դեպքում գերակշռողն ավելի հազվադեպ՝ շաբաթն առնվազն մեկ անգամ սեռական հարաբերություն ունենալու է: Հազվադեպ սեռական հարաբերություններն ավելի բնորոշ էին երկրորդային անպտղությանը (աղյուսակ 2):

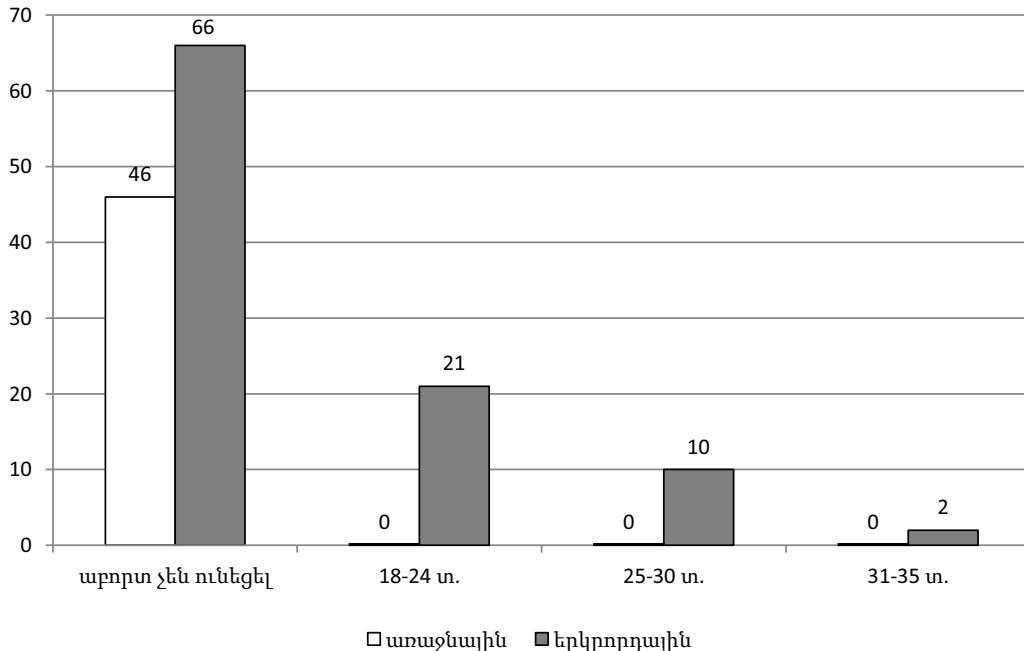
Երկրորդային անպտղության պատճառագիտության մեջ հղիության արհեստական ընդհատումները (աբորտը) դերը

Երկրորդային անպտղության պատճառագիտության մեջ որոշակի դեր ունեն հղիության արհեստական ընդհատումները (աբորտը): Եթե առաջնային անպտղությամբ տառապող կանացից համարյա բոլորը ժխտել են անամենգում աբորտի առկայությունը, ապա երկրորդային անպտղությամբ տառապող յուրաքանչյուր 3-րդ կին 32 (32,6%) ունեցել է հղիության արհեստական ընդհատում, ընդ որում միայն մեկ աբորտ նշել են 16 (16,3%), 2 և ավելի աբորտ՝ 16 (16,3%), 3 և ավելի աբորտ 3-ը, մեկ ռեսպոնդենտ չի ցանկացել պատասխանել (աղյուսակ 3):

**Այուսակ 3. Կյանքի ընթացքում կատարված աբորտի կապը
Երկրորդային անպտղության հետ**

աբորտ չեն ունեցել	1 աբորտ	2 աբորտ	3 աբորտ	4 աբորտ	5 աբորտ	չի հիշում / չի ցանկանում պատասխանել
66,3% (65)	16,3% (16)	13,3% (13)	1,0% (1)	1,0% (1)	1,0% (1)	1,0% (1)

Գծամկար 3. Առաջին աբորտի տարիքի կապը առաջնային և երկրորդային անպտղության հետ



Անամնեցում աբորտ են նշել երկրորդային անպտղությամբ տառապող կանայք, որոնց գերակշիռ մասը 21 (21,2%) դիմել են աբորտի վերարտադրողական ակտիվ տարիքում՝ 18-24 տարեկանում, 25-30 տարեկանում՝ 10 կին և 2 կին՝ 31-35 տարեկան հասակում (գծամկար.3):

Կարևոր է նշել, որ հիմնականում աբորտները 28 (84,8%) դեպքերում կատարվել են մինչև 12 շաբաթական ժամկետը և միայն 5 (15,2%) դեպքում է կատարվել հղիության 2-րդ եռամսյակում՝ 13-22 շաբաթական ժամկետում:

Աբորտի բարդությունների հաճախականությունն անպտղության դեպքում

Դայտնի է, որ աբորտը, հատկապես բարդացած ընթացքի դեպքում, կարող է նպաստել երկրորդային չքերության առաջացմանը:

Ուսումնասիրելով աբորտի բարդությունների կապը երկրորդային անպտղության հետ հայտնաբերվել է, որ աբորտ կատարած 33 կանացից 4 (12,1%) նշել են բարդություն՝ արյու-

նահոսություն և տենդ:

Չնայած բացահայտ բարդություններ նշել են միայն 4 կին, սակայն հայտնի է, որ աբորտները հաճախ ուղեկցվում են էնդոմետրիումի գեղձային և ռեցեպտորային համակարգի խանգարումներով, որոնք առաջացնում են ինպլանտացիայի խանգարումներ և պատճառ են դառնում վաղ ինքնաբեր վիժումների, ինչը հաճախ չի ախտորոշվում որպես վիժում:

Առաջին աբորտի բաշխումը ելնելով ծննդաբերությունների հերթականությունից

Համաձայն մանկաբարձագինեկոլոգիական անամնեզի վերլուծության 33 կին (22,9%) անամնեցում ունեցել են հղիության արհեստական ընդհատում, ընդ որում միայն մեկ դեպքում է այն կատարվել առաջին ծննդաբերությունից առաջ, մնացած 32 դեպքերում այն կատարվելէ ծննդաբերություններից հետո, ընդ որում 1-ին ծննդաբերությունից հետո այն կատարվել է 18 կնոջ մոտ, 2-րդից հետո՝ 10, 3-րդից հետո՝ 3-ի մոտ, 1 կին չի հիշում (աղյուսակ 4):

Աղյուսակ 4. Աբորտների բաշխումը ըստ ծննդաբերությունների հերթականության

Հի հիշում	1-ին ծննդաբեր. առաջ	1-ին ծննդաբեր. հետո	2-ին ծննդաբեր. հետո	3-ին ծննդաբեր. հետո	աբորտ չեն ունեցել
0,7% (1)	0,7% (1)	12,5% (18)	6,9% (10)	2,1% (3)	77,1% (111)

Աղյուսակ 5. Առաջին աբորտի պատճառները

չեն ունեցել աբորտ	ունեցել են աբորտ	առողջական խնդիրներ	պտղի զարգացման արատ	ունեին ցանկալի թվով երեխաներ	պլան. էին երեխա ունենալ ավելի ուշ	բնակ. պայմաններ	նյութական դժվ.
64,9% (111)	19,3% (33)	1,8% (3)	2,9% (5)	1,8% (3)	7,0% (12)	0,6% (1)	1,8% (3)

Առաջին աբորտի պատճառները

Աբորտի չեն դիմել 111 (64,9%) ամուսնական զույգերը, որոնցից 46-ը եղել են առաջնային անպտղության խնդիր: Առաջին աբորտին դիմելու հիմնական պատճառը 12-ի (7,0%) համար ավելի ուշ երեխաներ ունենալու ցանկություն էր, 8 (4,7%) կնոջ մոտ աբորտը կատարվել է բժշկական ցուցումներով (մոր առողջական խնդիրներ և պտղի ներարգանդային զարգացման արատներ), 3 (1,8%) կնոջ մոտ - ցանկալի թվով երեխաներ ունենալը, նյութական և բնակարանային անբավարար պայմանների պատճառով հղիությունը ընդհատել էին 1 (0,6%) (աղյուսակ 5):

Ինքնաբեր վիժումներն անպտուղ զույգերի մոտ

Երկրորդային անպտղություն ունեցող յուրաքանչյուր 9-րդ (11,2%) կին անամնեցում ունեցել է տարբեր ժամկետներում ինքնաբեր

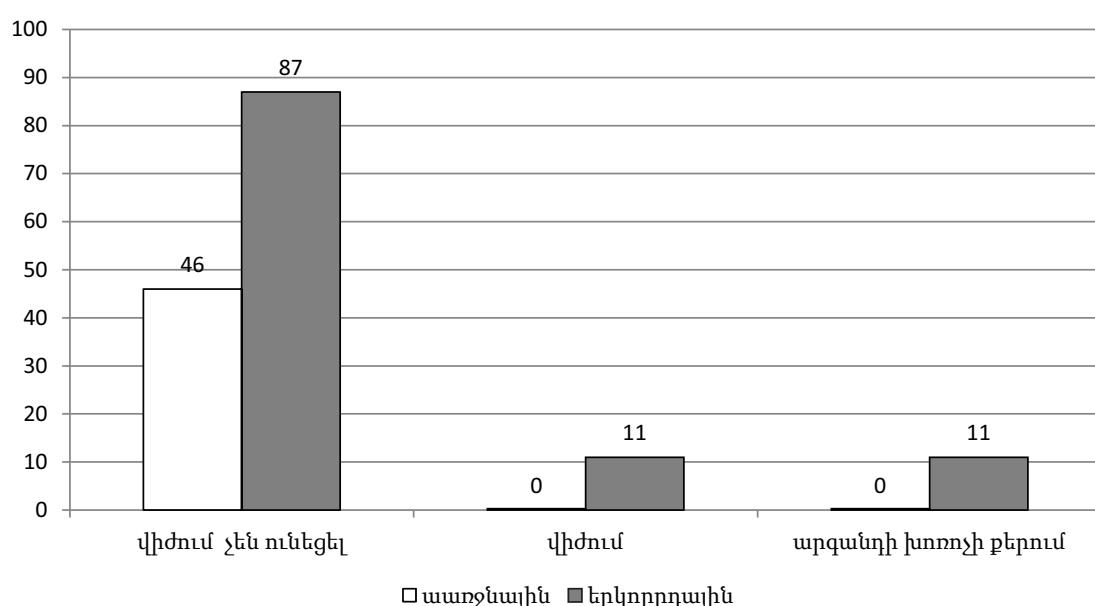
վիժում, բոլորի մոտ էլ կատարվել է արգանդի խոռոչի քերում, որոնցից միայն մեկի մոտ է նկատվել բարդություն (գծանկար 4): 8 դեպքում եղել է մեկ ինքնաբեր վիժում, 2 դեպքում 2 վիժում, մեկ դեպքում՝ 3 վիժում:

Բեղմնականիսից միջոցների օգտագործումը

Բեղմնականիսում չեն օգտագործել 123 (80,9%) ամուսնական զույգերը: Յղիություն ունեցող 33 կանանցից հակաբեղմնավիրիչներ չեն օգտագործել 19 (57,8%) ամուսնական զույգերը, 14 (42,4%) օգտագործել են բեղմնականիսից միջոցներ և ունեցել են բեղմնականիսան ձախողում:

Ամենից հաճախ՝ 14 (9,2%) դեպքում բեղմնականիսան նպատակով օգտագործվել է անավարտ սեռական հարաբերությունը, 7 (4,6%) դեպքում տղամարդու պահպանակ և 2 (1,3%) դեպքում ներարգանդային պարույրներ - ՆԱՊ (աղյուսակ 6):

Գծանկար 4. Ինքնաբեր վիժումների կազմը առաջնային և երկրորդային անպտղության հետ



Աղյուսակ 6. Բեղմնականիչների օգտագործումը հարցման պահին

Երեք չի գործածել	ՆԱՊ	պահպանակ	ռիթմիկ մեթոդ	ընդհատված սեռական հարաբ.	կրծքով կերակրում	հեշտոցի ներլվացում
80,9% (123)	1,3% (2)	4,6% (7)	2,6% (4)	9,2% (14)	0,7% (1)	0,7% (1)

Ամուսնանալիս ընտանիքի պլանավորած կազմը

Հետաքրքրական է այն փաստը, որ ամուսնանալուց մեծ ընտանիք, 3 և ավելի երեխա էին պլանավորում ունենալ յուրաքանչյուր 5-րդ ամուսնական զույգ, 2 երեխա 56 (38.9%) և միայն 1 երեխա 5 (3.5%):

51 ամուսնական զույգ երեխաների թիվը ընտանիքում չէին պլանավորել և կապել էին հանգանանքների հետ, ընդ որում աստծու կանքին էին թողել ամեն չորսից երեք ամուսնական զույգ 40 (78,4%), սոցիալական պայմանների հետ ընդամենը 5 (9,8%), վստահ չէին 4 (7,8%), երեխաների թիվն այլ հանգանանքների հետ էին կապել 2 ընտանիք (3,9%):

J.C. Gris

Antiphospholipid syndrome

Department of Haematology, University Hospital, Nimes and
University of Montpellier, France
Laboratoire d'Hématologie, Groupe Hospitalo-Universitaire Caremeau,
Centre Hospitalier Universitaire

Abstract: The antiphospholipid syndrome (APS) is characterised by thrombotic or obstetric symptoms associated with persistent antiphospholipid antibodies (aPL). Despite an increasing standardisation of aPLs testing, which is prone to strong evolutions due to brilliant progresses in the understanding of APS pathophysiology, the specificity and sensitivity of the epidemiological associations between symptoms and aPLs are highly variable, with strong equivocal evidences, particularly in the obstetrical presentations where convincing association studies are rare and levels of evidence limited. We propose to review the APS definition based on biological mechanisms, to abandon inconsistent clinical entities like "unexplained recurrent pregnancy loss before week 10" and heterogeneous markers like classic anticardiolipin antibodies, and finally to narrow APS criteria as a constructive promise for a consistent move towards precision medicine.

Introduction

Antiphospholipid syndrome (APS) is classically defined as an acquired autoimmune disease characterised by clinical symptoms associated with a panel of autoantibodies belonging to the so-called antiphospholipid antibody (aPL) family. It is generally described as an acquired thrombophilia, can develop independently or associated with systemic diseases.

The clinical features are thrombotic manifestations (venous, arterial or microvascular) and pregnancy complications (failure, placenta-mediated late complications). Other manifestations can associate with aPLs but do not fulfil the APS definition.

The eligible aPLs are detected by coagulation assays (lupus anticoagulant: LA) or by immunological assays (anticardiolipin antibodies: aCL, anti-beta2-glycoprotein I antibodies: $\alpha\beta2\text{GP}1$, IgG or IgM isotype, only high titres) and must be positive on two or more occasions, at least 12 weeks apart. These aPL are not only diagnostic of APS but are also believed to play a pathogenic role.

Although APS is traditionally considered as a sin-

gle entity, most of women presenting with pregnancy failure and aPL do not become thrombotic. The associations linking obstetrical morbidities and aPL subtypes have variable specificities and sensitivities. The mechanisms of aPL-mediated thrombosis and pregnancy loss are diverging. The role of aCL and of the IgM isotype is questioned. We propose narrowed APS criteria that would allow a personalized medicine approach, the safety and efficacy of therapeutic interventions, and explore the possible paths for future research as we move toward precision medicine in thrombotic diseases but still have to impose it in obstetrics.

The thrombotic APS

Most of the mechanisms leading to an increased thrombotic risk have been described in vitro. In vivo thrombogenesis models triggered by various trauma have confirmed the aPL thrombonenicity [3], as did the passive transfer of human aPL IgG which needed lipopolysaccharide priming to become symptomatic [10].

There is evidence of endothelial cell activation/damage in APS patients, with increased

plasma levels of adhesion molecules, of endothelial microparticles and mature endothelial cells. In mouse models, aPL cause increased expression of adhesion molecules, enhance cell-leukocyte interactions, and attenuates the acetylcholine-induced arterial vasodilatory response. Exposing cultured endothelial cells to aPL causes cell-surface adhesion molecule up-regulation, increases the expression of tissue factor (TF) and inhibits the activation of the endothelial nitric oxide synthase (eNOS) by vascular endothelial growth factor (VEGF), explaining increased leukocyte-endothelial cell adhesion and thrombus formation.

The β 2GP1-dependent evidences

Clinically relevant aPL are to date directed against phospholipid (PL)-binding proteins, particularly beta2-glycoprotein I (β 2GP1) [2]. This five domains glycoprotein binds to phospholipids thought domain V [5, 6]. Oxidation of β 2GP1 increases its immunogenicity through a Th1 immunological mechanism, patients with APS having significant increase of oxidised β 2GP1.

In vitro studies show that antibody recognition of PL-bound β 2GP1 through domain I causes its dimerisation, which further increases its affinity for negatively-charged PL on cell surfaces. Among a β 2GP1, those binding a limited epitope on domain I (Gly40-Arg43) are more strongly associated with thrombosis [7]. β 2GP1 exists in two conformation in plasma, a closed circular conformation maintained by interaction between domains I and V, an open conformation in which a cryptic epitope in domain I becomes exposed, enabling antibody binding.

In vitro studies on endothelial cells, platelets and monocytes, found that antibody-dimerised β 2GP1 complexes bind to a variety of receptors, including Toll-like receptors, annexin A2, glycoprotein Iba, and members of the LDL receptor family like apolipoprotein E receptor 2 (apoER2-LRP8). The binding to the receptors induces signalling and is the lynchpin that couples antibody recognition of β 2GP1 to the changes in the behaviour of the receptors-harbouring cells. This mechanism admits some cellular particularities but highlights the described cellular effects: platelet, monocyte and endothelium activation, enhanced endothelium-

circulating cells interactions, TF expression, inhibition of NO production, interference with activation of the anticoagulant protein C pathway. These effects have not been related to the type of thrombotic events and the strong heterogeneity of the endothelium across the vascular tree has not been integrated as an informative covariate.

Thrombosis requires two steps: aPLs induce the 'first hit', another procoagulant condition/factor producing the second hit (for instance: infection, oral contraceptives...), leading to clotting, as currently described in constitutive thrombophilias.

Autoantibodies against domain I of β 2GP1 have been found to be more strongly correlated with thrombosis than autoantibodies detected using standard assays [7]. Anti β 2GP1-domain I autoantibodies can cause LA. LA activities caused by a β 2GP1 or by other antibodies can be discriminated by modulating calcium concentrations or by adding cardiolipin vesicles. Testing plasma samples collected in 0.109M sodium citrate, a β 2GP1-dependent LAs are more specific of a thrombotic (predominantly venous) history than the classic LAs and can sometimes be detected in patients negative for standard a β 2GP1 [30].

An anti- β 2GP1-domain I thrombotic APS, a β 2GP1-domain I and/or a β 2GP1-dependent LA being the related makers, is thus likely.

The β 2GP1-independent uncertainties

LAs are strong thrombosis risk factors and non- β 2GP1-dependent LAs are detected in thrombotic patients. Other PL-binding proteins, among which prothrombin (FII), react with aPL and anti-FII antibodies (aFII) are detectable in some patients with APS. A human monoclonal aFII able to react with FII when expressed on the endothelial surface was thrombogenic in vivo [30]. Thrombotic patients can be positive for anti-FII-phosphatidylserine complex antibodies (aFII-PS), which suggest that clinically-relevant antibodies recognize an epitope expressed by FII when bound onto negatively charged PL. The aFII-PS can cause LA. We do not know if aFII-dependant LAs or aFII-PS can be thrombogenic independently from other APS markers. Increased aFII-PS are described in arterial and venous thrombosis [11]. An anti-FII (aFII-PS) thrombotic APS, aFII-PS and/or a β 2GP1-independ-

ent LA being the related makers, is thus suspected but its independent clinical value ability needs a prospective strengthening. High aFII titres can otherwise generate a marked haemorrhagic risk through acquired hypoprothrombinaemia.

Autoantibodies against annexin A5 (A5), which forms a 2-dimensional crystalline shield over PL bilayers and has anticoagulant effect by inhibiting the binding of coagulation factors, have been proposed pathogenic in APS patients [22]. Anti-A5 antibodies (aA5) can be evidenced in some rare APS patients. Plasmas from thromboembolic patients with aPLs reduce both A5 binding to phospholipid and A5 anticoagulant activity. Among LA-positive plasmas, those with LA-causing $\alpha\beta$ 2GP1-domain I displayed increased resistance to A5 anticoagulant activity and were more often originated from thrombotic patients, suggesting that $\alpha\beta$ 2GP1 compete with A5 for anionic PL. Here also, the suspected anti-A5 thrombotic APS is to date less likely to be an independent entity, anti- β 2GP1-domain I interacting with A5.

Anticardiolipin antibodies (aCL) include in fact a myriad of antibodies, among which $\alpha\beta$ 2GP1, aFII and other CL-binding proteins if any. The independent thrombotic risk associated with an $\alpha\beta$ 2GP1 negative-(aFII/PS negative)-aCL positivity is unlikely.

A major thrombotic risk is described in asymptomatic patients with a triple aPL positivity (LA, $\alpha\beta$ 2GP1 and aCL) [20]. The difference, if any, with a strong anti- β 2GP1-domain I inducing a positive aCL and LA test is questionable.

The road to precision medicine in thrombotic APS should be routed from classic APS markers to the very likely anti- β 2GP1-domain I thrombotic syndrome and to the likely anti-FII (aFII-PS) thrombotic syndrome.

The obstetric APS

APS-defining pregnancy complications are heterogeneous, the experimental demonstration of a causal link with aPL subtypes being inconstant. In vivo models are based on the passive transfer of human aPL IgG or of murine aCL monoclonal antibodies, which has some limitations, and on immunization with IgG from APS patients, or with β 2GP1. Studies focused on numbers of embryos

and on resorption rates, on embryos and placentas weights. The separation between early (embryonic)/late (foetal) death is generally blurred, embryonic resorptions being opposed to murine foetal deaths. Passive transfer models led to variable results [29]. β 2GP1 immunisation-induced murine APS was characterized by increased resorption rates and low weights of embryos and placentas [12], injections of anti-mouse β 2GP1 antibody induced FcRy-dependent foetal growth restriction [15]. A peptide targeting the β 2GP1 phospholipid-binding site inhibited human aPL-induced growth retardation and increased foetal loss rates in mice [9].

Despite evidences for an inherited predisposition to miscarriages [18], we lack genome-wide association studies on the disease. Studies with aPLs are thus biased, the "recurrent early abortion" APS criterion lacking specificity.

Intraplacental thrombosis was suggested to explain foetal loss. A crucial role of the reduction of A5 on placental villi was proposed [23]. Among randomly selected monoclonal antiphospholipid antibodies from a single APS patient, only 1, being hidden among non-pathogenic aPLs, induced foetal losses when passively injected into pregnant mice, its antiphospholipid activity being dependent on A5 [16]. We previously showed, comparing women with spontaneous foetal loss at gestational weeks 10-11 and women with provoked abortion, an independent clinical risk associated with high levels of anti-A5 IgG -3.8% of the patients- [14].

APL-mediated complement activation generates C5a, which induces TF on maternal neutrophils, TF/FVIIa/PAR2 axis-mediated neutrophil activation being critical for the pathogenesis of aPL-induced fetal loss, the release of reactive oxygen species and proteolytic enzymes leading to decidua damage and fetal wastage in an APS mice model, preventable by heparins inhibiting complement activation [24].

Direct targeting of the maternal decidua and the invading trophoblasts by aPLs might also cause defective placentation, impairing different cell functions in vitro: apoptosis, secretion of heparin-binding EGF-like growth factor and invasiveness, trophoblast integrin and cadherin expression, β HCG secretion, syncitia formation and proliferation. On

the maternal side, abnormal endometrial differentiation and reduced expression of complement regulatory proteins like CD55 predisposing to complement-mediated pregnancy failure, are described.

A meta-analysis demonstrated that LA was strongly associated with late pregnancy loss (PL) (<24 weeks) with no evidence of association with early PL (<13 weeks); similar results were obtained for $\alpha\beta 2\text{GP}1$ [19]. Positive $\alpha\beta 2\text{GP}1$ was found to correlate with positive LA in women with PL [26]. $\alpha\beta 2\text{GP}1$ -domain I IgG proved to be more strongly associated with obstetric complications standard $\alpha\beta 2\text{GP}1$ [5]. Retrospectively, the stronger association with recurrent PL >10 weeks was in women positive for all the three tests (LA, aCL, $\alpha\beta 2\text{GP}1$) [25], $\alpha\beta 2\text{GP}1$ -domain I being able to induce such a triple positivity. In contrast, classic aCL were associated with both early and late recurrent PL. The relation between aCL and early recurrent pregnancy loss was however qualified as an "equivocal evidence" [4], with call for withdrawal of aCL-associated early recurrent pregnancy loss from the APS classification criteria, due to the inconsistent prevalence of aCL in this population, and to the increasing body of evidences that this syndrome is different from late foetal loss or early delivery with

placental infarction. Anti-prothrombin antibodies were strongly associated with intrauterine foetal death [17].

A meta-analysis on the association between aPLs and placenta-mediated pregnancy complications (PMPC) reported an underpowered literature [1]. In vitro, aPLs modulate early trophoblastic angiogenesis, first trimester $\alpha\beta 2\text{GP}1$ -exposed trophoblasts producing more VEGF, PIgf and sEng. However, in women prone to PMPCs, the precipitating/aggravating role of pre-existing aPL has not been systematically studied, the link between $\alpha\beta 2\text{GP}1$ and PMPC outcomes remains controversial [1]. Mutations in complement regulatory proteins modulate the risk of pre-eclampsia in SLE/APS women [27], suggesting a complex multimolecular determinism.

We observed increased venous and arterial thrombotic risks in purely obstetric APS despite low-dose aspirin primary prophylaxis [13] (cumulative 15 years thrombotic prevalence: 25%). Obstetric APS cannot thus be considered as a non-thrombotic syndrome, as experimentally evidenced using a monoclonal aPL (aCL and aA5 activity) passively transferred to BALB/c pregnant mice [21].

Table 1. Proposals for a minimalisation of the APS criteria

APS subtype	Biological marker	Plausibility
Thrombotic APS Sapporo criteria		
	$\alpha\beta 2\text{GP}1$ -domain I IgG	VL
	$\beta 2\text{GP}1$ -dependent LA	VL
	LA	L
	$\alpha\beta 2\text{GP}1$ -independent LA	L
	aFII (aFII/PS) IgG	L
Obstetric APS		
1- Unexplained foetal death at or beyond week 10	LA	VL
	$\alpha\beta 2\text{GP}1$ -domain I IgG	L
	$\beta 2\text{GP}1$ -dependent LA	L
	aFII (aFII/PS) IgG	L
	$\alpha\beta 2\text{GP}1$ -independent LA	L
	aA5 IgG	L
2- Premature birth before 34 weeks because of severe pre-eclampsia or placental insufficiency with FGR / SGA	$\alpha\beta 2\text{GP}1$ -domain I IgG	L
	$\beta 2\text{GP}1$ -dependent LA	L
	LA	L

VL: very likely; L: likely.

We therefore advocate the withdrawal of the "recurrent spontaneous abortions before the 10th week of gestation" criterion, unless description of relevant causal factors, including inherited ones, allowing a new evaluation of the aPL risk factor status, if any. Placenta-mediated late pregnancy complications with delivery before 34 weeks should be considered as biologically-plausible manifestations if a concomitant FGR/SGA infant is evidenced, in line with the induction of FGR in mice, but with global insufficient fundamental and epidemiological evidences due to scarce specific studies. Foetal

death is the single clinical landmark.

Concluding on obstetric APS markers, we advocate the withdrawal of aCL, focusing on LA, $\alpha\beta$ 2GP1-domain I and aFII (aFII/PS). Anti-annexin V IgG are rare, sometimes hidden, but probably real risk factors for foetal loss.

Concluding on APS, and in line with our proposals of minimal criteria (table 1), the recent evaluation of combinations of classic aPL specificities in SLE patients found LA, $\alpha\beta$ 2GP1 and aFII/PS to have the best diagnostic accuracy for both thrombosis and pregnancy loss [28].

References

- Abou-Nassar K, Carrier M, Ramsay T, Rodger MA. The association between antiphospholipid antibodies and placenta mediated complications: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2011 Jul;128(1):77-85. Epub 2011 Mar 21. Review.
- Arad A, Proulle V, Furie RA, Furie BC, Furie B. β 2-Glycoprotein-1 autoantibodies from patients with antiphospholipid syndrome are sufficient to potentiate arterial thrombus formation in a mouse model. *Blood*. 2011;117:3453-9.
- Bakimer R, Fishman P, Blank M, Sredni B, Djalldetti M, Shoenfeld Y. Induction of primary antiphospholipid syndrome in mice by immunization with a human monoclonal anticardiolipin antibody (H-3). *J Clin Invest*. 1992;89:1558-63.
- Clark CA, Laskin CA, Spitzer KA. Anticardiolipin antibodies and recurrent early pregnancy loss: a century of equivocal evidence. *Hum Reprod Update*. 2012 Sep-Oct;18(5):474-84.
- de Groot PG, Meijers JC, Urbanus RT. Recent developments in our understanding of the antiphospholipid syndrome. *Int J Lab Hematol*. 2012;3:223-31.
- de Groot PG, Urbanus RT. The significance of autoantibodies against β 2-glycoprotein I. *Blood*. 2012;120:266-74.
- de Laat B, Pengo V, Pabinger I, Musial J, Voskuyl AE, Bultink IE, Ruffatti A, Rozman B, Kveder T, de Moerloose P, Boehlen F, Rand J, Ulcova-Gallova Z, Mertens K, de Groot PG. The association between circulating antibodies against domain I of beta2-glycoprotein I and thrombosis: an international multicenter study. *J Thromb Haemost*. 2009;7:1767-73.
- de Laat B, Derkx RH, Reber G, Musial J, Swadzba J, Bozic B, Cucnik S, Regnault V, Forastiero R, Woodhams BJ, De Groot PG. An international multicentre-laboratory evaluation of a new assay to detect specifically lupus anticoagulants dependent on the presence of anti-beta2-glycoprotein autoantibodies. *J Thromb Haemost*. 2011;9(1):149-53.
- de la Torre YM, Perngolato F, D'Amelio F, Grossi C, Di Simone N, Pasqualini F, Nebuloni M, Chen P, Pierangeli S, Bassani N, Ambrogi F, Borghi MO, Vecchi A, Locati M, Meroni PL. Anti-phospholipid induced murine fetal loss: novel protective effect of a peptide targeting the β 2 glycoprotein I phospholipid-binding site. Implications for human fetal loss. *J Autoimmun*. 2012;38:J209-15.
- Fischetti F, Durigutto P, Pellis V, Debeus A, Macor P, Bulla R, Bossi F, Ziller F, Sblattero D, Meroni P, Tedesco F. Thrombus formation induced by antibodies to beta2-glycoprotein I is complement dependent and requires a priming factor. *Blood*. 2005;106:2340-6.
- Hoxha A, Ruffatti A, Tonello M, Bontadi A, Salvan E, Banzato A, Pengo V, Punzi L. Anti-phosphatidylserine/prothrombin antibodies in primary antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2012;21:787-9.
- Garcia CO, Kanbour-Shakir A, Tang H, Molina JF, Espinoza LR, Gharavi AE. Induction of experimental antiphospholipid antibody syndrome in PL/J mice following immunization with beta 2 GPI. *Am J Reprod Immunol*. 1997;37:118-24.
- Gris JC, Bouvier S, Molinari N, Galanaud JP, Cochery-Nouvellon E, Mercier E, Fabbro-Peray P, Balducci JP, Marès P, Quéré I, Dauzat M. Comparative incidence of a first thrombotic event in purely obstetric antiphospholipid syndrome with pregnancy loss: the NOH-APS observational study. *Blood*. 2012 Mar 15;119(11):2624-32.
- Gris JC, Perneger TV, Quéré I, Mercier E, Fabbro-Peray P, Lavigne-Lissalde G, Hoffet M, Déchaud H, Boyer JC, Ripart-Neveu S, Tailland ML, Daurès JP, Marès P, Dauzat M. Antiphospholipid/antiprotein antibodies, hemostasis-related autoantibodies, and plasma homocysteine as risk factors for a first early pregnancy loss: a matched case-control study. *Blood*. 2003 Nov 15;102(10):3504-13.
- Kawaguchi R, Nunomura S, Umehara N, Nikaido T, Huppertz B, Tanaka T, Ra C. Multiple injections of anti-mouse β 2glycoprotein 1 antibody induce FcR γ -dependent fetal growth restriction (FGR) in mice. *Placenta*. 2012 Jul;33(7):540-7. Epub 2012 Apr 25.
- Lieby P, Poindron V, Roussi S, Klein C, Knapp AM, Garaud JC, Cerutti M, Martin T, Pasquali JL. Pathogenic antiphospholipid antibody: an antigen-selected needle in a haystack. *Blood*. 2004 Sep 15;104(6):1711-5. Epub 2004 May 27.
- Marozio L, Curti A, Botta G, Canuto EM, Salton L, Tavella AM, Benedetto C. Anti-prothrombin antibodies are associated with adverse pregnancy outcome. *Am J Reprod Immunol*. 2011 Nov;66(5):404-9.
- Miskovic S, Culic V, Konjevoda P, Pavelic J. Positive reproductive family history for spontaneous abortion: predictor for recurrent miscarriage in young couples. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012;161:182-6.
- Opatrný L, David M, Kahn SR, Shrier I, Rey E. Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: a metaanalysis. *J Rheumatol*. 2006;33:2214-21.
- Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Testa S, Fierro T, Marongiu F, De Micheli V, Gresele P, Tonello M, Ghirarduzzi A, Bison E, Denas G, Banzato A, Padayattil Jose S, Iliceto S. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study. *Blood*. 2011;118:4714-8.
- Poindron V, Berat R, Knapp AM, Toti F, Zobairi F, Korganow AS, Chenard MP, Gounou C, Pasquali JL, Brisson A, Martin T. Evidence for heterogeneity of the obstetric antiphospholipid syndrome: thrombosis can be critical for antiphospholipid-induced pregnancy loss. *J Thromb Haemost*. 2011;9:1937-47.
- Rand JH. The pathogenic role of annexin-V in the antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2000 Jun;2(3):246-51.
- Rand JH, Wu XX, Guller S, Gil J, Guha A, Scher J, Lockwood CJ. Reduction of annexin-V (placental anticoagulant protein-I) on placental villi of women with antiphospholipid antibodies and recurrent spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol*. 1994; 171:1566-72.
- Redecha P, Franzke CW, Ruf W, Mackman N, Girardi G. Neutrophil activation by the tissue factor/Factor VIIa/PAR2 axis mediates fetal death in a mouse model of antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest*. 2008 Oct;118(10):3453-61.
- Ruffatti A, Tonello M, Cavazzana A, Bagatella P, Pengo V. Laboratory

- classification categories and pregnancy outcome in patients with primary antiphospholipid syndrome prescribed antithrombotic therapy. *Thromb Res.* 2009; 123(3): 482-7.
26. Sailer T, Zoghlaei C, Kurz C, Rumpold H, Quehenberger P, Panzer S, Pabinger I. Anti-beta2-glycoprotein I antibodies are associated with pregnancy loss in women with the lupus anticoagulant. *Thromb Haemost.* 2006; 95(5): 796-801.
27. Salmon JE, Heuser C, Triebwasser M, Liszewski MK, Kavanagh D, Roumenina L, Branch DW, Goodship T, Fremeaux-Bacchi V, Atkinson JP. Mutations in complement regulatory proteins predispose to preeclampsia: a genetic analysis of the PROMISSE cohort. *PLoS Med* 2011;8(3):e1001013.
28. Sciascia S, Murru V, Sanna G, Roccatello D, A Khamashta M, Laura Bertolaccini M. Clinical accuracy for diagnosis of Antiphospholipid Syndrome in SLE: evaluation of 23 possible combinations of antiphospholipid antibody specificities. *J Thromb Haemost.* 2012 Oct 1. doi: 10.1111/jth.12014.
29. Silver RK, Russell TL, Brodin AG, Check IJ, Helfand BT, Caplan MS. Variability of Murine Pregnancy Outcome Resulting from Passive Immunization with Anticardiolipin Antibody-Positive Immunoglobulin G. *J Matern Fetal Investig* 1998;8(1):35-8.
30. Vega-Ostertag M, Liu X, Kwan-Ki H, Chen P, Pierangeli S. A human monoclonal antiprothrombin antibody is thrombogenic in vivo and upregulates expression of tissue factor and E-selection on endothelial cells. *Br J Haematol* 2006;135:214-9.

Acknowledgements

We thank all the patients who finally agreed to join us in our long-distance run on pregnancy outcomes. The authors are grateful to the network of gynaeco-obstetricians and general practitioners who actively contribute to the NOHA programs. They thank the research staff of the “Direction de la Recherche Clinique et de l’Innovation” of the University Hospital of Nimes: S. Clément, N. Best, C. Meyzonnier, S. Granier, B. Lafont, C. Masséguin, H. Obert, H. Léal, O. Albert.

ԱՍՓՈՓՈՒՄ

Դակաֆոսֆոլիպիդային համախտանիշ

Ժան Քրիստոֆ Գրի (Յեմատոլոգիայի ամբիոն, Յեմատոլոգիայի լաբորատորիա,
Կարմոյի համալսարանա-հիվանդանոցային խումբ, Ֆրանսիա)

Դակաֆոսֆոլիպիդային համախտանիշը (antiphospholipid syndrome - APS) բնութագրվում է տրոմբոտիկ կամ մանկաբարձական ախտանիշներով, որոնք կապված են կայուն հակաֆոսֆոլիպիդային հականարնիների (antiphospholipid antibodies - aPL) առկայությամբ: Զնայած aPL ստուգման ստանդարտավորման մակարդակի բարձրացմանը, որը լուրջ օպրգացում է ապրել շնորհիվ APS պաթոֆիզիոլոգիական էության ընկալման առաջընթացի, ախտանիշների և aPL-ների միջև էպիդեմիոլոգիական կապերի յուրահատկությունը և զգայունությունը շատ փոփոխական են, նշանների երկիմաստությամբ, հատկապես մանկաբարձական տվյալներում, որտեղ հազվադեպ են կապերի համոզիչ ուսումնասիրությունները և սահմանափակ է նշանների մակարդակը: Մենք առաջարկում ենք վերանայել APS սահմանումը կենսաբանական մեխանիզմների հիման վրա, և հրաժարվել անհամատեղելի կլինիկական ձևաչափերի, ինչպիսիք են «անբացատրելի կրկնվող վիժում 10-րդ շաբաթից առաջ» և տարասեռ մարկերների, ինչպիսիք են դասական հակալարդիոլիպիդի հակամարմինները, և վերջապես նեղացնել APS-ի չափանիշները, ինչը թույլ կտա շարժվել դեպի ճշգրիտ բժշկություն:

РЕЗЮМЕ

Антифосфолипидный синдром

Жан Кристофф Гри (Кафедра Гематологии, Лаборатория гематологии,
Больнично-Университетская группа Кармо, Франция)

Антифосфолипидный синдром (APS) характеризуется наличием тромботических и акушерских симптомов, при обязательном наличии антифосфолипидных антител (aPL). Несмотря на успехи в стандартизации aPL - тестирования, которые безусловно способствовали нашему пониманию патофизиологии APS, специфичность и точность соответствия клинических симптомов и aPL весьма вариабельны, что допускает порой двоякое толкование. Мы предлагаем пересмотреть определение APS, основанное на биологических механизмах, отказаться от клинического определения «необъяснимые повторные потери беременности до 10 недель» и гетерогенных маркеров, таких, как антикардиолипиновые антитела и, наконец, сузить критерии APS как конструктивный путь в перманентном движении к достижению совершенной медицины.

A.E.Schindler

Classification and Comparative Pharmacology of Progestogens

Institute for Medical Research and Education, Essen, Germany

Abstract: Besides Progesterone produced by ovaries, placenta and adrenals, there are different classes of progestogens dependent upon their different structure. Each progestogen has a particular pattern of partial effects, which are of great importance for clinical use and effect on carbohydrate and lipid metabolism. Based upon these partial effect patterns each progestogen may in combination with an estrogen result in different oncological risks and thromboembolic events.

Introduction

In the past one has overlooked the fact that various clinical effects of progestogens as mono-therapy or combination-therapy like hormone replacement therapy (HRT) are dependent upon the progestogen, which was used. This is true for prospective, randomized trials such as HERS I and II as well as WHI and MWS and also many others [2, 3, 4, 5, 7, 11].

For the past ten years for instance, generally the use of HRT has declined even others studies such as the E3N-study appeared to support the notion that progestogens are not equal for instance considering breast cancer risk [2]. Such an attempt has been made nearly 10 years ago [8] and found worldwide interest. Therefore, this article was reprinted by the same Journal 5 years later [9].

In the meantime there appears a worldwide type of revival of age HRT involving leading international societies like the International Menopause Society, the Endocrine Society, the North American Menopause Society and many others. But still one can find something like a Babylonian turmoil, when one reports on progestogens as exemplified by 2 articles in world-wide excepted International Journals [1, 10].

The expression progesterone is used in the title, however, the paper deals with the effect of 5 mg medroxyprogesterone acetate (MPA), which was the culprit for the vascular difficulties in the WHI

study. Of course, MPA causes vascular complications, as was demonstrated by the WHI study [11]. But this is not true for progesterone used in the title of the publication [1].

Another recent example for the mal use of the term progesterone, but of a different type, can be found in the Cochrane library publication 2011 [10]. In this paper they have reviewed studies with dydrogesterone and progesterone and they came up with the statement that a significant effect in favor of progesterone for luteal phase support was found – now using the new term “Synthetic progesterone”, while talking about dydrogesterone compared with micronized progesterone. They further concluded that progesterone seems to be the best option for luteal phase support with better pregnancy results of the “synthetic progesterone” – meaning dydrogesterone – over micronized progesterone [10].

Therefore, it appears absolutely necessary to clearly present the various progestogens and their differences, in order to avoid detrimental confusion regarding terms and actions..

Definition and classification of progestogens

The term “Progestogen” comprises progesterone, which can be produced and secreted by the ovaries, the placenta and to a lesser extent by the adrenals. All other progestogenic compounds are also termed “Progesterins”.

Table 1. Classification of progestogens

Progestogen	Example
Progesterone	Progesterone derived from the dioscorea root basic compound: diosgenin
Retroprogesterone	Dydrogesterone also derived from Diosgenin from Dioscorea root and converted via progesterone by UV-irradiation to dydrogesterone
Medrogestone	Methyl group at C17 alpha- and C6-position with a double bond between C6 and C7
17- α Hydroxyprogesterone derivatives (pregnanes)	MPA, MA, CMA, CAP
17- α Hydroxyprogesterone derivatives (Norpregnanes)	Nomesgestrol acetate
19-Nortestosterone derivatives (Norpregnanes)	Demegestone, Promegestone, Nesterone, Trimegestone
19-Nortestosterone derivatives (Estranes)	NET, NETA, Lynestrenol, Ethinodiol acetate, Norethinodrel
19-Nortestosterone derivatives (Gonanes)	Norgestrel, Levonorgestrel, Desogestrel, Gestodene, Norgestimate, Dienogest
Spirolaktone derivative	Drospirenone

Steroids with progestogenic activity at the endometrium are progestogens, but “Progestogens” – besides the progestogenic action – have different partial other biological effects which can be of utmost clinical relevance (table 1). Indeed, one has to take into account that the progestogens are not equal:

1. There are differences in structure
 2. There are differences in action profile
 3. There are differences in organ effects.
- Most importantly is the pattern of partial effects of the progestogens as presented in table 2.

Table 2. Partial effects of the various progestogens

Pure progestogens	Progesterone, Dydrogesterone
Partial anti-estrogenic effect	Levonorgestrel (LNG)
Partial estrogenic effect	NET, NETA
Partial anti-androgenic effect	CPA, DNG, DRSP, CMA
Partial androgenic effect	LNG, DSG
Partial glucocorticoid effect	MPA, MA
Partial anti-mineralocorticoid effect	DRSP

Table 3. Biological activities of natural progesterone and progestins (1,9)

Progestin	Progesto-genic	Anti-go-nado-tropic	Anti-estro-genic	Estro-genic	Andro-genic	Anti-androgenic	Gluco-coid	Anti-miner-alocoid
Progesterone	+	+	+	-	-	±	+	+
Dydrogesterone	+	-	+	-	-	±	-	±
Medrogestone	+	+	+	-	-	±	-	-
<i>17a-Hydroxy-derivatives</i>								
Chlormadinone acetate	+	+	+	-	-	+	+	-
Cyproterone acetate	+	+	+	-	-	++	+	-
Megestrol acetate	+	+	+	-	±	+	+	-
Medroxy-progesterone acetate	+	+	+	-	±	-	+	-
<i>19-Nor-Progesterone- derivatives</i>								
Nomegestrol acetate	+	+	+	-	-	±	-	-
Promegestone	+	+	+	-	-	-	-	-
Trimegestone	+	+	+	-	-	±	-	±
<i>Spirolacton- derivatives</i>								
Drospirenone	+	+	+	-	-	+	-	+
<i>19-Nortestosterone- derivatives</i>								
Nonethisterone	+	+	+	+	+	-	-	-
Lynestrenol	+	+	+	+	+	-	-	-
Norethinodrel	±	+	±	+	±	-	-	-
Levonorgestrel	+	+	+	-	+	-	-	-
Norgestimate	+	+	+	-	+	-	-	-
3-Keto-desogestrel	+	+	+	-	+	-	-	-
Gestoden	+	+	+	-	+	-	+	+
Dienogest	+	+	±	±	-	+	-	-

Type of partial effect

If one is putting the progestogens and the partial effects together the picture in table 3 emerges. There are also differences in anti-gonadotropic effect as well as different effects at the endometrium as

demonstrated by the need of different doses of the various progestogens (table 4).

There are also differences in relative binding affinities at the steroid receptor level and various steroid binding proteins (table 5).

Table 4. Progestogenic effectivity at the level of the endometrium and anti-gonadotropic effect (dose for ovulation inhibition) of the different progestogens (1, 9)

Progestin	Ovulation inhibition dose (mg/day p.o.)	Transformation dose (mg/cycle)	Transformation dose (mg/day p.o.)
Progesterone	300	4200	200-300
Dydrogesterone	>30	140	20-Oct
Medrogestone	10	60	10
Medroxyprogesterone acetate	10	80	10-May
Chlormadinone acetate	1.5-2.0	20-30	10
Cyproterone acetate	1	20	1
Norethisterone	0.5	100-150	/
Norethisterone acetate	0.5	30-60	/
Lynestrenol	2	70	/
Ethinodiol	2	15	/
Levonorgestrel	0.05	6	0.15
Desogestrel	0.06	2	0.15
Gestodene	0.03	3	/
Norgestimate	0.2	7	/
Dienogest	1	6	/
Drospirenone	2	50	/
Promegestone	0.5	10	0.5
Nomegestrol acetate	5	100	5
Trimegestone	0.5	/	0.25-0.5

Table 5. Relative binding affinity of progestogens to steroid receptor and serum binding proteins (1, 9)

Progestin	PR	AR	ER	GR	MR	SHBG	CBG
Progesterone	50	0	0	10	100	0	36
Dydrogesterone	75	0	-	-	-	-	-
Chlormadinone acetate	67	5	0	8	0	0	0
Cyproterone acetate	90	6	0	6	8	0	0
Medroxyprogesterone acetate	115	5	0	29	160	0	0
Megestrol acetate	65	5	0	30	0	0	0
Nomegestrol	125	6	0	6	0	0	0
Promegestone (R5020)	100	0	0	5	53	0	0
Drospirenone	35	65	0	6	230	0	0
Norethisterone	75	15	0	0	0	16	0
Levonorgestrel	150	45	0	1	75	50	0
Norgestimate	15	0	0	1	0	0	0
3-Keto-desogestrel	150	20	0	14	0	15	0
Gestodene	90	85	0	27	290	40	0
Dienogest	5	10	0	1	0	0	0

PR = Progesterone receptor (promegestone = 100%)

AR = Androgen receptor (metribolone = 100%)

ER = Estrogen receptor (estradiol-17 β = 100%)

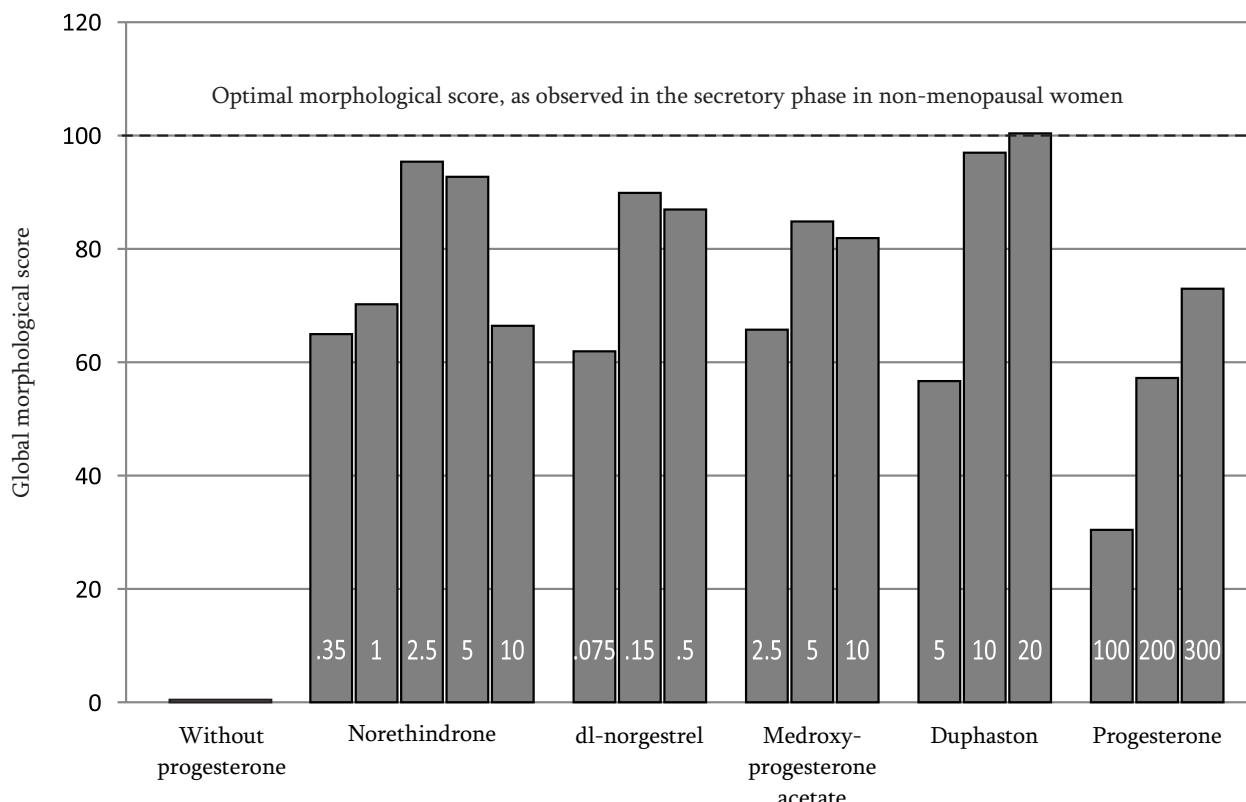
GR = Glucocorticoid receptor (dexamethason = 100%)

MR = Mineralocorticoid receptor (aldosterone = 100%)

SHBG = Sex hormone-binding globulin

(dihydrotestosterone = 100%)

CBG = Corticosteroid-binding globulin (cortisol = 100%)

Picture 1. Global morphological endometrial score using different doses of various progestogens (6)

Morphological transformation of the endometrium induced by different doses of progestogens. The overall morphological score is the sum of the scores obtained for the individual histological parameters.

The progestogenic activity is somewhat similar using different doses for the different groups of progestogens as shown in Pic. 1.

Overall, a comparison of a number of parameters for dydrogesterone (DHD), medroxyprogesterone

acetate (MPA) and Norethisterone (NET) is shown in table 6.

The knowledge of these patterns of partial effects is essential for proper clinical application of the various progestogens to optimize the clinical results.

Table 6. Comparison of partial effects and metabolic effects of dydrogesterone, medroxyprogesteronacetate and norethisterone

Progestogen	Dydrogesteron	MPA	Norethisterone
Androgenic	No	Mildly	Yes
Estrogenic	No	No	Metabolites
Glucocorticoid	No	Yes	No
HDL cholesterol	No effect	↓ (reduces E effect)	↓↓(androgen effect)
Glucose metabolism	No effect	↓ glucose tolerance	↓ glucose tolerance

References

1. Da Souza , Progesterone increased resistance of ophthalmic and central retinal arteries in climacteric women. Climacteric 2012 ; Oct. 9 (E pub ahead of print).
2. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone pre-placement therapies: Results from the E3N cohort study, Breast cancer research and treatment 2008; 107: 103-111
3. Hulley S, Gready D, Fürberg C, Herrington D, Rix B et al. (For the HERs Research Group). Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women, hear/-estrogen replacement study (HERS 1) group. JAMA 1998; 280: 605-613
4. Hulley S, Furberg C, Barret-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W, et al. Non vascular disease outcomes during 6,8 years of hormone therapy. Heart-estrogen – progestin replacement study follow-up (HERS II). JAMA 2002; 288: 58-66
5. Grady D Harrington D, Bitner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M. Cardiovascular outcomes during 6, 8 years of hormonal replacement therapy. Heart-estrogen replacement study follow-up (HERS II). JAMA 2002; 288: 49-57
6. King RB, Whitehead B. Assessment of the potency of orally administered progestogens in women. Fert. Steril. 1996, 46 : 1062 – 1066
7. Million Women collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the million women study. Lancet 2003, 362: 419-427
8. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, et al, Classification and pharmacology of progestins Maturitas 2003; 46 S1: S7-S16
9. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, et al, Classification and pharmacology of progestins Maturitas 2008; 81 : 171 - 180
10. Van der Linden M. et al, Luteal phase support for assisted reproduction cycles. The Cochrane collaborators 2011, John Wiley and Sons
11. Writing group for the Women's Health Initiative investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. JAMA 2002; 288 : 321-333

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

Պրոգեստազենների դասակարգումն ու համեմատական ֆարմակոլոգիան

Ա.Ե.Շինդլեր (Բժշկական հետազոտության և ուսուցման ինստիտուտ, Էսսեն, Գերմանիա)

Զվարանների, ընկերոջի և երիկամների կողմից արտադրվող պրոգեստերոնից օատ կան պրոգեստազենների իրենց կառուցվածքով տարրերվող բազմաթիվ դասեր: Դրանք տարրերվում են նաև իրենց մասնակի ազդեցություններով՝ ինչը շատ կարևոր է հաշվի առնել կլինիկական պրակտիկայում, մասնավորաբար դրանց ազդեցությունը ածխաջրային և լիպիդային նյութափոխանակության վրա: Մասնակի ազդեցությունների կառուցվածքի հիման վրա ցանկացած պրոգեստազեն էստրոգենների հետ միացությամբ կարող է բերել տարբեր օնկոլոգիական ռիսկերի և թրոմբոէմբոլիկ հետևանքների առաջացման:

РЕЗЮМЕ

Классификация и сравнительная фармакология прогестогенов

А.Е. Шиндлер (Институт медицинского обучения и исследования, Эссен, Германия)

Кроме прогестерона, продуцируемого яичниками, плацентой и надпочечниками, существует целый класс различных по структуре прогестагенов. Каждый прогестаген имеет специфическую структуры частного эффекта, что важно учесть при их клиническом применении, в частности их влияние на углеводный и липидный обмен. На основе этих структур частичного эффекта каждый прогестаген в комбинации с эстрогенами может привести к повышению онкологического риска и тромбоэмбологическим осложнениям.

А.С.Саакян, Р.А.Абрамян, Г.Р.Абрамян

Стимуляция овуляции у больных с поликистозными яичками при помощи ингибиторов ароматазы

Кафедра акушерства и гинекологии N2 Ереванского государственного медицинского университета им.М.Гераци

Резюме: Проведен сравнительный анализ эффективности различных препаратов, применяемых с целью стимуляции овуляции у больных с синдромом поликистозных яичников. Установлена высокая эффективность Летропозола (ингибитор ароматазы), который обладает антиэстрогенным действием независимо от базального уровня эстрогенов. Летропозол является ценным дополнением к средствам, назначаемым для контролируемой стимуляции фолликулогенеза. Летропозол не подавляет секреторную фазу эндометрия и не приводит к синдрому гиперстимуляции яичников.

Ключевые слова: эндокринное бесплодие, синдром поликистозных яичников, ановуляция, стимуляция овуляции, ингибиторов ароматазы, кломифен цитрат.

Введение

Бесплодие - это одна из проблем репродуктологии, затрагивающая интересы наиболее активной части населения, от которой зависит естественное воспроизведение, — женщин репродуктивного возраста [1, 4].

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) остается одной из наиболее актуальных проблем гинекологической эндокринологии, так как занимает ведущее место в структуре женского бесплодия. частота СПКЯ среди гинекологических заболеваний достигает 0,6-11 и у 94% больных сопровождается бесплодием [5, 6, 7]. Несмотря на большое число исследований, следует признать, что патогенез СПКЯ до настоящего окончательно не изучен. Продолжаются дискуссии относительно диагностики и лечения данного заболевания [2, 9].

Подавляющее большинство исследователей, исследователей считает, что СПКЯ характеризующаяся нарушением гонадотропной функции гипофиза, хронической ановуляцией, гиперандрогенией, олигоменореей, ожирением и бесплодием. Яичниковая дисфункция – одна из основных и общих характеристик синдрома поликистозных яичников – является ведущей причиной ановуляторного бесплодия женщин в

большинстве стран и в том числе и в Армении [8].

За десятилетия, прошедшие с момента описания синдрома, было предложено множество лечебных подходов с целью индукции овуляции. Клиновидная резекция яичников, применение кломифена цитрата (КЦ), гонадотропинов, некоторые эндоскопические вмешательства на яичниках, несмотря на их результативность, не позволяют клиницистам считать проблему лечения СПКЯ решенной [3, 10, 13].

На протяжении ряда последних лет появились многообещающие данные об эффективности сенситизаторов инсулина и ингибиторов ароматазы в качестве агентов, способствующих стимуляции овуляции при СПКЯ и нормализации клинико-биохимических составляющих этого синдрома. За последние годы предложен ряд диагностических критериев СПКЯ.

Консенсусный симпозиум в Роттердаме (2003) определил СПКЯ как синдром яичниковой дисфункции, диагноз которого должен подтверждаться наличием, как минимум, двух из трех перечисленных ниже критериев:

- олигоменорея и/или аменорея;
- гиперандрогенизм (гирсутизм, acne vulgaris, алопеция) или гиперандrogenемия (повышенный уровень общего или свободного

- тестостерона);
 - поликистозные яичники при сонографии.

Хотя, согласно критериям ESHRE/ASRM выделены различные фенотипы пациенток с СПКЯ (с овуляцией и без), именно ановуляция остается ключевой проблемой синдрома. Поскольку около 75% ановулаторных форм бесплодия напрямую связаны с СПКЯ, данная патология с точки зрения репродуктивного здоровья является тяжелым социальным бременем всех без исключения стран.

Тем не менее до сих пор в клинической практике при СПКЯ используются малоэффективные и устаревшие (часто с высоким уровнем осложнений) методы коррекции эндокринно-метаболических нарушений (клиновидная резекция яичников, оральные контрацептивы). В то же время нередко игнорируются эффективные комбинации препаратов, результативность которых в оптимизации овуляции подтверждена доказательной медициной. Представителями этих препаратов, являются аримидекс (анастрозол) и фемара (летрозол).

Ароматаза является микросомальным цитохромом Р450, гемопротеин-содержащим энзимным комплексом (обозначается Р450 arom, продукт гена CYP19), который катализирует стадию, ограничивающую объем продукции эстрогенов, то есть преобразования андростендиона и тестостерона через три промежуточных этапа гидроксилирования в эстрон и эстрадиол (E2) соответственно [12, 14, 16].

Ароматаза служит очень удобной целью для селективного ингибирования, так как продукция эстрогенов является конечным этапом в биосинтетической последовательности метабо-

лизма стероидов. За прошедшие 20 лет некоторые типы ингибиторов ароматазы (ИА) уже использовались в клинических исследованиях [11, 17]. Самое успешное – третье поколение ингибиторов ароматаз – предназначалось преимущественно для лечения рака молочной железы.

ИА классифицируются посредством различных характеристик, включая:

- хронологию их появления (I, II и III покол.);
- стероидные и нестероидные;
- обратимые (ионное связывание) и необратимые (ингибитор-самоубийца, т.н. ковалентное связывание).

Целью настоящего обзора явились описание и оценка рациональных методов индукции овуляции при СПКЯ, в частности ингибиторов ароматазы, применение которых отвечает актуальным критериям доказательной медицины.

Материал и методы исследования

С целью овариальной стимуляции мы применяли летрозол в суточной дозе 2,5 мг назначали в течение 5 дней (со 2-го по 7-й или с 3-го по 8-й день цикла), т.е. в том же режиме, что и кломифен. Данный протокол можно рассматривать как альтернативу традиционному протоколу с применением кломифена. Основную первую группу составили 38 больных, получивших ИА, а вторую группу - 42 больных получивших кломифен цитрат. Параллельно со 2-го по 7-й день цикла стимуляции ИА или КЦ, переходили к использованию риггера овуляции хорионального гонадотропина (ХГ).

Возраст обследованных колебался от 26 до 41 лет, составляя в среднем $31,8 \pm 2,4$ года. Возрастной состав больных приведен в таблице 1.

Таблица 1. Возрастная структура обследованных женщин

Возраст (лет)	Основная группа (n=38)		Контрольная группа(n=42)	
	Абсолютное число	(%)	Абсолютное число	(%)
26-29	10	26,3	12	28,6
30-33	15	39,4	14	33,3
34-37	8	28,3	10	23,8
38-41	5	13,2	6	14,3

Таблица 2. Исходы беременностей у женщин со вторичном бесплодием

Исходы беременностей n=38	Абсолютное число	(%)
Своевременные роды	15	39,5
Преждевременные роды	9	23,7
Самопроизвольные аборты	8	21,1
Внематочная беременность	6	15,8
<i>Всего</i>	<i>38</i>	<i>100,0</i>

Как видно из таблицы, большинство женщин (63,8%) были в возрастной группе 26-33 лет. В данной группе отмечается наиболее высокая частота детских инфекционно-воспалительных заболеваний: повторные ОРВИ у 82%, ангины у 60%, корь у 65%, паротит у 38%, ветряная оспа у 23), краснуха у 14% женщин.

Из перенесенных оперативных вмешательств аппендэктомии выявлены у 39% и тонзиллэктомии у 42% пациенток. Из сопутствующих заболеваний нейро-эндокринно-обменный синдром наблюдался у 18 (22,5%), фиброзно-кистозная мастопатия у 8 (10,0%), заболевания печени и желчевыводящих путей у 9 (11,3%) женщин. У 19 (23,8%) пациенток выявлена урогенитальная инфекция, из них у 15 (78,9%) пациенток выявлена урогенитальная инфекция (хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз), по поводу чего пациентки получали соответствующее лечение.

Анализ становления менструальной функции выявил средний возраст наступления менструации $13,9 \pm 0,6$ года. Позднее становление менархе отмечено у 31 (38,6%) женщин. Нарушение менструального цикла отмечались у 62 (77,5%) по типу олигоменореи, из них у 35 (56,5%) женщин олигоменорея имела место с менархе, у 27 (43,5%) – после периода регулярных менструаций. У 7 (8,8%) наблюдалась аменорея, у 11 (13,8%) регулярный менструальный цикл. Длительность бесплодия колебалась от 3 до 15 лет, в среднем составляя $8,4 \pm 1,3$ года. Первичным бесплодием страдали 42 (52,5) вторичным бесплодием – 38 (47,5%) женщины.

Исследование генеративной функции у женщин с вторичным бесплодием выявило следующие исходы беременностей (табл. 2).

При объективном осмотре у всех женщин выявлен правильный тип телосложения. ИМТ колебался от 23,6 кг/м² до 32,5 кг/м² и составлял в среднем $29,2 \pm 1,0$ кг/м². Избыточная масса определялась у 47 (58,8%), ожирение у 11 (13,8%) пациенток и индекс ОТ/ОБ > 0,85 у 29 (36,3%) больных. Гирсутизм выявлен у всех пациенток (100%). Гирсунское число Ферримана-Голлвея составляло в среднем $20,2 \pm 1,4$.

Всем пациенткам было проведено стимуляция 206 циклов. Для определения исходного состояния репродуктивной системы и овариального резерва у обследованных изучены гормональные и ультразвуковые параметры репродуктивной системы (табл. 3).

Приведены данные предварительного гормонального обследования (на 2-3 день предшествующего менструального цикла определяли концентрации ФСГ, ЛГ, пролактина, эстрadiола и на 22-23 д.м.ц. – концентрацию прогестерона), уровень ЛГ в крови и соотношение ЛГ/ФСГ у больных с СПКЯ было достоверно выше по сравнению с контрольной группой. Повышение индекса ЛГ/ФСГ за счет повышенных значений ЛГ является наиболее характерным гормональным признаком СПКЯ. Концентрация ФСГ была также достоверно выше, чем в контрольной группе. Уровни пролактина у больных с СПКЯ и контрольной группы не отличались и были сопоставимы.

Таблица 3. Уровни ФСГ и эстрадиола в процессе стимуляции у женщин с СПКЯ

Показатели	СПКЯ		Практически здоровые женщины
	Основная первая группа	Основная вторая группа	
ФСГ МЕ/л (базальный уровень)	5,9* (4,9-6,8)	5,4* (4,8-6,9)	3,2 (2,5-4,7)
ФСГ МЕ/л (после десенситизации)	3,1* (2,5-3,7)	3,2* (2,4-3,5)	1,8 (1,6-2,4)
E2 пг/мг (базальный уровень)	135,7* (110,4-150,0)	127,6* (104,5-148,1)	82,9 (65,2-105,4)
E2 пг/мл (пиковый уровень)	2011,4 (1556,4-2348,2)	2127,5* (1910,8-2338,0)	1360,0 (1238,6-1875,2)

Примечание: * — достоверность различий с контрольной группой.

Базальный уровень эстрадиола у пациенток, страдающих СПКЯ, был достоверно выше, чем в контрольной группе. Низкое содержание прогестерона, подтверждающее наличие ановуляции, отмечено у всех пациенток с СПКЯ. Увеличение объема яичников и количества антравальных фолликулов отмечено в группе больных с СПКЯ.

В процессе стимуляции овуляции мы провели анализ активности стероидогенеза в данной группе пациенток СПКЯ (таб. 3). Как видно из таблицы 3, после десенситизации отмечалось снижение показателей базального уровня ФСГ у пациенток с СПКЯ и в контрольной группе по сравнению с соответствующими показателями на 2-3 день предшествовавшего цикла, причем уровни ФСГ после десенситизации в подгруппах А и Б достоверно ($p<0,05$) отличались от контрольной.

В процессе стимуляции овуляции отмечались рост и развитие фолликулов и, как следствие стимуляции, увеличение концентрации эстра-

диола у больных, причем пиковые значения эстрадиола в день назначения ХГ, были достоверно ($p<0,05$) выше по сравнению с контрольной группой. У пациентов, страдающих синдромом поликистозных яичников, наблюдался наиболее активный овариальный ответ на индукцию ИА по сравнению с группой кломифеном цитратом.

При исследовании показателей фолликулогенеза и наступления беременности было установлено, что овуляции на 11%, а наступления беременности на 7% выше, чем во второй группе (табл. 4).

Результаты исследования и обсуждение

Преимущества назначения ИА вместо кломифена состоят в следующем.

Во первых, в отличие от кломифена ИА способны стимулировать фолликулогенез за счет оказываемого антиэстрогенного действия и включения механизма обратной связи с ФСГ-образующими гонадотропами гипофиза неза-

Таблица 4. Исходы стимуляции и наступления беременности у женщин с СПКЯ

Исходы стимуляции n=206 циклов	Основная первая группа n=102 циклов	Основная вторая группа n=104 циклов
Овуляция	79 (77,5%)	68 (65,4%)
Наступления беременности	21 (20,6%)	15 (14,4%)

висимо от степени повышения или понижения базального уровня эстрогенов. Следует отметить, что у пациенток со слишком низким базальным уровнем эстрогенов назначаемый кломифен не проявляет себя как антагонист эстрогенов, из-за чего на фоне его действия не обеспечивается снижение уровня эстрадиола и, как следствие, не происходит срабатывание механизма обратной связи, ведущее к возрастанию концентрации ФСГ.

У пациенток с высоким базальным уровнем эстрадиола (что нередко наблюдается при эндометриозе или миоме) назначаемый кломифен, хотя и способствует снижению уровня эстрогенов, часто не может обеспечить достижение уровня эстрадиола до значения, включающего механизм обратной связи с ФСГ [15].

Во вторых, в отличие от кломифена ИА не оказывают антиэстрогенного действия на эндометрий, хотя обладают несопоставимо более мощным антиэстрогенным свойством. Данный парадокс объясняется тем, что ИА полностью выводятся из организма через 72 ч после их последнего приема [18, 19], тогда как кломифен обнаруживается в кале даже спустя 6 нед после прекращения его использования. Из этих наблюдений следует, что при 5-дневном применении ИА продолжительность их антиэстрогенного действия на эндометрий ограничивается только периодом их приема (плюс 2—3 последующих дня).

В отличие от этого, после прекращения 5-дневного использования кломифена индуцируемое им антиэстрогенное действие на эндометрий продолжается фактически в течение всего стимулируемого цикла. Это, в конечном итоге, создает затруднения для пролиферации и прег-

Литература

- Безнощенко Г.Б. Бесплодие в браке о // Омск — 2004. -282.
- Боярский К.Ю. Клиническое значение тестов определения овариального резерва в лечении бесплодия. //Автореф. дисс. канд. мед. наук. -С-Пб. 2000. -26 с.
- Бурлев В.А., Аванесян Н.С., Гаспаров А.С. и др. Инсулино-резистентность у пациенток с синдромом поликистозных яичников. Проблемы репродукции. 2000. -т.6. -2. -с. 5-10.
- Вишняков, Н.И Медико-социальные аспекты бесплодия (по результатам анкетирования пациентов). // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. - 2002. — 3. - с .20 - 22.
- Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. М., Медицинское информационное агентство. 2002. 768 с.
- Гласс Р.Г. Бесплодие. В кн: Репродуктивная эндокринология. В 2 т. Пер. с англ. Под ред. С.С.К. Йена, Р.Б. Джaffe. М:Медицина 1998;2:115—180.

равидарной трансформации эндометрия, что имеет своим последствием ухудшение условий для имплантации оплодотворенной яйцеклетки и является одной из вероятных причин недостаточно высокой эффективности лечения бесплодия с применением кломифена [3, 8, 17].

Заключение

Давая итоговую оценку использованию ИА в репродуктологии, можно заключить, что этот класс препаратов является ценным дополнением к средствам, назначаемым для контролируемой стимуляции фолликулогенеза.

Заслуживает особый интерес, что индукция овуляции в естественных циклах с использованием ИА во многих случаях помогает обеспечивать восстановление овуляторной функции у кломифенрезистентных пациенток. Это позволяет отказываться от применения с аналогичной целью гонадотропинов, использование которых всегда ассоциируется с резким возрастанием риска СГЯ и с увеличением вероятности многоплодия.

Очевидно, что в клинической практике протоколов овариальной стимуляции с ИА расширяет возможности преодоления бесплодия в лечебных программах:

- Летрозол является эффективным препаратом антиэстрогенного действия стимуляции фолликулогенеза независимо от степени повышения или понижения базального уровня эстрогенов.
- Летrozол является ценным дополнением к средствам, назначаемым для контролируемой стимуляции фолликулогенеза.
- Летрозол не подавляет секреторную fazу эндометрия и не приводит к синдрому гиперстимуляции яичников.
- Вишняков, Н.И Медико-социальные аспекты бесплодия (по результатам анкетирования пациентов). // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. - 2002. — 3. - с .20 - 22.
- Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. М., Медицинское информационное агентство. 2002. 768 с.
- Гласс Р.Г. Бесплодие. В кн: Репродуктивная эндокринология. В 2 т. Пер. с англ. Под ред. С.С.К. Йена, Р.Б. Джaffe. М:Медицина 1998;2:115—180.

7. Кулакова В.И.Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению. // М - 2005. - 616 с
8. Кудоян Л.С.Новые подходы к лечению синдрома поликистозных яичников.-Автореф.канд. дисс. 2010,-21
9. Михалевич, С И . Преодоление бесплодия. Диагностика, клиника, лечение: учебное пособие / СИ. Михалевич // Минск. - 2002. — 191с.
10. Назаренко Т.А. Женское бесплодие, обусловленное нарушениями процесса овуляции: клиника, диагностика и лечение. Автореф. дисс. докт. мед наук.-М.-1998.-42 с.
11. Сметник В.П., чернуха Г.Е., Валуева Л.Г. Применение сибутрамина (Меридиа) у больных с ожирением и нарушением функции яичников. Проблемы репродукции. —2002. —т.8. - 1. -с. 18-23.
12. Attar E., Bulun S.E. Aromatase inhibitors: the next generation of therapeutics for endometriosisЧ Fertil Steril 2006;85:5:1307— 1318.
13. Bulun S.E., Zeitoun K.M., Takayama I. et al. Aromatase as a therapeutic target in endometriosis. Trends Endocrinol Metab 2000; 11(1): 22-27.
14. Mitwally M.F, Casper R.F. The use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in cases of clomiphene citrate failure. Hum. Reprod. —2
15. Bulin S.E., Zeitoun K.M., Sasano H. Molecular basis for treating endometriosis with aromatase inhibitor. Hum Reprod Update 2000;6:5:413—418.
16. Ebert A.D., Bartley J., David M. Aromatase inhibitors and cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors in endometriosis: new questions —old answersЧ Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2005;122:2:144—150.
17. Johnston J.O. Aromatase inhibitors. Crit Rev Biochem Mol Biol 1998;33:5:375—405.
18. Ryan I.P., Taylor R.N. Endometriosis and infertility: new concepts. Obstet and Gynecol Survey 1997; 52: 365-371.
19. Simpson E., Rubin G., Clyne C. et al. Local estrogen biosynthesis in males and females. Endocrine-Related Cancer 1999; 6: 131-137.

ԱՍՓՈՓՈՒՄ

Պոլիկիստոպ ծվարաններով հիվանդների օվուլյացիայի խթանում aromatase inhibitors

Ա.Ա.Աբրահամյան, Ա.Ս.Սահակյան, Գ.Ռ.Աբրահամյան (Մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի No. 2 ամբիոն,
Ս.Դերացու անվան Երևանի պետական բժշկական համալսարան)

Ներկայացված է պոլիկիստոպ ծվարանների համախտանիշով հիվանդների օվուլյացիայի խթանման տարրեր դեղների արդյունավետության վերլուծությունը՝ պոլիկիստոպ ծվարանների համախտանիշով հիվանդների օվուլյացիայի արոմատազայի ինհիբիտորներով խթանման ազդեցության բացահայտման համար: Լետրազոլն արդյունավետ միջոց է ֆոլիկուլոգենեզի հակասորդոգենային ազդեցության համար, անկախ էստրոգենի բազային մակարդակի բարձրացումից կամ նվազումից: Լետրազոլն արժեքավոր լրացում է ֆոլիկուլոգենեզի վերահսկվող խթանման միջոցներին: Բացի այդ, Լետրազոլը չի ճնշում էնդոմետրիումի ներզատական (սեկրետոր) փուլը՝ չի հանգեցնում ծվարանի հիպերիխտանման համախտանիշի:

Բանալի բառեր. Էնդոմետրին անպտղության, պոլիկիստոպ ծվարանային համախտանիշ, անօվուլյացիա, օվուլյացիայի խթանում, արոմատազայի ինհիբիտորներ, կլոմիֆեն ցիտրատ:

SUMMARY

Stimulation of ovulation with aromatase inhibitors in patients with polycystic ovaries

A.S.Saakyan, R.A.Abramyan, G.R.Abramyan (Department of Obstetrics and Gynecology N2,
Yerevan State Medical University after M.Heratsi)

The analysis of the effectiveness of different drugs to stimulate ovulation in patients with polycystic ovary syndrome is presented to identify the effect of stimulation of ovulation with aromatase inhibitors in patients with polycystic ovaries. Letrozol is effective in stimulating folliculogenesis antiestrogen action regardless of the increase or decrease of estrogen basal level. Letrozol is a valuable addition to the means prescribed for the controlled stimulation of folliculogenesis. In addition, Letrozol does not suppress the endometrium secretory phase and does not lead to ovarian hyperstimulation syndrome.

Keywords: endocrine infertility, polycystic ovarian syndrome, anovulation, ovulation stimulation, aromatase inhibitors, clomiphene citrate.

К.Г.Азатян

Клинические аспекты гипертиреоза беременных

8-я городская поликлиника, г. Ереван

Резюме. Основными видами нарушения функции щитовидной железы при беременности являются - тиреотоксикоз и гипотиреоз. Цель исследования заключалась в определении структуры и частоты осложнений беременности при гипертиреозе и их клинических проявлений. Под наблюдением (в период с 2003-2011 гг.) находились 14 беременных женщин с гипертиреозом в возрасте от 23 до 48 лет. Установлено, что благоприятный исход беременности, осложненной гипертиреозом, зависит от причины дисфункции щитовидной железы, правильной интерпретации лабораторных тестов и адекватного использования антитиреоидных препаратов. Тщательная оценка функции щитовидной железы во время беременности и развития плода по данным УЗИ является краеугольным камнем для успешного результата. При правильном лечении тиреотоксикоза беременность заканчивается рождением здорового ребенка, согласно полученным нами данным, практически во всех наблюдениях. частота осложнений беременности такая же, как в отсутствие тиреотоксикоза.

Ключевые слова. Беременность, гипертиреоз, гипотиреоз, тиреотоксикоз.

Введение

Основными видами нарушения функции щитовидной железы при беременности являются - тиреотоксикоз и гипотиреоз [2, 10].

Российские авторы считают, что частота тиреотоксикоза составляет 1 случай на 500-1500 беременных и в большинстве случаев он обусловлен диффузным токсическим зобом. Многозловой токсический зоб встречается реже. Вопрос влияния диффузного и узловатого зоба на развитие беременности изучен недостаточно. Известно, что тяжесть тиреотоксикоза во время беременности может уменьшаться. Это объясняется благоприятным влиянием гестации на аутоиммунные заболевания. Однако влияние аутоиммунных заболеваний на систему плацента-плод практически не изучено [6].

Согласно другим авторам, гипертиреоз во время беременности встречается в 0,05-3,0% беременностей [8, 13].

Литературные данные о факторах риска развития гипертиреоза при беременности противоречивы, характер осложнений и тактика ведения нуждается в уточнении.

Цель исследования. Цель нашего исследования заключалась в определении структуры и часто-

ты осложнений беременности при гипертиреозе и их клинических проявлений.

Материал и методы исследования

Под наблюдением (в период с 2003-2011 гг.) находились 14 беременных женщин с гипертиреозом в возрасте от 23 до 48 лет. После обязательного осмотра беременных женщин акушером-гинекологом и эндокринологом, сбора анамнестических данных, проводили необходимые клинические и биохимические исследования крови. Содержание свободного тироксина, антител к тиреоидной пероксидазе, к тиреоглобулину и к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ) определяли конкурентным колориметрическим методом. Уровень ТТГ в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом MICRO WELL TSH EIA, основанном на твердофазном анализе. Гормональные анализы проводили в лабораториях "Diagen Plus" и "Dialab".

Диагностика тиреотоксикоза основывалась на определении пониженного уровня ТТГ, повышенных общего содержания Т4 в сыворотке, индекса связывания тиреоидных гормонов и индекса свободного Т4. Если на фоне нормального уровня Т4 имелись клинические проявления тиреотоксикоза, определяли содержание

Т3, чтобы исключить Т3-токсикоз [5].

Фетопараметрические показатели определяли при помощи ультразвукового аппарата “Diasonics” в реальном масштабе времени с частотой ультразвуковых волн 3-3,5 МГц и интенсивностью ультразвукового излучения 5-16 мВт/см².

Результаты исследования и обсуждение

Согласно полученным нами данным у 14 беременных в большинстве наблюдений (9) гипертиреоз был обусловлен диффузным токсическим зобом – 64,3%. Токсический узловой зоб диагностирован у 1 пациентки – 7,1%.

Отмеченные факты соответствуют данным литературы, согласно которым наиболее частыми причинами гипертиреоза являются (в порядке убывания) болезнь Грейвса (диффузный токсический зоб, болезнь Базедова), острый (подострый) тиреоидит, токсический узловой зоб и токсическая аденома щитовидной железы [4].

Отмеченную точку зрения разделяют и российские исследователи, по мнению которых практически все случаи тиреотоксикоза у беременных обусловлены болезнью Грейвса [7].

Что касается остальных 4 случаев гипертиреоза у беременных (28,6%), то в данном контексте следует помнить о возможности развития гестационного тиреотоксикоза вследствие избыточной продукции хорионического гонадотропина в плаценте [13].

Согласно данным литературы около 20% беременных (против 28,6% в наших исследованиях) имеют сниженный уровень ТТГ в I триместре, что расценивается как гиперфункция щитовидной железы. Кроме того, примерно в 10% случаев с субнормальным уровнем ТТГ уровень свободного тироксина может превышать нормативные значения, способствуя развитию тиреотоксикоза в I триместре беременности. Однако у большинства здоровых женщин влияние ХГЧ на щитовидную железу остается минимальным, непродолжительным и не приводит к клинически значимым последствиям. У

некоторых женщин избыток ХГЧ оказывает более выраженное стимулирующее действие, чем у других. Это объясняется как дисбаланс секреции ХГЧ с временной гиперпродукцией бета-субъединицы, изменениями в структуре гликозилированного циркулирующего ХГЧ или слишком большой массой синцитиотрофобласта у некоторых беременных [1].

Возрастной диапазон обследованных беременных колебался от 23 до 48 лет, составляя в среднем $30,9 \pm 4,1$ лет.

Подчеркнем, что руководящие принципы Американской ассоциации заболеваний щитовидной железы, разработанные в 2011 году, рассматривают возраст старше 30, как один из факторов риска развития дисфункций железы. Однако отмеченную точку зрения разделяют не все исследователи. Так, Е.Potlukova и соавт. (2012) считают, что частота заболеваний щитовидной железы не увеличивается с возрастом беременных.

Полученные нами данные позволяют придерживаться рекомендованных принципов Американской ассоциации заболеваний щитовидной железы.

Отметим, что подавляющее большинство беременных были городскими жительницами – 78,6%, в то время, как представительниц сельских районов отмечено всего 21,4%.

При рассмотрении социального статуса установлено, что 71,4% беременных имели высшее образование, а 64,3% были заняты умственным трудом.

Не смотря на небольшое количество наблюдений, позволим прийти к предположению, что дисфункция щитовидной железы при беременности чаще встречается среди контингента городских жителей занятых в интеллектуальной сфере.

Этиология гипертироза неизвестна. Однако обнаружено, что у 15% больных диффузным токсическим зобом кто-либо из родственников болен таким же заболеванием. В наших наблю-

дениях отмеченный показатель составил 14,3%.

К клиническим симптомам тиреотоксикоза относятся: похудание, учащенное сердцебиение, чувство жара в теле, дрожь (тремор) тела и особенно пальцев рук, повышенная потливость, тошнота, рвота, частый неустойчивый стул, повышенная возбудимость и быстрая утомляемость, непереносимость духоты, нарушения внимания и памяти, неусидчивость [3, 11].

Среди обследованного контингента клинические проявления гипертиреоза при первом обращении отмечены у 3 беременных: в 2 наблюдениях - удушье и учащенное сердцебиение (14,3%), в 1 - тремор пальцев рук и чувство нехватки воздуха (7,1%).

Как видно, клинические признаки и симптомы гипертиреоза неспецифичны, отсутствует корреляция между структурными и функциональными изменениями щитовидной железы. Диагностика гипертиреоза во время беременности может быть сложной задачей, поскольку многие признаки и симптомы похожи на нормальные физиологические изменения, которые происходят во время беременности [16].

Следует подчеркнуть, что при беременности изотопное сканирование противопоказано, а интерпретация ультразвуковых характеристик щитовидной железы затруднена. В силу указанных причин лабораторные исследования играют основополагающую роль в установлении диагноза тиреотоксикоза.

Аналогичные соображения применимы и в процессе контроля лечения. Лабораторные исследования также играют важную роль в установлении наиболее вероятной причины гипертиреоза [11].

Одним из клинических проявлений гипертиреоза служат нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, в частности, тошнота и рвота. Отмеченные симптомы могут быть отмечены и при осложненном течении первого триместра беременности (токсикоз первой половины беременности), что затрудняет диагностику дисфункции щитовидной железы [9].

Среди обследованных женщин приступы рвоты отмечены только в 1 наблюдении у беременной со сроком гестации 10-11 недель при первом обращении. Отмеченные жалобы исчезли с возрастанием срока беременности на фоне проводимого симптоматического лечения, что позволило нам отнести рассматриваемый случай к проявлению токсикоза первой половины беременности.

Подчеркнем, что частота гестационного тиреотоксикоза среди женщин с рвотой беременных составила 8,3%, причем корреляция между тяжестью рвоты и изменением уровней гормонов щитовидной железы, а также концентрацией ЧХГ не была статистически значимой [14].

Для беременных с БГ характерна ранняя манифестация гестоза с преобладанием гипертензивного синдрома. Риск развития гестоза у беременных с тиреотоксикозом при декомпенсированном течении основного заболевания превышает 58%, причем удельный вес тяжелых и среднетяжелых его форм составляет 30% [7].

В свете приведенных фактов отметим, что в исследуемой группе беременных случаев развития гестозов не отмечено. Из осложнений беременности анемия встречалась у 5 (35,7%) беременных, грибковый колыптиз у 4 (28,6%), а угроза прерывания беременности только у 2 (14,3%) пациенток. Подчеркнем, что во всех 5 наблюдениях результаты антианемической терапии потребовали проведения повторных курсов терапии.

В литературе имеются достоверные сообщения о неблагородном воздействии гипертиреоза на исход беременности: повышается риск рождения детей с малой массой тела, пороков развития, внутриутробной гибели плода, наступления преждевременных родов, развития преэклампсии [9, 12, 15].

Однако в наших исследованиях средняя масса детей при рождении составила $2994,4 \pm 90,9$ гр. при отсутствии отставания массы тела плода от срока гестации и случаев гипотрофии.

Заключение

Благоприятный исход беременности, осложненной гипертиреозом, зависит от причины дисфункции щитовидной железы, правильной интерпретации лабораторных тестов и адекватного использования антитиреоидных препаратов. Тщательная оценка функции щитовидной железы во время беременности и разви-

тия плода по данным УЗИ является краеугольным камнем для успешного результата [13].

При правильном лечении тиреотоксикоза беременность заканчивается рождением здорового ребенка, согласно полученным нами данным, практически во всех наблюдениях. частота осложнений беременности такая же, как в отсутствие тиреотоксикоза.

Литература

1. Абдулхабирова Ф.М. Йододефицитные заболевания и беременность. Гинекология, 2006, Том 8, N 2, с. 54-57.
2. Алещенко И.Е.. Милованов А.П., Вяльцева Ю.Ю. Морфофункциональная характеристика щитовидной железы интранатально погибших плодов и их гормональный статус при гипертиреозе беременных. Архив патологии. 2002. N 5, с. 31-35.
3. Антонова К.В. Тиреотоксикоз. Изменение психики. Возможности лечения. Русский медицинский журнал : Независимое издание для практикующих врачей. 2006. Т.14, N13, с.14–15.
4. Дечерни А.Х. Акушерство и гинекология: Учебное пособие: В 2 т. / Алан Х. Дечерни, Лорен Натан; Пер. с англ.; Под общ. ред. акад. РАМН А.Н. Стрижакова. М.: МЕДпресс-информ, 2008, Т. 1, с. – 557-561.
5. Нисвандер К., Эванс А. Акушерство. Справочник Калифорнийского университета. / Пер. с англ. М.: Практика, 1999, с. 188-194.
6. Павлова Т.В., Малютина Е.А., Петрухин В.А. Влияние патологии щитови, с. 15-21.
7. Цивцигадзе Е.Б. Профилактика и прогнозирование тяжелых форм гестоза у беременных с тиреотоксикозом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2007. 24 с.
8. Adlersberg MA, Burrow GN. Focus on primary care. Thyroid function and dysfunction in women. Obstet Gynecol Surv. 2002 Mar;57(3 Suppl):S1-7.
9. Anaforoglu I, Yildiz B, Incecair O, Algun E. A woman with thyrotoxicosis- and hyperemesis gravidarum-associated Wernicke's encephalopathy. Neuro Endocrinol Lett. 2012;33(3):285-9.
10. Glinoer D, Spencer CA. Serum TSH determinations in pregnancy: how, when and why? Nat Rev Endocrinol. 2010 Sep;6(9):526-9.
11. Grebe SK, Kahaly GJ. Laboratory testing in hyperthyroidism. Am J Med. 2012 Sep;125(9):S2.
12. Karagiannis G. et al. Maternal thyroid function at eleven to thirteen weeks of gestation and subsequent delivery of small for gestational age neonates. Thyroid. 2011 Oct;21(10):1127-31.
13. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2012 Oct;19(5):394-401.
14. Ndungu JR, Amayo A, Qureshi ZP, Kigondu CS. Gestational thyrotoxicosis associated with emesis in early pregnancy. East Afr Med J. 2009 Feb;86(2):55-8.
15. Papendieck P, Chiesa A, Prieto L, Grueiro-Papendieck L. Thyroid disorders of neonates born to mothers with Graves' disease. J Pediatr Endocrinol Metab. 2009 Jun;22(6):547-53.
16. Patil-Sisodia K, Mestman JH. Graves hyperthyroidism and pregnancy: a clinical update. Endocr Pract. 2010 Jan-Feb;16(1):118-29.
17. Potlukova E, Potluka O, Jiskra J, Limanova Z, Telicka Z, Bartakova J, Springer D. Is age a risk factor for hypothyroidism in pregnancy? An analysis of 5223 pregnant women. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Jun;97(6):1945-52.

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

Դոկտորի հիպերթրեոզի կլինիկական ասպեկտները

Կ. Հ. Ազատյան (8-րդ պոլիկլինիկա, Երևան)

Դոկտորյան ընթացքում վահանաձև գեղձի ֆունկցիայի խանգարման հիմնական տեսակներն են թիրեոտոքսիկոզը և հիպերթրեոզը: Դետագուտության նպատակն է՝ որոշել հդիության բարդությունների կառուցվածքը և հաճախականությունը հիպերթրեոզի և նրա զանազան կլինիկական արտահայտությունների դեպքում: Դոկտորյան տակ են գտնվել հիպերթրեոզով 14 հդիներ 23 - 48 տարեկան (2003-2011թթ. ընթացքում):

Դաստատվել է, որ հիպերթրեոզով բարդացած հդիության բարենպաստ ելքը կախված է վահանաձև գեղձի դիսֆունկցիայի պատճառից, լարորատոր տեստերի ճշգրիտ մեկնաբանությունից և հակաթիրեոիդ պրեպարատների աղեկված օգտագործումից: Վահանաձև գեղձի ֆունկցիայի մանրակրկիտ գնահատումը հդիության ընթացքում և պտղի զարգացման ուլտրաձայնային ցուցանիշները հանդիսանում են հաջող արդյունքի անկյունաբար: Դոկտորյան հիպերթրեոզի ճիշտ բուժման դեպքում հդիությունը ավարտվում է առողջ երեխայի հծննդով, ըստ մեր գործիք բոլոր դիտարկումների տվյալների: Դոկտորյան բարդությունների հաճախականությունը նույնն է ինչ թիրեոտոքսիկոզի բացակայության դեպքում:

Բանալի բառեր. Դոկտորյան, հիպերթրեոզ, հիպոթրեոզ, թիրեոտոքսիկոզ:

SUMMARY

Clinical aspects of hyperthyroidism pregnant

K.H.Azatyan (Polyclinic No. 8, Yerevan)

The main types of thyroid dysfunction during pregnancy are - hyperthyroidism and hypothyroidism. The purpose of the study was to determine the structure and rates of complications during pregnancy hyperthyroidism and their clinical implications. Fourteen (14) pregnant women with hyperthyroidism were observed at the age of 23 to 48 years, in 2003-2011.

It was found that the favorable outcome of pregnancy complicated by hyperthyroidism depends on the cause of thyroid dysfunction, the correct interpretation of laboratory tests and adequate use of antithyroid drugs. Careful evaluation of thyroid function during pregnancy and fetal growth by ultrasound is the cornerstone for a successful outcome. With proper treatment of hyperthyroidism, outcome of the pregnancy is delivery of a healthy baby, according to our data almost, in all cases. The frequency of complications in pregnancy is the same as in the cases with no hyperthyroidism.

Keywords: Pregnancy, hyperthyroidism, hypothyroidism, thyrotoxicosis.

А.Ю.Марянин

Алкоголь проблема сегодняшнего и будущих поколений

Иркутский государственный медицинский университет, Россия

Резюме. Фетальный алкогольный синдром (ФАС) – это расстройство, возникающее у ребенка вследствие употребления алкоголя во время беременности (в пренатальный период), характеризующееся сочетанием врожденных психических и физических дефектов, которые проявляются при рождении ребенка и являются пожизненными.

В статье представлены результаты анонимного опроса врачей-акушеров-гинекологов в г. Иркутске (с целью определения их информированности по данной проблеме). Опрошено 146 врачей-акушеров-гинекологов. Определено, что в первую очередь необходимо обучать население и информировать врачей о проблемах ФАС, для чего должны быть созданы специальные программы обучения. Основной мерой профилактики рождения детей с ФАС и ФАСН (фетальным алкогольным спектром нарушений) является отказ от употребления женщинами алкоголя при планировании беременности и с момента ее наступления.

Ключевые слова: беременность, плод, фетальный алкогольный синдром.

Причиняемый алкоголем вред выходит далеко за рамки физического и психологического здоровья человека, употребляющего алкоголь. чрезмерное употребление алкоголя оказывается на благополучии и здоровье людей. В России потребление крепких спиртных напитков преобладает над потреблением пива и вина, как по совокупному объему потребления, так и по распространенности среди населения [1, 2, 4].

Общий объем потребления алкогольных напитков и пива в Иркутской области на 1 человека: в 2009 году уменьшился с 117,4 литров до 103,3л, в 2010 году, в основном за счет снижения потребления вина и пива. Вместе с тем, объем потребления крепких спиртных напитков, к сожалению, практически не изменился: 2009г. – 11,6л; 2010г. – 11,2л.

По данным Иркутского стата объем потребления абсолютного алкоголя (из расчета 100%-ного этилового спирта) уменьшился с 9,7л в 2009 г. до 9,3л в 2010г.

Состояние опьянения в момент зачатия может крайне отрицательно сказать на здоровье будущего ребенка, так как алкоголь опасен не только для созревающих половых клеток, но

может сыграть свою роковую роль и в момент оплодотворения вполне полноценных (нормальных) половых клеток.

Причем сила повреждающего воздействия алкоголя в момент зачатия непредсказуема: могут быть как легкие нарушения, так и тяжелые органические поражения различных органов и тканей будущего ребенка. Период от момента зачатия до 3 месяцев беременности считается критическим в развитии плода, так как в это время происходит интенсивная закладка органов и формирование тканей [4].

Употребление алкоголя приводит к уродующему воздействию на плод, причем повреждение будет тем сильнее, чем на более раннем этапе критического периода воздействовал алкоголь [1, 4, 5].

Женский алкоголизм проявляется неспособностью вскармливать детей грудью. По наблюдениям специалистов, этот недостаток встречается у 30–40% женщин, регулярно потреблявших алкоголь. Значительное влияние оказывают спиртные напитки и на детородную функцию. Женский алкоголизм приводит к раннему старению. Пьющая женщина 30 лет,

как правило, выглядит старше, а страдающая алкоголизмом к 40 годам превращается в старуху.

По данным Роспотребнадзора (потребление алкоголя среди детей): из 10 млн. детей в возрасте от 11 до 18 лет более, 50% регулярно употребляют спиртные напитки. Основная причина, которая приводит к формированию у детей зависимости от алкоголя, – пьянство родителей.

Однако, по-прежнему эта «взрослая» проблема рассматривается изолированно, тогда как ущерб, который наносит потребление алкоголя, в значительно большей степени отражается на подрастающем населении стран мира.

На территории Иркутской области в 2009 году на каждые 100 тысяч населения было официально зарегистрировано 1303 больных с хроническим алкоголизмом, что составляет примерно 1,6% от численности всего региона. Эксперты утверждают, что реальное количество больных может превышать данные официальной статистики в 5 раз.

Находясь в положении созависимости, члены семьи больного алкоголизмом подвержены возникновению психосоматических заболеваний, таких как депрессии, гипертонические болезни, язвенные болезни и др. В 10-70% случаях женщины, чьи мужья страдают алкоголизмом, также злоупотребляют алкоголем. До 80% сыновей и 20% дочерей больных алкоголизмом отцов по достижении зрелого возраста сами заболевают алкоголизмом и наркоманией. Как генетическое заболевание алкоголизм передается по наследству.

Наследственная отягощенность алкоголизмом до 70% определяет развитие зависимости, которая, как правило, формируется быстро и протекает злокачественно.

Высокий уровень алкоголизации ведет к росту числа разводов в семьях. По данным Росстата, только за январь-февраль 2011 года в Иркутской области распалось 1692 семей. В среднем пьянство является причиной каждого пятого

развода. Также алкоголизм является одной из самых распространенных причин отказа от детей и лишения родительских прав.

При алкоголизме обоих родителей 62% детей рождаются с алкогольным синдромом плода, который приводит к патологиям роста, умственного развития, нарушениям центральной нервной системы.

Фетальный алкогольный синдром (ФАС) или алкогольный синдром плода (Q86.0) - представляет сочетание невральных и экстра-невральных аномалий, проявляющихся антенипостнатальным поражением нервной системы, нарушением роста тела, характерными лицевыми дисморфиями, которые встречаются у младенцев, родившихся от женщин, употребляющих алкоголь во время беременности [1, 2, 3, 4, 5].

ФАС – пожизненное нарушение, которое не проходит с возрастом и является главной причиной нарушений умственного развития. Это наиболее распознаваемая и предотвращаемая причина умственной отсталости в мире, которую можно предотвратить в 100 % случаев [2, 3].

Материал и методы исследования

Анонимное анкетирование врачей-акушеров-гинекологов на базе одного из лечебных учреждений города Иркутска. Опрошено 146 врачей-акушеров-гинекологов. В анкете были отражены вопросы, касающиеся дозы алкоголя, распространенности ФАС, употребления алкоголя во время беременности, возможности излечения ФАС.

Результаты исследования и обсуждение

Диагноз ФАС в Иркутской области в некотором смысле известна. Тематика ФАС включена в цикл обучения последипломной подготовки врачей. Но, к сожалению, данный диагноз не входит в статистическую форму учета заболеваний и шифруется в группе «перинатальных заболеваний ЦНС». Это говорит о том, что в стандартах статистической формы учета ФАС не имеется. Вероятно, это и является основной

причиной, что в нашей области нет статистических данных о частоте встречаемости ФАС. Поэтому для точного учета распространенности ФАС, было бы целесообразно внести данное заболевание отдельной строкой в статистическую форму учета заболеваний.

Необходимо отметить, что население плохо информировано о последствиях, связанных с употреблением алкоголя. Особенно это касается алкогольного воздействия на организм беременной женщины и на развитие плода.

В женских консультациях, безусловно, врачи спрашивают о вредных привычках будущих мам (употребление алкоголя, наркотиков, курение), это «дежурные», стандартные вопросы, задаваемые беременным женщинам.

При этом информация о вредном влиянии этих факторов на плод в полной мере пациенткам не предоставляется. Пугает то, что некоторые врачи даже разрешают беременным пациенткам употреблять какое-то количество алкоголя, мол «рюмочка» хорошего красного вина никому не повредит, а, напротив, даже может предупредить угрозу выкидыши и преждевременных родов.

Опрошено 146 врачей акушеров-гинекологов на базе одного из учреждений г. Иркутска. Выявлено, что о вредных привычках беременных (курят? пьет? принимает наркотики?) спрашивают 52 % врачей, но такой информации о вреде алкоголя на беременность и плод женщинам не предоставляется. Многие женщины думают, что небольшое количество алкоголя во время беременности допускается во 2-ом или 3-м триместрах, особенно если это касается алкогольных напитков, имеющих небольшой градус: пиво, сухие вина, шампанского.

При анкетировании врачей, на вопрос: «Понятие ФАС», большинство врачей не имеют понятия, что представляет с собой данный синдром; «Употребление умеренных доз слабоалкогольных напитков, таких как пиво или красное вино во время беременности не представляет риска», 82% акушеров-гинеколо-

гов дали положительный ответ. «что такое универсальная доза алкоголя», большинство врачей не имеют представление об этом вопросе.

Данная проблема является социальной и актуальной, особенно при отсутствии достаточной информированности врачей акушеров-гинекологов в РФ и женщин репродуктивного возраста.

Из этого можно сделать вывод, что в первую очередь необходимо обучать население и информировать врачей о проблемах ФАС и ФАСН. Для этого должны быть созданы специальные программы обучения. Обязанность врача – помочь женщине: выяснить наличие у нее проблем с алкоголем, предоставить полную информацию о вреде алкоголя для плода.

Необходимо четко объяснить женщине: если она беременна или планирует беременность - любое количество алкоголя представляет риск для потомства.

Цель этой работы – полный отказ от употребления алкоголя при беременности.

В настоящее время, проблема профилактики развития фетального алкогольного синдрома и связанных с ним психоневрологических расстройств у детей, активно внедряется в практическую деятельность акушеров-гинекологов, неонатологов, педиатров ЛПУ города Иркутска и Иркутской области. Данные вопросы включены в образовательный процесс студентов лечебного, педиатрического и медико-профилактического факультетов, интернов и ординаторов Иркутского государственного медицинского университета и курсантов ИГМАПО.

В дальнейшем нами планируется:

- Провести анкетирование врачей акушеров-гинекологов на базе ЛПУ Иркутской области, для выявления качества их информированности.
- Установить частоту возникновения и распространенность ФАС и ФАСН в области.
- Установить влияние употребления алкого-

ля на течение гестационного процесса.

- Предварительные результаты исследования показывают, что в российском медицинском сообществе тема ФАС изучена недостаточно. Это, к сожалению, касается и Иркутской области.
- Таким образом, на наш взгляд, чтобы эффективно бороться с ФАС и его последствиями, необходимо:
- о Информировать население, особенно беременных женщин и женщин репродуктивного возраста
- о Разработать образовательные программы для подросткового населения (особое внимание должно уделяться подросткам,

Литература

1. Т.Н.Балашова, Е.Н. Волкова, Г.Л. Инсуриня, А.Б.Пальчик, Л.А., Цветкова, В.А. Шапкайц. Фетальный Алкогольный синдром. – Санкт-Петербург, 2012. – С.3-51.
2. Малахова Ж., Шилко., Бубнов А. Фетальный Алкогольный синдром у детей раннего возраста. – Москва, 2012. - 164 с.

учитывая, что чаще всего пить начинают с этого возраста)

- о Разработать мероприятия в рамках государственной программы профилактики ФАС и ФАСН, так как эта патология является одной из основных причин нарушения умственного развития у детей
- о Активно взаимодействовать с общественными организациями и группами волонтеров по профилактике ФАС и ФАСН
- о Пропаганда отказа от употребления женщинами алкоголя при планировании беременности и с момента ее наступления, должна снизить частоту рождаемости детей с ФАС и ФАСН.

3. Abel E.L. Pharmacology of alcohol relating to pregnancy and lactation. Buffalo. N.I: Plenum Press. - 1984. P. 29-45.
4. Balashova T. Prevent FAS Research Group Developing, Educational Materials for Prevention of FASD in Russia, CDC Grantees meeting, august 14-15, 2008, Atlanta.
5. Miller W.R., Rollnick S. Motivational interviewing: Preparing people to change (2-nd edition). – New York: Guilford.-. 2002.

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

Ալկոհոլ՝ այսօրվա և ապագա սերունդների խնդիր

Ա.Յ.Մարյանյան (Իրկուտսկի պետական բժշկական համալսարան, Ռուսաստան)

Պտղի ալկոհոլային համախտանիշ (ՊԱՀ) – խանգարում, որը առաջանում է երեխայի մոտ հղիության ընթացքում (պերինատալ շրջանում) ալկոհոլի օգտագործման հետևանքով: Այն բնութագրվում է բնածին հոգեկան և ֆիզիկական արատների համադրությամբ, որոնք արտահայտվում են ամբողջ կյանքի ընթացքում: Յոդվածում ներկայացված են՝ Իրկուտսկ քաղաքում բժիշկ մանկաբարձ-գիմեկոլոգների անանուն հարցման արդյունքները (այս խնդրի վերաբերյալ նրանց իրազեկության մակարդակը որոշելու նպատակով): Հարցմանը մասնակցել է 146 մանկաբարձ-գիմեկոլոգ: Հաստատված է, որ առաջին հերթին հարկավոր է կրթել հասարակությունը և տեղեկացնել բժիշկներին ՊԱՀ-ի մասին, ինչի համար պետք է ստեղծվեն հատուկ կրթական ծրագրեր: ՊԱՀ և ՊԱԽՍ (պտղի ալկոհոլային խանգարումների սպեկտր) երեխաների ծնվելու կանխման հիմնական միջոց է հանդիսանում կանանց կողմից ալկոհոլ օգտագործելուց հրաժարվելը հղիության պլանավորման ժամանակ և հղիության առկայության պարագայում:

Բանադրի բառեր. հղիություն, պտուղ, պտղի ալկոհոլային համախտանիշ:

SUMMARY

Alcohol is a problem for current and future generations

A.Y.Marianian (Irkutsk State Medical University, Russia)

Fetal alcohol syndrome (FAS) is a disorder that occurs in a child as a result of consuming alcohol during pregnancy (prenatal), characterized by a combination of congenital mental and physical defects which occur at the birth of the child, and are lifelong. This article presents: an anonymous survey of physicians-obstetricians and gynecologists in Irkutsk (to determine their awareness on this issue). 146 surveyed obstetrician-gynecologists. Determined that the first step is to educate and inform doctors about problems of FAS, which should be set up special training programs. The primary measure of prevention of birth of children with FAS and FASN (fetal alcohol spectrum disorders) is refraining from drinking alcohol women when planning for pregnancy and since its onset.

Key words: pregnancy, fetus, fetal alcohol syndrome.

ԳՐԱԴԱՐԱՆԻ ԵՎ ՆԵԽԱՏԱԼՈՒՅԻ

Э.Г.Геворкян

Сравнительная характеристика современных методов диагностики аденомиоза Обзор литературы

МЦ «Григор Нарекаци»

Диагностика внутреннего эндометриоза представляет значительные трудности. Бурное развитие медицинских технологий в последние десятилетия позволили повысить точность диагностики аденомиоза, однако она остается недостаточной, особенно при I-II степени [2]. Именно трудности в постановке диагноза, а также отсутствие дифференцированного подхода к лечению аденомиоза диктуют необходимость поиска новых подходов к диагностике и терапии указанной патологии [19, 27].

По данным литературы, на сегодняшний день отмечается тенденция к гиподиагностике данной патологии. частота диагностических ошибок, по данным различных авторов, составляет от 25 до 40% [2]. Свыше 80% больных направляют в стационар без предположительного диагноза "аденомиоз" с указанием на другую патологию или отдельный симптом заболевания [1]. Больные зачастую подвергаются многократным диагностическим курортажам полости матки, несвоевременно определяются показания к радикальному хирургическому лечению. В то же время отмечается возможность гипердиагностики данной патологии, связанная с отсутствием общепринятых стандартов обследования [6].

Своевременная диагностика и лечение аденомиоза дают возможность сохранить либо восстановить репродуктивную функцию, избежать возможных осложнений, увеличить удельный вес органосохраняющих операций и снизить число выполняемых гистерэктомий

[18, 20]. По мнению В.П.Баскакова и соавт. (2002), значительная роль аденомиоза в возникновении ургентных метроррагий, нарушений менструальной функции, бесплодия, требует развития рациональных диагностических алгоритмов, а также модификаций методов диагностики.

В настоящее время для выявления аденомиоза применяются высоконформативные инструментальные методы (гистероскопия, гистеросальпингография, спиральная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, соногистероскопия, определение уровня онкомаркеров в сыворотке крови (СА-125, СБА, СА 19-9, РО-тест, биопсия миометрия). Каждый из них не всегда позволяет достаточно надежно диагностировать наличие внутреннего эндометриоза, его стадию и активность процесса [3, 30]. При этом Bradley L.D., (2000); Brosens J., (2001), Ballweg, M.L., (2003); Bazot M., Cortez A., (2007) отмечают, что гистерография, гистероскопия, а тем более забор биопсийного материала, являются инвазивными процедурами, которые сопровождаются либо лучевой нагрузкой, либо анестезиологическим пособием с вытекающим риском возможных нежелательных реакций.

К недостаткам компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии следует отнести их низкую пропускную способность и высокую стоимость аппаратуры. Значительное число исследований посвящено определению уровня онкомаркеров в крови больных различ-

ными формами эндометриоза. Большинство исследователей (Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н., 2006; Kitawaki J, Ishihara H, 2007), отмечают, что лабораторные методы определения онкоантигенов CA 125, РЭА, CA 19-9, МСА, РО-теста, ферментов ароматазы и фосфатидилинозитов плазмы крови могут только дополнительно подтверждать диагноз и использоваться при дифференциальной диагностике опухолевого или опухолевидного процесса.

Повышение уровня онкомаркеров (CA-125, СЕА, CA 19-9) в крови больных аденомиозом имеют чувствительность 33,4-54,5%, специфичность 37,8-83,4%, что не позволяет дифференцировать аденомиоз от наружного эндометриоза, гиперплазии эндометрия, патологии яичников. Однако, по мнению В.П.Баскакова, Ю.В.Цвела и Н.Н.Рухляды (2002) при верифицированном диагнозе оценка уровня этих показателей позволяет следить за иммунной активностью заболевания и контролировать успешность лечения.

Не нашедшую широкого применения пункционную биопсию миометрия I.Brosens (2001) считает негативным диагностическим тестом в связи с низкой специфичностью этого метода, зависящей от забора материала, количества биопсий, глубины и распространения эндометриоидных поражений миометрия. По мнению В.П.Баскакова и соавт. (2002) сравнительная эффективность пункционной биопсии миометрия под соно-, гистеро- и лапароскопическим контролем требует дальнейшего изучения и клинической апробации.

Мнения ученых относительно информативности дополнительных методов обследования в зависимости от морфологического варианта течения заболевания (диффузная или узловая форма), а также от сопутствующей патологии матки (гиперплазия эндометрия, миома матки и др.) также различаются [18].

В связи с существующими разногласиями, Г.М.Савельевой, В.Г.Бреусенко и Л.М.Каппу-

шевой (2001) была предложена классификация оценки степени распространенности аденомиоза при гистероскопии, базирующаяся на данных осмотра полости матки. Согласно этой классификации выделяют 3 стадии аденомиоза.

При 1 стадии рельеф стенок не изменен, определяются эндометриоидные ходы в виде "глазков" темно-синюшного цвета или открытые ходы, из которых струйкой вытекает кровь. Стенки матки при высабливании обычной плотности;

Вторая стадия характеризуется наличием разволокненных мышечных волокон, рельеф стенок матки (чаще задней) неровный, в виде "хребтов", просматриваются эндометриоидные ходы. Стенки матки ригидные, при высабливании - повышенной плотность, полость плохо растяжима.

При 3 стадии по внутренней поверхности матки определяются выбухания различной величины без четких контуров. По поверхности этих выбуханий иногда видны эндометриоидные ходы, открытые или закрытые. При высабливании поверхность стенки неровная, плотная, слышен характерный "скрип".

Однако данная классификация не позволяет точно определить глубину прорастания очагов эндометриоза в миометрий, в то время как именно этот фактор является определяющим в ряде случаев при выборе тактике лечения.

В исследовании Хачатряна А.К. (2005) диагностическая точность гистероскопии составила 39,5% и автор отмечает, что при гистероскопии (как и при гистеросальпингографии) невозможно установить форму и степень распространения патологического процесса. По данным Пестриковой Т.Ю., Безруковой Н.И (2003) гистероскопическая картина аденомиоза разнообразна и значительно зависит как от морфологического варианта заболевания (диффузный, узловой), так и от обширности процесса и фазы менструального цикла. Другими авторами (А.Н.Стрижаков, А.И.Давыдов, 2003) было показано, что с помощью гистерос-

копии узловая формаadenомиоза, для которой характерны увеличение и деформация полости матки вследствие локального выбухания пораженных стенок, а также наличие многочисленных образований с желтым оттенком без четких границ, диагностирована в 64% случаев.

В последние годы в связи с более широким использованием гистероскопии имеет место гипердиагностика adenомиоза, особенно начинавшими эндоскопистами, когда кровоточащие сосуды принимаются за эндометриоидные ходы. Bradley L.D (2000) считает, что эффективность диагностики внутреннего эндометриоза с помощью гистероскопии является спорной, так как визуальные критерии крайне субъективны, а патогномоничный признак - зияние эндометриоидных ходов с поступающим из них геморрагическим отделяемым - встречается достаточно редко.

По мнению Г.М.Савельевой и соавт. (2001), adenомиоз является наиболее трудным для гистероскопической диагностики видом патологии, с большим количеством ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Tocci A., Greco E, (2008); Molinas C.R., Campo R.,(2006) считают, что гистероскопия не может предложить специфических признаков adenомиоза и не диагностирует степень его распространения. Л.В.Адамян же с соавт. (2006) утверждает, что adenомиоз при гистероскопии может быть обнаружен у 70-90% женщин.

Таким образом, результаты исследований говорят о непостоянности показателей чувствительности и специфичности данного метода и необходимости проведения дальнейших клинических исследований в этом направлении. По мнению большинства авторов, диагноз adenомиоза должен окончательно ставиться на основании совокупности данных УЗИ, гистероскопии, а иногда и гистерографии [10, 24].

Нет единого мнения о диагностической точности рентгенологической гистеросальпингографии (ГСГ) в диагностике adenомиоза [8]. M.C.Bousquet, (1999) считает, что ГСГ позво-

ляет заподозрить adenомиоз только при его глубоком проникновении в миометрий, когда выявляется заполнение контрастом ходов желез и проникновение их в толщу стенки матки . Наличие таких ходов невозможно отличить от интравазации контраста, что в совокупности с зависимостью результатов ГСГ от фазы менструального цикла и низкой диагностической чувствительностью и специфичностью, по мнению В.П.Баскакова и соавт. (2002), означает неприемлемость данного метода для широкого клинического применения. Kim M.D., Won J.W (2007) считают, что диагностическая точность рентгеновской гистеросальпингографии в диагностике эндометриоза тела матки не превышает 20%, а по мнению Дамирова М.М. (2004), этот метод не позволяет достоверно диагностировать ни степень, ни уровень поражения adenомиозом.

По данным Цвелея Ю.В (2007) и Подзолкова Н.М (2005), точность гистеросальпингографии колеблется от 33,1% до 82,3%. По данным Л.В.Адамян (2002) точность диагностики при гистеросальпингографии достигает 83%. Однако, следует помнить о том, что гистерография и гистероскопия являются инвазивными процедурами.

По мнению Л.В.Адамян (2006), по мере повышения качества диагностики adenomиоза с помощью УЗИ, магнитно-резонансной томографии и спиральной компьютерной томографии применение гистеросальпингографии становится все менее актуальным.

При внутреннем эндометриозе диагностическая ценность компьютерной томографии, по данным Краснопольского В.И.(2002), составляет 52,6%, по данным Баскакова В.П. (2002) - 85,9%. По данным Адамян Л.В, Кулакова В.И. (2006), спиральная компьютерная томография (СКТ) открывает большие возможности в диагностике опухолевых поражений внутренних половых органов различного генеза. При adenомиозе в толще миометрия определяются очаги (единичные или множественные) пониженной плотности без четких контуров, кото-

рые в артериальную фазу контрастного усиления не накапливают препарат. Из-за неравномерного накопления контрастного вещества миометрием и эндометриоидными очагами миометрий приобретает “сотовый” вид. Однако КТ-картина приadenомиозе 1 степени распространения в отличие от 2 и 3 степени не всегда бывает убедительной [20].

При узловой форме adenомиоза КТ-картина обычно представлена очагом пониженной плотности без четких контуров, плотность которого также почти не меняется при контрастном усилении. Эта форма adenомиоза представляет определенные трудности при дифференциальной диагностике с миоматозным узлом. Характерные КТ-признаки перечисленных нозологических форм встречаются не во всех наблюдениях, порой они могут отсутствовать, что затрудняет дифференциальную диагностику.

При adenомиозе 1 степени и малых формах эндометриоза диагностическая ценность томографии ниже таковой УЗИ, диагностической лапароскопии и гистероскопии [1]. В обзорах западных ученых, посвященных сравнительному анализу диагностической точности различных инструментальных методов в диагностике adenомиоза, практически отсутствуют данные по использованию СКТ [27].

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) не используется ионизирующее излучение, что обеспечивает возможность многократного обследования пациенток. По данным Kunz G., Beil D., et al. (2005) МРТ при диффузном adenомиозе имеет чувствительность до 66,7%, при очаговом - 33,7%. МРТ картина adenомиоза характеризуется нарушением нормальной анатомии разделительной зоны эндометрий/миометрий, что наиболее четко выявляется именно данным методом исследования (В.П.Баскаков и соавт., 2002). Н.А.Рябчикова (2003) при МРТ получила 100% точность диагностики эндометриоза тела матки, яичников, ретроцервикальной локализации и 72% - распространенных форм эндометриоза.

По данным В.П.Баскакова (2002) точность нозологической диагностики составила 96%. По мнению Мурватова К.Д., Адамян Л.В., (2002) преимуществом МРТ является отличная визуализация органов малого таза, которая обеспечивается высокой разрешающей способностью томографа, позволяющей точно определить характер патологического образования, его локализацию, взаимосвязь с соседними органами, а также уточнить состояние органов малого таза. Мерцалова О.В. (1997) установила, что магнитно-резонансная томография позволяет достоверно диагностировать эндометриоз и миому матки в 90,56% случаев по сравнению с 60,01% при ультразвуковом обследовании.

По данным J ha R.c. et al.,(2003),Kunz G., Beil D., et al.(2005) у больных миомой матки МРТ позволяет визуализировать магистральные сосуды, что не удается обнаружить при adenомиозе. Однако широкое применение метода ограничивает высокая стоимость. M.Bazot, A.Cortez, E.Darai et al. (2001), Керкер K, Тинсай YA. Et al. (2007), сравнивая информативность различных методов в диагностике adenомиоза, не нашли различий в точности между трансвагинальной эхографией (ТВЭ) и МРТ у пациенток без миомы матки, при сочетании же adenомиоза с миомой чувствительность трансвагинальной эхографии оказалась ниже, чем МРТ. По данным этих авторов, чувствительность МРТ составила 77,5%, специфичность — 92,5%, положительная прогностическая ценность — 83,5%, отрицательная прогностическая ценность — 89,7%.

В исследовании M.Dueholm, E.Lundorf, E.S. (2007), МРТ имела более высокую специфичность, чем ТВЭ, но их чувствительность не отличалась. Диагностическая точность МРТ и ТВЭ повышается при исключении из исследования маток > 400 мл объемом.

Комбинация МРТ и ТВЭ имеет самый высокий уровень точности для исключения adenомиоза, но низкая специфичность требует дальнейших исследований [27]. По мнению Bromley B., Shipp T.D., и др. (2000) из неинвазивных мето-

дов диагностики эндометриоза приоритет за ТВЭ, МРТ и серологическими маркерами крови. Kamel H.S., Darwish Am., et al. (2000) исследовали чувствительность ТВЭ в диагностике подслизистой миомы матки и adenомиоза (соответственно 100 % и 70 %), для трансвагинальной сонографии и соногистерографии вместе (соответственно 100 % и 90 %). Авторы делают вывод, что соногистерография действительно обеспечивает дополнительную информацию к трансвагинальному сканированию у женщин с известным или подозреваемым диагнозом миомы матки, особенно перед хирургической или медицинской терапией. Ландаховским Ю.Д., Шнайдерманом М.С, Зариповой Н.Н. и соавт. (2000) установлено, что использование эхогистерографии при диагностике adenомиоза не повышает точность выявления этого заболевания. Ahmed A.I, Mahmoud A.E.A, et al. 2007 считают наиболее целесообразным применение этого метода при диагностике внутриполостной маточной патологии, так как он позволяет четко проследить контуры полости матки и в 83,3% определить ее деформацию .

В связи с тем, что вопросы дооперационной диагностики adenомиоза и значимость их в

Литература

1. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы : рук. для врачей. М. : Медицина, 2006. - 416 с.
2. Баскаков В.П., Цвелев Ю.В., Рухляда Н.Н. Проблема современной диагностики adenомиоза матки // Журнал акушерства и женских болезней.- 2002.- Т. LI, вып. 1.- С. 105-111.
3. Дамиров М.М. Аденомиоз. М.: БИНОМ, 2004. - 316 с.
4. Краснопольский В.И. Консервативно-хирургическое лечение наружно-внутреннего эндометриоза / В.И. Краснопольский, С.Н. Буянова // Журн. акуш. и жен. бол. 2002. - Том LI, 3. - С. 113-116.
5. Мерцалова О.В. Дифференциальная диагностика эндометриоза и миомы матки по данным клинического, допплерометрического и магнитно-резонансного исследований // Педиатрия, акушерство и гинекология.- 1997.- 6.- С. 89-92.
6. Пестрикова Т.Ю., Безрукова Н.И., Беликов В.А. Ранняя диагностика и патогенетическое обоснование терапии при гиперпластических процессах эндометрия // Акушерство и гинекология,- 2003.- 3.- С.36-90.
7. Подзолкова Н.М., Глазкова О.Л. Синдром. Диагноз. Дифференциальная диагностика в гинекологии. М. : ГЭОТАР -МЕД, 2005. Стр. 117-138.
8. Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Каппушева Л.М. Гистерос-
- оценке глубины инвазии, как видно из приведенных выше данных, противоречивы; нет специальных исследований, посвященных оценке эффективности современных методов лечения, а существующие основаны на небольшом количестве и непродолжительных сроках наблюдения, поиск новых ультразвуковых признаков рассматриваемой патологии и оценка их информативности продолжают оставаться актуальными.
9. Среди них перспективными могут быть такие относительно малоизученные методы как интраоперационная и лапароскопическая эхография [10], 3D трансвагинальная эхография [21, 29], допплерометрия различных сосудистых зон миометрия с изучением особенностей артериального и венозного кровотока в здоровой ткани и патологических очагах, трехмерная волюметрическая реконструкция сосудистого русла соединительной зоны, а также применение математических методов количественной оценки информационной значимости различных клинических и эхографических признаков adenомиоза с целью создания комплексного алгоритма прогнозирования вероятности наличия данного заболевания в каждом конкретном случае.
10. копия. М., Гэотар-мед., 2001. - 173 с.
11. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Пашков В.М., Бахтияров К.Р. Органосберегающее хирургическое лечение доброкачественных заболеваний матки. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2003; 2(3). — С. 5-9.
12. Хачатрян А.К., Гаспаров А.С., Дубинская Е.Д. Актуальность и необходимость применения интраоперационной и лапароскопической эхографии при множественных эндометриоидных кистах яичников // Проблемы репродукции. 2005. - Т. 11, 1. - С. 49 -52.
13. Цвелев, Ю.В. Современная диагностика и терапия эндометриоидной болезни: учебно-метод. пособие / Цвелев Ю.В., Абашин В.Г.— СПб.,2007. 63с.
14. Ahmed AI, Mahmoud AEA, Fadiel AA, Frederick N. Comparison of 2-,3D and Doppler ultrasound with histological findings in adenomiosis. Fertil Steril 2007 (Suppl 1); 88:S82
15. Ballweg, M.L. Big picture of endometriosis helps provide guidance on approach to teens: comparative historical data show endo starting younger, is more severe / Ballweg M.L. // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2003. - Vol.16, suppl. - P. 21 - 26.
16. Bazot M., Cortez A., Darai E. et al. Ultrasonography compared with magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: correlation with histopathology // Human Reproduction. 2001. - Vol. 16, 11.-P. 2427-2433.

15. Bazot M., Malzy P., Cortez A. et al. Accuracy of transvaginal sonography and rectal endoscopic sonography in the diagnosis of deep infiltrating endometriosis // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2007. V.30 (7).P.994-1001
16. Bousquet M.C., Canis M., Bruhat M.A. Adenomyosis // Rev. Prat.- 1999.-V. 49, 3.- P. 282-286.
17. Bradley L.D. Radiographic imaging techniques for the diagnosis of abnormal uterine bleeding // Obstet. Gynecol. Clin. North. Am. 2000.- Vol. 27.- P. 245-276.
18. Bromley B., Shipp T.D., Benacerraf B. Adenomyosis: sonographic findings and diagnostic accuracy // J.Ultrasound Med. 2000. V. 19 (8). P.529-534
19. Brosens J J. Barker F.G. The role of myometrial needle biopsies in the diagnosis of adenomyosis //Fertil. Steril. - 2001. - Vol. 63.- P. 1347-1349.
20. Dueholm M., Lundorf E. Transvaginal ultrasound or MRT for diagnosis of adenomyosis // Curr Opin Obstet Gynecol. - 2007. Vol.19(6). - P.505-12.
21. Exacoustos, C., Brienza, L., Di Giovanni, A., Szabolcs, B., Romanini, M. E., Zupi, E. and Arduini, D. (2011), Adenomyosis: three-dimensional sonographic findings of the junctional zone and correlation with histology. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 37: 471–479.
22. J ha R. C., Takahama J., Imaoka I. et al. Adenomyosis: MRI of the Uterus Treated with Uterine Artery Embolization // Am. J. Roentgenol., September 1, 2003.- Vol.181(3).-P.851-856.
23. Keckstein J. Hysteroscopy and adenomyosis // Contrib Gynecol Obstet.-2000.- V. 20.-P. 41-50.
24. Kepkep K, Tuncay YA, Goynumer G, Tatal E. Transvaginal sonography in the diagnosis of adenomyosis: which findings are most accurate? Ultrasound Gynecol Obstet 2007; 30: 341-345
25. Kim J.G. et al. Association between endometriosis and polymorphisms in endostatin and vascular endothelial growth factor and their serum levels in Korean women // Fertil. Steril. 2007. - Vol. 89. - P. 243 - 245.
26. Kitawaki J, Ishihara H, Koshiba H, Kiyomizu M, Teramoto M, Kitaoka Y, Honjo H. Usefulness and limits of CA-125 in diagnosis of endometriosis without associated ovarian endometriomas.// Hum. Reprod. -2007 sonography in the diagnosis of adenomyosis - V.22, 2.-P.627.
27. Kunz G., Beil D., Huppert P. et.al. Adenomyosis in endometriosis— prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging // Hum Reprod. 2005. - Vol.20(8). - P.2309-2316.
28. Molinas C.R., Campo R. Office hysteroscopy in adenomyosis // Best Practice a. Research // Clinic. Obstetrics a. Gynaecology. 2006. - Vol. 20, 4. - P. 557-567.
29. Naftalin J, Jurkovic D. The endometrial-myometrial junction: a fresh look at a busy crossing. Ultrasound Obstet Gynecol 2009; 34: 1-11
30. Tocci A., Greco E, Ubaldi FM. Adenomyosis and endometrial-subendometrial myometrium unit disruption disease are two different entities. Reprod BioMed Online 2008; 2: 281-291

ԱՍՓՈՓՈՒՄ

Աղենոմիոզի ախտորոշման ժամանակակից մեթոդների համեմատական բնութագիրը

Ե.Գ. Գևորգյան («Գրիգոր Նարեկացի» ԲԿ)

Տվյալ ակնարկում տրված են մանրամասն տեղեկություններ աղենոմիոզի ախտորոշման ժամանակակից մեթոդների և յուրաքանչյուր մեթոդի ախտորոշիչ ճշտության մասին: Գրականության վերլուծության արդյունքում եղուակացվեց շատ մեթոդների զգայունության ու սպեցիֆիկության անկայունությունը և որպես ամենաինֆորմատիվը ճանաչվեց ՄՈՏ-Ը: Սակայն, չնայած ՄՈՏ-ի բարձր ախտորոշիչ ճշտությանը, մեթոդի համատարած օգտագործումը սահմանափակվում է նոր բարձր արժեքով: Համոզիչ ապացուցվում է, որ անհրաժեշտ են հետագա կլիինիկական ուսումնասիրություններ՝ պարզելու համար նոր ուլտրաձայնային ախտորոշիչ չափամիջներ, այդ թվում օգտագործելով եռաչափ ներհեշտոցային սոնոգրաֆիան և միոնետրիումի անոթային գոտու եռաչափ ծավալային վերակառուցումը:

SUMMARY

Comparative characteristics of modern methods of diagnosis of adenomyosis

E.G. Gevorgyan. (MC Grigor Narekaci)

The study provides detailed information about modern methods of diagnosis of adenomyosis and diagnostic accuracy of each of these methods. The analysis of literary sources concluded an inconstancy of sensitivity indices and specificity of the most methods and it is recognized as the most informative MRI. However, despite the high diagnostic accuracy of MRI, the widespread use of the method is limited by high cost. The need for further clinical studies to determine the new ultrasound diagnostic criteria, including those obtained by using a three-dimensional transvaginal sonography and three-dimensional volumetric reconstruction of the vascular junction zone of the myometrium was convincingly proven.

К сведению авторов

Статьи направляемые в журнал “Акушерство, гинекология и неонатология” должны быть оформлены согласно следующим правилам:

1. Рукопись может быть на армянском, русском, английском и др. языках: Текст на армянском должен быть набран шрифтом “Arial Armenian” размера 11 (статьи на русском, или английском – шрифтом “Russian Times New Roman” размера 11), пространство между строками – 1,5, поля – 2,54 см. Рукопись должна быть направлена в редакцию также в электронной версии – на компактном диске (CD), или электронной почтой. В сопровождающем письме автор должен удостоверить редакцию о том, что статья ранее не была опубликована или направлена для опубликования в редакцию другого журнала.

1.1. В начале рукописи должны быть указаны инициалы и фамилия автора. Затем, на отдельных строках: название статьи, полное название учреждения, где работает автор. Затем полные имя, отчество и фамилия автора, адрес с почтовым индексом, номер телефона и адрес электронной почты (в случае нескольких соавторов – все это для всех соавторов).

1.2. Рукопись должна содержать следующие разделы и подзаголовки:

- “Введение”, в котором должно быть обоснована актуальность исследуемой задачи.

- “Цель исследования” – в кратком виде.

- “Предмет и методика исследования”, в котором должен быть охарактеризован исследуемый предмет и описаны принципы его выбора, а также методы, примененные в процессе исследования – в том числе статистические.

- “Результаты исследования и обсуждение” в котором должны быть описаны полученные научные результаты – по возможности с указанием интервала достоверности, а также дано сравнение полученных в данном исследовании данных с аналогичными данными из отечественной и иностранной литературы.

- “Заключение” должно касаться лишь к тем заключениям и обобщениям, которые непосредственно следуют из результатов данного исследования.

1.3. В рукописи статьи следует применить современную научную терминологию. Абревиатуры слов, кроме общепринятых (в том числе применяемых для единиц измерения), допустимы лишь в случае изначального указания в тексте полного слова с применяемой далее абревиатурой в скобках.

2. “Список литературы” должен содержать работы последних 7-10 лет, и более давние работы – лишь в исключи-

тельных случаях. Желательно, чтоб “Список литературы” содержал не более чем 15-20 наименований.

2.1. “Список литературы” должен быть составлен в алфавитном порядке, ссылки должны быть от numerованы и даны в тексте статьи в квадратных скобках – согласно нумерации в “Списке литературы”. В “Списке литературы” журнальные статьи должны быть представлены по принципу MEDLINE®/PubMed®, а в случае журнальной статьи или монографии с более чем четырьмя соавторами должны быть отмечены инициалы и фамилия лишь первого соавтора с последующим “и др.”.

3. Таблицы должны представлять лишь обобщенные, статистически оформленные данные, касающиеся предмета исследования. Каждая таблица должна иметь свои заглавие и номер. Не допустимо одновременное представление одних и тех же данных посредством таблицы и рисунка.

4. Рисунки (фотографии, рисунки, графики и др.) должны быть представлены также в виде отдельных файлов на том же носителе, что и статья. При этом, качество фотографии размера 9x12 должно быть не ниже, чем 300dpi. При наличии микрофотографий, в статье следует отмечать методы окрашивания и масштабы.

5. В приложение к рукописи, на том же носителе следует представлять редакции отдельные “Резюме” на армянском, русском и английском языках, с указанием инициалов и фамилии автора (авторов), заглавия статьи, наименование учреждения (учреждений), на клинической базе которого (которых) выполнено данное исследование, с кратким изложением цели и методов (в том числе статистических) исследования, его результатов и вытекающих заключений.

6. В научно-экспериментальных статьях должны быть указаны виды использованных животных, их численности, а также примененные методы анестезии и эфтаназии.

7. Откорректированная рукопись статьи не подлежит возврату автору.

8. Редакция не рассматривает рукописи составленные с нарушениями изложенных выше правил оформления.

9. Рукописи, вместе с отмеченными выше файлами на носителе CD следует отправлять по следующему адресу: Ереван, Маргарян 6/2, Редакция журнала “Акушерство, гинекология и неонатология”, или по адресу электронной почты ArmJObGN@yahoo.com, телефон редакции: 34-18-83, 39-89-39.

Ի գիտություն հեղինակներին

Տպագրության համար նախատեսված հոդվածները գրելիս «Մանկարարձություն և գինեկոլոգիա, Շեռնատալոգիա» ամսագրի խմբագրությունը խնդրում է պահպանել հետևյալ կանոնները.

1. Հոդվածի առաջին էջի վրա պետք է լինի հաստատության նեկավարի նշագիրը (ստորագրությունը) և կնիքը: Հոդվածները կարող են գրված լինել հայերեն, ռուսերեն, անգլերեն և այլ լեզուներով: Տեքստը (2 օրինակ) պետք է լինի 11 չափի «Arial Armenian» տառատեսակով (ռուսերեն և անգլերեն հոդվածները՝ «Russian Times New Roman» տառատեսակով), տողերի միջև տարածությունը 1,5, լուսանցքները լինեն 2,54 սմ: Հոդվածները խմբագրությանը պետք է տրամադրվեն նաև կենտրոնային տարբերակով:

1.1. Սկզբունք գրվում են հեղինակի անվան և հայրանունը սկզբնատարերը և ազգանունը, ապա հոդվածի անվանումը: Նոր տողից նշվում է հաստատության ամբողջական անվանումը, որտեղ կատարվել է աշխատանքը: Հոդվածի վերջում նշվում է հեղինակի ազգանունը, անունը և հայրանունը (ամբողջությամբ), նրա հասցեն՝ փոստային հնդեքսով, հեռախոսահամարը, դրվում ստորագրություն (բնօրինակ): Համատեղ գրված հոդվածը պետք է ստորագրված լինի բոլոր համահեղինակների կողմից: Մրանով երաշխավորում է հոդվածի բնօրինակ լինելու, հավաստիացվում է, որ այն նախկինում չի ուղարկվել տպագրության համար:

1.2. Բնագիր հոդվածները պետք է ունենան հետևյալ բաժիններն ու ենթավեհնագրերը:

- «Ներածություն» պետք է հիմնավորի ուսումնասիրվող խնդրի արդիականությունը:

- «Ուսումնասիրության նյութը ու մեթոդաբանությունը» խորագիր տակ պետք է ներկայացվեն ուսումնասիրվող նյութի ընտրության սկզբունքները և բնութագիրը, հետազոտության ընթացքում կիրառված մեթոդները, ներառյալ՝ վհճակագրական:

- «Հետազոտության արդյունքները» բաժնում ներկայացվում են ստացված գիտական արդյունքները, նշելով վստահության միջակայքը, եթե հնարավոր է:

- «Քննարկում» բաժնում պետք է սեփական տվյալները համեմատության մեջ դրվեն հայրենական և արտասահմանյան գրականության մեջ առկա նմանատիպ տվյալների հետ:

- «Եզրակացություն» բաժինը պետք է անդրադառնա միայն այն եզրահանգումներին ու ընդհանրացումներին, որոնք ուղարկիրեն հետևում են հետազոտության արդյունքներից:

1.3. Հրատարակության շղանակներում հարկավոր է օգտագործել արդի գիտական տերմինաբանությունը: Բառերի և անվանումների կրծատումը բացի համընդիմանուր ընդունված հապավումներից և չափի միավորներից, թույլատրվում է միայն ամբողջական անվանման սկզբնական նշանը և դրան անմիջապես հաջորդող փակագծում հապավումը տալու դեպքում:

2. «Գրականության ցանկը» պետք է ընդգրկի հայրենական և արտասահմանյան հեղինակների վերջին 7-10 տարվա աշխատությունները: Անհրաժեշտության դեպքում թույլատրվում են հղումներ ապելի վաղ շրջանի առանձին աշխատություններին: Ցանկալի է, որ գրականության ցանկը չգրապահանցի 15-20-ը:

2.1. Գրականության ցանկը կազմվում է այբբենական կարգով: Սկզբունք նշվում են հայերեն, այնուհետև ռուսերեն, անգլերեն և այլ լեզուներով հրատարակված

հոդված գրականությունը: Հղումները պետք է համարակալված լինեն, ծեռագրի տեքստում դրանք պետք է վերցնել քառակուսի փակագծերում՝ գրականության ցանկի համարակալման համաձայն:

2.2. «Գրականության ցանկում» ամսագրերի հոդվածները նկարագրելիս՝ նշվում է հեղինակի ազգանունը, անվան և հայրանունը սկզբնատարերը, հոդվածի վերնագիրը, ամսագրի անվանումը, թվականը, հատորը, էջերը, գիրը նկարագրելիս՝ հեղինակի անունը և ազգանունը, գրքի անվանումը, հրատարակչության անվանումը, վայրը և թվականը: Չորսից ավելի համահեղինակներ ունեցող հոդվածի/գրքի դեպքում նշվում է առաջին հեղինակի անվանատարերն ու ազգանունը, որին պետք է հետևի «Ամյուսները» նշումը:

3. Այսուսակները պետք է ներկայացնեն միայն նյութին վերաբերող, ընդհանրացված, վիճակագրական տեսակետից ամփոփված տվյալները: Յուրաքանչյուր այդուսակ պետք է ունենա համար և վերնագիր: Միևնույն նյութի ներկայացումը և՝ այսուսակի, և՝ գծապատկերի ներքությունը չի թույլատրվում:

4. Պատկերազարդ նյութերը (լուսանկար, նկար) ներկայացվում են նաև առանձին թվային տարրերակով՝ էլեկտրոնային կրիչի վրա: 9x12սմ չափի լուսանկարի որակը պետք է առնվազն 300գր լինի: Ունտագեն նկարի պատճենը ներկայացվում է արգիտիլ պատկերնամբ: Անհրաժեշտության դեպքում նշումները կատարվում են երկրորդ օրինակի կամ ունտագեն նկարին սոսնձված մոմարդության վրա (նշվում է նկարի համարը, հեղինակի ազգանունը և հոդվածի վերնագիրը, ինչպես նաև՝ նկարի վերևի և ներքի կողմերը): Միկրոլուսանկարների վերաբերներում անհրաժեշտ է նշել գունավորման մեթոդը և մասշտաբը:

5. Հոդվածին կից ներկայացվում է «Ամփոփում» հայերեն, ռուսերեն և անգլերեն լեզուներով: Տրվում է հեղինակի ազգանունը ու անվան և հայրանուն սկզբնատարերը, հոդվածի անունը, ծեռնարկությունը, որի կլինիկական բազաների հիման վրա կատարվել է հետազոտությունը: Այնուհետև, հակիրճ ներկայացվում է հետազոտության նպատակը, հետազոտության մեթոդները (ներառյալ՝ վիճակագրական), հետազոտության արդյունքները, եզրակացությունը:

6. Գիտափորձնական հոդվածներ տպագրության համար ներկայացվում են նշեն օգտագործված կենդանիների տեսակը, բազաները, ցավազդկան և քննեցման համար օգտագործված մեթոդները:

7. Եթե հոդվածը վերադարձվում է հեղինակին վերամշակման, վերանայման կամ կրծատման համար, ապա հեղինակը նոր հոդվածի հետ միասին խմբագրություն է վերաբերնում նաև դրա սկզբնական տարրերակը: Միրագրված հոդվածը հեղինակներին չի վերադարձվում:

8. Զևակերպման կանոնների խախտման դեպքում հոդվածները չեն գրանցվում և չեն դիտարկվում:

9. Հոդվածներն ուղարկել հետևյալ հասցեն՝ Երևան, Սարգսյան 6/2, «ՄԱՍԿԱՐՁՈՒԹՅՈՒՆ» հանդեսի խմբագրություն, հեռ. 34-18-83, 39-89-39 էլ-փոստ. ArmJObGN@yahoo.com:

