

ՄԱՆԿԱԲԱՐՁՈՒԹՅՈՒՆ, ԳԻՆԵԿՈԼՈԳԻԱ ԵՎ ՆԵՌՆԱՏԱԼՈԳԻԱ

գիտագործնական հանդես

Vol.8, No.1

2014



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,
Татьяна К. Знаменская, Арутюн М. Кушкян,
Александр Д. Макацария, Армен Р. Меликян,
Ара М. Минасян, Михаил З. Нариманян,
Георгий Г. Окоев, Джан Карло Ди Ренцо,
Тамара Ф. Саргсян, Арчил Г. Хомасуридзе,
Нелли Г. Хостикиян

Ответственный секретарь
Гоар Г. Джрбашян

Технический редактор
Армен К. Блбулян

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 No. 004011
Адрес: г. Ереван, ул. Маргаряна 6/2
Тел: 34-18-83, 39-89-39
Сдано в набор: 22.05.14
Подписано к печати: 02.06.14
Тираж: 370 экз., объем: 80 страниц
Ответственный за номер: Р.А.Абрамян
Дизайн издательства “Автограф”
Напечатано в типографии “Вард Грат”

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. Kushkyan, Gagik A. Jilavyan,
Vilen P. Hakobyan, Alexander D. Makatsaria
Armen R. Melikyan, Ara M. Minasyan,
Michael Z. Narimanyan, Georgi G. Okoev,
Gian Carlo Di Renzo, Tamara F. Sargsyan,
Tatiana K. Znamenskaya

Managing Editor
Gohar G. Jerbashian

Executive Editor
Armen K. Blbulyan

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 No. 004011
Address: 6/2 Margaryan st., Yerevan
Tel: 34-18-83, 39-89-39
Submitted for printing: 22.05.14
Signed for publishing: 02.06.14
Number of copies: 370, volume: 80 pages
Responsible for the issue: R.A.Abrahamyan
Designed by Autograph Publishing House
Printed by Vard Hrat Printing House

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 հանդես

«Մանկաբարձություն, գինեկոլոգիա և նեոնատալոգիա»

գիտագործնական հանդես

Գլխավոր խմբագիր

Ռազմիկ Արշալույսի Աբրահամյան

Խմբագրական խորհուրդ

Կարեն Ռ. Բաբայան, Արա Ս. Բաբլոյան, Գագիկ Ա. Բեգլարյան,
Բեռնար Բլան, Ալեքսանդր Ս. Գասպարյան, Ալեքսանդր Ի. Գուս,
Վլադիմիր Ն. Դեմիրճյան, Դերենիկ Յ. Դումանյան, Տատյանա Կ. Չնամենսկայա,
Արչիլ Գ. Խոնասուրիձե, Նելլի Գ.Խոստիկյան, Վիլեն Պ. Յակոբյան,
Ալեքսանդր Դ. Մակաջարիա, Արմեն Ռ. Մելիքյան, Արա Մ. Մինասյան,
Միքայել Զ. Նարիմանյան, Գագիկ Ա. Ջիլավյան, Թամարա Ֆ. Սարգսյան,
Ջիան Կառլո Դի Ռենցո, Յարոսլավ Մ. Քուչկյան, Գեորգի Գ. Օկոն

Պատասխանատու քարտուղար

Գոհար Գ.Ջրբաշյան

Տեխնիկական խմբագիր

Արմեն Կ. Բլբուլյան

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 ՈՏ. 004011
Հասցե` ք. Երևան, Մարգարյան 6/2, հեռ.՝ 34-18-83, 39-89-39
Հանձնված է հրատարակության` 22.05.14
Ստորագրված է տպագրության` 02.06.14
Տպաքանակը` 370, ծավալ` 80 էջ
Համարի պատասխանատու` Ռ.Ա.Աբրահամյան
Ձևավորում` «Ավտոգրաֆ» հրատարակչության
Տպագրված է «Վարդ Հրատ» տպագրատանը

Հղումներն ամսագրին պարտադիր են:

Ամսագրում հրապարակված նյութերը կարող են
չարտացոլել խմբագրական խորհրդի տեսակետները:

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

ԳԻՏԱԳՈՐԾՆԱԿԱՆ ՀՈԴԿԱԾՆԵՐ

Վ.Օ.Բիցաձե, Ս.Վ.Ակինշինա, Ա.Դ.Մակացարիա, Գ.Ռ.Աբրահամյան, Ռ.Ռ.Աբրահամյան
Ձվարանների հիպերստիմուլյացիայի համախտանիշը և տրոմբոզները7

В.О.Бицадзе, С.В.Акиншина, А.Д.Макацария, Г.Р.Абрамян, Р.Р.Абрамян, Синдром гиперстимуляции яичников и тромбозы

Դ.Խ.Խիզրոկա, Ա.Դ.Մակացարիա, Ռ.Ա.Աբրահամյան, Գ.Ռ.Աբրահամյան, Ռ.Ռ.Աբրահամյան
Չակաֆոսֆոլիպիդային համախտանիշը և օժանդակ վերարտադրողական տեխնոլոգիաները..... 12

Д.Х.Хизроева, А.Д.Макацария, Р.А.Абрамян, Г.Р.Абрамян, Р.Р.Абрамян, Антифосфолипидный синдром и вспомогательные репродуктивные технологии

Ջ.Կ.Դի Ռենցո, Ի.Ջարդինա, Գ.Բաբուչի, Կ.Անտոնելլի, Ս.Գերլի, Գ.Բլերիչի
Պրոգեստոգենների կիրառումը վաղաժամկետ ծնունդների դեպքում.....21

G.C.Di Renzo, I.Giardina, G.Babucci, C.Antonelli, S.Gerli, G.Clerici, Progestogens in preterm labor

Պ.Օ.Սոցկի, Ռ.Ա.Աբրահամյան, Գ.Ռ.Աբրահամյան, Ռ.Ռ.Աբրահամյան
Տրոմբոֆիլիայի դերը մանկաբարձական պաթոլոգիայի զարգացման մեջ.....30

П.О.Соцкий, Р.А.Абрамян, Г.Р.Абрамян, Р.Р.Абрамян, Роль тромбофилии в развитии акушерской патологии

Ս.Ի.ժոկ, Ի.Վ.Ուս
Վաղաժամ ծնունդներ և տարրեր ծագման տրոմբոֆիլային խանգարումներ ունեցող կանանց մոտ հետադարձ կլինիկական և վիճակագրական վերլուծություն.....37

С.И.Жук, И.В.Ус, Ретроспективный клинико-статистический анализ у женщин с преждевременными родами и тромбофилическими расстройствами различного генеза

Ս.Ի.ժոկ, Օ.Ա. Տարան
Էնդոտելային բջիջների շերտատումը որպես էնդոտելի դիսֆունկցիայի և էնդոտելի վնասվածքների մարկեր արգանդի վզիկի ինտրաէպիտելային ախտահարման դեպքում.....42

С.И.Жук, О.А.Таран, Десквамированные эндотелиоциты как маркер дисфункции и повреждения эндотелия при интраэпителиальных поражениях шейки матки

ԳՈՐԾՆԱԿԱՆ ԲԾՇԿՈՒԹՅԱՆ ԱՌԱՋԱԿՈՐ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐ

Մ.Սթարք, Ս.Գերլի, Ժ.Կ.Դի Ռենցո
Արգանդի ներհեշտոցային հեռացման տասը քայլերը.....47

M.Stark, S.Gerli, G.C.Di Renzo, The Ten-Step Vaginal Hysterectomy

Մ.Սթարք
Միսգավ Լադախ մեթոդով վիրահատություն. Վիրահատական մեթոդների մանրամասն նկարագրությունը.....56

M.Stark, Misgav-Ladach-Sectio Operationsmethode im Detail

ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ԴԻՏԱՐԿՈՒՄՆԵՐ ԵՎ ՓՈՐՁԻ ՓՈԽԱՆԱԿՈՒՄ

Պ.Օ.Սոցկի

Հիպերգոնոցիստեինեմիա, ճանկաբարձական պաթոլոգիա և բնածին արատներ.....61
П.О.Соцкий, Гипергомоцистеинемия, акушерская патология и врожденные пороки развития

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՏԵՍՈՒԹՅՈՒՆ

Ս.Օ.Նիկողոսյան, Տ.Շ.Տազիրովա, Վ.Վ.Կուզնեցով, Օ.Ա.Անուրովա, Լ.Ի.Կոռոլենկովա
*Արգանդի պարանոցի նեյրոէնդոկրին ուռուցքների կլինիկական և մորֆոլոգիական
առանձնահատկությունները.....69*
С.О.Никогосян, Т.Ш.Тагибова, В.В.Кузнецов, О.А.Анурова, Л.И.Короленкова, Клинико-
морфологические особенности нейроэндокринных опухолей шейки матки

Ա.Յու.Մարյանյան, Ն.Վ.Պրոտոպովա, Լ.Ի.Կոլեսնիկովա
*Ալկոհոլի տերատոգենային ազդեցությունը պտղի վրա. Պտղի ալկոհոլային համախտանիշի և
պտղի խանգարումների ալկոհոլային սպեկտրի կլինիկա.....75*
А.Ю.Марьянян, Н.В.Протопопова, Л.И.Колесникова, Тератогенное влияние алкоголя на плод. Клиника
фетального алкогольного синдрома и фетального алкогольного спектра нарушений

ԳԻՏԱԳՈՐԾՆԱԿԱՆ ՀՈՂԿԱԾՆԵՐ

УДК: 618.177-089.888.11

В.О.Бицадзе¹, С.В.Акиншина¹, А.Д.Макацария¹, Г.Р.Абрамян², Р.Р.Абрамян²

Синдром гиперстимуляции яичников и тромбозы

¹ Кафедра акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета
Первого МГМУ им. И.М.Сеченова., г. Москва, РФ

² Республиканский институт репродуктивного здоровья,
перинатологии, акушерства и гинекологии, г. Ереван, Армения

Приоритетность проблемы бесплодия в репродуктивной медицине вызвало возросший интерес к вспомогательным репродуктивным технологиям, частота использования которых продолжает расти. Например, только в Европе в 2004г. эти методики были применены у более чем 250 женщин (Nelson S.M. et al., 2009). Как известно, индукция суперовуляции и сознательный выход за рамки физиологических параметров, обеспечивающих фолликулогенез в яичниках, создают условия для развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ), которая является жизнеугрожающим состоянием.

При *экстракорпоральном оплодотворении* (ЭКО) СГЯ развивается у 1-10% женщин. Тромбоэмболические осложнения при СГЯ развиваются в 0,04% случаев (Ou et al., 2003). И поэтому дальнейшее изучение СГЯ в патогенетическом аспекте представляет огромный практический клинко-теоретический интерес.

Патогенез СГЯ

Стимуляция яичников может приводить к их избыточной активации и развитию СГЯ. Развитие этого синдрома связывают с применением экзогенного *хорионического гонадотропина человека* (ХГЧ). Крайне редко СГЯ может возникать при самопроизвольной беременности (чаще в условиях, когда наблюдается повышенная продукция ХГЧ, например, при многоплодной беременности), а также при стимуляции овуляции кломифен цитратом (Avecillas et al., 2004). Основным

характерным признаком, обнаруживающимся при СГЯ, является двустороннее увеличение яичников за счет множественных кист.

Предполагается, что при СГЯ происходит выброс из яичника вазоактивных субстанций ((цитокины, ангиотензин, VEGF (Vascular endothelial growth factor - сосудистый эндотелиальный фактор роста)). Это приводит к повышению проницаемости сосудов и выходу белков и жидкости в интерстициальное пространство. В результате развивается асцит, гидроторакс, анасарка, гемоконцентрация и тромбоэмболические осложнения. При СГЯ происходит падение артериального давления, увеличение сердечного выброса, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой системы.

Доказанным фактом является то, что ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) принимает активное участие в механизмах развития СГЯ. С одной стороны, яичники секретируют некоторые компоненты РААС, с другой стороны, на функционирование РААС оказывает непосредственное влияние ХГЧ, который напрямую ассоциирован с СГЯ. Также была подтверждена системная активация РААС в условиях гемодинамических сдвигов у пациенток с СГЯ. Патофизиологические изменения, происходящие в условиях СГЯ, напоминают агрессивно развивающийся системный воспалительный ответ.

Одним из важнейших таких факторов, принимающих участие в патогенезе СГЯ,

предположительно является VEGF. Существует несколько доказательств этой гипотезы. Во-первых, уровни VEGF в фолликулярной жидкости превышают таковые в плазме крови. Во-вторых, во время овуляции регистрируется повышение концентрации VEGF в крови. Кроме того, введение ХГЧ стимулирует экспрессию матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) VEGF лютеинизирующимися клетками гранулезы яичников (Yan et al., 1993), что объясняет, почему введение ХГЧ часто является критическим фактором для развития СГЯ.

Повышенные уровни VEGF в плазме крови и перитонеальной жидкости были выявлены у пациенток с СГЯ по сравнению с контрольной группой (Albert C et al., 2002). Тем не менее, конкретные патогенетические механизмы, посредством которых VEGF обуславливает развитие СГЯ, остаются не до конца известными.

In vivo VEGF является мощным медиатором сосудистой проницаемости. Он также принимает непосредственное участие в инициации и поддержании ангиогенеза на различных этапах эмбриогенеза, а также в тканях взрослого организма, для которых характерны интенсивные процессы новообразования сосудов, например, в ткани эндометрия и лютеинизирующихся фолликулах. Помимо своей физиологической роли, VEGF выполняет свои функции и в условиях патологии, являясь критически важным фактором ангиогенеза при становлении васкуляризации опухолей.

Повышенные уровни VEGF также выявляются в перитонеальной жидкости в условиях эндометриоза. VEGF может играть важную роль в регуляции циклических процессов ангиогенеза в яичниках, а его способность повышать сосудистую проницаемость может служить важным фактором для обеспечения продукции секрета маточных труб и появления фолликулярной жидкости, а также жидкости в доброкачественных опухолях яичника, имеющих эпителиальную выстилку, которая содержит VEGF. Gordon JD и соавт. (1996) показали, что VEGF в здоровых яичниках локализуется в слое тека-клеток, тогда как содержание этого белка в клетках гранулезы минимальное.

VEGF не экспрессируется в атрезиирующихся фолликулах и дегенерирующем желтом теле. В тоже время высокий уровень VEGF

обнаруживается в хорошо васкуляризованном желтом теле. В постменопаузе в яичниках VEGF в норме не выявляется и обнаруживается только в инклюзионных эпителиальных кистах и серозных цистаденомах. На основании этих экспериментальных данных авторы сделали вывод о том, что в течение репродуктивного периода VEGF играет важную роль для процессов роста и поддержания функции фолликулов и желтых тел в яичнике, что осуществляется на уровне модуляции ангиогенеза.

Молекулярно-биологические исследования свидетельствуют о четкой взаимосвязи между VEGF и ХГЧ (Rizk, 2004). Было показано, что экспрессия мРНК VEGF у крыс и в яичниках приматов происходит преимущественно после пика ЛГ (*лютеинизирующий гормон* - гормона гипофиза). Этот пик ЛГ также является ключевым фактором и для развития СГЯ. Кроме того, использование антагониста ГнРГ (*гонадотропин рилизинг гормона*) в лютеиновую фазу с целью подавления выброса ЛГ приводит к торможению экспрессии мРНК VEGF. Отсюда ясно, почему использование прогестерона для поддержки лютеиновой фазы снижает вероятность развития СГЯ по сравнению с ХГЧ (Novella-Maestra et al., 2005).

Экспрессия VEGF под влиянием ХГЧ в яичниках осуществляется в клетках гранулезы и зависит от его дозы. Активность VEGF нарастает в процессе роста граафова фолликула и достигает пика при формировании желтого тела (Kamat BR et al., 1995). Было показано, что именно повышенная суммарная продукция VEGF на уровне фолликулов обуславливает нарастание уровней VEGF в плазме крови, что ассоциируется с развитием СГЯ (Wang TH et al., 2002).

Фактор фон Виллебранда (vWF) считается маркером активации эндотелиальных клеток. Его концентрация повышается в условиях избыточной экспрессии VEGF эндотелиальными клетками. Было показано, что повышенные уровни vWF в день переноса эмбрионов коррелируют с тяжестью СГЯ, а повышение уровней vWF предшествует развитию тяжелого СГЯ (Ogawa S., 2001) Такого повышения уровней vWF, однако, не было зарегистрировано в фолликулярной жидкости, что указывает на то, что повышенные уровни vWF не могут быть яичникового происхождения. По всей видимости,

источником vWF при СГЯ является эндотелий. У пациенток с СГЯ по сравнению с женщинами с высоким ответом на стимуляцию было выявлено более выраженное повышение уровней vWF за день до забора ооцитов, причем повышенные уровни vWF сохранялись в условиях СГЯ в течение всей лютеиновой фазы, тогда как у пациенток без СГЯ уровни vWF прогрессивно снижались после забора ооцитов (Todorow S., 1993). Снижение уровней vWF при СГЯ сопровождается клиническим улучшением. Таким образом, в клинической практике повышенные уровни vWF можно рассматривать в качестве прогностических для развития СГЯ и в качестве дискриминаторного параметра.

Вазоконстриктор эндотелин-1 является еще одним фактором, повышающим сосудистую проницаемость. При СГЯ его концентрация в фолликулярной жидкости в 100-300 раз превышает таковую в плазме крови. У пациенток с СГЯ выявляется повышение плазменных уровней эндотелина-1, однако, его концентрации

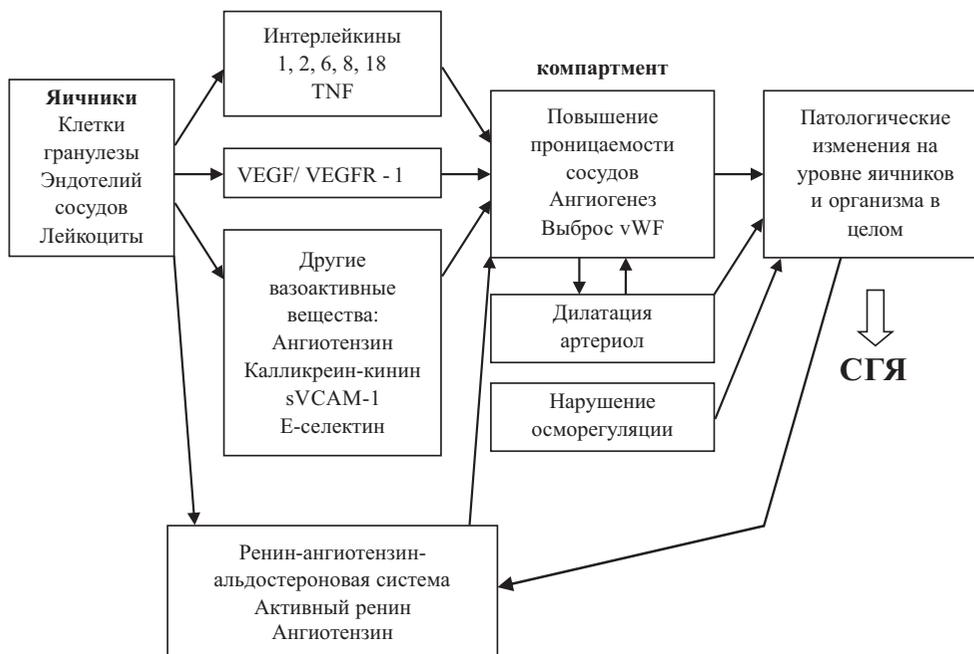
нарастают параллельно с содержанием в крови других нейрогуморальных вазоактивных факторов и коррелируют с тяжестью СГЯ (Balasch J, 1994), что может говорить о том, что повышение уровней эндотелин-1 является частью ответа организма, направленного на сохранение гомеостаза, а не инициирующим фактором в развитии СГЯ.

Роль эндотелия в патогенезе СГЯ

Впервые роль эндотелия в патогенезе СГЯ была показана в элегантном исследовании Albert C. и соавт. (2002). В основу этой гипотезы легли более ранние наблюдения о более высоком уровне VEGF в плазме крови по сравнению с фолликулярной жидкостью у женщин из группы риска по развитию СГЯ (Pelicer A. et al., 1999). Это свидетельствует о том, что другие клетки помимо фолликулярных могут быть источником и мишенями для VEGF.

Для тестирования этой гипотезы Albert C. и соавт. создали *in vitro* модель, в которой

Рисунок 1. Патофизиология СГЯ



sVCAM-1 (Blood serum levels of vascular cell adhesion molecule-1) – растворимая молекула сосудистой адгезии-1
 TNF (Tumor necrosis factors) – фактор некроза опухолей
 VEGF (Vascular endothelial growth factor) – сосудистый эндотелиальный фактор роста
 VEGFR-1 (Vascular endothelial growth factor receptor 1) – рецептор сосудистого эндотелиального фактора роста-1
 vWF (von Willebrand factor) – фактор фон Виллебранда

проверяли воздействие эстадиола и ХГЧ на человеческий микрососудистый эндотелий с целью оценки способности эндотелиальных клеток к экспрессии и секреции медиаторов, которые могут быть вовлечены в патогенез СГЯ. В результате этих экспериментов было показано, что эндотелий является источником VEGF и ИЛ-6.

Таким образом, основную гипотезу развития СГЯ в настоящее время можно представить следующим образом (рис. 1). В условиях СГЯ происходит нарушение регуляции процесса овуляции, что сопровождается гиперпродукцией провоспалительных факторов в яичниках. В результате происходит вторичное увеличение проницаемости капилляров и переход воспалительных медиаторов в другие компартменты. При наиболее тяжелых формах СГЯ этот процесс сопровождается системными проявлениями.

Клинические проявления СГЯ

Массивный переход жидкости в интерстициальное пространство характеризуется развитием асцита, гидроторакса, перикардального выпота, электролитными нарушениями, олигурией, гемоконцентрацией, гиповолемическим шоком. Первым проявлением СГЯ обычно бывают дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея. Развитие диареи и рвоты, возникновение одышки, асцита в течение первых 48 часов после назначения ХГЧ свидетельствуют о тяжелом течении заболевания. При физикальном обследовании обнаруживается прибавка массы тела, увеличение объема живота, симптомы гиповолемии. Через брюшную стенку пальпируются увеличенные яичники. Особое внимание следует уделить осмотру конечностей и шеи, чтобы не пропустить тромбоз.

Данные лабораторных исследований свидетельствуют об электролитных нарушениях (гиперкалиемия и гипонатриемия), гемоконцентрации, гипоальбуминемии, повышении уровня креатинина. Примерно у 30% пациенток выявляются нарушения функции печени (умеренная гиперферментемия). При СГЯ вследствие перехода плазмы крови в экстравазальное пространство происходит значительное снижение уровня IgG и IgA в плазме крови, что делает пациентов с СГЯ чувствительными к развитию инфекционных осложнений. При анализе асцитической

жидкости выявляется высокая концентрация белка, низкое содержание лейкоцитов и высокий уровень эритроцитов.

При ультразвуковом исследовании выявляются множественные фолликулярные кисты и асцит.

В большинстве случаев плевральный выпот развивается с двух сторон и наблюдается одновременно с асцитом. Однако описаны случаи возникновения одностороннего плеврального выпота в качестве единственного симптома СГЯ. Односторонний выпот чаще развивается с правой стороны.

Интересно, что если при спонтанно наступившей беременности тромбозы затрагивают преимущественно (в 70% случаев) глубокие вены нижних конечной (илиофemorальный сегмент), то тромбозы, возникающие вследствие индукции овуляции, локализуются в основном в венах верхней части тела. Хотя увеличение размеров яичников при СГЯ казалось бы способствует стазу крови в тазовых венах и венах нижних конечностей.

В большинстве случаев (60%) тромбозы, связанные с ЭКО, развиваются в яремной вене, подключичной, подмышечной венах, а также венах головного мозга. Последнее является наиболее тяжелым осложнением. Летальность при тромбозе церебральных вен достигает 5-30%, при этом более опасны тромбозы синусов головного мозга. Интересно, что исход тромбозов церебральных вен у беременных и в послеродовом периоде более благоприятный, чем при церебральных тромбозах, не связанных с беременностью. Полное выздоровление по данным анализа Ou Y. и соавт. (2003) наблюдалось у 49% женщин с церебральными тромбозами и у 79% с тромбозами других локализаций.

В большинстве случаев развиваются венозные тромбозы, однако у 25% пациентов могут иметь место и артериальные тромбозы (в основном – инсульты). В 75% тромбозы развиваются у пациенток с наступившей беременностью, у 66% выявляется СГЯ (Stewart et al., 1997).

По данным Kodama H. и соавт. (1996) маркеры активации коагуляции и фибринолиза (ТАТ, РАР) остаются повышенными после индукции овуляции на протяжении 3-4 недель у женщин с наступившей беременностью. Поэтому, развитие тромбоэмболических осложнений возможно и после купирования симптомов СГЯ. В течение

первых двух дней после стимуляции овуляции активируется коагуляционный каскад и лишь потом – фибринолитическая система.

Ранняя активация коагуляции, возможно, является причиной развития субклинических тромбозов. Вероятно, меньший диаметр церебральных сосудов объясняет более раннее развитие клинических проявлений при тромбозах данной локализации (в среднем через 10 дней после стимуляции овуляции). Множественные тромбозы мелких сосудов мозга могут протекать практически бессимптомно или проявляться в виде стертой неврологической симптоматики (Yoshii et al., 1999), кроме того, при аутопсии выявляются множественные тромбозы с вовлечением сосудов мозга различного диаметра (Clugoe et al., 1995).

Возникновение тромбозов связывают с повышением уровня эстрадиола в крови, гемоконцентрацией и гиповолемией. При повышении уровня эстрогенов возрастает содержание тромбоцитов, фибриногена, vWF и снижается уровень АТ III. Вследствие гемоконцентрации увеличивается вязкость крови и концентрации факторов коагуляции.

Тромбоэмболические осложнения при СГЯ чаще развиваются у пациенток с генетическими формами тромбофилии (дефицит протеинов С, S, АТ III) (Stewart et al., 1997). Поэтому расширенное исследование системы гемостаза с определением генетических форм тромбофилии и маркеров АФС у пациенток с СГЯ мы считаем обязательным.

Лечение СГЯ

Специфическое лечение СГЯ отсутствует, и терапия сводится в основном к симптоматической. Симптомы СГЯ обычно проходят самостоятельно с уменьшением уровня ХГЧ (в течение 7 дней у небеременных и в течение 10-20 дней у беременных пациенток). Пациенткам требуется полный покой и строгий постельный режим в течение 2-3 недель.

Ежедневно требуется контроль массы тела, диуреза. Рекомендуется выпивать в день более 1 литра жидкости, содержащей электролиты. Требуется ежедневный контроль креатинина, электролитов, гематокрита, гемоглобина, клеточного состава крови, печеночных ферментов, коагулограммы, по возможности – бета-ХГЧ.

Обязательным компонентом лечения является инфузионная терапия. Ее задачами является восстановление *объема циркулирующей крови* (ОЦК), ликвидация гемоконцентрации, борьба с почечной недостаточностью. Предпочтительно вводить физиологический раствор и глюкозу. Восстановление электролитного баланса, повышение осмотического давления крови способствует переходу жидкости из внеклеточных пространств обратно в сосудистое русло.

При выраженной гиповолемии, гемоконцентрации (гематокрит > 45%), гипоальбуминемии (< 3 г/дл) рекомендуется применение альбумина и/или свежезамороженной плазмы, которая позволяет также корректировать показатели системы гемостаза. Важно отметить, что применение диуретиков в условиях гиповолемии и гемоконцентрации, а также их передозировка увеличивает риск развития тромбоэмболических осложнений.

При плевральном выпоте обычно проводится консервативное лечение. Асцит также рекомендуется вести консервативно. Также при тяжелом СГЯ было предложено наложение перитонеально-венозных шунтов, что позволяет возвращать перитонеальную жидкость в сосудистое русло. При этом удается восполнить потери иммуноглобулинов (Takamizasha et al., 2002).

В связи с повышенным риском развития инфекционных осложнений у пациенток с СГЯ целесообразным является профилактическое назначение антибиотиков. Обязательным является профилактическое назначение антикоагулянтов под контролем маркеров тромбофилии (D-димер). Препаратом первого выбора для лечения тромботических осложнений СГЯ является низкомолекулярный гепорин (НМГ). Целесообразно проводить скрининг на наличие генетических форм тромбофилии и *антифосфолипидного синдрома* (АФС), особенно у женщин с тромботическими осложнениями, а также профилактическое применение НМГ у таких пациенток. Важно обеспечить адекватную инфузионную терапию для снижения гемоконцентрации.

По последним данным, учитывая патогенез СГЯ с развитием гиперкоагуляции, воспаления, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС), возможным эффективным методом терапии может быть применение рекомбинантного активированного протеина С,

который уже доказал свою эффективность при тяжелом сепсисе (Hitkari et al., 2006). Однако эта гипотеза требует дальнейших подтверждений.

Сообщается также о новых подходах к лечению СГЯ, которые основаны пока преимущественно на данных экспериментальных исследований на животных. Для терапии СГЯ, в частности, предлагается применять индометацин, блокирующий синтез простагландинов, которые могут быть одним из патогенетических факторов развития СГЯ.

Резекция яичников при СГЯ категорически противопоказана. Хирургическое вмешательство,

предпочтительно лапароскопическое, необходимо только при разрыве кисты яичника, перекруте кисты, кровотечении. Перекрут кисты яичника следует заподозрить при появлении болей в нижнем отделе живота и обнаружении уплотненного болезненного образования при пальпации. Снижение гематокрита может быть связано с восстановлением ОЦК, однако, прежде всего, при этом следует исключать развитие кровотечения.

Редко при неэффективности консервативного лечения при тяжелом течении СГЯ для снижения уровня ХГЧ требуется прерывание беременности.

Список литературы

1. Abramov Y, Elchalal U, Schenker JG. Febrile morbidity in severe and critical ovarian hyperstimulation syndrome: a multicentre study. *Hum Reprod.* 1998 Nov;13(11):3128-31.
2. Abuzeid MI, Nassar Z, Massaad Z, Weiss M, Ashraf M, Fakh M. Pigtail catheter for the treatment of ascites associated with ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod.* 2003 Feb;18(2):370-3.
3. Balasch J, Arroyo V, Fábregues F, Saló J, Jiménez W, Paré JC, Vanrell JA. Neurohormonal and hemodynamic changes in severe cases of the ovarian hyperstimulation syndrome. *Ann Intern Med.* 1994 Jul 1;121(1):27-33.
4. Balasch J, Fabregues F, Arroyo V, Jimenez W, Creus M, Vanrell JA. Treatment of severe ovarian hyperstimulation syndrome by a conservative medical approach. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1996 Aug;75(7):662-7.
5. Borenstein R, Elhahah U, Lunenfeld B, Schwartz ZS. Severe ovarian hyperstimulation syndrome: a reevaluated therapeutic approach. *Fertil Steril.* 1989 May;51(5):791-5.
6. Enskog A, Henriksson M, Unander M, Nilsson L, Brannstrom M. Prospective study of the clinical and laboratory parameters of patients in whom ovarian hyperstimulation syndrome developed during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1999 May;71(5):808-14.
7. Gergely RZ, Paldi E, Erlik Y, Makler A. Treatment of ovarian hyperstimulation syndrome by antihistamine. *Obstet Gynecol.* 1976 Jan;47(1):83-5.
8. Goldsman MP, Pedram A, Dominguez CE, Ciuffardi I, Levin E, Asch RH. Increased capillary permeability induced by human follicular fluid: a hypothesis for an ovarian origin of the hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril.* 1995 Feb;63(2):268-72.
9. Kamat BR, Brown LF, Manseau EJ, Senger DR, Dvorak HF. Expression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor by human granulosa and theca lutein cells. Role in corpus luteum development. *Am J Pathol.* 1995 Jan;146(1):157-65.
10. Mathur R, Kailasam C, Jenkins J. Review of the evidence base strategies to prevent ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Fertil* 2007; 10:75–85.
11. Pellicer A, Albert C, Mercader A, Bonilla-Musoles F, Remohí J, Simón C. The pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome: in vivo studies investigating the role of interleukin-1beta, interleukin-6, and vascular endothelial growth factor. *Fertil Steril.* 1999 Mar;71(3):482-9.
12. Polishuk WZ, Schenker JG. Ovarian overstimulation syndrome. *Fertil Steril.* 1969 May-Jun;20(3):443-50
13. Rao AK, Chitkara U, Milki AA. Subclavian vein thrombosis following IVF and ovarian hyperstimulation: a case report. *Hum Reprod.* 2005 Dec;20(12):3307-12.
14. Rizk B, Aboulghar M, Smitz J, Ron-El R. The role of vascular endothelial growth factor and interleukins in the pathogenesis of severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod Update.* 1997 May-Jun;3(3):255-66.
15. Rogolino A, Coccia ME, Fedi S, Gori AM, Cellai AP, Scarselli GF, Prisco D, Abbate R. Hypercoagulability, high tissue factor and low tissue factor pathway inhibitor levels in severe ovarian hyperstimulation syndrome: possible association with clinical outcome. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2003 Apr;14(3):277-82.
16. Todorow S, Schrickler ST, Siebzehnuebl ER, Neidhardt B, Wildt L, Lang N. von Willebrand factor: an endothelial marker to monitor in-vitro fertilization patients with ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod.* 1993 Dec;8(12):2039-46.

ԱՄՓՈՓՈՒՄ**Ձվարանների հիպերստիմուլյացիայի համախտանիշը և տրոմբոզները**

Վ.Օ.Բիցաձե¹, Ս.Վ.Ակինշինա¹, Ա.Դ.Մակացարիա¹, Գ.Ռ.Աբրահամյան², Ռ.Ռ.Աբրահամյան² (¹Մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի ամբիոն, բժշկական-կանխարգելիչ ֆակուլտետ, Ի.Ս.Սեչենովի անվ. առաջին ՄՊԲՀ, Մոսկվա, Ռուսաստանի Դաշնություն, ²Վերարտադրողական առողջության, պերինատոլոգիայի, մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի հանրապետական ինստիտուտ, Երևան, Հայաստան)

Ձվարանների հիպերստիմուլյացիայի համախտանիշը (ՁՀՀ) օվուլյացիայի խթանման վտանգավոր բարդացումներից մեկն է: Դիտարկվում են ՁՀՀ-ի պաթոգենեզի սկզբունքներն նոր ասպեկտները, հատկապես ցիտոկինների մակարդակում, էնդոտելիալ անոթային աճի գործոնը, ֆոն Վիլլեբրանտի համախտանիշը: Օվուլյացիայի խթանման հետևանքով հաճախակի զարգանում են տրոմբոզներ, հիմնականում անոթային:

Վերլուծվում է տրոմբոզների ծագումը կոագուլյացիայի ակտիվացման մարկերների և ֆիբրինալուծման մակարդակում, ինչպես նաև տրոմբոֆիլիայի գենետիկ և ձեռքբերովի ձևերը (հակաֆոսֆոլիպիդային համախտանիշ): Այս դիրքերից առաջադրվում են հիվանդների սույն խմբի վարման նոր մոտեցումներ:

SUMMARY**Ovarian hyperstimulation syndrome and thrombosis**

V.O.Bitsadze¹, S.V.Akinshina¹, A.D.Makatsariya¹, G.R.Abrahamyan², R.R.Abrahamyan² (¹Department of Obstetrics and Gynecology, Medical-prophylactic faculty, First MGMU after I.M.Sechenov, Moscow, Russian Federation, ²National Institute of Reproductive Health, Perinatology, Obstetrics and Gynecology, Yerevan, Armenia)

Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHS) is one of the most dangerous complications of the superovulation induction. Conceptually new aspects of OHS pathogenesis are observed, particularly, on the level of cytokines, vascular endothelial growth factor (VEGF), von Willebrand factor. Development of thrombosis, particularly - venous thrombosis, can often be observed.

Genesis of thrombosis is analyzed on the level of coagulation activation markers and fibrinolysis, as well as genetic and acquired (antiphospholipid syndrome) forms of thrombophilia.

New approaches to management of this contingent of patients are proposed from this position.

УДК: 618.3-06; 616.98

Д.Х.Хизроева¹, А.Д.Макацария¹, Р.А.Абрамян², Г.Р.Абрамян², Р.Р.Абрамян²**Антифосфолипидный синдром и вспомогательные репродуктивные технологии**¹Кафедра акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета
Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, г. Москва, РФ²Республиканский институт репродуктивного здоровья,
перинатологии, акушерства и гинекологии, г. Ереван, Армения

Резюме: Антифосфолипидные антитела (АФА) оказывают многогранное влияние на систему гемостаза, повреждая все его защитные звенья. Целью работы было изучение влияния АФА на исходы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Было обследовано 267 женщин с бесплодием, планировавших наступление беременности с помощью ВРТ. Из них – 178 женщин с неудачами ЭКО (I группа) и 89 женщин с наступившей после программы ЭКО беременностью (II группа). Группу сравнения составили 80 беременных после ЭКО женщин (мужской фактор), контрольную группу – 80 беременных с физиологическим течением беременности. Результаты обследования продемонстрировали большую частоту циркуляции АФА в группе женщин с неудачами ЭКО. В общей сложности доля АФА среди всех 267 женщин, планировавших наступление беременности с помощью ВРТ, составила 32,6%. Из них в структуре причин неудач ЭКО (I группа) повышенный уровень АФА наблюдался у 42,1% пациентов. Среди женщин, беременность у которых наступила с помощью ВРТ (II группа) доля АФА была 19,1%. В группе сравнения циркуляция АФА наблюдалась в 6,3% случаев. В контрольной группе этот уровень составил 3,4%. Учитывая высокий процент циркуляции АФА при неудачах ЭКО, авторы считают, что высокие титры АФА являются временным противопоказанием к проведению ЭКО. Пациенты с циркуляцией АФА в анамнезе обязаны получать антикоагулянтную терапию с первых дней гормонального протокола. Препаратом выбора являются группа низкомолекулярных гепаринов (НМГ). Крайне важен индивидуальный подход с возможной идентификацией причин неудач ЭКО и избирательной терапией, которая приводит к значительному улучшению исходов программы ЭКО.

Ключевые слова: антифосфолипидные антитела, тромбофилия, вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение, неудачи имплантации.

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) продолжают активно развиваться и становятся частью рутинного подхода к решению проблемы деторождения. Количество детей, рождённых благодаря этим технологиям в Европе по данным на 2008 год составило 4,2%. Тем не менее, несмотря на первоначальные существенные положительные сдвиги в результатах и понимании процесса ВРТ, уровень живорождения благодаря данным технологиям на каком то этапе своего развития остановился, и с недавних пор отсутствуют какие либо свидетельства видимого прогресса.

Основными факторами, которые влияют на исход ЭКО и ИКСИ (ICSI – Intra-Cytoplasmic Sperm Injection, интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида) являются возраст, количество полученных ооцитов, качество эмбрионов, количество подсаженных эмбрионов, успешная подсадка и качество рецепторного аппарата эндометрия. Поэтому, в данное время наибольший акцент сделан на экспериментальные методы,

направленные на улучшение качества ооцитов и эмбрионов с подбором оптимального количества эмбрионов для подсадки, успешный перенос с адекватной имплантацией и благополучное завершение беременности с рождением живого доношенного плода [1, 2].

С целью максимально увеличить количество хороших эмбрионов для переноса и криоконсервации, женщины в процессе протокола ЭКО или ИКСИ подвергаются воздействию высоких доз экзогенных гонадотропинов, агонистов или антагонистов Гн-Рг (гонадотропин-рилизинг гормона), что вызывает выброс сверхфизиологических уровней эстрадиола, ассоциированный с прокоагулянтными изменениями в системе гемостаза и сопровождается повышенным тромботическим риском [3, 4].

Стимуляция овуляции сопровождается повышением некоторых циркулирующих коагуляционных факторов: фактора V, фибриногена, фактора фон Виллебранда, маркёров тромбофилии, фрагментов протромбина

1+2 и Д-димера, повреждением функции эндогенных антикоагулянтов; снижением уровней естественных антикоагулянтов – антитромбина III и протеина S.

Фактически параллельно индуцируется процесс хронического внутрисосудистого свертывания крови. Присутствие рецепторов для половых гормонов на сосудистых перитцах свидетельствует, что половые стероиды могут прямо действовать на сосудистую стенку. Половые гормоны вызывают дилатацию периферических вен и снижение скорости кровотока, что согласно триаде Вирхова – один из факторов, способствующих тромбозу.

Недавно было показано, что и периферические артериолы также могут расширяться в процессе стимуляции яичников. Однако, только сниженный кровоток редко является единственной причиной активации внутрисосудистого свертывания крови, тем не менее, если тромботический процесс стимулирован, то он усиливается в условиях замедления кровотока или стаза. У женщин с избыточной ответной реакцией на экзогенно вводимые гонадотропины может развиваться синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ), который ассоциируется с более глубокими изменениями в системе гемостаза и выраженной гемоконцентрацией.

Четкая взаимосвязь между высоким уровнем Д-димера и неудачами ЭКО, несмотря на хороший яичниковый резерв (традиционно прогностически благоприятный фактор), позволяет предположить, что гемостазиологические механизмы играют важную роль в процессах имплантации. У женщин с гиперстимуляцией яичников и наступлением беременности, гиперкоагуляция наблюдается еще в течение 3 недель после начала СГЯ, а уровень протеина S остается низким.

За последние 5 лет в литературе описано около 1 тыс. случаев тромбозов, в том числе тромбозы необычной локализации. Описаны тромбозы глубоких вен конечностей, яремной, подключичной и нижней полой вен. Могут поражаться церебральные, позвоночные, подключичные, сонные, бедренные и брыжеечные артерии, аорта. Тромбозы магистральных сосудов и тромбоз эмболия легочной артерии являются самыми серьезными осложнениями при тяжёлых формах

СГЯ и наиболее частыми причинами летальных исходов у данного контингента больных [5-7].

Несмотря на явную взаимосвязь повышенного содержания эндогенных эстрогенов с протромботическим статусом, тромбозэмболические осложнения редко развиваются до введения человеческого хорионического гонадотропина (ХГЧ) с целью финального созревания ооцита. Эта взаимосвязь поставила под вопрос патологическую роль повышенного содержания эндогенных эстрогенов на систему гемостаза, т.е. основной риск тромбозов ассоциирован с ХГЧ. То есть, в условиях стимуляции овуляции на уровни коагуляционных факторов влияют не столько уровни сывороточных концентраций эстрадиола (которые иногда в 10 раз выше, чем в регулярном физиологическом менструальном цикле), сколько биохимические изменения, развивающиеся после индукции овуляции хорионическим гонадотропином человека (ХГЧ).

После назначения ХГЧ обнаруживается активация не только коагуляционного каскада, но и фибринолиза, о чём свидетельствуют повышенные концентрации пламиногена, снижение уровня ингибитора $\alpha 2$ -плазмина и повышенные концентрации фибрина/фибриногена (Д-димер). Этот «фибринолитический феномен» развивается спустя несколько дней (обычно через 2 дня с пиком на 8-й день) после проявления «протромботического феномена».

Такой отсроченный фибринолитический ответ свидетельствует о развитии так называемого репаративного фибринолиза в рамках хронического компенсированного диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) синдрома (внутрисосудистого микротромбообразования). Гормональная стимуляция супероувуляции при проведении программы ЭКО является мощным активирующим фактором запуска процесса патогенетического микротромбообразования в условиях уже имеющегося гиперкоагуляционного сдвига.

Наличие недиагностированных процессов активации внутрисосудистого свертывания крови перед проведением программы ЭКО является предрасполагающим фактором развития таких осложнений, как гиперстимуляция яичников,

невынашивание беременности, гестоз, плацентарная недостаточность, в патогенезе которых важным звеном является хронический ДВС-синдром.

Таким образом, у женщин при стимуляции овуляции, которая происходит в случае ВРТ, наблюдается активация коагуляционного каскада наряду с повреждением системы фибринолиза, и эти изменения еще более выражены в случае развития синдрома гиперстимуляции яичников. Нормализация параметров гемостаза у таких пациенток происходит с задержкой в несколько недель и сохраняется в период имплантации эмбриона.

Несмотря на такие колоссальные повреждения в системе гемостаза тромбоемболические осложнения, ассоциированные непосредственно со стимуляцией яичников достаточно редки и составляют по данным разных авторов от 0,08 до 0,11% [7, 8]. Это отражает “мультихитовую” природу венозных тромбоемболических (ВТЭ) состояний, когда необходимо сосуществование нескольких факторов риска одновременно, чтобы произошел эпизод тромбоза. То есть, как и в случае применения оральных контрацептивов и препаратов заместительной гормональной терапии, в результате воздействия экзогенных эстрогенов формируется состояние гиперкоагуляции.

Однако для реализации гиперкоагуляции в форме тромбозов и/или тромбоемболий, как правило, необходимо наличие других факторов. В первую очередь, к таким факторам следует отнести предрасполагающую генетическую и/или приобретенную предрасположенность к тромбозам (скрытые тромбофилические состояния), а также наличие таких факторов риска как курение, ожирение, сахарный диабет, атеросклероз и пр. Кроме того, необходимо помнить, что риск ВТЭ составляет 1 случай на 128 женщин с тяжелым проявлением СГЯ, представляя собой повышение риска на 20-40 раз по сравнению с женщинами без СГЯ. Риск тромбозов, ассоциированный с процедурой ЭКО и развитием специфических осложнений в виде СГЯ ставит его наравне с другими рисками развития ВТЭ [9-11].

Цель исследования - изучение взаимосвязи неудач ЭКО с циркуляцией АФА.

Пациенты и методы

Обследованы 267 женщин, находившихся в программе ЭКО. Из них - 178 женщин с неудачами ЭКО (одна и более неудачных попыток ЭКО, число попыток составило от 1 до 9) (I группа) и 89 женщин с наступившей после программы ЭКО беременностью (II группа). Группу сравнения составили 80 беременных после ЭКО женщин (мужской фактор). Контрольную группу составили 80 беременных с физиологическим течением беременности.

Клиническое обследование включало в себя данные анамнеза, лабораторных и инструментальных исследований.

Возраст пациенток колебался от 23 до 45 лет. Абсолютное большинство обследованных были повторнобеременные с отсутствием беременности в течение от 3 до 17 лет при условии регулярной половой жизни без контрацепции.

Пациенткам обеих групп было проведено детальное обследование системы гемостаза, включая определение приобретенных и генетических форм тромбофилии.

Критериями тромбофилии были:

- наличие циркуляции антифосфолипидных антител (АФА), мутации в гене фактора V Лейден, мутации в гене протромбина G20210A, фибриногена, гипергомоцистеинемия;
- их комбинация или дополнительно полиморфизмы генов системы гемостаза;
- 3 и более гомозиготных полиморфизма тромбофилических генов;
- 5 и более гетерозиготных варианта полиморфизмов генов системы гемостаза.

Также определялся титр антифосфолипидных антител и их кофакторов (антитела к β 2-гликопротеину I (β 2-GPI) IgG/IgM, антитела к аннексину V IgG/IgM и антитела к протромбину IgG/IgM) (табл. 1).

Таблица 1. Частота циркуляции АФА, ВА, антител к кардиолипину, β2-GPI, аннексину V и протромбину (IgG/IgM)

Спектр АФА	Группа женщин с неудачами ЭКО n=178		Группа беременных после ЭКО n=89		Группа сравнения n=80		Контрольная группа n=80	
	n	%	n	%	n	%	n	%
АФА (всего)	75	42,1	17	19,1	5	6,3	3	3,4
Антитела к кардиолипину IgG/ M	16	8,9	4	4,5	0	0,0	1	1,3
Циркуляция ВА	35	19,6	4	4,5	2	2,5	1	1,3
Антитела аннексину V IgG/ M	44	24,7	9	10,1	0	0,0	0	0,0
Антитела к β2GPI IgG/M/A	56	31,4	13	14,6	4	5,0	3	3,8
Антитела к протромбину Ig G/M/A	24	13,5	7	7,9	1	1,3	0	0,0

Результаты и их обсуждение

Повышенный уровень АФА в группе женщин с неудачами ЭКО в анамнезе был диагностирован у 42,1% пациенток. При этом циркуляция антител к кардиолипину была выявлена лишь у 8,9% женщин с неудачами ЭКО и у 1 женщины в группе с наступившей после ЭКО беременностью. Обращает на себя внимание высокий процент антител к β2-GPI – 31,4% (56/178 женщин) и к аннексину V – 24,7% (44/178).

В то же время в группе женщин с наступившей после ЭКО беременностью также были выявлены антитела к фосфолипидам (19,1%), к кардиолипину (4,5%), циркуляция ВА (4,5%), антител к β2-GPI – почти 15,0% и к аннексину V – 10,1%. При этом наблюдались более низкие титры АФА по сравнению с I группой.

У некоторых пациентов мы наблюдали сочетание циркуляции различных подгрупп АФА одновременно.

У беременных II группы с АФА обращает на себя внимание существенное снижение активности протеина С во II триместре беременности на 29% ниже, чем в контрольной группе. Максимальная активность протеина С не превышала 97%, в

большинстве наблюдений - 53-78% (норма 70-140%).

Гипергомоцистеинемия была выявлена у 23,6% женщин.

При анализе структуры генетической тромбофилии в группе женщин с неудачами ЭКО в анамнезе наиболее распространенной формой тромбофилии оказался полиморфизм в гене PAI-I и был диагностирован у 69,1% пациенток. Полиморфизм «I/D» в гене тканевого активатора плазминогена был выявлен у 60% женщин. Полиморфизм гена фибриногена «455 G/A» – у 41,8%. Полиморфизм тромбоцитарных гликопротеинов обнаружен в 51,0% случаев. Мутация FV Leiden была обнаружена у 3,6% пациенток (гетерозиготная форма). Мутация протромбина G20210A была выявлена у 1,8% – гетерозиготная форма. У 25,5% пациенток был обнаружен полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фактора (АПФ) «I/D». У 18,2% пациенток – полиморфизм рецептора к ангиотензину II «1166 A/C».

Комбинированные формы тромбофилии (генетические и приобретенные (АФА) формы) – были обнаружены у 34,2%. Генетические формы тромбофилии и гипергомоцистеинемия – у 23,6% (табл. 2).

Таблица 2. Сочетание циркуляции АФА, гипергомоцистеинемии и антител к кофакторам АФА

Формы тромбофилии	Группа женщин с неудачами ЭКО n=178		Группа беременных после ЭКО n=89		Группа сравнения n=80		Контрольная группа n=80	
	n	%	n	%	n	%	n	%
АФА (всего)	75	42.1	17	19.1	5	6.3	3	3.4
Гипергомоцистеинемия	42	23.6	13	14.6	1	1.1	0	0
Генетические формы + АФС	61	34.2	11	12.4	3	3.4	0	0
Генетические формы + Гипергомоцистеинемия	42	23.6	13	14.6	1	1.1	0	0
Генетические формы + АФС+ Гипергомоцистеинемия	19	10.7	8	8.9	0	0	0	0

Спектр антифосфолипидных антител разнообразен и в общей сложности доля АФА среди всех 267 женщин, планировавших наступление беременности с помощью ВРТ составила 32,6%. Из них в структуре причин неудач ЭКО (I группа) повышенный уровень АФА наблюдался у 42,1% пациентов. Среди женщин, беременность у которых наступила с помощью ВРТ (II группа) доля АФА была 19,1%. В группе сравнения циркуляция АФА наблюдалась в 6,3% случаев. В контрольной группе этот уровень составил 3,4%.

Успешное наступление беременности во II группе, несмотря на наличие антифосфолипидных антител (антифосфолипидный синдром – АФС), мы объясняем вовремя начатой терапией. К сожалению, исходы беременности у женщин с циркуляцией антифосфолипидных антител были хуже, чем без циркуляции АФА или при их низком титре, что указывает на необходимость обследования женщин, планирующих беременность с помощью ВРТ, на наличие антител к фосфолипидам и кофакторам АФА, а также необходимость начала терапии на этапе подготовки к ЭКО.

Базисной являлась терапия противотромботическими препаратами: еще в фертильном цикле перед планированием беременности – аспирин 75 мг; с первых дней гормонального протокола – низкомолекулярный гепарин. Доза препарата корректировалась в зависимости от уровней маркеров тромбофилии, агрегационной активности тромбоцитов, веса женщины. Дополнительная терапия: витамины для беременных; фолиевая кислота (у пациенток с гипергомоцистеинемией не менее 4 г/сутки в качестве базисной терапии + витамины В6, В12); полиненасыщенные жирные

кислоты (омега-3, омега-6) [12, 13].

Кроме того, за 1,5 месяца до программы ЭКО применялся метод гирудотерапии в сочетании противотромботическими препаратами и витаминами.

Терапия НМГ (низкомолекулярный гепарин) назначалась, начиная с фертильного цикла, в рамках подготовки программе к ЭКО (в процессе стимуляции овуляции). Препарат отменялся за сутки до планируемой пункции. Через 12 ч после подсадки эмбрионов применение его возобновлялось. С наступлением беременности НМГ назначался в профилактической дозе (0,3-0,6 мл 1 раз в сутки подкожно). Терапия проводилась в непрерывном режиме в течение всей беременности, аспирином – в зависимости от агрегационной активности тромбоцитов.

Контроль эффективности дозы осуществлялся 1 раз в 2 недели и подразумевал определение уровня молекулярных маркеров тромбофилии: комплексов тромбин-антитромбин (ТАТ) и Д-димера.

Согласно результатам нашего обследования, женщины с циркуляцией АФА демонстрируют большую частоту неудач ЭКО (42,1%) и худший репродуктивный исход по сравнению с женщинами без циркуляции АФА. Хотя, в группе пациентов с наступившей после ЭКО беременностью также существует определенная пропорция АФА-позитивных пациенток, наступление беременности в данной группе мы объясняем низким титром АФА, проведением антикоагулянтной терапии на этапе подготовки к ЭКО и с первых дней гормонального протокола.

Однако, несмотря на наступившую в результате

ВРТ беременность, в 12,4% случаев (у 11 женщин) мы наблюдали ее прерывание. В основном, прерывание происходило по типу неразвивающейся беременности на ранних сроках, что возможно было связано с неадекватной антикоагулянтной терапией и недостаточной прогестероновой поддержкой. В 2 случаях прерывание произошло во 2 триместре. В 1 случае мы наблюдали преждевременное излитие околоплодных вод беременности двойней на сроке 22 недели с последующим поздним самопроизвольным выкидышем, в другом случае наблюдалось развитие

истомико-цервикальной недостаточности (ИЦН) с пролабированием плодного пузыря. В обоих случаях наблюдалось обострение герпес-вирусной инфекции.

Кроме того, у женщин с АФА чаще наблюдались акушерские осложнения (фетоплацентарная недостаточность – ФПН, внутриутробная задержка роста плода – ВЗРП, преждевременные роды). У 27 женщин была многоплодная беременность, из них двойней – 26 и тройней – 3. В 3 случаях произошла саморедукция одного из плодов. Беременность тройней прервалась на сроке 11 недель (табл. 3).

Таблица 3. Исходы беременности во II группе

Исходы беременностей	Количество женщин (%) n=89
Кровотечение на ранних сроках беременности	19,1% (n=17)
Самопроизвольный выкидыш на ранних сроках беременности	5,6% (n=5)
Поздний самопроизвольный выкидыш	2,2% (n=2)
Неразвивающаяся беременность до 12 недель	4,5% (n=4)
Аntenатальная гибель плода	0
Многоплодная беременность из них: двойня тройня	30,3% (n=27) 29,2% (n=26) 1,1% (n=1,1)
Гестоз легкой и средней степени тяжести	34,8% (n=31)
Тяжелый гестоз	0
ИЦН	8,9% (n=8)
Гипертензивные нарушения во время беременности	12,3% (n=11)
Многоводие	15,7% (n=14)
Преждевременные роды	8,9% (n=8)
Преждевременное излитие околоплодных вод	2,2% (n=2)
Мертворождение	0
Низкая плацентация	12,3% (n=11)
Предлежание плаценты	2,2 (n=2)
ВЗРП	3,3% (n=3)
Нарушение маточно-плацентарного и плодового плацентарного кровотока IA IB II	17,9% (n=16) 6,7% (n=6) 3,3% (n=3)
Самопроизвольные роды без осложнений	7,9% (n=7)
Кесарево сечение (среди 78 доношенных беременностей)	91,0% (n=71)
Живые дети	87,6% (n=78)

В 7 случаях беременность закончилась самопроизвольными своевременными родами без осложнений. Кесарево сечение было проведено 71 женщине. Всего родилось 101 детей, из них – 97 доношенных, недоношенных – 4. Недоношенные были на сроке гестации 33-34 недели. С оценкой по шкале Апгар родилось 70 (69,3%) детей, 6-7 баллов – 31 (30,7%). Внутриутробное инфицирование наблюдалось в 1 случае. В отделение детской реанимации были переведены 4 новорожденных. Это были недоношенные дети. Перинатальной смертности среди новорожденных не было.

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о патогенетической роли циркуляции АФА в патогенезе неудач ЭКО. Женщины с циркуляцией АФА демонстрируют большую частоту неудач ЭКО (42,1%) и худший репродуктивный исход по сравнению с женщинами без циркуляции АФА. В то же время целенаправленная противотромботическая профилактика способствовала повышению эффективности повторных ЭКО.

Однако при проведении ВРТ остаётся множество вопросов. Является ли наличие АФС и циркуляция АФА во всех случаях противопоказанием к проведению протокола ЭКО? Как проводить профилактику тромбозов у пациентов с высоким риском развития тромбозомболических осложнений? Когда следует начинать терапию и как долго? Должны ли быть женщины, планирующие наступление беременности с помощью ВРТ, рутинно обследованы на наличие тромбофилии?

Учитывая высокий процент циркуляции АФА при неудачах ЭКО, мы считаем, что высокие титры АФА являются временным противопоказанием к

проведению ЭКО. Крайне важно индивидуально оценить ситуацию. Не следует начинать гормональный протокол при заведомо известном высоком титре антифосфолипидных антител или, особенно, сочетании циркуляции ВА (волчаночный антикоагулянт), антител к b2-GPI, аннексину V, протромбину (при двух и более сочетаниях). Пациенты с циркуляцией АФА в анамнезе обязаны получать антикоагулянтную терапию с первых дней гормонального протокола. Препаратом первого выбора является НМГ. Перед проведением ЭКО мы рекомендуем провести обследование системы гемостаза.

Обследование на наличие АФА и генетической тромбофилии показано всем пациентам с акушерскими осложнениями (неудачи ЭКО, синдром потери плода, ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, тяжелая преэклампсия и др.), отягощенным личным и семейным тромботическим анамнезом, бесплодием. У пациентов с высоким риском тромбозов антикоагулянтная терапия должна проводиться до начала гормональной стимуляции под строгим контролем маркеров системы гемостаза и коррекцией дозы в зависимости от анти-Ха активности, Д-димера, уровня АТ III, фибриногена и др. тромбофилических параметров. У женщин с СГЯ в анамнезе целесообразно проводить скрининг на наличие генетических форм тромбофилии и АФС, а также профилактическое применение НМГ. Только индивидуализация с возможной идентификацией причин неудач ЭКО и избирательной терапией может приводить к значительному улучшению исходов программы ЭКО и давать пациентам надежду на благополучное наступление и завершение беременности.

Список литературы

1. Azem F, Many A, Yovel I, Amit A, Lessing JB, Kupferminc MJ. Increased rates of thrombophilia in women with repeated IVF failures. *Hum Reprod.* 2004 Vol 19(2). pp.368-70.
2. Marcello de Nisio, Anne WS Rutjes, Noemi Ferrante, Gian Mario Tiboni, Franco Cuccurullo, and Ettore Porreca. Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies: a systematic review and meta-analysis. *Blood*, June 2011. 2670-78.
3. Dentali F, Ageno W, Rezoagli E, Rancon E, Squizzato E et al. Low-dose aspirin for in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and a meta-analysis of the literature. *Journal of Thromb and Haemost.* 2012 Oct; 10(10):2075-86.
4. Fleischer K, H.A. Von Vliet, Rosendaal F.R, Rosing J, Tschaikevski S, Helmerhorst F.M. Effects of the contraceptive patch, the vaginal ring and an oral contraceptive on APC resistance and SHBG: a cross-over study. *Thromb Res.* Vol.123, issue 3, 2009, 429-435.
5. Chan WS, Dixon ME. The “ART” of thromboembolism: a review of assisted reproductive technology and thromboembolic complications. *Thromb Res.* 2008; 121(6):713-26.
6. Nelson Sm. Venous thrombosis during assisted reproduction: novel risk reduction strategies. *Thromb Res* 131, Suppl.1 (2013). S1-S3.
7. Qublan HS, Eid SS, Ababneh HA, Amarin ZO, Smadi AZ, Al-Khafaji FF, Khader YS. Acquired and inherited thrombophilia: implication in recurrent IVF and embryo transfer failure. *Hum Reprod.* 2006 Oct; 21(10):2694-8.
8. Kodama H, Fukuda H, Matsui T, Tanaka T. Status of the coagulation and fibrinolytic systems in ovarian hyperstimulation syndrome, *Fertil Steril.* 1996 Sep; 66(3):417-24.

9. Di Simone, N., Meroni, P.L., del Papa, N., Raschi, E., Caliendo, D., De Carolis, C.S., Khamashta, M.A., Atsumi, T., Hughes, G.R., Balestrieri, G. et al. (2000) Antiphospholipid antibodies affect trophoblast gonadotrophin secretion and invasiveness by binding directly and through adhered beta2-glycoprotein I. *Arthritis Rheum.*, 43, 140±150.

10. Franklin, R.D. and Kutteh, W.H. (2002) Antiphospholipid antibodies (APA) and recurrent pregnancy loss: treating a unique APA positive population. *Hum. Reprod.*, 17, 2981±2985.

11. El-Roeiy A, Gleicher N, Friberg J, Confino E and Dudkiewicz A (1987). Correlation between peripheral blood and follicular fluid autoantibodies and impact on in vitro fertilization. *Obstet Gynecol.* 70, 163-170.

12. Di Simone, N., Ferrazzani, S., Castellani, R., De Carolis, S., Mancuso, S. and Caruso, A. (1997) Heparin and low dose aspirin restore placental human chorionic gonadotrophin secretion abolished by antiphospholipid antibody containing sera. *Hum. Reprod.*, 12, 2061±2065.

13. Nelson SM, Greer IA. The potential role of heparin in assisted conception. *Hum Reprod Update.* 2008 Nov-Dec; 14 (6): 623-45.

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

Հակաֆոսֆոլիպիդային համախտանիշը և օժանդակ վերարտադրողական տեխնոլոգիաները

*Դ.Խ.Խիզրոևա¹, Ա.Դ.Մակացարիա¹, Ռ.Ա.Աբրահամյան², Գ.Ռ.Աբրահամյան², Ռ.Ռ.Աբրահամյան²
 (Մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի ամբիոն, բժշկական-կանխարգելիչ ֆակուլտետ, Բ.Մ.Մեչենովի անվ. առաջին ՄՊԲՀ, Մոսկվա, ՌԴ, ²Վերարտադրողական առողջության, պերինատոլոգիայի, մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի հանրապետական ինստիտուտ, Երևան, Հայաստան)*

Հակաֆոսֆոլիպիդային հակամարմինները (ՀՖՀ) բազմակողմանի ազդեցություն են ունենում հեմոստազի համակարգի վրա, փաստելով նրա պաշտպանիչ օղակները: Մույն աշխատության նպատակն է ուսուսումնասիրել ՀՖՀ-ի ազդեցությունը օժանդակ վերարտադրողական տեխնոլոգիաների (ՕՎՏ) արդյունքների վրա: Հետազոտվել է չբերությամբ տառապող 267 կին, որոնք պլանավորել են հղիանալ ՕՎՏ-ի միջոցով: Դրանցից 178 ունենին անհաջող արտամարմնային բեղմնավորման (ԱՄԲ) փորձ (1 խումբ) և 89 կանանց մոտ հղիությունը գրանցվել է ԱՄԲ ծրագրի իրականացումից հետո (2 խումբ): Համեմատության խումբը կազմեցին ԱՄԲ-ից հետո հղիացած 80 կին (տղամարդկային գործոն), վերահսկման խումբը բաղկացած էր հղիության ֆիզիոլոգիական ընթացք ունեցող 80 հղիներից: Հետազոտության արդյունքները ցույց տվեցին ՀՖՀ-ի շրջանառման ավելի բարձր հաճախականություն անհաջող ԱՄԲ-ի արդյունքներ ունեցող կանանց խմբում:

Ընդհանուր արմամբ, ՀՖՀ մասը ՕՎՏ-ի միջոցով հղիանալու նպատակ ունեցող բոլոր 267 կանանց մոտ կազմել է 32,6%: Նրանցից 42,1% մոտ դիտվել է ՀՖՀ բարձր մակարդակ անհաջող ԱՄԲ (1 խումբ) պատճառների կառուցվածքի մեջ: Այն կանանց մոտ, ովքեր հղիացել են ՕՎՏ-ի օգնությամբ (2 խումբ), ՀՖՀ բաժինը կազմել է 19,1%: Համեմատության խմբում ՀՖՀ շրջանառությունը դիտվել է դեպքերի 6,3%: Վերահսկման խմբում այդ մակարդակը կազմեց 3,4%: Հաշվի առնելով անհաջող ԱՄԲ-ի դեպքում ՀՖՀ-ի շրջանառության բարձր մակարդակը հեղինակները կարծում են, որ ՀՖՀ բարձր տիտրերը ԱՄԲ իրականացման համար ժամանակավոր հակացուցում են հանդիսանում: Այն հիվանդները, որոնց անաֆսեզում առկա է ՀՖՀ շրջանառություն պարտադիր պետք է ստանան կոագուլյացիոն թերապիա հորմոնալ բուժման առաջին իսկ օրվանից սկսած: Այս դեպքում ընտրվում է ցածր մոլեկուլյար հեպարինների խումբ: Առանձնահատուկ կարևոր է ինդիվիդուալ մոտեցումը, ԱՄԲ անհաջողությունների պատճառների հնարավոր նույնականացմամբ և ընտրողական թերապիայով, որը բերում է ԱՄԲ ծրագրի արդյունքների զգալի բարելավմանը:

Բանալի բառեր. Հակաֆոսֆոլիպիդային հակամարմիններ, տրոմբոֆիլիա, օժանդակ վերարտադրողական տեխնոլոգիաներ, in vitro բեղմնավորում, իմպլանտացիայի ձախողում:

SUMMARY

Antiphospholipid syndrome and assisted reproductive technology

D.H.Hizroeva¹, A.D.Makatsariya¹, R.A.Abrahamyan², G.R.Abrahamyan², R.R.Abrahamyan² (1Department of Obstetrics and Gynecology, Medical-prophylactic faculty, First MGPU after I.M.Sechenov, Moscow, RF, 2National Institute of Reproductive Health, Perinatology, Obstetrics and Gynecology, Yerevan, Armenia)

Antiphospholipid antibodies (APLA) have a versatile impact on hemostasis system and damage all its defensive units. The aim of this work was to study the effect of AFA on the outcomes of assisted reproductive technologies. 267 infertile women, planning pregnancy by means of ART were surveyed. Among them - 178 women with failed IVF (I group) and 89 women with the pregnancy having occurred after the IVF program (II group). Comparison group consisted of 80 women pregnant after IVF (male factor), control group - 80 pregnant women with the physiological course of pregnancy. Results of examination

showed the larger frequency of circulation of APLA in group of women with failed IVF.

In total, APLA share among all 267 women planning pregnancy by means of ART made 32.6%. Among them, in the structure of reasons for IVS failures (I group), the raised APLA level was observed at 42.1% of patients. Among women, whose pregnancy occurred by means of ART (II group) the share of APLA was 19.1%. In comparison group circulation of APLA was observed in 6.3% of cases. In control group this level was 3.4%. Considering the high percent of circulation of APLA in IVF failures, authors believe that high titers of APLA constitute a temporary contraindication to IVF. Patients with APLA circulation in the anamnesis shall receive anticoagulant therapy from the first days of the hormonal protocol. Preparation of choice: the group of low-molecular heparins (LMG). The individual approach with possible identification of reasons for IVF failures and selective therapy which leads to appreciable improvement of outcomes of the IVF program is extremely important.

Keywords: antiphospholipid antibodies, thrombophilia, assisted reproductive technologies, in vitro fertilization, implantation failure.

УДК: 618.396-08 + 615.454.122

Gian Carlo Di Renzo, Irene Giardina, Giulia Babucci, Chiara Antonelli,
Sandro Gerli, Graziano Clerici

Progestogens in preterm labor

Department of Obstetrics and Gynecology and Center for Reproductive and
Perinatal Medicine, University of Perugia, Italy

Introduction

Progesterone is an essential hormone in the process of reproduction. It has been proposed and used in the treatment of different gynecological pathologies, such as endometrial hyperplasia, dysfunctional uterine bleeding, amenorrhea, luteal phase deficiency and premenstrual syndrome, as well as being used as a contraceptive tool alone or in combination with estrogens, in assisted reproductive technologies and in the maintenance of pregnancy [1].

Progesterone, in fact, is efficacious when continuation of pregnancy is hampered by immunological factors, luteinic and neuroendocrine deficiencies and myometrial hyper-contraction.

Role of progesterone in pregnancy

The role of progesterone in the maintenance of pregnancy is based on:

- modulation of maternal immune response [2-4],
- suppression of inflammatory response [5],
- reduction of uterine contractility [6-8],
- improvement of utero-placental circulation [9, 10].

The therapeutic application of progesterone during pregnancy, hence, is targeted to the prevention and treatment of threatened miscarriage, recurrent miscarriage and preterm birth.

Regarding myometrial effect, progesterone has been shown to possess tocolytic action on the myometrium both in vitro and in vivo during the pregnancy.

It has been demonstrated, in fact, that adequate progesterone concentrations in myometrium are able to counteract prostaglandin stimulatory activity as well as oxytocin. Progesterone decreases the concentration of myometrial oxytocin receptors, which counteract the effect of estrogens. The same is true with respect to the number and properties of gap

junctions [11]. Moreover, progesterone and its metabolites induce uterine quiescence through interactions between nuclear and membrane progesterone receptors [7, 12, 13].

Progesterone has also been shown in vivo to be concentration dependent. Only high-dosage progesterone exerts a tocolytic action in early pregnancy. This dosage has also proven effective in the maintenance of uterine quiescence during cervical cerclage (during the first trimester of pregnancy) and/or following abdominal surgery (e.g. appendectomy) [11].

It has been demonstrated, instead, that 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate (17 OHP-C) does not inhibit directly human myometrial contractions in vitro. Ruddock et al, in fact, surprisingly showed that 17 OHP-C dose dependently is able to stimulate contractility [14].

Since 90's, progesterone was studied for its possible role in preterm birth. Keirse in his meta-analysis of placebo-controlled trials, investigated about the possible prophylactic use of 17 OHP-C in women at high risk. This analysis demonstrated no support of this kind of progesterone against miscarriage, but it demonstrated the reduction of occurrence of preterm birth and of the rate of low birth-weight babies [15].

Although the pharmacokinetics and pharmacodynamics of progesterone have been well studied since 1935 when it has been synthesized, its use in the pathophysiology of pregnancy remains controversial. One of these concerns is the route of administration [16].

Key differences in the route of administration

Once the therapeutic need of progesterone is established, the key factor is the decision of the best route to administer the drug.

Table 1. Routes of administration of progesterone

Different routes of administration Different pharmacokinetics and dynamics	
<p><u>Intramuscular</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Supra-physiological plasma concentrations 	
<p><u>Oral</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • rapid increase in plasma concentration followed by a gradual decrease • first liver pass effect with several biological active metabolites • specific activity on different target organs (uterus, brain...) 	<p>METABOLIZATION</p> <ul style="list-style-type: none"> - in the gut (bacteria with 5b-reductase activity) - in the intestinal wall (5a-reductase activity) - in the liver (5b-reductase, 3a- and 20a-hydroxylase activities)
<p><u>Vaginal</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • stable plasma concentrations and consistent tissue levels • first uterine pass effect with targeted delivery into the endometrium • minimal systemic effects 	<p>METABOLIZATION</p> <ul style="list-style-type: none"> - normal vaginal bacteria and mucosa seem devoid of 5a- and 5b-reductases - after vaginal, only a small increase in 5a-pregnanolone observed and 5b-pregnanolone levels were not affected

The modality of absorption derives from: the pharmaceutical form used, the blood flow existing in the site of administration, the solubility in tissues in which the drug is placed.

Progesterone can be administered by many different routes, but the main ways are the oral, the vaginal and the intramuscular administration (Table 1).

Oral administration guarantees optimal compliance by patients but shows several disadvantages, the main being its extreme variability in the plasma concentrations due to individual variability in gastric filling and enteropathic circulation. Food may influence the rate and extent of drug absorption by reducing the rate of gastric emptying decreasing gastrointestinal motility, increasing gastrointestinal secretions and increasing splanchnic blood flow. The oral administration shows also major shortcoming: metabolites produced during liver passage that interfere with progesterone action and this is also shown by the discrepancy between progesterone levels and endometrial histology [17].

A number of synthetic oral progestogens have been developed to overcome progesterone’s low oral bioavailability. Their pharmacologic effects, however, differ from native progesterone and may result in increased androgenic effects, fluid retention, alterations in high density lipoproteins, headaches, mood disturbances, and possible teratogenicity

(Table 2). The oral route also results in side effects such as nausea, headache and sleepiness. In attempt to improve the characteristics of oral administration, micronized progesterone has been formulated. It is manufactured from chemicals derived from plants (Mexican wild yams, *Dioscorea barbasco*), yet it has a molecular structure identical to human progesterone [18]. Micronization of progesterone in particle sizes of < 10 µm increases the available surface area of the drug and enhances the aqueous dissolution rate and intestinal absorption of progesterone. Suspension in oil and packaging in a gelatin capsule has been shown to further enhance the intestinal absorption of micronized progesterone [19].

The vaginal route results in higher concentrations in the uterus [11, 16]. Bulletti et al tried to verify the hypothesis of a “first uterine pass effect”, suggested by the evidence of higher than expected uterine tissue concentrations after vaginal administration of progesterone. Three different hypotheses have been reported to explain the first uterine pass: direct diffusion through or between cells to the vagina to the uterus, portal-like arrangements of lymphatics linking the upper vagina to the uterus, venous circulation system, much like a portal system, with vein to artery diffusion between the upper vagina and uterus. They demonstrated that a “first uterine pass effect” occurs when drug is delivered vaginally, confirming that the vaginal route permits targeted

Table 2. Biological activities of natural progesterone versus synthetic progestins

	PR	Anti-E	ER	AR	Anti-A	Anti-Mineral.	GABA _A
Progesterone	+	+	-	-	+	+	+
Drospirenone	+	+	-	-	+	+	-
Dydrogesterone	+	+	-	-	-	±	-
MPA	+	+	-	±	-	-	-
LNG	+	+	-	+	-	-	-

drug delivery to the uterus, maximizing the desired effects while minimizing the potential for adverse systemic effects (Figure 1) [20].

After vaginal administration of progesterone, uterine tissue concentration has been found to exceed by more than 10 folds the levels achieved by systemic administration; but the plasma level of systemic administration are more than seven times higher than vaginal administration. The time to peak concentration generally is slightly lower than after administration of the oral micronized preparation. Moreover, after vaginal administration, plasma concentrations display a plateau-like profile, with a more constant concentration over time. Peak plasma levels of progesterone obtained appear to be variable and not consistently greater or less than corresponding peak plasma values obtained after oral administration of micronized progesterone [19].

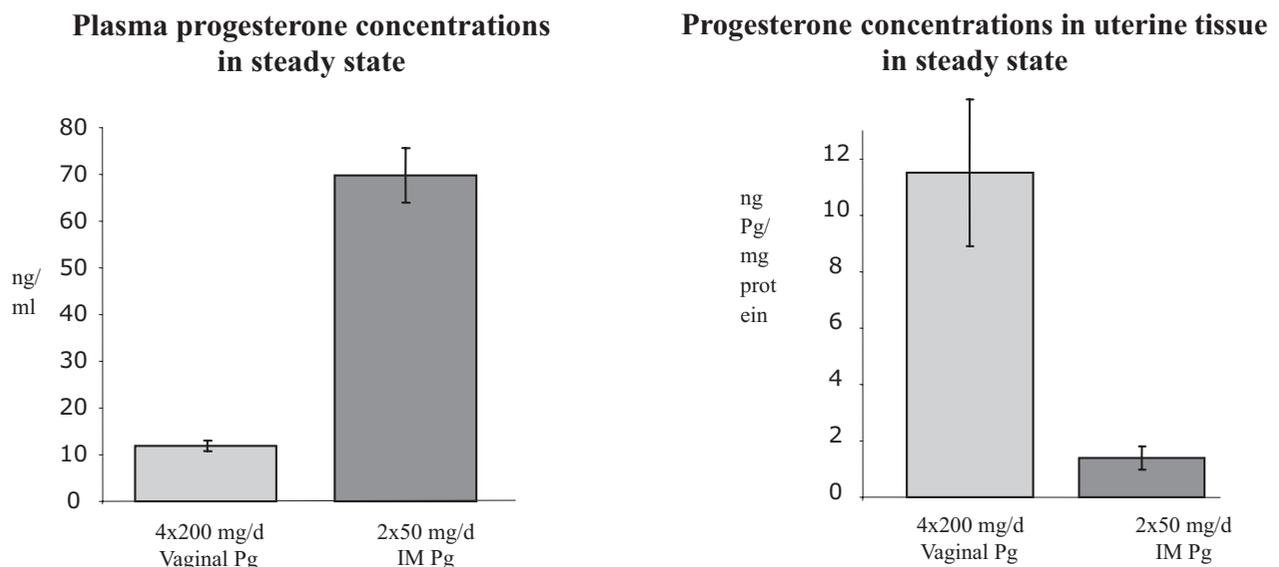
Cicinelli et al demonstrated the direct transport of progesterone from vagina to uterus comparing

progesterone concentrations in serum and endometrial tissue from hysterectomy specimens after vaginal or intramuscular administration of progesterone gel. They demonstrated that ratios of endometrial to serum progesterone concentrations were markedly higher in women who received vaginal progesterone [21].

Historically, the most common delivery method of progesterone has been through intramuscular route [19]. Progesterone administered intramuscularly can provide local discomfort and occasionally induces non-septic abscesses at injection site, but it is the route that results in optimal blood levels, can be administered in patient with vaginal bleeding and needs only one single daily dose [11, 16].

Others routes of administration have been described. It can be possible to use the transdermal patch: progesterone, in fact, can penetrate the skin but it is rapidly metabolized by the 5- α -reductase enzyme, which converts it to 5- α -dihydro-progesterone, thereby

**Figure 1. Comparison between vaginal and intramuscular route of administration
Pharmacokinetics data: vaginal route vs IM**



lowering plasma progesterone levels. The use of rectal administration, at last, provides wide variability absorption and moreover there is insufficient scientific evidence concerning this route of administration and its effects on the endometrium.

Progesterone and preterm birth

Preterm birth is the leading cause of perinatal mortality and morbidity. Its incidence has not declined (12% of all birth) and, due to its long-term neurodevelopmental sequelae, it is one of the major charges on health and educational resources [22, 23].

The mechanism of human parturition is the expression of anatomic, biochemical, physiologic and clinical events that occur in the mother and in the fetus in both term and preterm labor. This pathway consists in:

- decidual/fetal membrane activation
- increased uterine contractility
- cervical ripening (dilatation and effacement).

Preterm labor is the consequence of the pathologic activation of one or more of these elements.

The apparent loss of progesterone sensitivity at term could be a consequence of several different mechanisms including: alterations in progesterone receptors (PR) isoform ratios anti-inflammatory function of progesterone, the catabolism of progesterone in the uterus into inactive compounds, changes in cofactor protein levels affecting PR transactivation, inflammation-induced trans-repression of PR [11].

Before undertaking any therapeutic strategy, careful identification is needed, so as to detect manageable conditions and fetal and/or maternal contraindication.

The real challenge is to develop sensitive and specific tests that reliably detect these pregnancy's changes before they became irreversible and to find effective intervention of arresting the process of preterm labor to enhance the effectiveness of current available interventions.

Regarding the management of threatened preterm labor, tocolysis and administration of corticosteroids to induce lung maturation are the first therapeutic tools; also bed rest and hydration are usually recommended in the management of these patients, although not proven to have a clear efficacy.

Endogenous progesterone and related synthetic compounds such as 17 OHP-C, as well as others progestogens, have been tested in clinical trials for

the **prevention of preterm birth** [24], especially on the three main groups of patients considered at particularly high risk:

- patients with a previous preterm birth,
- patients with short cervix,
- patients with multiple pregnancy.

Studies using synthetic progesterone to reduce the rate of preterm delivery have been reported with mixed resulted, while natural progesterone demonstrated higher benefits in view of cost, availability and biological safety [25, 26].

No other progestogens have been so far used in the management of preterm labor and birth.

The vast majority of clinical trials were performed with various formulations of endogenous progesterone and 17 OHP-C. The first has been administered through vaginal route and the other through intramuscular weekly injection. The use of both micronized natural progesterone and 17 OHP-C was advised in asymptomatic women with prior history of preterm birth as early prophylaxis of preterm birth and in single pregnant, nulliparous women with a silent cervical shortening (15 mm) detected with trans-vaginal ultrasound at mid-gestation.

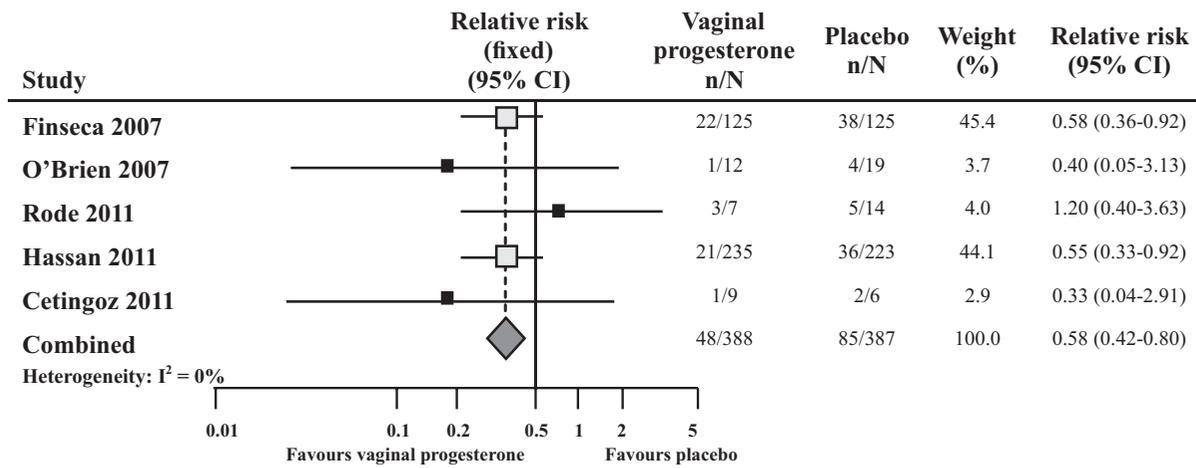
The tocolytic effect of oral micronized progesterone was already demonstrated in a 1985 report by Erny et al. These investigators evaluated the effects of 400 mg of orally absorbed micronized progesterone or placebo in women at risk for premature labor; 88% of the patients who were treated with oral micronized progesterone had decreased uterine activity compared with 42% of the patients who received placebo [19].

Furthermore Istwan et al demonstrated that in patients with a history of one prior spontaneous preterm delivery receiving prophylactic 17 OHP-C, but not in patients with more than one prior spontaneous preterm delivery, a previous term delivery confers a reduction in risk [27].

One of the main study concerning the prophylactic use of vaginal progesterone to decrease the rate of preterm birth in patient at high risk, has been performed by Fonseca et al. They demonstrated that the daily use of 100 mg vaginal progesterone in these women is able to reduce the frequency of uterine contractions and the rate of preterm birth [28].

More recently it has also been demonstrated that

Figure 2. Vaginal progesterone and reduction of preterm birth before 33 weeks of gestation: a meta-analysis



Modified from Romero et al, Am J Obstet Gynecol 2012 (29)

the use of vaginal progesterone in asymptomatic women with a sonographic short cervix not only reduces the risk of preterm birth, but it is also

able to reduce neonatal morbidity and mortality (Figure2, Table 3) [29].

Table 3. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic short cervix in the mid-trimester ultrasound decreases PTD and improves neonatal outcome

Outcome	No. of trials	No. of events/total no.		Pooled RR (95% CI)	I^2 (%)	NNT (95% CI)
		Vaginal progesterone	Placebo			
Preterm birth <37 wk	5	144/388	165/387	0.89 (0.75-1.06)	0	-
Preterm birth <36 wk	5	108/388	136/387	0.82 (0.67-1.00)	0	-
Preterm birth <35 wk	5	79/388	118/387	0.69 (0.55-0.88)	0	11 (7-27)
Preterm birth <34 wk	5	62/388	105/387	0.61 (0.47-0.81)	0	9 (7-19)
Preterm birth <30 wk	5	29/388	51/387	0.58 (0.38-0.89)	0	18 (12-69)
Preterm birth <28 wk	5	21/388	43/387	0.50 (0.30-0.81)	0	18 (13-47)
Spontaneous preterm birth <33 wk	5	39/388	71/387	0.57 (0.40-0.81)	0	13 (9-29)
Spontaneous preterm birth <34 wk	5	51/388	87/387	0.62 (0.46-0.84)	0	12 (8-28)
Respiratory distress syndrome	5	25/411	52/416	0.48 (0.30-0.76)	0	15 (11-33)
Neonatal death	5	8/411	15/416	0.55 (0.26-1.19)	43	-
Admission to NICU	5	85/411	121/416	0.75 (0.59-0.94)	0	14 (8-57)
Mechanical ventilation	5	35/411	51/416	0.66 (0.44-0.98)	0	24 (15-408)
Congenital anomaly	7	30/1967	34/1954	0.89 (0.55-1.44)	0	-
Any maternal adverse event	3	86/624	80/595	1.04 (0.79-1.38)	0	-
Intraventricular hemorrhage	5	6/411	9/416	0.74 (0.27-2.05)	0	-

Modified from Romero et al, Am J Obstet Gynecol 2012 (29)

Table 4. Use of progesterone in association with tocolytic agents

Patients	47	42
Gestational age	30,5 ws	30,3 ws
Treatment	- Ritodrine (100 mg in saline 0,1-0.3 mg/min)	- Ritodrine (50 mg in saline 0.1-0.3mg/min) - Progesterone (200 mg die)
Outcome	- Deliveries after 48 h: 87% - Deliveries After 7 days: 65%	- Deliveries after 48 h: 85% - Deliveries After 7 days: 68%
Side effects	- Mat. tachicardia : 97% - Nausea & vomiting: 28% - Tremblings: 26% - Palpitations: 32% - Chest pain: 15% - Hyperglycemia: 47% - Hypokaliemia: 92%	- Mat tachicardia: 42% - Nausea & vomiting: 6% - Tremblings: 12% - Palpitations: 12% - Chest pain: 8% - Hyperglycemia: 28% - Hypokaliemia: 23%

Modified from Di Renzo et al, Curr Opin Obstet Gynecol 2005 (16)

In nulliparous women with a mid-trimester cervical length <30mm, the use of weekly intramuscular 17 OHP-C did not showed to reduce the frequency of preterm birth [30].

Comparing the use of vaginal progesterone with the intramuscular route of administration, it has been demonstrated also a statistically significant decrease of the number of admission to the Neonatal Intensive Care Unit and a significant deficiency of severe side effects [31].

In either twins or triplets, neither micronized progesterone nor 17 OHP-C are able to prevent preterm birth [24]. Already in 1980, Hartikainen-Sorri et al treated 77 twin pregnancies during the last trimester until the 37th gestational week with weekly injections of either 17 OHP-C or a placebo, showing no differences in the gestational length, birth weight and outcome of the neonates [32]. Nowadays Cooms et al demonstrated that the prophylactic administration of 17 OH-C to mother with twin pregnancy does not reduce the rate of preterm delivery or neonatal morbidity [33].

The administration of high-dosage progesterone has been advocated as a possible **tocolytic agent**.

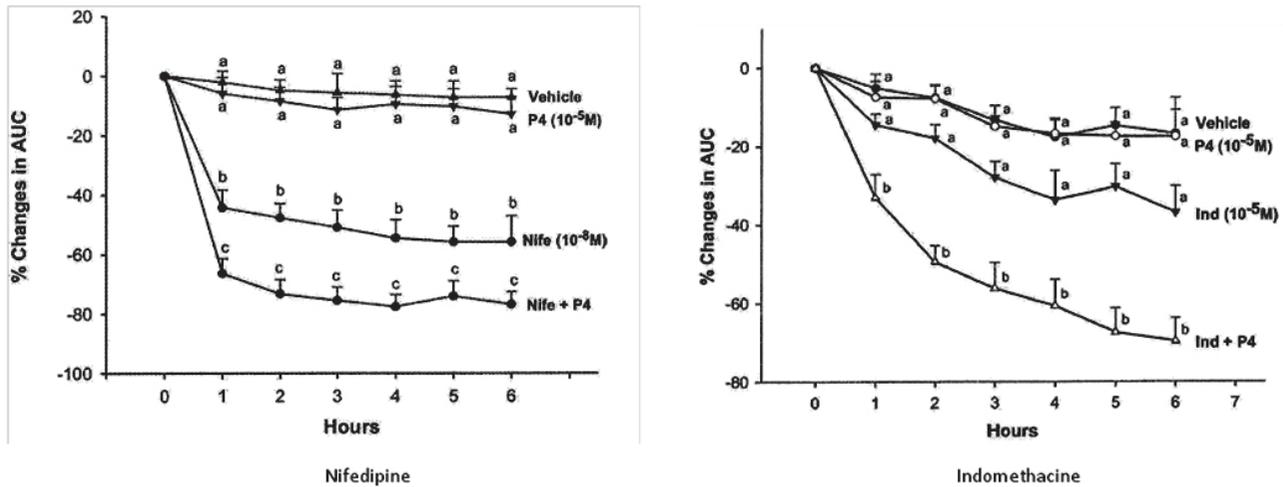
Natural progesterone has documented properties of inhibiting uterine contractions, whereas 17 OHP-C seems to have no effect on uterine contractions [24]. The action of progesterone is slow and it can be used for acute tocolysis only in conjunction with acute tocolytic agents such as β -agonists [34]. The

combination of the two drugs has shown synergistic effects by decreasing the need for high concentrations of β -agonists, which have potentially dangerous side effects (Table 4) [11, 16].

A recent study of Baumbach et al demonstrates that progesterone significantly inhibits uterine contractility at relatively high concentration and its combination with nifedipine and indomethacin increases this effect [35] (Figure 3). Also Chanrachakul et al recently demonstrated this synergetic effect of progesterone with β -mimetics. They concluded that natural progesterone is able to increase the relaxant effect of ritodrine, most likely through non genic action [22].

Progesterone can be taken into consideration for the maintenance of uterine quiescence in case of patients already treated for an episode of threatened preterm labor. In comparison with nifedipine, progesterone has a significantly higher role in prolonging pregnancies of women with arrested preterm labor and, moreover, it results in a better neonatal outcome with fewer side effects [23]. Also Borna et al studied the role of progesterone in the maintenance of tocolysis after threatened preterm labor treated with intravenous magnesium sulphate. They found a longer latency until delivery and better gestational age at delivery and low birth weight [36]. Moreover there is evidence that the only use of micronized progesterone reduced the rate of preterm birth in women successfully treated for a preterm labor episode [24]

Figure 3. Effects of nifedipine (left) or indomethacin (right) with and without P4 on myometrial contractility



AUC: area under contractions curve
 Nife: nifedipine
 P4: progesterone

Modified from Baumbach J et al, Am J Obstet Gynecol 2012 (35)

Conclusions

In conclusion, progesterone is a molecule well studied and nowadays more evaluated than before. According to guidelines published in the recent years by different societies (RCOG, ACOG, EAPM, SOGC) concerning the management of preterm labor, the use of progesterone can be recommended as follows:

- early prophylaxis (from 12 to 36 weeks of gestation) with either micronized P4 (100 mg vaginally daily) or 17 OHP-C (injection of 250 mg weekly) to prevent recurrence in case of prior history of PTB [24];
- vaginal micronized progesterone in singleton gestation, with and without history of prior PTB, with

References

1. Kurjak A, Chervenak FA. Textbook of Perinatal Medicine, Second Edition. Publisher: Informa Healthcare 2006. Cap. 130. Management of preterm labor: pharmacological and non-pharmacological aspects, 1394-1400.
2. Druckmann R, Druckmann MA. Progesterone and the immunology of pregnancy. J Steroid Biochem Mol Biol. 2005 Dec;97(5):389-96.
3. Szekeres-Bartho JI, Barakonyi A, Par G, Polgar B, Palkovics T, Szereday L. Progesterone as an immunomodulatory molecule. Int Immunopharmacol. 2001 Jun;1(6):1037-48.
4. Di Renzo GC, Giardina I, Clerici G, Mattei A, Alajmi AH,

short cervical length (<25 mm) at 18-23 weeks of gestation, since it has been found to be associated with reduction in the rate of PTB and perinatal morbidity and mortality (200 mg vaginal daily) [37, 38];

- use of vaginal progesterone after one episode of threatened preterm labor (200 mg vaginal daily);
- use of vaginal progesterone in acute tocolysis (400 mg vaginal daily for 48 h) in association with drugs usually utilized for tocolysis.

Paraphrasing Marcel Proust, “the real voyage of discovery consists not in seeking new landscapes, but in having new eyes”, we can say that the rediscovery of progesterone activities place the hormone in a key role in the prevention of preterm birth.

- Gerli S. The role of progesterone in maternal and fetal medicine. Gynecol Endocrinol. 2012 Nov;28(11):925-32.
5. Schwartz N, Xue X, Elovitz MA, Dowling O, Metz CN. Am J Obstet. Progesterone suppresses the fetal inflammatory response ex vivo. Gynecol. 2009 Aug;201(2):211.
6. Fanchin R, Ayoubi JM, Olivennes F, Righini C, de Ziegler D, Frydman R. Hormonal influence on the uterine contractility during ovarian stimulation. Hum Reprod. 2000 Jun;15 Suppl 1:90-100.
7. Perusquia M, Jasso-Kamel J. Influence of 5alpha- and 5beta-reduced progestins on the contractility of isolated human myometrium at term. Life Sci. 2001 May 18;68(26):2933-44.

8. Chanrachakul B, Broughton Pipkin F, Warren AY, Arulkumaran S, Khan RN. Progesterone enhances the tocolytic effect of ritodrine in isolated pregnant human myometrium. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Feb;192(2):458-63.
9. Liu J, Matsuo H, Laoag-Fernandez JB, Xu Q, Maruo T. The effects of progesterone on apoptosis in the human trophoblast-derived HTR-8/SV neo cells. *Mol Hum Reprod.* 2007 Dec;13(12):869-74.
10. Czajkowski K, Sienko J, Mogilinski M, Bros M, Szczecina R, Czajkowska A. Uteroplacental circulation in early pregnancy complicated by threatened abortion supplemented with vaginal micronized progesterone or oral dydrogesterone. *Fertil Steril.* 2007 Mar;87(3):613-8.
11. Di Renzo GC, Rosati A, Mattei A, Gojnic M, Gerli S. The changing role of progesterone in preterm labour. *BJOG.* 2005 Mar;112 Suppl 1:57-60. Review.
12. Karteris E, Zervou S, Pang Y, Dong J, Hillhouse EW, Randeve HS, Thomas P. Progesterone signaling in human myometrium through two novel membrane G protein-coupled receptors: potential role in functional progesterone withdrawal at term. *Mol Endocrinol.* 2006 Jul;20(7):1519-34. Epub 2006 Feb 16.
13. Merlino AA, Welsh TN, Tan H, Yi LJ, Cannon V, Mercer BM, Mesiano S. Nuclear progesterone receptors in the human pregnancy myometrium: evidence that parturition involves functional progesterone withdrawal mediated by increased expression of progesterone receptor-A. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 May;92(5):1927-33.
14. Ruddok NK, Shi SQ, Jain S, Moore G, Hankins GDV, Romero R, Garfield RE. Progesterone, but not 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate, inhibits human myometrial contractions. *Am J Obstet & Gynecol* 2008;199:391, e1-e7.
15. Keirse MJ. Progestogen administration in pregnancy may prevent preterm delivery. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990 Feb;97(2):149-54.
16. Di Renzo GC, Mattei A, Gojnic M, Gerli S. Progesterone and pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2005 Dec;17(6):598-600. Review.
17. Nahoul K, Dehennin L, Scholler R. Radioimmunoassay of plasma progesterone after oral administration of micronized progesterone. *J Steroid Biochem.* 1987 Feb;26(2):241-9.
18. Zava DT, Dollbaum CM, Blen M. Estrogen and progestin bioactivity of foods, herbs, and spices. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998 Mar; 217(3): 369-78.
19. Fitzpatrick LA, Good A. Micronized progesterone: clinical indications and comparison with current treatments. *Fertil Steril* 1999 Sep;72(3):389-97.
20. Bulletti C, de Ziegler D, Flamigni C, Giacomucci E, Polli V, Bolelli G, Franceschetti F. Targeted drug delivery in gynaecology: the first uterine pass effect. *Hum Reprod.* 1997 May;12(5):1073-9.
21. Cicinelli E, de Ziegler D, Bulletti C, Matteo MG, Schonauer LM, Galantino P. Direct transport of progesterone from vagina to uterus. *Obstet Gynecol.* 2000 Mar;95(3):403-6.
22. Chanrachakul B, Broughton Pipkin F, Warren AY, Arulkumaran S, Khan RN. Progesterone enhances the tocolytic effect of ritodrine in isolated pregnant human myometrium. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Feb;192(2):458-63.
23. Kamat S, Veena P, Rani R. Comparison of nifedipine and progesterone for maintenance tocolysis after arrested preterm labour. *J Obstet Gynaecol.* 2014 Jan 31.
24. Di Renzo GC, Cabero Roura L, Facchinetti F and the European Association of Perinatal Medicine-Study Group on "Preterm Birth". Guidelines for the management of spontaneous preterm labour. Identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes and preventive tools for preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011. May;24(5):659-67.
25. Goldstein P, Berrier J, Rosen S, Sacks HS, Chalmers TC. A meta-analysis of randomized control trials of progestational agents in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1989 Mar;96(3):265-74.
26. Daya S. Efficacy of progesterone support for pregnancy in women with recurrent miscarriage. A meta-analysis of controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol.* 1989 Mar;96(3):275-80.
27. Barton JR, Barton LA, Istwan NB, Rhea DJ, Desch CN, Sibai BM. 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate in women with previous spontaneous preterm delivery: does a previous term delivery affect the rate of recurrence? *Am J Obstet Gynecol.* 2011 Sep;205(3):269.e1-6.
28. da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Feb;188(2):419-24.
29. Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, Tabor A, O'Brien JM, Cetingoz E, Da Fonseca E, Creasy GW, Klein K, Rode L, Soma-Pillay P, Fusey S, Cam C, Alfirevic Z, Hassan SS. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol.* 2012 Feb;206(2):124.e1-19.
30. Grobman WA, Thom EA, Spong CY, Iams JD, Saade GR, Mercer BM, Tita AT, Rouse DJ, Sorokin Y, Wapner RJ, Leveno KJ, Blackwell S, Esplin MS, Tolosa JE, Thorp JM Jr, Caritis SN, Van Dorsten JP; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network. 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in nulliparas with cervical length less than 30 mm. *Am J Obstet Gynecol.* 2012 Nov;207(5):390.e1-8.
31. Maher MA, Abdelaziz A, Ellaithy M, Bazeed MF. Prevention of preterm birth: a randomized trial of vaginal compared with intramuscular progesterone. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013 Feb;92(2):215-22.
32. Hartikainen-Sorri AL, Kauppila A, Tuimala R. Inefficacy of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate in the prevention of prematurity in twin pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1980 Dec;56(6):692-5.
33. Combs CA, Garite T, Maurel K, Das A, Porto M; Obstetric Collaborative Research Network. 17-hydroxyprogesterone caproate for twin pregnancy: a double-blind, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2011 Mar;204(3):221.e1-8.

34. Kurjak A, Chervenak FA. Textbook of Perinatal Medicine, Second Edition. Publisher: Informa Healthcare 2006. Cap. 130. Managment of preterm labor: pharmacological and non-pharmacological aspects, 1394-1400.
35. Baumbach J, Shi SQ, Shi L, Balducci J, Coonrod DV, Garfield RE. Inhibition of uterine contractility with various tocolytics with and without progesterone: in vitro studies. Am J Obstet Gynecol. 2012 Mar;206(3):254.e1-5.
36. Borna S, Sahabi N. Progesterone for maintenance tocolytic therapy after threatened preterm labour: a randomised controlled trial. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2008 Feb;48(1):58-63.
37. Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee, with assistance of Vincenzo Berghella. Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trials data into clinical practice. Am J Obstet Gynecol. 2012 May; 206(5):376-86.
38. Farine D, Mundle WR, Dodd J, Basso M, Delisle MF, Farine D, Grabowska K, Hudon L, Menticoglou SM, Murphy-Kaulbeck LC, Ouellet A, Pressey T, Roggensack A, Gagnon R; Maternal Fetal Medicine Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. The use of progesterone for prevention of preterm birth. J Obstet Gynaecol Can. 2008 Jan;30(1):67-77.
39. Miles RA, Paulson RJ, Lobo RA, Press MF, Dahmouh L, Sauer MV. Pharmacokinetics and endometrial tissue levels of progesterone after administration by intramuscular and vaginal routes: a comparative study. Fertil Steril. 1994 Sep;62(3):485-90.

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

Պրոգեստոգենների կիրառումը վաղաժամկետ ծնունդների դեպքում

Ջ. Կ. Դի Ռենցո, Բ.Ջարդինա, Գ.Բաբուչչի, Կ.Անտոնելլի, Ս.Գերլի, Գ.Կլերիչի (Պերինատալ և վերարտադրողական բժշկության կենտրոն, Մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի բաժին, Պերուջիայի համալսարան, Պերուջիա, Իտալիա)

Հեղինակները վերլուծում են մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի մեջ պրոգեստերոնի կիրառման պատմությունը: Նշվում է, որ պրոգեստերոնի մոլեկուլի միկրոնիզացիայի տեխնոլոգիայի կիրառման օգնությամբ այսուհետ հնարավոր է պրեպարատի ներարգանդային կիրառումը: Հեղինակներն առաջարկում են լայնորեն կիրառել միկրոնիզացված պրոգեստերոնը վաղաժամկետ ծնունդների կանխարգելման և բուժման, այդ թվում նաև սուր տոկոլիզի նպատակով:

РЕЗЮМЕ

Применение прогестогенов при преждевременных родах

Дж.К. Ди Ренцо, И. Джардина, Дж.Бабуччи, К.Антонелли, С.Герли, Г.Клеричи (Центр перинатальной и репродуктивной медицины, Отделение акушерства и гинекологии, Университет Перуджи, Перуджа, Италия)

Авторы анализируют историю применения прогестерона в акушерстве и гинекологии. Однако, с применением технологии микронизации молекулы прогестерона, возможность вагинального применения препарата стала реальностью. Авторы предлагают широко применять микронизированный прогестерон с целью профилактики и лечения преждевременных родов, в том числе с целью острого токолиза.

УДК 616.151.512

Ս.Օ.Տոցկի, Ք.Ա.Աբրամյան, Գ.Ք.Աբրամյան, Ք.Ք.Աբրամյան

Роль тромбофилии в развитии акушерской патологииРеспубликанский институт репродуктивного здоровья, перинатологии,
акушерства и гинекологии, г. Ереван, АрменияЦентр медицинской генетики и первичной
охраны здоровья, г. Ереван, Армения

Резюме: Проведено определение частоты и структуры генетических и приобретенных форм тромбофилии у 25 пациенток репродуктивного возраста с акушерской патологией в анамнезе в армянской популяции. Выявлена высокая частота тромбофилии (84%) и ее мультигенных форм (58,33%). Среди генетических полиморфизмов, ассоциируемых с тромбеморрагическими и сосудистыми осложнениями гестационного периода, преобладают полиморфизмы 675 4G/5G гена PAI-I (100%). В 28% выявлялась гомозиготная форма мутации гена PAI-I 4G/4G, гетерозиготная форма – в 72% случаев. В структуре тромбофилии обнаружены только генетические формы с преобладанием мутаций MTHFR (61,9%) и FV Leiden (33,33%). Мутация протромбина F II: G 20210A (4,76%) встречалась реже. Основными фактором риска развития акушерских осложнений являются резистентность к активированному протеину С в виде мутации FV Leiden или FV HR2 и мультигенные формы тромбофилии – ассоциация мутации Лейдена с протромботическими полиморфизмами MTHFR и PAI-I, а также сочетание наиболее распространенных гетерозиготных полиморфизмов MTHFR C677T и PAI-I друг с другом. Для данных генов обнаружены значимые различия в исследуемых группах. Гомозиготный полиморфизм 4G/4G в гене PAI-I, будучи независимым фактором риска, в сочетании с мутацией Лейдена или FV HR2 является наиболее значимым фактором риска возникновения акушерских осложнений. Генетически обусловленная гипергомоцистеинемия, вследствие мутации MTHFR C 677T (32%), является независимым фактором риска. Сочетание гипергомоцистеинемии с гетерозиготным полиморфизмом PAI-I или с мутацией Лейдена существенно повышает вероятность развития акушерской патологии. Дополнительными факторами риска служат мутации M-FBG-FI в гене фибриногена, тромбоцитарного рецептора фибриногена, а также дефицит AT III.

Ключевые слова: резистентность к активированному протеину С, лейденская мутация, генетически обусловленная гипергомоцистеинемия, акушерские осложнения, генетические факторы риска осложненных исходов беременности.

Введение

В настоящее время большое внимание уделяется анализу факторов риска, методов диагностики, первичной и вторичной профилактики акушерских осложнений, обусловленных генетическими и приобретенными тромбофилиями. Последние данные свидетельствуют о том, что материнская тромбофилия того или иного генеза выявляется у 80% пациенток с тяжелым гестозом и преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты (ПОНРП), у 75% пациенток с синдромом потери плода (СПП), синдромом внутриутробной задержки развития плода (СВЗРП) и антенатальной гибелью плода (АГП), у 96,4% женщин с повторными преэклампсиями (ПЭ) в анамнезе, у 70% женщин с ПЭ

во время беременности, у 100% с венозной тромбоэмболией, у 42,9% у женщин с неудачами экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [1, 2, 3, 4, 7, 8]. Однако несмотря на всеобщее признание роли тромбофилии в патогенезе акушерских осложнений проблема не теряет своей актуальности, порождает все новые вопросы относительно возможностей профилактики и включает в себе огромные резервы для дальнейшего изучения.

Цель настоящего исследования– определить частоту и структуру различных форм тромбофилии у женщин с акушерской патологией в армянской популяции с целью более эффективной диагностики и оптимизации лечебно-профилактических мероприятий при акушерских осложнениях.

Материал и методы исследования

Для реализации поставленной цели проведено комплексное обследование 45 женщин репродуктивного возраста на этапе прегравидарной подготовки.

Критерии исключения: многоплодная беременность, наличие иммунологических и инфекционных состояний, женщины с хромосомными aberrациями и выраженными эндокринными нарушениями. Клиническими ориентирами для выявления генетических дефектов гемостаза и антифосфолипидных антител (АФА) являлись личный и/или семейный тромботический анамнез, а также личный и/или семейный акушерский анамнез: гестозы, ПОНРП, ЗВРП, АГП, кровотечения в родах, бесплодие и неудачи ЭКО.

Лабораторные методы диагностики: выявление волчаночного антикоагулянта (ВА) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) с применением аппарата Start-4, (DiagnosticaSTAGO, France), dRVVT, КСТ+тест нейтрализации тромбоцитов и антикардиолипидных антител к подгруппе фосфолипидов методом иммуноферментного анализа (ИФА, Orgentec, Germany).

Методом ПЦР – диагностики определялись основные генетические мутации и полиморфизмы. ДНК для генотипирования выделяли из цельной крови с помощью системы выделения согласно международным стандартам с использованием диагностических тест-систем, одобренных для молекулярно-генетической диагностики в странах Евросоюза. Тестирование наследственной предрасположенности к тромбофилиям и тромбозам осуществлялось методом полимеразной цепной реакции и обратной гибридизации, используя тест системы фирмы ViennolabDiagnostics.

Метод позволяет идентифицировать 9 мутаций, ассоциированных с риском развития тромбофилии и нарушением метаболизма фолатов – FV Leiden (G1691 A), FVR2 (H1299R), Protrombin FII (G20210A), MTHFR C677T, MTHFR (A1298C), FXIII(V34L), полиморфизм гена «6754G/5G» PAI-I, EPCRA4600G, EPCRG4678C. Также были идентифицированы полиморфизмы «807C/T» в гене гликопротеина 1a (GP-1a) тромбоцитов ITGA 2 alpha 2 C/T – (тромбоцитарного рецептора к коллагену),

ITGB3-b T/T (тромбоцитарного рецептора фибриногена), Полиморфизм PLA1/A2 в гене GPIIb/IIIa, мутация FI (FBG), полиморфизмы метаболизма фолатов – MTR, MTRR, используя тест-системы фирмы «ДНК-технология» (Россия).

Кроме того, определялись концентрации гомоцистеина и естественных антикоагулянтов – антитромбина III, протеина С и протеина S (STA-GO, France). Неспецифические методы оценки степени выраженности тромбофилии включали определение уровня молекулярных маркеров тромбофилии – Д-димера, растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ) продуктов деградации фибриногена и фибрина (ПДФФ), развернутой коагулограммы, подсчет числа тромбоцитов и проведение теста агрегационной активности тромбоцитов с применением индукторов агрегации: аденозиндифосфата (АДФ), ристомицина, тромбина.

Статистический анализ осуществлялся с помощью STATISTICA 6 и GraphPadPrism 4. Показатели OR и RR, их доверительные интервалы (95%CI), а также чувствительность (Sensitivity) и специфичность (Specificity) рассчитывали с помощью программы GraphPadPrism 5 (ContingencyTableAnalyses).

Результаты исследования и обсуждение

Обследованные пациентки (n=45) разделены на две группы:

- I группа (n=25) – пациентки с беременностью в анамнезе, осложненной гестозом, плацентарной недостаточностью, кровотечениями в родах, ПОНРП, ЗВРП, АГП, а также неудачи ЭКО;

- II группа (n=20) – контроль.

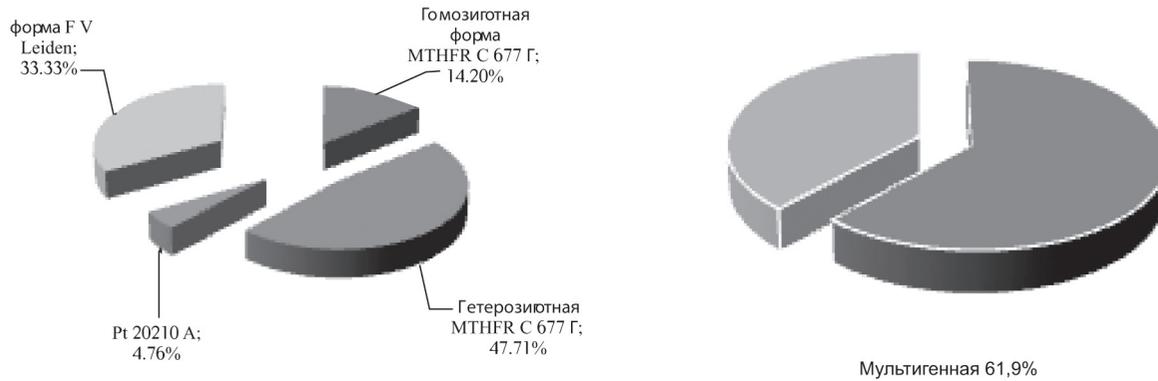
Основная группа – пациентки в возрасте 23-46 лет. Группа сравнения – 20 практически здоровых беременных в возрасте 19-45 лет. Средний возраст пациенток основной группы – $34 \pm 0,4$ года; в группе сравнения – $32,7 \pm 0,3$ года.

Возраст менархе пациенток основной группы – $12,5 \pm 0,4$ года. Менструальная функция: через $29,5 \pm 0,4$ дня по $5,4 \pm 0,3$ дня. Паритет – от 2 до 7 беременностей. В контрольной группе паритет от 2 до 5 беременностей. Акушерский анамнез отягощен – у 25(100%), тромботический – у 10 (40%).

Таблица 1. Структура тромбофилии у пациенток при акушерской патологии

МУТАЦИЯ/ПОЛИМОРФИЗМ	ГОМОЗИГОТА /ГЕТЕРОЗИГО ТА	ГРУППА I (основная)	ГРУППА II (контроль)
		n=25 (%)	n=20 (%)
I Система факторов свертывания крови			
1. Мутация FV Leiden F5 G1691	+ / + + / -	2(8%) 5(20,0%)	2 (10%)
2. Мутация FV HR2 (H 129R) (R2)	+ / + + / -	0 3(12%)	0 0
3. EPCR: гаплотипы A3(A4600G) и A1 (4678C) резистентность к эндотелиальному рецептору протеина C	+ / + + / -	5(20,0%) 7(28%)	1(5%) 8 (40%)
4. Мутация в гене протромбина F2: G20210A	+ / + + / -	0 1(4,0%)	0 1 (5%)
5. Полиморфизм V 34 L в гене FXIII	+ / + + / -	0 7(28%)	0 3 (15%)
6. Полиморфизм Arg 353Gln в гене FVII	+ / + + / -	0 1 (4%)	0 0
7. Полиморфизм бета-цепи- G455A M-FGB (Fibrinogenbetapolypeptidemutation) в гене фибриногена FI	+ / + + / -	1(4%) 2(8%)	0 1 (5%)
II Система метаболизма фолатов			
1. Полиморфизм C677T в гене MTHFR N (5,10) --метилентетрагидрофолатредуктазы	+ / + + / -	3(12%) 15(60%)	1(5%) 6(30%)
2. Полиморфизм A1298C в гене MTHFR	+ / + + / -	2(8%) 9(36%)	1(5%) 6 (30%)
3. Полиморфизм в гене MTRR (метионин-синтазыредуктазы)	+ / + + / -	0 1(4%)	2 (10%) 5 (25%)
4. Полиморфизм в гене MTR: (B12 зависимой метионин синтазы) D191G (MS A 2766)	+ / + + / -	0 2(8%)	0 0
III Система фибринолиза			
1. SerpineI (PAI -I): 675 (ингибитор тканевого активатора плазминогена) (полиморфизм гена 4G/4G, 4G/5G)	+ / + + / -	7(28%) 18(72%)	1(5%) 11 (55%)
IV Полиморфизм генов гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов			
1. ITGB3-b интегрин (GP IIIa) T Leu 33Pro C тромбоцитарный рецептор фибриногена Гликопротеин IIb/IIIa	+ / + + / -	2(8%) 4 (16%)	0 0
2. ITGA 2 - alpha2 интегрин: C807T (тромбоцитарный рецептор к коллагену) Гликопротеин Ia/IIa – GPIa/GPIIa	+ / + + / -	0 0	0 0
3. Синдром «липких тромбоцитов» Полиморфизм PLA 1/A2 в гене GPIIb /IIIa	+ / + + / -	0 0	0 0
V Дефицит естественных антикоагулянтов			
1. Дефицит AT III	%	0 1 (4%)	0 0
2. Дефицит протеина C	%	0	0
3. Дефицит протеина S	%	0	0

Рис.1 Структура тромбофилии при акушерской патологии (n=25)



У 25 пациенток III группы выявлена акушерская патология – у 15 тяжелые гестозы, – у 2 ПОНРП, – у 8 неудачи ЭКО. Тромбофилия обнаружена у 21(84%) пациенток, мультигенная тромбофилия – у 14(58,33%). Анализ структуры тромбофилии показал, что при акушерской патологии и неудачах ЭКО в 100% случаев наблюдались полиморфизмы PAI-I, в контроле – 55%. Причем преобладали гетерозиготные носители 4G/5G – у 18 (72%), а гомозиготные 4G/4G – у 7 (28%). Против 50% и 5% в контроле.

Полиморфизмы MTHFR C677T наблюдались у 72% женщин, со значительным перевесом гетерозиготных носителей – у 15 (60%) и у только у 3 (12%) имел место гомозиготный вариант мутации. В то время как в контроле – у 35% женщин с 5% гомозигот. Гипергомоцистеинемия, обусловленная полиморфизмами MTHFR C677T, обнаружена у 8 (32%) пациенток основной группы с гестозом и ни в одном случае в контроле.

В группе исследуемых большинство пациенток представлено гестозом, который является основным осложнением беременности и наиболее частой причиной материнской и перинатальной смертности. Частота гестоза в популяции занимает в среднем 4% (Lopez-Jaramillo et al., 2005). Риск перинатальной смертности увеличивается при этом в 5 раз. Последние данные свидетельствуют о том, что существенным фактором риска развития гестоза, других акушерских осложнений и неудач ЭКО являются наследственные тромбофилии и генетически обусловленная гипергомоцистеинемия [1, 2, 3, 6, 7].

Согласно данным Бицадзе В.О.(2003) мутация MTHFR C677T, обуславливающая развитие гипер-

гомоцистеинемии, обнаруживалась у беременных с гестозом в 30% случаев, что коррелирует с полученными нами данными. По данным И.В.Медяниковой и соавт. (2012) у беременных (n=1684) с акушерскими осложнениями второй половины беременности легкой, средней и тяжелой степени тяжести преобладали гетерозиготные носители PAI-I, -675 4G/5G и MTHFR C677T, значимо повышая шансы развития гестационных осложнений[4]. В нашем исследовании также получены высокая частота гетерозиготных носителей PAI-I, -675 4G/5G и MTHFR C677T в основной группе, что по-видимому отражает всеобщую тенденцию, несмотря на различия в числе наблюдений и этнической принадлежности.

Однако нами замечено, что высокая распространенность гетерозиготных носителей PAI-I, -675 4G/5G и MTHFR C677T наблюдается и в контрольной группе с физиологическим течением беременности. Значимые различия получены нами лишь при анализе сочетания гетерозиготных полиморфизмов PAI-I, -675 4G/5G и MTHFR C677T друг с другом.

Гомозиготная 4G/4G-мутация гена PAI-I у пациенток основной группы составила 32 % и сопровождалась наиболее тяжелыми акушерскими осложнениями. Такими как фетоплацентарная недостаточность, выраженное маловодие, ЗВРП – у 8 беременных. Данная мутация получила наибольшее распространение у пациенток с неудачами ЭКО. По-видимому это объясняется трудностями инвазии трофобласта на начальных этапах имплантации плодного яйца, что способствует неполноценной nidации и объясняет высокую частоту как ранних выкидышей, так и плацентарных аномалий и гестоза.

Заслуживающие внимания результаты получили также Jamada et al., свидетельствующие об ассоциации между 4G/5G полиморфизмом гена PAI-I и тяжелым гестозом [3]. У 18(72%) беременных в основной группе обнаружен гетерозиготный полиморфизм 4G/5G гена PAI-I, из них у 7 с гестозом, что коррелирует с вышеуказанными данными.

Резистентность к активированному протеину С (APC-R) обнаружена у 10 (40%) пациенток. Из них у 2(8%) в виде гомозиготной формы мутации FV Leiden – и у 5 (20%) в виде гетерозиготной формы. Гетерозиготная мутация FVHR2 обнаружена у 3(12%). В контроле обнаружена только гетерозиготная мутация FV Leiden у 2(10%) женщин. Интересные результаты получены Glueck et al, которые у 32% из 94 женщин с акушерскими осложнениями обнаружили мутацию 4G/4G, в контрольной группе здоровых беременных частота этой мутации составляла 19%. При этом, у 33% беременных с акушерскими осложнениями и полиморфизмом PAI-1 4G/4G одновременно обнаружена мутация FV Leiden, в то время как в контрольной группе здоровых беременных с мутацией 4G/4G мутация FV Leiden не обнаружена ни разу.

В нашем исследовании у 7 больных (28%) одновременно обнаружена мутация FV Leiden и полиморфизм PAI-1 4G/4G, в контроле полиморфизм PAI-1 4G/4G составил всего 5%. Нами выявлено также, что ассоциация не только мутации FV Leiden, но и мутации FVHR2 с полиморфизмом PAI-1 4G/4G приводит к наиболее тяжелым акушерским осложнениям, в то время как в контроле ассоциация мутации FV Leiden или FVHR2 с полиморфизмом PAI-1 4G/4G не обнаружена ни у одной пациентки.

Отличие полученных данных от литературных состоит в том, что частота мутации FV Leiden намного превышает цифры, полученные другими авторами, что предполагает наличие особенностей генетической тромбофилии в армянской популяции. Так по данным В.О.Бицадзе (2003) мутация FV Leiden встречается у 13% женщин с гестозами, Benedetto C. et al. (2002) – у 14,4% пациенток, в то время как в нашем исследовании – у 28%, а резистентность к активированному протеину С (APC-R) обнаружена у 40% пациенток.

Статистический анализ показал, что у женщин с патологией беременности и при физиологическом

течении беременности, не обнаружено значимых различий частот гетерозиготных полиморфизмов MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTRR, F II: G20210A, FVII. Резистентность к активированному протеину С в виде мутации FV Leiden (OR=2,6 RR=2,5) и FV HR2 (OR=1,7RR=1,6) в среднем в два раза повышает риск развития акушерских осложнений. Для данных генов обнаружены значимые различия в исследуемых группах. Такие же закономерности обнаружены относительно мутаций M–FBG–FI в гене фибриногена (OR=1,2 RR=1,2); MTR (OR=2,58 RR=2,45); гомозиготных полиморфизмов PAI-I (OR=1,4 RR=1,3) и гетерозиготных полиморфизмов PAI-I (OR=2,0 RR=1,3), тромбоцитарного рецептора фибриногена (OR=1,9 RR=1,8); дефицита АТIII (OR=1,2 RR=1,2).

Учитывая высокий процент носительства полиморфизмов MTHFR C 677T и PAI-I, статистической обработке были подвергнуты все возможные сочетания мутации FV Leiden с полиморфизмами PAI-I и MTHFR C677T.

В результате проведенных исследований обнаружено, что наивысшая степень риска наблюдается при сочетании мутации FV Leiden F5 G1691A и гомозиготного полиморфизма 4G/4G в гене Serpine I (PAI-I): 675 (OR=3,36 RR=3,0), а также при сочетании распространенных гетерозиготных полиморфизмов C677T в гене MTHFR N (5,10) и Serpine I (PAI-I): 675 (полиморфизм гена 4G/5G) (OR=2,7 RR=2,1). Повышение степени риска происходит также при сочетании гетерозиготного полиморфизма C 677T в гене MTHFR N (5,10) и мутации Лейдена (OR=1,7 RR=1,6), а также при сочетании гетерозиготного полиморфизма C 677T в гене MTHFR N (5,10) с гомозиготным полиморфизмом 4G/4G в гене Serpine I (PAI-I): 675 (OR=1,5 RR=1,5); при сочетании мутации FV Leiden F5 G1691A и гомозиготного полиморфизма C677T в гене MTHFR N (5,10) (OR=1,5 RR=1,5).

В заключение необходимо отметить, что у пациенток основной группы выявлен высокий уровень тромбофилии (84%), повышающей риск акушерских осложнений (OR=1,4 RR=1,0). В структуре тромбофилии обнаружены только генетические формы с превалированием мутаций MTHFR (61,9%) и FV Leiden (33,33%). Мутация протромбина F II: G 20210A (4,76%) встречалась реже. Основными фактором риска акушерской патологии

являются резистентность к активированному протеину С в виде мутации FV Leiden и FV HR2, которые в среднем в два раза повышает риск развития акушерских осложнений.

Для данных генов обнаружены значимые различия в исследуемых группах. Такие же закономерности обнаружены относительно мутаций M-FBG-FI в гене фибриногена (OR=1,2 RR=1,2); MTR (OR=2,58 RR=2,45); гомозиготных полиморфизмов PAI-I (OR=1,4 RR=1,3) и гетерозиготных полиморфизмов PAI-I (OR=2,0, RR=1,3), тромбоцитарного рецептора фибриногена (OR=1,9 RR=1,8); дефицита

ATIII (OR=1,2 RR=1,2). Значимых различий частот гетерозиготных полиморфизмов MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTRR, F II: G20210A, FVII у женщин с патологией беременности и при физиологическом течении беременности, не обнаружено.

Наивысшая степень риска наблюдается при сочетании мутации FV Leiden F5 G1691A и гомозиготного полиморфизма 4G/4G в гене PAI-I а также при сочетании гетерозиготных полиморфизмов C677T в гене MTHFR и PAI-I. Повышение степени риска происходит также при сочетании мутации Лейдена и полиморфизмов C 677T в гене MTHFR или PAI-I.

Список литературы

1. Бицадзе В.О. Принципы диагностики и патогенетической профилактики основных осложнений беременности, обусловленных тромбофилией: Дисс. д-ра мед.наук. – М., 2003. – 268 с.
2. Блбулян А.К. Акушерская патология и генетическая тромбофилия. //3-ий международный медицинский конгресс Армении “Вместе во имя здоровья”. – Ереван. – 2011. – С. 286
3. Медяникова И.В., Гудинов Ж.В. Распространенность генетических полиморфизмов, ассоциируемых с тромбгеморрагическими и сосудистыми осложнениями гестационного периода, в когорте беременных женщин российской популяции. //Акушерство и гинекология. – 2012. – № 4. – С. 10-15.
4. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. – М.: Триада X, 2003. – 904с.
5. Системные синдромы в акушерско-гинекологической клинике: Рук.для врачей. / Под ред. А.Д. Макацария. – М.: ООО “Медицинское информационное агентство”, 2010. – 88с.
6. Brenner B. Thrombophilia and pregnancy loss. //16th international Congress on Thrombosis and haemostasis, 2000.
7. Nelen W.L.D.M., Blom H.J., Steegers E.A.P., Der Heijer M., Eskes T.K.A.B. hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a meta-analysis. //Fertile. Steril. – 2000. – Vol. 74. – P. 196-199.
8. Simur A., Qzdemir S., Acar H., Colakoğlu M.C., Görkemli H., Balci O., Nergis S. Repeated in vitro fertilization failure and its relation with thrombophilia. GynecolObstet Invest 2009;67:2.

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

Տրոմբոֆիլիայի դերը մանկաբարձական պարթոզիայի զարգացման մեջ

Պ.Օ.Սոցլի, Ռ.Ա.Սբրահամյան, Գ.Ռ.Սբրահամյան, Ռ.Ռ.Սբրահամյան (Վերարտադրողական առողջության, պերինատոլոգիայի, մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի հանրապետական ինստիտուտ, Երևան, Հայաստան, Բժշկական գենետիկայի և առողջության առաջնային պահպանման կենտրոն, Երևան, Հայաստան)

Կատարված է գենետիկական և ձեռքբերովի տրոմբոֆիլիայի ձևերի հաճախականության և կառուցվածքի որոշումը հայկական միջավայրի 25 հիվանդի մոտ, որոնք ունեն մանկաբարձական ախտորոշում անամնեզում: Հայտնավերված է տրոմբոֆիլիայի բարձր հաճախականություն (84%) և նրա մուլտիգեն ձևերը (58,33%): Գենետիկական պոլիմորֆիզմների մեջ, որոնք ասոցիացվում են տրոմբոհեմորագիկական և հետաացիոն շրջանի անոթային բարդացումներով, գերակշռում են 675 4G/5G պոլիմորֆիզմը PAI-I գենում (100%): Դեպքերի 28%-ում հայտնաբերված է PAI-I -4G/4G մուտացիայի հոմոզիգոտ ձևը, իսկ 72% դեպքերում՝ հետերոզիգոտ ձևը: Տրոմբոֆիլիայի կառուցվածքում հայտնաբերված են միայն գենետիկական ձևերը MTHFR (61,9%) և FV Leiden (33,33%) մուտացիաների գերակշռումով: Պրոտրոմբին FII: G20210A (4,76%) մուտացիան հազվադեպ է հանդիպում: Մանկաբարձական բարդությունների զարգացման ռիսկի հիմնական գործոններն են հանդիսանում դիմադրողականությունը ակտիվացված C պրոտեինի նկատմամբ, FV Leiden կամ FV HR2 մուտացիաների տեսքով և տրոմբոֆիլիայի մուլտիգեն ձևերը - Լեյդեն մուտացիայի ասոցիացումը MTHFR և PAI-I պրոտրոմբիկական պոլիմորֆիզմների հետ, ինչպես նաև համադրումը առավել տարածված MTHFR C677T և PAI-I հետերոզիգոտ պոլիմորֆիզմները միմյանց հետ: Տվյալ գեների համար հայտնաբերված են էական տարբերություններ հետազոտվող խմբերում: Հոմոզիգոտ պոլիմորֆիզմը 4G/4G PAI-I գենում, լինելով անկախ ռիսկի գործոն համակցումը Լեյդենկամ FV HR2 մուտացիայի հետ համարվում է առավել էական ռիսկի գործոն մանկաբարձական բարդությունների առաջացման մեջ:

Գենետիկորեն պայմանավորված հիպերհոմոցիստեինեմիան, MTHFR C677T (32%) մուտացիայի հետևանքով, հանդիսանում է ռիսկի անկախ գործոն: Հիպերհոմոցիստեինեմիան համադրումը PAI-I հետերոզիգոտ պոլիմորֆիզմի կամ Լեյդեն մուտացիայի հետ էականորեն բարձրացնում է մանկաբարձական ախտորոշման զարգացման հավանականությունը: Լրացուցիչ ռիսկի գործոններ են հանդիսանում M-FBG-F1 մուտացիան ֆիբրինոգենգենում, ֆիբրինոգենի տրոմբոցիտար ռեգեպտորը, ինչպես նաև ATIII պակասությունը:

Բանալի բառեր. դիմադրություն ակտիվացված սպիտակուց C-ին, լեյդենյան մուտացիա, գենետիկորեն պայմանավորված հիպերհոմոցիստեինեմիա, մանկաբարձական բարդություններ, հղիության բարդացված ելքերի գենետիկական ռիսկի գործոններ:

SUMMARY

The role of thrombophilia in the development of obstetric pathology

P.O.Sotsky, R.A.Abramyan, G.R.Abramyan, R.R.Abramyan (Republican Institute of Reproductive Health, Perinatology, Obstetrics and Gynecology, Yerevan, Armenia, Center of Medical Genetics and Primary Health, Yerevan, Armenia)

Determination of the frequency and structure of genetic and acquired forms of thrombophilia has been conducted at 25 women of reproductive age with a history of obstetric pathology among the Armenian population. High frequency of thrombophilia (84%) and its multigenic forms (58.33 %) is revealed. Among the genetic polymorphisms, associated with thrombohemorrhagic and vascular complications of gestational period, polymorphisms 675 4G/5G of PAI-I gene (100%) prevail. In 28% of cases homozygous form of PAI-I 4G/4G gene mutation and heterozygous form - in 72 % of cases have been detected. In the structure of thrombophilia only genetic forms with a predominance of mutations MTHFR (61,9%) and FV Leiden (33,33%) are detected. Prothrombin F II mutation: G 20210A (4,76%) is less common. The main risk factor for obstetric complications is the resistance to activated protein C as FV Leiden or FV HR2 mutations and multigenic forms of thrombophilia - association of Leiden mutation with prothrombotic polymorphisms MTHFR and PAI-I, as well as the combination of the most common MTHFR C677T and PAI- I heterozygous polymorphisms together. For these genes significant differences have been found out in the studied groups. Homozygous polymorphism 4G/4G in the PAI-I gene, as an independent risk factor, combined with the Leiden mutation or FV HR2, is the most significant risk factor for obstetric complications.

Genetically caused hyperhomocysteinemia, due to mutation of MTHFR 677T C (32%), is an independent risk factor. The combination of hyperhomocysteinemia with heterozygous polymorphism PAI-I or Leiden mutation significantly increases the likelihood of the development of obstetric pathology. Additional risk factors are mutations of M-FBG-FI in gene fibrinogen, platelet fibrinogen receptor, as well as deficiency of AT III.

Keywords: resistance to activated protein C, Leiden mutation, genetically determined hyperhomocysteinemia, obstetric complications, genetic risk factors of complicated pregnancy outcomes.

С.И.Жук¹, И.В.Ус²

Ретроспективный клинико-статистический анализ у женщин с преждевременными родами и тромбофилическими расстройствами различного генеза

¹Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л.Шупика, г. Киев, Украина

²Перинатальный центр г. Киева, г. Киев, Украина

***Резюме.** Своевременная диагностика тромбофилических расстройств в акушерстве является резервом для уменьшения случаев недонашивания беременности и репродуктивных потерь. Необходимо проводить комплексную оценку анамнестических, клинических и лабораторных данных, что позволит правильно оценить риски акушерских осложнений, своевременно провести профилактику и назначить необходимую терапию. Такие мероприятия являются наиболее эффективными на прееонцепционном этапе.*

***Ключевые слова:** преждевременные роды, тромбофилические расстройства, недонашивание беременности, репродуктивные потери.*

Тромбофилия – патологическое состояние, которое развивается в результате наследственных или приобретенных аномалий в системе гемостаза и характеризуется склонностью к тромбообразованию [1].

Беременность является фактором риска для реализации скрытых тромбофилических состояний. Приобретенные и врожденные аномалии гемостаза сегодня признаны одной из ведущих причин акушерской патологии в 70-75% случаев. Так, привычное невынашивание беременности в 55-62% случаев обусловлено дефектами коагуляционных протеинов или тромбоцитов [2]. У беременных с тромбофилией преждевременные роды в большинстве случаев индуцированы в связи с развитием преэклампсии, плацентарной дисфункции, внутриутробной задержкой развития плода, преждевременной отслойкой плаценты.

Перинатальный центр г. Киева является профильным лечебным учреждением г. Киева для оказания медицинской помощи женщинам с преждевременными родами, невынашиванием беременности, антифосфолипидным синдромом, плацентарной дисфункцией и недостаточным ростом плода.

Материал и методы исследования

С целью изучения частоты и факторов, которые влияют на показатели преждевременных родов,

обусловленных тромбофилическим состоянием и с целью усовершенствования качества оказания медицинской помощи беременным с недонашиванием беременности проведен ретроспективный клинико-статистический анализ 1311 историй преждевременных родов по данным архивного материала Перинатального центра г. Киева за 2009-2011 года. Из них 130 пациенток, у которых была диагностирована наиболее вероятная причина преждевременных родов (истмико-цервикальная недостаточность, причины инфекционного, гормонального генеза) и отсутствовали риски тромбофилических состояний составили I группу, 126 пациенток, которые входили в группу риска относительно тромбофилических расстройств составили II группу.

Критериями для отнесения ко второй группе были: тромбоз глубоких вен в анамнезе, тромбоэмболия легочной артерии в анамнезе, беременные старше 35 лет с индуцированной беременностью, многоплодием, беременные с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты в анамнезе, плацентарными нарушениями, недостаточным ростом плода, неудачными попытками ЭКО в анамнезе, синдромом потери плода (один и более самопроизвольных выкидыша в термине 10 недель и более (включая беременность, которая не развивается), антенатальная гибель плода, неонатальная смерть, как осложнение

преждевременных родов, тяжелого гестоза или плацентарной дисфункции, три и более самопроизвольных выкидыша до 10 недель беременности).

Контрольную группу составили 100 пациенток, у которых произошли преждевременные роды, при этом по данным анамнеза и клинико-лабораторного обследования, зафиксированного в историях родов, установить вероятную причину недонашивания беременности оказалось невозможным. Все три группы были идентичными по срокам гестации при наступлении преждевременных родов.

В рамках анализа по специально разработанной анкете, которая включала определенные на основании данных литературы вероятные факторы риска недонашивания беременности, оценивался возраст, рост, масса, индекс массы тела, экстрагенитальная патология, перенесенные оперативные вмешательства на матке до данной беременности, задокументированная гинекологическая патология, паритет, репродуктивный анамнез (аборты, выкидыши, преждевременные роды), осложнения, акушерские и перинатальные исходы предыдущих беременностей (истмико – цервикальная недостаточность и ее коррекция, оперативное родоразрешение,

перинатальная заболеваемость и смертность), результаты лабораторного обследования до и во время беременности, течение и исход данной беременности.

Результаты исследования

21 пациентка (16%) I группы указала на наличие самопроизвольных выкидышей в анамнезе, что значительно отличалось от аналогичного показателя во II группе (77 – 61%). У 11 (8,5%) пациенток I группы и 21 (16,7%) женщины II группы произошел один выкидыш. У 9 (6,9%) и 34 (27%) пациенток I и II группы два самопроизвольных выкидыша соответственно. Кроме того, 20 (15,9%) пациенток второй группы отмечали три выкидыша в анамнезе и 2 (1,6%) женщины второй группы перенесли 4 самопроизвольных аборта. Таким образом, совокупность привычного невынашивания беременности составила 44% у женщин второй группы (рис. 1).

Беременность в результате использования дополнительных репродуктивных технологий отмечена у 1,2% пациенток второй группы.

Анализ гинекологической заболеваемости также продемонстрировал наличие некоторых особенностей (рис 2).

Рисунок 1. Структура невынашивания у пациенток с преждевременными родами

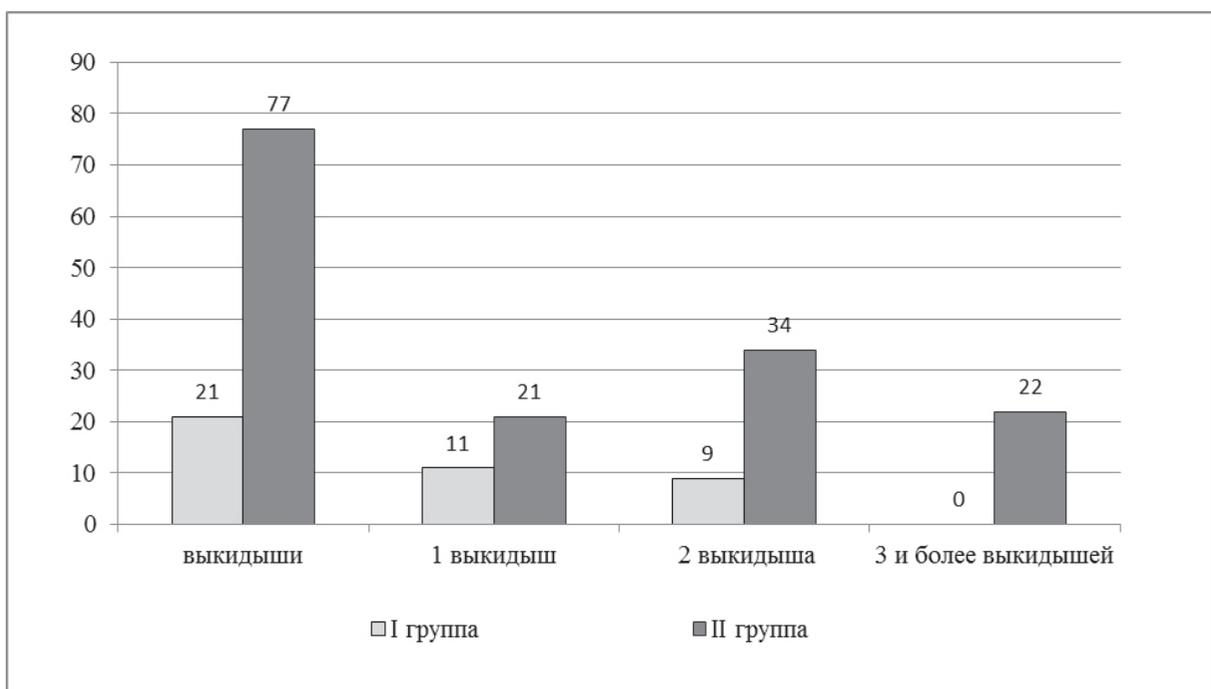
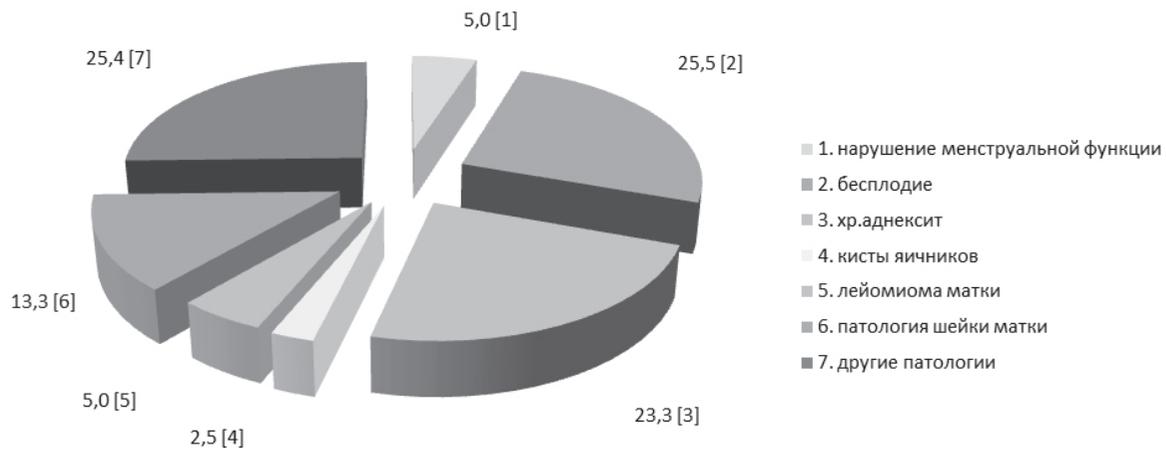


Рисунок 2. Структура гинекологической заболеваемости пациенток второй группы (%)



У женщин второй группы гинекологический анамнез в первую очередь был отягощен хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза – 23,3%. 13,3% пациенток второй группы до беременности отмечали патологию шейки матки.

В таблице 1 представлены данные соматической патологии у женщин с преждевременными родами и проявлениями тромбофилических расстройств. Анализируя представленные данные следует отметить, что среди контингента обследованных беременных 77% имели экстрагенитальную патологию. Среди обследованных беременных

с отягощенным соматическим анамнезом преобладали пациентки с патологией сердечно-сосудистой системы (вегето-сосудистая дистония по кардиальному или гипертензивному типу, пролапс митрального клапана, варикозная болезнь вен нижних конечностей).

Обращает на себя внимание удельный вес инфекционных заболеваний у женщин, недоносивших беременность. При этом наиболее часто имело место инфицирование мочеполовых путей и респираторного тракта. Соответственно 40,5%, 36,5%, 20,9% в первой, второй группах и группе контроля.

Таблица 1. Структура экстрагенитальной патологии у беременных второй группы с недонашиванием беременности

Нозологические формы	Женщины с недонашиванием n=126	
	Абс. числа	(%)
Заболевания ССС	31	24,6
Заболевания мочевыводящей системы	16	12,7
Хронические инфекции респираторного тракта	30	23,8
Гестационный диабет	3	2,4
Ожирение	4	3,2
Заболевания гепатобилиарной системы	11	8,7
Другие	2	1,6
Всего	97	77

ԱՄՓՈՓՈՒՄ**Վաղաժամ ծնունդներ և տարբեր ծագման տրոմբոֆիլային խանգարումներ ունեցող կանանց մոտ հետադարձ կլինիկական և վիճակագրական վերլուծություն**

Ս.Ի.Շուկ¹, Ի.Վ.Ուս² (¹Պ.Լ.Շուպիկի անվան Հետդաստիարակության կրթության ազգային բժշկական ակադեմիա, Կիև, Ուկրաինա, ²Կիևի Պերինատալ կենտրոն, Կիև, Ուկրաինա)

Մանկաբարձության մեջ տրոմբոֆիլային խանգարումների ժամանակին ախտորոշումը հանդիսանում է վաղաժամկետ ծնունդների դեպքերի և վերարտադրողական կորուստների նվազեցման գրավական: Հարկավոր է իրականացնել անամնեզի, կլինիկական և լաբորատոր տվյալների համալիր գնահատում, ինչը թույլ կտա ճիշտ գնահատել մանկաբարձական բարդացումների ռիսկերը, ժամանակին իրականացնել կանխարգելիչ միջոցառումներ և նշանակել անհրաժեշտ բուժում: Այդպիսի միջոցառումները առավել արդյունավետ են նախաբեղմնավորման շրջանում:

Բանալի բառեր. վաղաժամկետ ծնունդներ, տրոմբոֆիլային խանգարումներ, վիժում, վերարտադրողական կորուստներ:

SUMMARY**Retrospective cliniko-statistical analysis for women with premature births and thrombophilic disorders of various origins.**

S.I.Zhuk¹, I.V.Us² (¹National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L.Shupyk, Kiev, Ukraine, ²Perinatal center of Kiev, Kiev, Ukraine)

Timely diagnostics of thrombophilic disorders in obstetrics is reserve for diminishing of cases of premature births and reproductive losses. It is necessary to conduct the complex estimation of anamnestic, clinical and laboratory information that will allow correctly estimating the risks of obstetric complications, in a timely manner to carry out preventive measures and prescribe the necessary treatment. Such measures are most effective on the preconception stage.

Keywords: premature births, thrombophilic disorders, miscarriage, reproductive losses.

С.И.Жук¹, О.А.Таран²**Десквамированные эндотелиоциты как маркер дисфункции и повреждения эндотелия при интраэпителиальных поражениях шейки матки**¹Национальная медицинская академия послыдипломного образования им. П.Л.Шупика, г. Киев, Украина²Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И.Пирогова, г. Винница, Украина

Резюме. Частота заболеваемости раком шейки матки (РШМ) варьирует от 10 до 40 на 100 тысяч женского населения. При этом половина больных умирает в течение первого года после установления диагноза. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (ЦИН) является наиболее частой формой морфологического предрака шейки матки. У пациенток с ЦИН изучены биомаркеры прогрессии эндотелиальной дисфункции (ЭД) – количество десквамированных эндотелиоцитов (ДЭЦ). Проанализированы значения динамики биомаркеров ЭД у больных ЦИН 1 (n=31), ЦИН 2 (n=14) и ЦИН 3 (n=9), а также пациенток без ЦИН (n=22). Отмечено статистически значимое увеличение количества ДЭЦ при ЦИН 3 по сравнению с ЦИН 1 и 2. Результаты позволяют рекомендовать использование этого маркера для уточнения тяжести повреждений и индивидуального прогноза течения ЦИН.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, ЦИН, ДЭЦ.

Преинвазивные повреждения эпителия шейки матки – дисплазии или цервикальные интраэпителиальные неоплазии – инициируются и поддерживаются вирусами папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска и представляют собой определённые этапы канцерогенеза. Они часто встречаются в возрасте от 25 до 40 лет [5].

Последним рубежом перед возникновением инвазивного процесса является ЦИН 3, к которой относят тяжёлую дисплазию и преинвазивный рак. ЦИН 3 прогрессирует до инвазивного рака в 12,0–37,5% случаев [4]. Морфологические особенности плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки (Squamous intraepithelial lesion – SIL) или цервикальной интраэпителиальной неоплазии (cervical intraepithelial neoplasia – ЦИН) принято считать золотым стандартом диагностики предраковых поражений [10].

Причиной рака шейки матки, как известно, есть ВПЧ, но далеко не у каждой инфицированной женщины развиваются предраковые заболевания шейки матки и рак. Этот факт заставляет искать все новые и новые факторы влияющие на возникновение данных патологических состояний [1].

Весьма актуальной остается проблема фоновых состояний и предраковых изменений эпителия шейки матки [5]. Сегодня активно изучается экспрессия различных иммуногистохимических маркеров и их роль в развитии предраковых заболеваний шейки матки, однако требуется детальный анализ этих данных для разработки надежных диагностических алгоритмов [2].

Для повышения качества диагностической работы и определения индивидуального прогноза течения поражения шейки матки, так и проведения необходимых лечебных мероприятий большое внимание уделяется биомаркерам альтерации эндотелия [1,6,7].

Среди многочисленных факторов эндотелиального происхождения признанным маркером эндотелиальной дисфункции является оксид азота, который свободно проникает через клеточные мембраны. Одним из важных маркеров повреждения эндотелия является определение количества десквамированных (циркулирующих) эндотелиальных клеток в крови [1].

Функциональное состояние сосудистой стенки во многом зависит от белков, отвечающих за

межклеточное взаимодействие, к которым относится VE-кадгерин и sP-селектин. При изучении молекулы VE-кадгерина была установлена его роль в контроле проницаемости сосудистой эндотелия, поддержании гематоэнцефалического барьера, капиллярной архитектуры, а также участие в последовательной дифференцировке эндотелиальных клеток, апоптозе и ангиогенезе [6].

Другим маркером эндотелиальной дисфункции является матриксная металлопротеиназа-9 (ММП-9). Основная роль этого фермента состоит в том, что ММП-9 принимает активное участие в тканевом морфогенезе [6, 7].

Одним из представителей эндотелиальных маркеров является фактор роста эндотелиальной стенки (VEGF), отвечающий за проницаемость сосудистой стенки, который регулирует ангиогенез, усиливающий и ускоряющий процессы образования и формирования эндотелиальных клеток и эндотелиального слоя в целом. Его эффект проявляется в предотвращении десквамации эндотелия и развития склероза [7].

Активно изучается маркер эндотелиальной дисфункции – атриальный натрийуретический пептид, влияющий на сосудистый тонус. Получены данные о его диагностическом значении при сердечно-сосудистых заболеваниях [1, 7, 8].

Эндотелий служит одновременно мишенью и медиатором при онкологической патологии, изменения его функции наблюдаются уже на ранних стадиях заболевания. Усиление десквамации эндотелиальных клеток в кровь наблюдается при повреждении эндотелия при том или ином патологическом процессе [8].

Использование специфических маркеров эндотелиальной дисфункции поможет значительно улучшить точность, чувствительность и специфичность традиционных программ скрининга неоплазий шейки матки, а в дальнейшем также построить индивидуальный прогноз исхода ЦИН. Учитывая вышесказанное, не вызывает сомнения необходимость уточнения морфологических критериев ЦИН и выявление биомаркеров эндотелиальной дисфункции.

Цель исследования состояла в определении количества десквамированных (циркулирующих) эндотелиальных клеток в крови, как показателя наличия эндотелиальной дисфункции при интраэпителиальных поражениях шейки матки.

Материалы и методы исследования

Исходя из поставленной цели, обследованы 54 пациентки с патологией шейки матки, лечившиеся и наблюдавшиеся на базе кафедры акушерства и гинекологии №1 Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова с 2011 по 2013 год. Среди пациентов с неоплазией шейки матки, ЦИН 1 была диагностирована у 31 больной, ЦИН 2 у 14 женщин и ЦИН 3 – у 9. Все пациенты были сексуально активны, не были беременны. Также, критериями отбора служили отсутствие воспалительных и реактивных изменений в биоптированной ткани шейки матки. Возраст женщин варьировал в пределах 29 - 40 лет. Средний возраст у пациенток с ЦИН 1 составлял $25,4 \pm 2,6$ лет, ЦИН 2 – $27,8 \pm 3,2$ года и для ЦИН 3 – $27,5 \pm 3,8$ лет.

Всем женщинам, принявшим участие в исследовании, проводили клинические, лабораторные, инструментальные и морфологические методы исследования. В протокол обследования включали расширенную кольпоскопию, цитологическое исследование мазков по классификации Bethesda, 2001, вирусологическое исследование двумя методами (ПЦР с типированием ВПЧ ВКР и полуколичественный тест гибридного захвата 13 типов ВПЧ ВКР HC2 с определением вирусной нагрузки в относительных световых единицах, отражающей только клинически значимые концентрации вируса: >1 pg/мл, 100000 на образец или 5000 копий/мл). Тест выполняли в соответствии с инструкциями производителя. Разделение больных на группы по степени неоплазии выполняли согласно классификации Bethesda. Гистологическую верификацию проводили по материалам биопсии.

Контрольную группу, полученную методом случайной выборки, составили 22 женщины (средний возраст $25,6 \pm 2,3$ лет), у которых отсутствовали клинико-морфологические изменения эпителия шейки матки.

В ходе работы подсчитывались десквамированные эндотелиоциты методом H₁ac1oues (1978). Метод основан на изоляции клеток вместе с тромбоцитами с последующим осаждением тромбоцитов с помощью ЛДФ. С этой целью использовали свежую цитратную кровь. Для получения богатой тромбоцитами плазмы кровь центрифугировали 10 мин при 1000 оборотах в минуту. Затем 1 мл плазмы смешивали с 0,2 мл натриевой соли

ЛДФ в концентрации 1 мг/мл. Полученную смесь перемешивали в течение 10 минут, аккуратно встряхивая пробирки. Затем вновь центрифугировали в прежнем режиме для удаления агрегатов тромбоцитов.

Свободный от тромбоцитов супернатант переносили в другую емкость и центрифугировали в прежнем режиме для удаления агрегатов тромбоцитов. Свободный от тромбоцитов поверхностный слой переносили в другую пробирку и центрифугировали при 3000 оборотах в минуту в течение 15 минут для осаждения эндотелиальных клеток, затем надосадочную плазму аккуратно удаляли, а полученный осадок суспензировали 0,1 мл 0,9% раствора и перемешивали стеклянной палочкой. Готовой суспензией заполняли камеру Горяева и подсчитывали в двух сетках методом контрастной микроскопии.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью лицензионного пакета программ Statistica (версия 5,1 «Statsoft Inc»). Достоверность различий между сравниваемыми показателями определяли по критерию Стьюдента и его аналогу для непараметрических распределений – критерию Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного исследования маркера повреждения эндотелия, было выявлено, что значения ДЭЦ, как скринингового теста на эндотелиальную дисфункцию, при ЦИН, значительно отличались от аналогичных параметров у практически здоровых лиц. Так, у пациенток с диагностированной ЦИН 1 ДЭЦ определялись в количестве $5,4 \pm 0,9 * 10^4$ /л, при ЦИН 2 показатель ДЭЦ составлял $6,9 \pm 0,9 * 10^4$ /л, а, у больных с ЦИН 3 $7,2 \pm 0,8 * 10^4$ /л, соответственно. Причём, значения вышеперечисленных показателей, были статистически достоверны ($p \leq 0,05$) по отношению к женщинам из контрольной группы ($2,7 \pm 0,7 * 10^4$ /л).

Полученные результаты, свидетельствовали о наличии факторов, связанных с эндотелиальной дисфункцией в генезе неопластических процессов в шейки матки. Возможно, данный синдром связан с развитием оксидативного стресса – состояния

клеток, сопряженное с нарушением нормальной регуляции свободнорадикальных реакций, который является индуктором клеточных повреждений, которые приводят к развитию разнообразных патологических состояний, включая цервикальный канцерогенез [1,3,8].

Наши исследования подтверждаются данными литературы, где было показано снижение экспрессии VE-кадгерина, как маркера эндотелиальной дисфункции, при прогрессии неоплазий [4]. Особенно низкий уровень VE-кадгерина находят при ЦИН 3, очагах микроинвазии и инвазивном раке. При этом наблюдается последовательное снижение уровня VE-кадгерина от ЦИН 1 и ЦИН 2 к ЦИН 3. Однако в ряде клинических исследований, при ЦИН 2, наблюдалось резкое снижение экспрессии маркера, что вероятно ассоциировано с повышенным риском прогрессирования болезни у этих больных [7,9].

Таким образом, анализ количества десквамированных (циркулирующих) эндотелиальных клеток в крови пациенток с ЦИН, как маркера эндотелиальной дисфункции, дает возможность проведения связи между прогрессией пролиферативных изменений эпителия шейки матки и развитием эндотелиальных нарушений. Также проведенное исследование дает возможность использовать ДЭЦ в более точной диагностике поражений шейки матки и позволит перейти к более эффективному клиническому менеджменту, для предупреждения прогрессии и адекватного лечения вышерассмотренной патологии.

Выводы

1. Выявлена взаимосвязь между развитием цервикальной интраэпителиальной неоплазией и дисфункцией эндотелия, выраженность которой прямо-пропорциональна стадии развития интраэпителиальной неоплазии шейки матки.
2. Показатель уровня десквамированных эндотелиальных клеток в крови, как маркер эндотелиальной дисфункции, следует считать перспективным маркером для уточнения тяжести и прогнозирования течения интраэпителиальных неоплазий шейки матки.

Список литературы

1. Антонева И.И. Оксидативный стресс на разных стадиях развития рака шейки матки / И. И. Антонева, Е. Г. Сидоренко, Т. П. Генинг // Современные наукоемкие технологии. – 2010. - №10. – С.33-36.
2. Данилова Н.В. Дифференциальная диагностика предопухолевых и регенераторных изменений эпителия шейки матки с использованием иммуногистохимического метода / Н. В. Данилова, Ю. Ю. Андреева, П. Г. Мальков // Архив патологии. – 2011. – № 2. – С. 10-14.
3. Сравнительная характеристика оксидативного стресса на разных стадиях рака шейки матки/ И. И. Антонева, Т. П. Генинг, Д. Р. Арсланова Е. Г. Сидоренко // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2011. – № 4. – С. 55–58.
4. Экспрессияе-кадгерина – биохимический маркер прогрессиизаболевания при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях / Л. И. Короленкова, Е. В. Степанова, В. Д. Ермилова и др.// Вестник Московского Университета. – 2012. – Т.53. - №2. – С.272-277.
5. Bodily J., Laimins LA. Persistence of human papillomavirus infection: keys to malignant progression / J. Bodily, LA. Laimins // Trends Microbiol. – 2011. - N19(1). – P.33–39.
6. Down-regulation of E-cadherin is closely associated with progression of cervical intraepithelial neoplasia (CIN), but not with high-risk human papillomavirus (HPV) or disease outcome in cervical cancer / M. Branca, C. Giorgi, M. Ciotti et al. // Eur J Gynaecol Oncol. – 2006. – Vol.27. - №3. – P. 215—223.
7. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF)-C and VEGFD, and their receptor VEGFR-3, during different stages of cervical carcinogenesis / PO. Van Trappen, D. Steele, DG. Lowe et al. // J Pathol. – 2003. – Vol.201. – P.544-554.
8. Increased vascular endothelial growth factor expression, CD3-positive cell infiltration, and oxidative stress in premalignant lesions of the cervix / Carrero Y, Callejas D, Alaña F // Cancer. – 2009. – Vol.15. - №115(16). – P.3680-3688.
9. Markers of angiogenesis in high-risk, early-stage cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group study / LM. Randall, BJ. Monk, KM. Darcy // Gynecol Oncol. – 2009. – №112(3). – P.583–589.
10. P16^{INK4a} immunostainig in cytological and histological specimens from the uterine cervix: A systematic review and meta-analysis / I. Tsoumpou, M. Arbyn, M. Kyrgiou et al. // Cancer Treatment Rev. – 2009 – Vol. 35 – P.210-220

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

Էնդոտելային բջիջների շերտատու մը որպես էնդոտելի դիսֆունկցիայի և էնդոտելի վնասվածքների մարկեր արգանդի վզիկի ինտրաէպիտելային ախտահարման դեպքում

Մ.Բ.Ժուկ՝, Օ.Ս. Տարան՝ (Պ.Լ.Շուպիկի անվան Հետբուհական կրթության ազգային բժշկական ակադեմիա, Գին, Ուկրաինա, ²Վիննիցայի Ն.Բ.Պիտոգովի անվան ազգային բժշկական համալսարան, Վիննիցա, Ուկրաինա)

Արգանդի վզիկի բաղկերի (ԱՎԲ) հաճախականությունը տատանվում է 100 հազար կանանց կտրվածքով 10-40 դեպքերի միջև: Հիվանդների կեսը այս դեպքում մահանում է ախտորոշումից հետո առաջին տարվա ընթացքում: Յերվիկալ ինտրաէպիտելային նեոպլազիան (ՑԲՆ) արգանդի վզիկի մորֆոլոգիական նախաբաղկերի առավել հաճախակի հանդիպող ձևերից է: ՑԲՆ ունեցող հիվանդների մոտ ուսումնասիրվել են էնդոտելային դիսֆունկցիայի (ԷԴ) պրոգրեսիայի կենսամարկերները – շերտատված էնդոտելի բջիջների քանակը (ՇԷԲ – desquamated endothelial cells DEC): Վերլուծվել են ԷԴ կենսամարկերների ցուցանիշները ՑԲՆ հիվանդների մոտ՝ ՑԲՆ 1 (n=31), ՑԲՆ 2 (n=14) և ՑԲՆ 3 (n=9), ինչպես նաև ՑԲՆ չունեցող հիվանդների մոտ (n=22): Դիտարկվել է ՇԷԲ քանակի վիճակագրորեն զգալի աճ ՑԲՆ 3 դեպքում համեմատած Ցին 1 և 2 հետ: Արդյունքները թույլ են տալիս առաջարկել այդ մարկերի կիրառումը վնասվածքների ծանրությունը հստակեցնելու և ՑԲՆ ընթացքի անհատական կանխատեսման համար:

Բանալի բառեր. *էնդոտելային դիսֆունկցիա, ցերվիկալ ինտրաէպիտելային նեոպլազիա (ՑԲՆ), շերտատված էնդոտելի բջիջներ (ՇԷԲ).*

SUMMARY

Desquamated endothelial cells as a marker of endothelial damage and dysfunction in cervical intraepithelial lesions

S.I.Zhuk¹, O.A. Taran² (¹National Medical Academy of Postgraduate Education named after Shupyk, Kiev, Ukraine, ²National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine)

The incidence of cervical cancer (CC) varies from 10 to 40 per 100,000 of female population. One half of the patients die within the first year after diagnostics of cervical cancer. Intra-epithelial cervical neoplasia (CIN) is the most common form of cervical pre-cancer morphology. We studied patients with CIN progression biomarkers of endothelial dysfunction (ED) the number of desquamated endothelial cells (DEC). Analyzed values of the dynamics of biomarkers in patients with CIN ED 1 (n=31), CIN 2 (n=14) and CIN 3 (n=9) and patients without CIN (n=22). There was a statistically significant increase in the number of DEC in the patients with CIN 3 compared with CIN 1 and 2. Results allow us to recommend the use of this marker to clarify the severity of damage and the individual prognosis of CIN.

Keywords: endothelial dysfunction, cervical intra-epithelial neoplasia (CIN), desquamated endothelial cells (DEC).

ԳՈՐԾՆԱԿԱՆ ԲԺՇԿՈՒԹՅԱՆ ԱՌԱՋԱԿՈՐ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐ

УДК: 618.14-089

Michael Stark¹, Sandro Gerli², Gian Carlo Di Renzo²**The Ten-Step Vaginal Hysterectomy**¹The New European Surgical Academy (NESA), Gynecological Departments, HELIOS Hospitals Group, Berlin, Germany²Department of Obstetrics and Gynecology, Monteluce Hospital, University of Perugia, Perugia, Italy

Vaginal hysterectomies were already being performed in the 19th century, the first by Langenbeck in 1813 [1, 2]. Since then, many modifications and variations have been reported. Most methods in use today, like the Porges [3], Falk [4], von Theobald [5], Heaney [6], Joel-Cohen [7] and the Chicago [8] methods, are carried out with defined sequences. These sequences result from personal interpretations of the pelvic anatomy and the individual experience of the authors.

Innovative procedures such as focused ultrasound [9] and cryomyolysis to reduce the size of fibroids [35] or endometrial resection and microwave treatment for endometrial ablation in uncontrolled vaginal bleedings [10] have reduced the number of all kinds of hysterectomies. These days, hysterectomies are often performed as laparoscopically assisted vaginal hysterectomies (LAVH), even for big uteri [11]. In a prospective, randomized study, no difference between vaginal hysterectomy and LAVH was found with respect to estimated blood loss, complications, hospital stay and period of convalescence. The costs of LAVH were, however, considerably higher [12].

Even today, with hundreds of publications about laparoscopically assisted vaginal hysterectomy available, the vaginal route should always be considered when hysterectomy is indicated, because of the quick recovery, the lack of abdominal scar and the short hospital stay [6, 13]. It seems that laparoscopically assisted vaginal hysterectomy should not replace the vaginal but rather the abdominal hysterectomy when there are relative contra-indications for vaginal hysterectomy [14]. There are less and less contra-indications for

vaginal hysterectomy [15], and the operation can be performed with nulliparity [16] and with enlarged uterus [17]. Even uteri up to 982 g have been successfully removed vaginally [18].

Therefore, in order to find out whether vaginal hysterectomies can still be optimized and simplified after so many years of practice and accumulated experience, a re-evaluation of the six mentioned methods was initiated. First, the steps common to all these methods were defined and analyzed, then the steps were re-assessed and excluded if considered unnecessary. Thereafter, the ways of performing the essential steps were critically compared. As a result, only the re-evaluated and absolutely irreplaceable steps remained, sometimes with modifications. Finally, their logical sequence was defined and described.

The result is the so-called “Ten-Step Vaginal Hysterectomy”. This method is logical, easy to learn, to perform and to teach.

Method Description

The operation steps, their alternatives, the underlying logic and the optimal way of performance will be described. The instruments and suture material needed for each step will be listed.

Vaginal hysterectomies have been recommended for treatment of endometrial cancer in elderly women [19], but they are mostly performed for benign conditions. Therefore, endometrial malignancy should be excluded before starting the operation; if a diagnostic curettage was not performed before, a hysteroscopy should be done before starting the operation.

1. Incision of the vaginal wall

The way in which the incision of the vaginal wall should be performed depends entirely on the individual anatomical conditions. Traditionally, most described methods start, where prolapse exists, with a circular incision around the cervix, extension towards the orificium urethrae externum and separation of the vaginal wall laterally, away from the bladder.

This approach has already been challenged by Joel-Cohen [7]. He did the separation the other way around, starting it under the orificium urethrae externum continuing around the external os. We found this approach easy and logical, mainly in multiparae where one often finds adhesions around the external os; therefore, entering the right cleavage is easier upwards.

In a patient with a prolapsed uterus

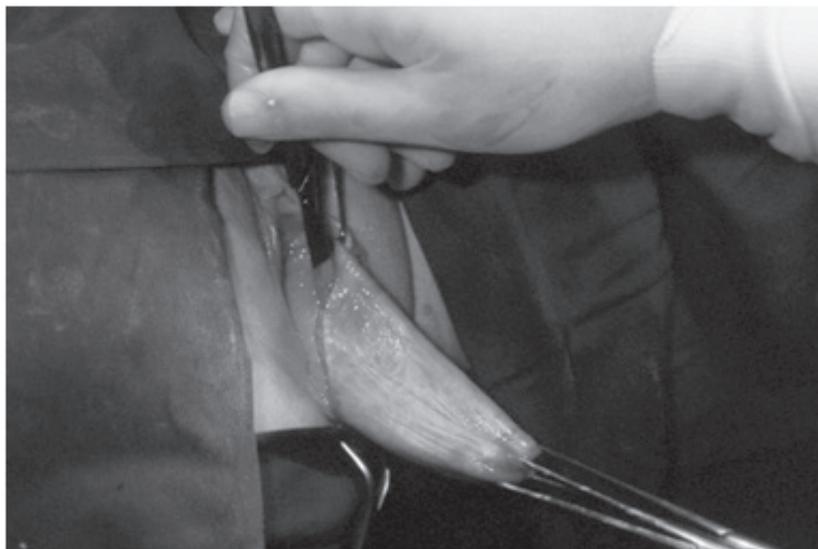
The cervix is grasped with two single-toothed tenaculi. In a patient with a prolapsed uterus, the traditional incision

around the cervix with a perpendicular extension and the separation of the vaginal wall from the midline to the side, as described above, has been changed into a drop-like incision of the vaginal wall starting under the urethra, continuing laterally and down, encircling the uterine cervix from behind and returning back to the starting point from the other side (Fig. 1).

If the depth of the initial incision is correct and the right cleavage is reached, the vaginal wall will be easily separated laterally to the side of the uterus and downwards below the cervix by a gentle use of surgical forceps. This should be nearly bloodless and easier than separating the vaginal wall in the described traditional way. Doing so, the vaginal wall is already ready for the anterior wall colporrhaphy.

After this, the tip of the 'drop' still covering the bladder is pulled down, separating the vaginal wall from the bladder. Being in the right cleavage will also prevent unnecessary bleeding. This procedure, besides being logical, is performed in three main movements compared to six in all other methods.

Fig. 1. A drop like incision around the cervix (Step 1)



INSTRUMENTS

Speculum, two single-toothed tenaculi, scalpel, surgical forceps.

In a patient without prolapse

The cervix is grasped with two single-toothed tenaculi. When no prolapse or just a minimal prolapse exists, the first step is a circular incision around the cervix about 5 mm above the external os, and then, being in the right cleavage, the vaginal wall should be separated from the cervix using surgical forceps; more vaginal retractors are sometimes needed in order to allow the surgeon to perform this manipulation under good vision.

2. Detaching bladder from the uterus

The border between the anterior wall of the uterus and the bladder must be identified (curved scissors are sometimes needed). Then, by pushing the bladder

up close to the uterus using a swab, it will separate from the uterus until the anterior peritoneum is exposed. No effort should be made to open the peritoneum. Opening the anterior peritoneum at this stage is not necessary and not recommended because it disturbs the dynamics of the operation and interrupts its continuity. It might cause damage to the bladder whenever the inter-anatomical relations between it and the peritoneum are not clear. Haemostasis should be done carefully. After the bladder has been pushed up, the swab stays between the anterior peritoneum and the bladder and should, therefore, be marked. Previous caesarean sections are not now considered a contra-indication for vaginal hysterectomy [15].

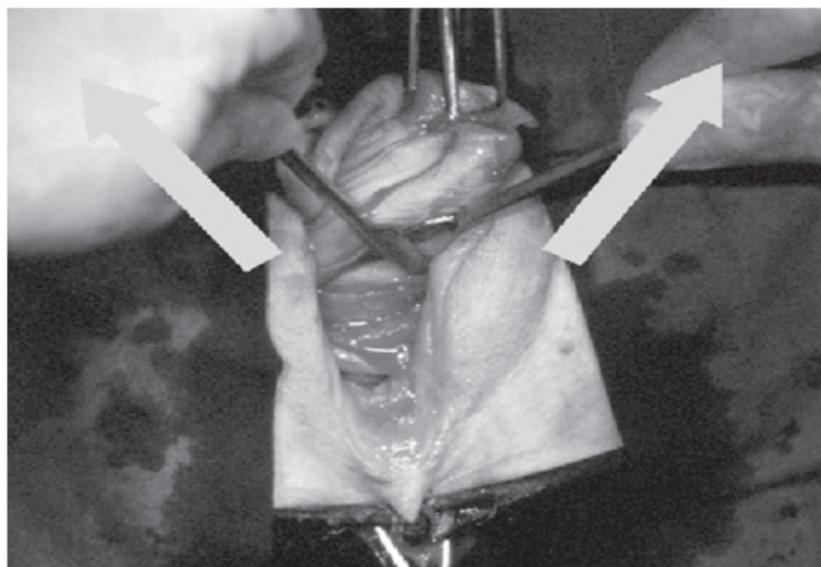
INSTRUMENTS
Swab, Allis clamp, scalpel, optionally scissors

3. Opening posterior peritoneum

To open the posterior peritoneum, the tenaculi holding the uterus should be pulled up by the assistant and the peritoneum should be grasped with surgical forceps while being cut and opened with scissors. The scis-

sors are then introduced into the Douglas cavity and, holding each blade with one hand, pulled out while they remain open, so that the back sides of the blades expose the insertions of the sacro-uterine ligaments (Fig. 2) [20. 21].

Fig. 2 Opening the post-peritoneum (Step 3)



INSTRUMENTS
Surgical forceps, scissors

4. Dissection of the lower part of the uterus

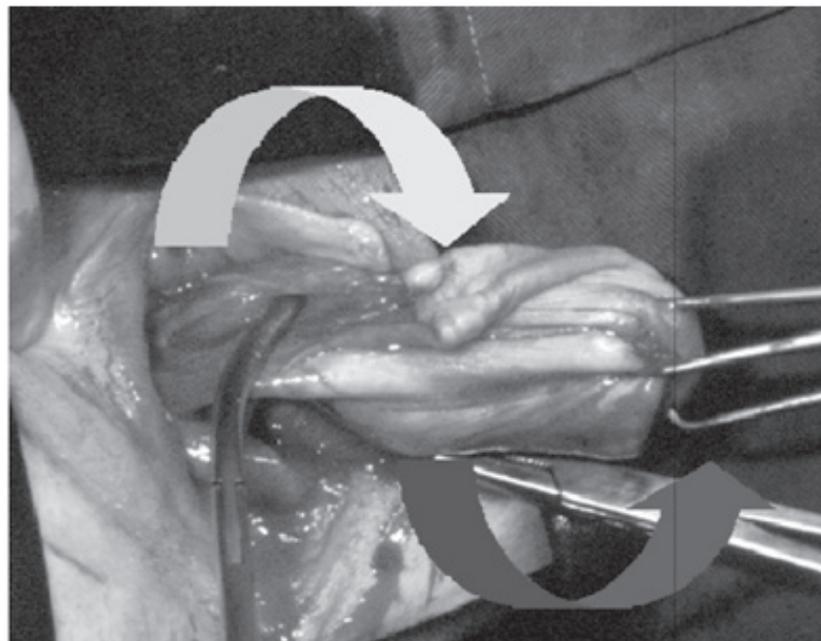
In contradiction to the time-honored, traditional anatomical approach which dealt with each anatomical structure separately, the sacrouterine ligaments and the paracervical tissues, which are anatomically in different planes and directions, are clamped together. This is done by a designed maneuver: one blade of an open clamp is placed under the insertion of the sacrouterine ligament; the instrument rotates towards the uterus while the uterus is being contra-rotated (Fig. 3).

Both anatomical structures are included between the blades of the instrument while it is being closed. Both structures, the relatively bloodless sacrouterine ligament and the paracervical tissues, are cut and ligated

leaving the suture material in its full length. This is repeated on the contralateral side. These steps are safe and, if correctly done, bloodless, dynamically correct and time-saving. In most of the traditional surgical methods for vaginal hysterectomy, both elements will anyway be sutured to each other at the end of the operation (there are exceptions, some surgeons perform vaginal hysterectomies without ligating the cervical ligaments) [20].

When done in a patient without prolapse, this maneuver will instantly produce a significant descensus, and with a slight traction, the uterine arteries will be exposed.

Fig. 3 The sacro-uterine ligaments and the paracervical tissues are grasped with one instrument (Step 4)



INSTRUMENTS

Wertheim or Heaney clamp, needle holder, surgical forceps, scissors, two sutures

5. Cutting and ligating the uterine arteries

Both uterine arteries are clamped, cut and ligated.

INSTRUMENTS

Wertheim or Heaney clamp, needle holder, scissors, two sutures

6. Opening the anterior peritoneum

After both uterine arteries have been cut and ligated, the uterus is pulled down and two fingers are introduced behind the fundus to lift the anterior peritoneum which can be opened under vision with scissors. This will ensure the safety of the bladder, as its anatomical relations with the anterior peritoneum are not always clear, in particular after previous caesarean sections.

Access to the fundus in a myomatous uterus is sometimes difficult. In such a case, the surgeon should hold both tenaculi with the left hand while continuously and slowly pulling them down with rotating movements. Usually, the uterus is amenable and will descend until it is possible to insert the right index and middle fingers beyond the fundus and lift the anterior peritoneum.

Occasionally, additional steps are necessary to separate the parametrium from the uterus. There is no risk of damaging the ovarian arteries with this rotating and pulling maneuver because the larger the uterus, the longer they are. It is amazing to realize how one can descend a large uterus with such a maneuver. The decision about the size of uterus that can be removed vaginally depends solely on the experience of the individual surgeon and should be taken before starting the operation.

Morcellation of the uterus, which is safe and facilitates the removal of enlarged and well-supported uteri, may be performed where needed [18]. With increasing experience of this rotating maneuver, the less often morcellation becomes necessary. In experienced hands, a big uterus should not be a contra-indication for vaginal hysterectomy [22, 23].

INSTRUMENTS

Scissors

7. Dissection of the upper part of the uterus (and appendages)

The round and ovarian ligaments and the blood vessels are clamped together and ligated. The ligature should be placed as lateral as possible away from the clamp, leaving the ovarian ligaments as long as possible. The uterus is cutaway with scissors medial to the in-

strument. A transfixion suture is placed between the clamp and the ligature keeping the full length of the suture material. The ligature, which is placed before and lateral to the transfixion, will prevent bleeding, should this transfixion suture slip away or tear by traction. The same procedure should be done on the contralateral side.

INSTRUMENTS

Wertheim or Heaney clamp, scissors, needle holder, surgical forceps, four sutures

8. The “Non-Stage” – leaving the peritoneum open

In 1980, Harold Ellis showed that closing the peritoneum at the end of abdominal surgery is not necessary [24]. The thin peritoneum, unlike skin, cannot be adapted by placing its ends together. Vascular bridges over peritoneal sutures are a focus for ischemia and adhesions. When peritoneum is left open, the coelum cells will produce a new peritoneum. Indeed, leaving peritoneum open in a caesarean section proved to cause less adhesions than when it was closed [25].

It was also shown that the peritoneal closure is not necessary for vaginal hysterectomy [26, 27]. The British Royal College of Obstetrics and Gynecology recom-

mended in its guideline No. 15 in July 2002 to leave peritoneum open with evidence level Ib [28].

The pelvic parietal peritoneum is attached to the pelvic ligaments. The ligation of the ligaments to each other (Step 9) will create a peritoneal sac between the ligaments and a closed peritoneum, with all consequences involved.

Another advantage of leaving peritoneum open is, therefore, the free drainage into the peritoneal cavity where blood can be absorbed by the peritoneum and lymph channels.

If an enterocoele has to be prevented or repaired, it should be done before continuing the operation [29].

9. Reconstruction of the pelvic floor

The left and right sacrouterine ligaments with the paracervical tissues as well as the ovarian ligaments

are ligated to each other respectively. An extra suture may be placed to join the sacrouterine ligaments. The decision should be taken according to the individual anatomical relationships.

INSTRUMENTS

Scissors, needle holder, surgical forceps, optionally one suture

10. Closing the vaginal wall

The vaginal wall is sutured continuously. It is recommended in sexually active women to close the vagina transversely. This will prevent dyspareunia as the suturing line will be on the upper side of the anterior wall.

Comparative results

In a study in two hospitals, 96 women with prolapse II or III underwent vaginal hysterectomy, 52 with the Heaney method and 44 with Ten-Step.

Vaginal Hysterectomy. There was no significant difference in both groups for age and parity. The women undergoing the Ten-Step Vaginal Hysterectomy had a significantly shorter operation time and shorter requirement of analgesics (Table 1).

Discussion

As much as tradition is a benefit in cultural life, it might prevent new thinking and surgical development if procedures are not constantly subjected to reeval-

uation. No step of any operation should be a taboo. Each should always be examined in the light of new understanding of the pathology and physiology.

A surgical procedure should be evaluated by examining not only every single step but also their combinations and sequences. The necessity of each step and its exact way of performance should be critically assessed by comparing it to alternatives.

Each surgical procedure is composed of hundreds of movements. Each should have a defined purpose and a precise way of performance. Surgical steps and sequences often result from traditions and personal preference and are not necessarily based on randomized comparative and prospective studies. Clinical studies concerning surgical procedures should take into account the early (febrile morbidity, analgesics needed, mobility) and late outcomes (adhesions, organ dysfunctions, chronic pains and life quality, next to the costs).

Table 1. Prospective, randomized comparison of vaginal hysterectomies performed by the Heaney and the Ten-Step Vaginal Hysterectomy methods

	Heaney method n = 52 Median (25 th -75 th percentile)	Ten-Step Vaginal Hysterectomy n = 44 Median (25 th -75 th percentile)
Age (years)	61.6 (46-75.9)	66.2 (53-77)
Operation time (min)	52.3 (23.3-90)	34.1 (20.5-50)*
Pain killers needed (h)	48.7 (19-86)	29.6 (8-75)*
Average hospital stay (range)	5.8 (4-8)	5.9 (4-8)

*Statistically significant difference (P < 0.05).

The data were stored in a database.

The evaluation was done using SPSS for Windows.

Frequencies and standard differences were calculated as mean variations.

Chi square analysis was used.

Many studies have compared the outcome of vaginal hysterectomy to abdominal or laparoscopically assisted vaginal hysterectomy. Campbell et al [30] compared the three methods in 33,792 operations, analyzing the duration of the hospital stay and the involved costs and concluded that ‘vaginal hysterectomy provides the best patient outcomes, with the shortest hospital stays and lowest complication rates at the lowest cost’.

The laparoscopically assisted vaginal hysterectomy is considered an alternative to abdominal hysterectomy [31]. Shorter hospital stay and less need of analgesia was reported in the laparoscopically assisted vaginal hysterectomy, but at the same time there was a higher rate of bladder injuries and a longer operation time when compared to vaginal hysterectomy [32].

Only a few studies relate variations of single operative steps to the outcomes of vaginal hysterectomy. Leaving the parametrium not sutured resulted in a shorter operation time with no significant differences in other examined parameters [20]. Some advantag-

es were reported where mass closure of the vaginal cuff was performed [33], or when morcellation was practiced [23].

The vaginal route should always be considered when hysterectomy is indicated, because of a quicker recovery, lack of abdominal scar and shorter hospital stay. There is no justification for LAVH in the presence of significant uterine descent [34].

The Ten-Step Vaginal Hysterectomy, which results from analyses of surgical steps used in different methods, is based, besides anatomical considerations, on up-to-date sound physiological principles. The result is a rational and simple operation which avoids unnecessary movements and follows rules of aesthetics and functional minimalism. Only ten instruments and ten sutures are needed and it was shown that this operation reduces the operation time and the use of pain killers. More randomized, prospective studies will be needed to evaluate the late outcome of this method.

References

1. Gray LA. Vaginal hysterectomy. Springfield, IL:Thomas, 1983
2. Leodolter S. The transvaginal surgical school in Austria. Retrospect-present-future. *Gynaekol Geburtshilfliche Rundsch* 1995; 35: 142–148
3. Paldi E, Filmar S, Naiger R, Weisseman A, Feldman EJ.
4. Vaginal hysterectomy using the Porges method. Report on 100 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1988; 17: 233–236
5. Falk HC, Soichet S. The technique of vaginal hysterectomy. *ClinObstetGynecol* 1972; 15:703–754
6. Von Theobald P. Simplified vaginal hysterectomy. *J Chir* 2001; 138: 93–98
7. Kalogirou D, Antoniou G, Zioris C, Fotopoulos S, Karakitsos P. Vaginal hysterectomy: technique and results in the last twenty years. *J GynecolSurg* 1995; 11: 201–207
8. Joel-Cohen SJ. Abdominal and Vaginal Hysterectomy. *New Techniques Based on Time and Motion Studies*. London: Heinemann, 1972
9. Lash AF, Stepto RC. Chicago technique for vaginal hysterectomy at the Cook County Hospital. *Clin Obstet Gynecol* 1972; 15: 755–768
10. Tempany CM, Stewart EA, McDannold N, Quade BJ, Jolesz FA, Hynynen K. MR imaging-guided focused ultrasound surgery of uterine leiomyomas: a feasibility study. *Radiology* 2003; 226: 897–905
11. Cooper KG, Bain C, Lawrie L, Parkin DE. A randomized comparison of microwave endometrial ablation with transcervical resection of the endometrium; follow up at a minimum of five years. *Br J Obstet Gynaecol* 2005; 112: 470–475
12. Schutz K, Possover M, Merker A, Michels W, Schneider A. Prospective randomized comparison of laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy (LAVH) with abdominal hysterectomy (AH) for the treatment of the uterus weighing > 200 g. *SurgEndosc* 2002;16: 121–125
13. Summitt Jr RL, Stovall TG, Lipscomb GH, Ling FW. Randomized comparison of laparoscopy-assisted vaginal hysterectomy with standard vaginal hysterectomy in an out patient setting. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 895–901
14. Cravello L, Bretelle, F, Cohen D, Roger V, Giuly J, Blank B. Vaginal hysterectomy: apropos of a series of 1008 interventions. *Gynecol Obstet Fertil* 2001; 29: 288–294
15. Claerhout F, Deprest J. Laparoscopic hysterectomy for benign diseases. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005; 19: 357–375
16. Doucette RC, Sharp HT, Alder SC. Challenging generally accepted contraindications to vaginal hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 1386–1389
17. Dhainaut C, Salomon LJ, Junger M, Marcollet A, Madelenat P. Hysterectomies in patients with no history of vaginal delivery. A study of 243 cases. *Gynecol Obstet Fertil* 2005; 33:11–16
18. Li Z, Leng J, Lang J, Tang J. Vaginal hysterectomy for patients with moderately enlarged uterus of benign lesions. *Chin Med Sci J* 2004; 19: 60–63
19. Taylor SM, Romero AA, Kammerer-Doak DN, Qualls C, Rogers RG. Abdominal hysterectomy for the enlarged myomatous uterus compared with vaginal hysterectomy with morcellation. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1579–1582
20. Susini T, Massi G, Amunni G et al. Vaginal hysterectomy and abdominal hysterectomy for treatment of endometrial cancer in the elderly. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 362–367

21. Kudo R, Yamauchi O, Okazaki T, Sagae S, Ito E, Hashimoto M. Vaginal hysterectomy without ligation of the ligaments of the cervix uteri. Surg Gynecol Obstet 1990; 170:299–305
22. Shef S, Studd J. Vaginal Hysterectomy. Berlin: Martin Dunitz, 2002
23. Harmanli OH, Gentzler CK, Byun S, Dandolu MH, Grody T. A comparison of abdominal and vaginal hysterectomy for the large uterus. Int J Gynaecol Obstet 2004; 87: 19–23
24. Switala I, Cosson M, Lanvin D, Querleu D, Crepin G. Is vaginal hysterectomy important for large uterus of more than 500 g? Comparison with laparotomy. J GynecolObstetBiolReprod 1998; 27: 585–592
25. Ellis H. Internal overhealing: the problem of intraperitoneal adhesions. World J Surg 1980; 4: 303–306
26. Stark M. Clinical evidence that suturing the peritoneum after laparotomy is unnecessary for healing. World J Surg 1993; 17: 419
27. Janschek EC, Hohlagschwandtner M, Nather A, Schindl M, Joura EA. A study of non-closure of the peritoneum at vaginal hysterectomy. Arch GynecolObstet 2003; 267: 213–216
28. Lipscomb GH, Ling FW, Stovall TG, Summitt Jr RL. Peritoneal closure at vaginal hysterectomy: a reassessment. ObstetGynecol 1996; 87: 40–43
29. Royal College of Obstetrics and Gynaecology. Peritoneal Closure Guideline No. 15. London: RCOG, 2002
30. Cruikshank SH, Kovac SR. Randomized comparison of three surgical methods used at the time of vaginal hysterectomy to prevent posterior enterocele. Am J ObstetGynecol 1999; 180: 859–865
31. Campbell ES, Xiao H, Smith MK. Types of hysterectomy. Comparison of characteristics, hospital costs, utilization and outcomes. J Reprod Med 2003; 48: 943–949
32. American College of Obstetricians and Gynecologists. Appropriate use of laparoscopically assisted vaginal hysterectomy. Obstet Gynecol 2005; 105: 929–930
33. Meikle SF, Nugent EW, Orleans M. Complications and recovery from laparoscopy-assisted vaginal hysterectomy compared with abdominal and vaginal hysterectomy Obstet Gynecol 1997; 89: 304–311
34. Miskry T, Magos A. Mass closure: a new technique for closure of the vaginal vault at vaginal hysterectomy. Br J Obstet Gynaecol 2001; 108: 1295–1297
35. Balfour RP. Laparoscopic assisted vaginal hysterectomy – 190 cases: complications and training. J Obstet Gynaecol 1999; 19: 164–166
36. Zupi E, Marconi D, Sbracia M et al. Directed laparoscopic cryomyolysis for symptomatic leiomyomata: one-year follow up. J Minim Invasive Gynecol 2005; 12): 343–346

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

Արզանդի ներհեշտոցային հեռացման տասը քայլերը

Միքայել Սթարք¹, Սանդրո Գերլի², Ժան Կարլո Դի Ռենզո² (Նոր եվրոպական վիրաբուժական ակադեմիա (ՆԵՎԱ), գինեկոլոգիական բաժանմունքներ, հիվանդանոցների խումբ Հելիոս, Բեռլին, Գերմանիա, ²Մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի բաժանմունք, Մոնտելյուսի հիվանդանոց, Պերուջիայի համալսարան, Պերուջիա, Իտալիա)

1813թ. Լանգենբեկը առաջին անգամ կատարեց արզանդի հեշտոցային հեռացում: Այդ օրվանից ստեղծվել են այդ վիրահատման բազմաթիվ մոդիֆիկացիաներ և տարբերակներ: Լապարոսկոպիկ տեխնիկայի ներդրման հետ ներհեշտոցային մոտեցման կողմնակիցների քանակը չպակասեց:

Պատահականության սկզբունքով անցկացված հետազոտությունները ցույց են տվել, որ արյան կորստի, ստացիոնարում գտնվելու տևողության և վերականգման առումով այդ երկու մեթոդները հավասարազոր են: Ինչ վերաբերվում է ինքնարժեքին՝ ապա լապարոսկոպիան զգալիորեն ավելի թանկ է:

Առաջարկված մոդիֆիկացիաների և տարբերակների համեմատական վերլուծության հիման վրա հեղինակները մշակել են արզանդի ներհեշտոցային հեռացման առավել օպտիմալ «տասը քայլերը»: Մեթոդը պարզ է ինչպես կատարման, այդպես էլ ուսուցման առումով:

РЕЗЮМЕ

Десяти шаговая вагинальная гистерэктомия

Майкл Старк¹, Сандро Герли², Джан Карло Ди-Рензо² (Новая европейская хирургическая академия (НЕХА), Гинекологические отделения, Группа больниц ГЕЛИОС, Берлин, Германия, ²Отдел акушерства и гинекологии больницы Монтелиус, Университет Перуджии, Италия)

В 1813г. Лангенбек впервые произвел влагалищную экстирпацию матки. С тех пор разработано множество

модификаций и вариаций данной операции. С внедрением лапароскопической техники число сторонников влагалищного доступа не уменьшилось.

Рандомизированные исследования показали, что по кровопотере, сроку пребывания в стационаре и периоду реабилитации эти два метода равноценны. Что касается себестоимости, то лапароскопия обходится значительно дороже.

На основе сравнительного анализа предложенных модификаций и вариаций авторы разработали наиболее оптимальные "десять шагов" в процессе влагалищной экстирпации матки. Метод прост как в исполнении, так и в обучении.

Մայքլ Մթարք

**Միսգավ Լադախի մեթոդով վիրահատություն
Վիրահատական մեթոդների մանրամասն նկարագրությամբ**

***Անփոփում.** Մինչ որովայնային վիրահատությունները ժամանակի ընթացքում անցկացվում են էնդոսկոպիկ եղանակով, կեսարյան հատումը ժամանակ է սակավաթիվ լապարատոմիաներից սկսվելը. այն դեպքում, երբ կեսարյան հատումների թիվն աստիճանաբար աճում է: Այդ իսկ պատճառով կարևոր էր այս վիրահատությունը օպտիմալացնել և ապացույցների վրա հիմնված հետազոտությունների միջոցով սահմանել չափանիշներ: Պրոֆեսոր Մայքլ Մթարքը զարգացրել է մի մեթոդ՝ Միսգավ Լադախի անունով, որի ժամանակ հետազոտվում է յուրաքանչյուր առանձին վիրահատության անհրաժեշտությունը և անցկացման ձևը: Կեսարյան հատման այս մեթոդը նշանակալի առավելություններ ունի ավանդական մեթոդների նկատմամբ:*

1897 թվականին Յոհաննես Փֆանենշտիլը նկարագրեց որովայնի ստորին հատվածի միջաձիգ կտրվածքը: Մինչ այդ որովայնային բոլոր վիրահատությունները, այդ թվում նաև կեսարյան հատումները, անցկացվում էին երկայնաձիգ կտրվածքով: Ի տարբերություն երկայնաձիգ կտրվածքի՝ այս կտրվածքն առաջարկում է ոչ միայն գեղազիտական առավելություններ, այլ նաև կապված է վերքի ապաքինման ավելի քիչ խանգարումների և կպումների հետ:

Ըստ Փֆանենշտիլի կտրվածքը անատոմիական շերտերին չի վերաբերում: Օրինակ՝ էթե արյան անոթներն են կիսվում, և քանի որ աղեղնաձև գծից ներքև գտնվող ֆասցիան բացվում է, այն պետք է անջատվի բրգաձև մկանից վնասվածքային եղանակով:

Այլընտրանքային լապարատոմիա

Հիստերեկտոմիայի մասին 1972 թվականին գրված իր գրքում Միդնի Ջոել Ջոել-Կոհենը ներկայացնում է այլընտրանքային միջաձիգ կտրվածք, որի դեպքում ֆասցիան բացվում է աղեղնաձև

գծից վերև, որտեղ այն, ի տարբերություն որովայնային մկանների, շարժուն է: Այս կտրվածքի գնահատելի առավելությունն այն է, որ մանկաբարձի համար բացվածքն ավելի մեծ է, հետևաբար անհրաժեշտության դեպքում նրա համար կա դեպի վիրահատվող մաս տանող լավ հնարավորություն:

Այս միջաձիգ կտրվածքը ես կատարել եմ կեսարյան հատման ժամանակ մի քանի փոփոխություններով և ապացուցվել է, որ սա, ի տարբերություն Փֆանենշտիլի առաջարկած կտրվածքի, ասոցացվում է ավելի քիչ տենդային հիվանդացության հետ: Կտրվածքն արվում է առաջնային զստային երկու փշերի միջև գտնվող գծից 3 սմ ներքև: Կտրվածքի երկարությունը կախված է երեխայի գնահատված մեծությունից և անատոմիական պայմաններից և վիրահատական միջամտությունից առաջ պետք է որոշվի և նշվի: Եթե մանկաբարձն աջիկ է, նա պետք է կանգնի ծննդաբերողի աջ կողմում: Նրա համար ավելի հեշտ է երեխային աջ ձեռքով պահել, իսկ արգանդը կարելիս ասեղի ծայրը միզապարկից պետք է հեռու լինի:

¹Միսգավ Լադախի անունը նշանակում է «անապահովների ամբոց»: Այս անվամբ 1854թ. հրեական ընկերությունները բացեցին մի կլինիկա Երուսաղեմում, որն ընդունում էր անվճարունակ հիվանդներ և նրանց տրամադրում լավ բուժօգնություն: Պրոֆեսոր Մայքլ Մթարքը 18 տարի շարունակ եղել է այդ կլինիկայի տնօրենը և գինեկոլոգայի և մանկաբարձության ամբիոնի ղեկավարը: Նրա կողմից գնահատված, այսպես ասած «նորը կեսարյան հատումը» պարունակում է կլինիկայի անունը, իսկ 1994թ. առաջին անգամ այն ներկայացվել է Գինեկոլոգիայի և մանկաբարձության միջազգային ֆեդերացիային: Այս մեթոդը միջին կտրվածքով կիրառում է բազմաթիվ երկրներում ամբողջ աշխարհը, նրա առավելություններն ապացուցվել են ամբողջ աշխարհի բազմաթիվ գիտական աշխատություններում:



Ուշադրություն դարձնել մաշկի զծերին

Ավելի լավ կոսմետիկ արդյունքի հասնելու համար կտրվածքն արվում է մաշկի լանգերյան զծերի երկայնքով: Որպեսզի դրանք տեսանելի լինեն, մանկաբարձը (ձախ ձեռքի բութ մատով կտրվածքի նշված գծի ձախ սահմանային կետի մոտ) շարժում է մաշկը կողային ուղղությամբ այնպես, մինչև որ զծերը երևան:

Մաշկի և ենթամաշկի կտրվածք

Նախ և առաջ արվում է մակերեսային կտրվածք մաշկի վրա, որի ժամանակ հեմոստազի կարիք չկա: Այնուհետև մաշկի կտրվածքի կենտրոնից ենթամաշկը լայնացվում և խորացվում է մոտ 3-4սմ, մինչև որ ֆասցիան լայնությամբ տեսանելի լինի:

Ֆասցիայի բացում

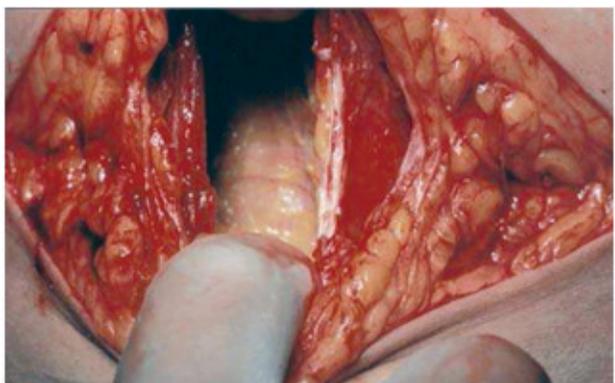
Հերձադանակի ծայրով կատարվում է ֆասցիայի 5-6սմ միջաձիգ կտրվածք: Երկայնաձիգ անոթները մնում են միջին գծից կողմնայնորեն, արյունահոսություններն այս դեպքում անհավանական են: Սրան հաջորդում է ենթամաշկային ճարպային հյուսվածքի և արյան անոթների տակ գտնվող ֆասցիայի բացումը կլորացված ծայրերով ուղիղ մկրատի օգնությամբ: Մկրատը պետք է բացված լինի ընդամենը 3սմ-

ով, մկրատի մի շեղբը պետք է լինի ֆասցիայի վերին, իսկ մյուսը՝ ստորին մասում:

Նախ մկրատը տարվում է կենտրոնից դեպի ձախ, այնուհետև՝ կենտրոնից դեպի աջ: Այդ ընթացքում պետք է կատարվի շարունակական հրման շարժում: Որովայնի մկանների կորությունը, հետևաբար և ֆասցիան պետք է անուշադրության չմատնվեն: Անհրաժեշտ է բաժանված ֆասցիայի վերին և ստորին մասերը երկու ցուցամատերով այնքան հեռացնել իրարից, որ օգնականը կարողանա երկու մատները մտցնել որովայնի ուղիղ մկանի մեջ:

Մկանների և արյան անոթների ձգումը

Ցուցամատերի և միջնամատերի համակարգված միաժամանակյա շարժման միջոցով մանկաբարձն ու օգնականը քաշում են մկանները դեպի իրենց: Պատվածքներից խուսափելու համար մկանները պետք է իրարից հեռացվեն շարունակական, հանգիստ և հաստատուն ձևով: Երկայնաձիգ կառույցները, արյան անոթները և մկանները կարելի է համեմատել երաժշտական գործիքի լարի հետ. նրանք երկայնական առաձգականություն չունեն, բայց շարժվում են լայնակի: Մանկաբարձն ու օգնականը պետք է զարգացնեն հյուսվածքի անհատական լարման ունակության զգացումը:



Հիմնականում այս ձգումը հեշտ է կատարել երկու մատների օգնությամբ: Գեր կամ նախկինում կեսարյան հատում տարած կանանց դեպքում պահանջվում է ավելի ուժգին ձգում: Այսպիսի դեպքերում քաշելու համար կիրառվում է 4 մատ (ձախ ձեռքի երկու մատը աջ ձեռքի համապատասխան երկու մատների վրա):

Առպատային որովայնամզի բացումը

Պայմանականորեն առպատային որովայնամիզը բաժանվում է հերձադանակի կամ մկրատի օգնությամբ: Իսկ եթե առաջանում են կպումներ, հնարավոր են դրա տակ գտնվող կառույցների վնասվածքներ: Հատկապես կեսարյան հատման ժամանակ պետք է հաշվի առնել նաև այն, որ հաճախ վիրահատական այդ միջամտությունն անհրաժեշտ է կատարել շատ արագ, իսկ բարդացման այդ վտանգն աստիճանաբար աճում է:

Միսգավ Լադախ մեթոդի ժամանակ մանկաբարձը երկու ցուցամատով շարունակական ձգման միջոցով բացում է որովայնամիզն այնքան ժամանակ, մինչև որ բացվածք է առաջանում: Դրանից հետո այդ բացվածքի ծայրերը շարժում են դեպի վերև ու ներքև: Այդ ընթացքում որովայնամիզը բացվում է լայնակի:

Ոչ մի որովայնային անձեռոցիկ

Վիրահատության ժամանակ չպետք է օգտագործվեն որովայնային անձեռոցիկներ, քանի որ դրանք գրգռում են աղիքները, առաջացնում են մեզոթելիալ վնասվածքներ, տեղային բորբոքումներ և հանգեցնում են կպումների: Բացի այդ, պտղաջրերը, որոնք հոսում են դեպի որովայնի խոռոչ, բակտերիոստատիկ ազդեցություն ունեն:

Փորձը ցույց է տվել, որ 3 տարվա ընթացքում երկու անգամ վիրահատված կանանց ավելի քան

90 տոկոսի մոտ կան կպումներ: Ապացուցված է, որ կպումների երկու երրորդն առաջացել է որովայնային անձեռոցիկների տեքստիլ մնացորդների պատճառով:

Ընդերային որովայնամզի և արգանդի բացումը

Որովայնի ստորին հատվածի համար օգտագործվում է առաջնային հայելի, իսկ ընդերային որովայնամիզը բաժանվում է հերձադանակի միջոցով: Այդ ժամանակ օգնականը պետք է հայելին համակարգված շարժի այնպես, որ հերձադանակի ծայրն անընդհատ գտնվի հայելու կենտրոնում: Դրա հետ մեկտեղ մանկաբարձն իր երկու ցուցամատերը դնում է միզապարկային ծալքի հետևում և ձգում է այն դեպի ներքև: Այդպես հնարավորություն է ստեղծվում մուտք ունենալ դեպի արգանդային հատված:

Արգանդի վիրահատություն

Արգանդի վրա կատարվում է միջաձիգ կտրվածք 2-3սմ երկարությամբ: Որպեսզի երեխային չվնասի, մանկաբարձը պետք է կտրի արգանդի պատի միայն երկու երրորդը: Այնուհետև նա աջ ցուցամատը մտցնում է արգանդ: Դրան է հաջորդում արգանդի ստորին հատվածի միջաձիգ բուխ բացումը աջ բթամատով և ձախ ցուցամատով (ձեռքերը պրոնացիայի դիրքով): Մազանի և այլոց ուսումնասիրությունների համաձայն արգանդի վիրահատությունը սուր գործիքներով հանգեցնում է ավելի շատ արյունահոսության վիրահատությունից հետո և դրա ժամանակ:

Ծնունդ և ընկերքի անջատում

Մանկաբարձն իր աջ ձեռքը տանում է երեխայի երևացող մասի տակ, որպեսզի լավագույնս նպաստի դրա հետագա դուրս բերմանը: Այդ ընթացքում օգնականը սեղմում է արգանդի հատակը:



Պորտալարը կտրում են, իսկ ընկերքի անջատումը հնարավոր է պորտալարի ձգմամբ (արգանդի հատակի միաժամանակյա սեղմում) կամ ձեռքով հեռացման միջոցով: Միսգավ Լադախ մեթոդի դեպքում նախընտրելի է պորտալարի ձգմամբ, քանի որ այս մեթոդի ուսումնասիրությունները ցույց են տալիս պակաս վարակներ և ավելի քիչ արյան կորուստ:

Արգանդի փակումը

Հիմնականում ազանդը կարվում է որովայնի խոռոչից դուրս: Այդ դեպքում արգանդն ավելի հեշտ է սեղմել երկու ձեռքերով: Այնուամենայնիվ, կարելիս առաջանում է աղիքները վնասելու ավելի փոքր ռիսկ, իսկ ձվարանները կարող են հեշտությամբ ռեվիզիայի ենթարկվել: Մինչ շատ մանկաբարձներ արգանդը երկշերտ են կարում, ըստ Միսգավ Լադախ մեթոդի այն կատարվում է միաշերտ:

Ծննդաբերությունից հետո արգանդը մեծ արագությամբ կրճատվում է, այդ թվում նաև ստորին սեզմենտը, քիչ օրեր անց կարերը ներծծվում են: Կարելիս ինչքան շատ նյութեր են օգտագործվում, օտար մարմնի հանդեպ պատասխանն այնքան ավելի մեծ է, ինչը կարող է խանգարել ապաքինմանը:

Նախընտրելի է Ռեվերդենի կարը, որն արվում է 8սմ տրամագծով մեծ կլոր ասեղով: Կարը սկսվում է վիրաբույժի կողմից, որպեսզի նրա ձեռքերը չխաչվեն օգնականի ձեռքերի հետ, կարը դրվում է իրար հանդիպակաց եզրերին, իսկ վերջնական հանգույցը դրվում է 1-2սմ վերադառնալով հակառակ անկյունից:

Որովայնամիզ և ֆասցիա

Չմակարդված արյունը մնում է որովայնամզի խոռոչում և կարող է կարճ ժամանակահատվածում ներծծվել: Երկար

ժամանակ վիրաբույժության մեջ կարելի է սովորական էր բոլոր բաց շերտերի համար: Դա վերաբերում էր նաև որովայնամզին, որի ժամանակ, ի տարբերություն մաշկը կարելուն, հնարավոր չի անմիջական հարմարեցում: Հարույր Էլիսը կարողացավ ապացուցել, որ որովայնամզի կարման ժամանակ առաջանում են անոթային կամուրջներ, որոնք կարող են հանգեցնել կպումների: Նա նաև ապացուցեց, որ կարճ ժամանակի ընթացքում որովայնի մկանների տակ գտնվող ընդերային բջիջներից կազմվում է նոր որովայնամիզ: Միսգավ Լադախ մեթոդի դեպքում որովայնամզի ընդերային և առպատային թերթիկները մնում են բաց: Բացի մնացած առավելություններից, այն նվազեցնում է վիրահատության ժամանակը և մինչ օրս հակառակ ազդեցություն չի ունեցել:

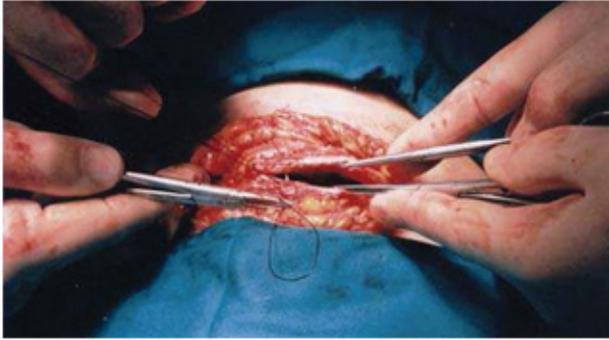
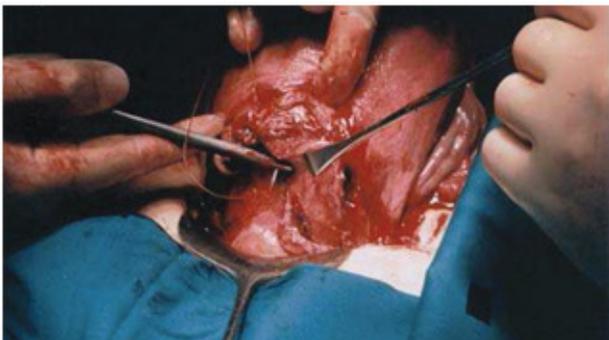
Ֆասցիայի փակում

Ինչպես արգանդը, այնպես էլ ֆասցիան փակվում են անընդհատ կարի միջոցով, որն անում է մանկաբարձը իր կողմից, որպեսզի նրա ձեռքերը չխաչվեն օգնականի ձեռքերի հետ: Ծննդաբերողի աջ կողմի հանգույցը մնում է ֆասցիայի տակ: Դա խոչընդոտում է օտար մարմնի հանդեպ ռեակցիային և կրճատում է ենթամաշկային զգայունությունը:

Մաշկի կարում

Միսգավ Լադախ մեթոդի ժամանակ կատարվում են հնարավորինս քիչ կարեր, որպեսզի հնարավորինս ցածր մակարդակի վրա պահվի հեմատոմայի և թարախակալման վտանգը: Այդ իսկ պատճառով ենթամաշկը և մաշկը փակվում են ըստ Դոնատիի:

Առաջին կարն արվում է կտրվածքի կենտրոնում, մնացած երկուսը համապատասխանաբար 3 սմ կտրվածքի անկյուններից հեռու: Այս կողմնային կարերը պետք է 48 ժամ անց հեռացվեն, որպեսզի





ցավերը կրճատվեն (Ցավն առաջանում է այն պատճառով, որ վիրահատությունից հետո հյուսվածքն այտուցվում է, նույնիսկ էլաստիկ կարանյութի օգտագործումը չի նպաստում այտուցի չառաջանալուն): Հետվիրահատական հինգերորդ օրը մաշկի միջին կարը պետք է հեռացվի:

Եզրակացություն

Միսգավ Լադախ մեթոդն ունի մի շարք առավելություններ կեսարյան հատման ավանդական միջոցների նկատմամբ: Ֆասցիան թերթիկները այնպիսի մակարդակի վրա են բաժանվում, որտեղ մկանները ավելի շարժուն

են: Մանկաբարձն ու օգնականը ձեռքով կողքի են տանում որովայնի մկանները: Որովայնամիզն ու արգանդը բացվում են ձգման եղանակով: Մրան որպես արդյունք հետևում են ավելի արագ բուժումն ու ավելի քիչ ցավազգայունությունը:

Արգանդը կարում են մի շերտով, ընդերային և առպատային որովայնամզի թերթիկները մնում են բաց: Ֆասցիայի առաջին կարի հանգույցը ընկնում է ֆասցիայի տակ, որպեզի նվազեցվի օտար մարմնի ռեակցիան և զգայունությունը ենթամաշկի վրա: Մաշկի սահմանափակ կարերը նվազեցնում են հեմատոմայի և թարախակալման ի հայտ գալը:

SUMMARY

Misgav-Ladach method for Cesarean section: Detailed description of surgical methods

Michael Stark (The New European Surgical Academy (NESA), Gynecological Departments, HELIOS Hospitals Group Berlin, Germany)

While abdominal surgeries are being performed by endoscopic method for a long time by now, the Caesarean section still remains one of the rare laparoscopies. Yet, the number of Caesarean section surgeries grows. Thus, optimization of the surgery and determination of criteria on the basis of proof-based research is crucial. Professor Michael Stark has developed a Misgav-Ladach method, when the necessity of the surgery is investigated along with the surgery method for each individual case. This method of Caesarean section has significant advantage compared to traditional methods.

РЕЗЮМЕ

Операция по методу Мисгав-Ладах: Детальное описание хирургических методов

Майкл Старк (Новая европейская хирургическая академия (HEXA), Гинекологические отделения, Группа больниц ГЕЛИОС, Берлин, Германия)

В то время, как операции на брюшной полости с течением времени стали проводиться эндоскопическим методом, Кесарево сечение все еще остается одной из редких лапароскопий, и это при том, что количество таких операций растет. Поэтому важна оптимизация операции Кесарева сечения, а также определение критериев путем исследований, основанных на доказательствах. Профессор Майкл Старк разработал метод Масгав-Ладах, в соответствии с которым определяется каждый отдельный случай, когда требуется операция, а также метод проведения операции. Данный метод Кесарева сечения имеет ряд существенных преимуществ по сравнению с традиционными методами.

ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ԴԻՏԱՐԿՈՒՄՆԵՐ ԵՎ ՓՈՐՁԻ ՓՈԽԱՆԱԿՈՒՄ

УДК 616.151.512

П.О.Соцкий

Гипергомоцистеинемия, акушерская патология и врожденные пороки развития

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

Центр медицинской генетики и первичной охраны здоровья, г. Ереван, Армения

Резюме: В данной статье мы описываем уникальный случай 46-летней пациентки с благоприятным исходом беременности и рождением полноценного здорового ребенка после 10 лет бесплодия в браке с синдромом потери плода в виде повторных неразвивающихся беременностей, самопроизвольных выкидышей, мертворождения и врожденных пороков развития (ВПР). Акушерский анамнез отягощен тяжелым гестозом, преэклампсией, преждевременными родами мертвым плодом. Настоящая беременность – седьмая по счету. Выявлена мультигенная тромбофилия, затрагивающая преимущественно метаболизм фолата и фибринолитическое звено гемостаза. Гипергомоцистеинемия, обусловленная дефицитом фолата и витаминов группы

В в виде гомозиготной мутации C677T в гене MTHFR и гетерозиготной мутации MTR (B12-зависимая метионин-синтаза) сочеталась с полиморфизмами FVII, 4G/5G в гене Serpine-I (PAI-I), дисфибриногемией и инсулинорезистентностью, что сыграло важную роль в возникновении однонаправленного механизма действия различных форм тромбофилии. Дополнительными факторами риска явились метаболический синдром, диффузно-узловой токсический зоб в субкомпенсированном состоянии, изосерологическая несовместимость супружеской пары по системе HLA и множественная миома матки. Основу патогенетического лечения составили восполнение дефицита фолата и витаминов группы B, а также коррекция нарушений гемостаза, исходя из ведущей роли микротромбозов в системе микроциркуляции в патогенезе основных осложнений гестации. Представленный в докладе случай подчеркивает важность тщательного исследования протромботического статуса пациенток с акушерской патологией и ВПР, включая генетические и приобретенные факторы риска.

Ключевые слова: тромбофилия, синдром потери плода, акушерские осложнения, врожденные пороки развития.

Введение

Гипергомоцистеинемия является следствием как врожденных, так и приобретенных факторов риска. На протяжении последних 26 лет активно изучается ее роль в развитии акушерских осложнений и уродств плода. В отличие от других генетических и приобретенных (антифосфолипидный синдром – АФС) форм тромбофилии, гипергомоцистеинемия хорошо поддается терапии при своевременном выявлении [5, 8].

Несмотря на многочисленные исследования

предположительной связи между гипергомоцистеинемией, акушерскими осложнениями и врожденными пороками развития (ВПР), роль отдельных генетических мутаций как факторов риска осложненных исходов беременности остается спорной. В данном докладе мы представляем случай успешного завершения беременности у пациентки 46 лет с синдромом потери плода (СПП), анэнцефалией и акушерскими осложнениями по причине гипергомоцистеинемии в сочетании с другими полиморфизмами генов гемостаза и дополнительными факторами риска.

История болезни: В данном исследовании рассматривается случай 46 летней пациентки с СПП, страдавшей от привычного невынашивания беременности, мертворождения и имеющей в анамнезе патологию внутриутробного развития плода в виде дефектов нервной трубки. Пациентка обратилась за консультацией в нашу клинику 24.06.2008г. при сроке беременности 6 недель, осознавая, что это ее последняя попытка стать матерью.

Жалобы при поступлении – отсутствие детей в браке при регулярной половой жизни без применения средств контрацепции, повышение артериального давления, головные боли, патологическую прибавку веса.

Из анамнеза пациентки известно, что на протяжении последних 10 лет ее стремление реализовать репродуктивную функцию оказалось безуспешным. Позднее замужество в 35 лет сразу же сопровождалось наступлением беременности и последующим чередованием целого ряда самопроизвольных выкидышей, периодами бесплодия с применением средств, стимулирующих овуляцию, антенатальной гибелью плода, тяжелыми гестозами, преэклампсией, множественными внутриутробными пороками развития, преждевременными родами. В анамнезе 6 беременностей. Данная беременность – седьмая, наступила спонтанно и крайне желательна, т.к. от нее зависело сохранение семьи.

Первая беременность осложнилась антенатальной гибелью плода. Вторая – внутриутробным пороком развития в виде анэнцефалии и других множественных пороков, диагностированных в 18 недель. Третья и четвертая – неразвивающимися беременностями, самопроизвольными выкидышами в ранних сроках с последующим выскабливанием полости матки. Пятая – антенатальной гибелью плода в 35 недель, гестозом, преэклампсией. Шестая – самопроизвольным выкидышем в сроке 8 недель.

Гинекологический анамнез: менструации с 12 лет, установились сразу, через 30 дней по 5 дней, регулярные, умеренные, безболезненные.

Тромботический семейный анамнез: у матери гипертония, инсульт в раннем возрасте, у отца тромбоз глубоких вен голени. Семейный акушерский анамнез: самопроизвольный выкидыш у матери.

В промежутках между беременностями пациентка обследовалась и лечилась исключительно по поводу инфекций – цитомегаловирусной и уреаплазмоза, которые и считались основной причиной невынашивания. К моменту поступления комбинированный инфекционный скрининг на инфекции TORCH группы и инфекции, передающиеся половым путем, заболеваний инфекционной природы не выявил.

Для понимания трудностей гестационного пути пациентки приводим частные выписки из ее историй болезни. Выписка (пациентке 40 лет): беременность 6 недель, неполный выкидыш, отягощенный гинекологический и акушерский анамнез (цитомегаловирус и 4 выкидыша разных сроков, преждевременные роды), миома матки. Эрозия шейки матки. Произведено выскабливание и удаление прерванной беременности. В полости матки выпячивание миоматозного узла. Рекомендовано: после очередных месячных диатермоэлектронизацию (ДК) шейки матки и консервативная миомэктомия; Внутриматочная спираль (ВМС) на 6 месяцев; Повторное обследование инфекций. При отрицательном результате разрешить беременность с последующим кесаревым сечением в плановом порядке.

Выписка (пациентке 42 года): беременность 32-33 недели. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез. Мертвый плод. Преэклампсия тяжелой степени, задержка внутриутробного развития плода (ЗВРП), раннее излитие околоплодных вод. Преждевременные роды мертвым плодом мужского пола, весом 1300.0гр, рост 31 см. В реанимации получила гипотензивную терапию. Выписана в удовлетворительном состоянии. Рекомендовано наблюдение у врача женской консультации и нефролога. Патанатомический диагноз: врожденная инфекция – плацентит, диффузный мембранит, децидуит на фоне множественных некрозов, патологической незрелости ворсинчатого дерева в гипоплазированной плаценте, васкулиты и ангиоматоз сосудов ворсин, флебит и артерииты пупочных сосудов, интерстициальный гепатит, нефрит. Антенатальная гипоксия плода.

В связи с настойчивым желанием пациентки и ее близких сохранить беременность больная была консультирована и обследована нами. Диагностированы маточная беременность 6 недель, множественная миома матки с наличием доминантного субсерозного узла в проекции задней

стенки матки в диаметре 5,0см. Метаболический синдром – абдоминальное ожирение, ИМТ=27, артериальная гипертензия 140/90 мм. рт. ст., дислипидемия: общий холестерин – 222,1 мг/дл, триглицериды – 393,1 мг/дл, щелочная фосфатаза – 38,7 МУ/л. Диффузно-узловой токсический зоб II степени в субкомпенсированном состоянии (Сонографическая картина узлового зоба. ТТН – 0,04 uIU/ml).

Осуществлен динамический гормональный и ультразвуковой мониторинг под наблюдением эндокринолога на протяжении всей беременности. Консультирована терапевтом – данных за соматическую патологию и заболевание почек нет. Проба Реберга в норме, на УЗИ патологии не выявлено.

Произведено обследование на изосерологическую совместимость супружеской пары. Совместимость по системе HLA – 25-30%, антитела к ХГЧ – 8,7U/ml. Исследование кариотипа – хромосомной патологии не обнаружено. Тестирование наследственной предрасположенности к тромбофилиям и тромбозам осуществлялось методом полимеразной цепной реакции и обратной гибридизации, используя тест системы фирмы ViennolabDiagnostics.

Идентифицировано 9 мутаций, ассоциированных с риском развития тромбофилии и нарушением метаболизма фолатов – FV Leiden (G1691 A), FVR2 (H1299R), Protrombin F II (G20210A), MTHFR C677T, MTHFR (A 1298C), FXIII (V34L), полиморфизм гена «6754G/5G» PAI-I, EPCRA4600G, EPCRG4678C. Также были идентифицированы полиморфизмы «807C/T» в гене гликопротеина 1a (GP-1a) тромбоцитов ITGA 2 alpha 2 C/T – (тромбоцитарного рецептора к коллагену), ITGB3- b T/T (тромбоцитарного рецептора фибриногена), Полиморфизм PLA1/A2 в гене GPIIb/IIIa, мутация FI (FBG), полиморфизмы метаболизма фолатов – MTR, MTRR, используя тест-системы фирмы «ДНК-технология» (Россия).

Обнаружены: гомозиготная мутация MTHFR C 677T, гетерозиготные полиморфизмы FI(FBG), FVII, V 34LFXIIIи PAI-I 4G/5G, MTR (B12-зависимая метионин-синтаза), а также EPCR: гаплотипы A3 (A4600G) и A1(G4678C) – A1/A2. Уровень гомоцистеина повышен – 16,46 mkmol/l, ВА не обнаружен, АФА – отрицательны. Протеин С -76%, антитромбин III – 33,4 mg/dl.

Определены маркеры активации системы гемостаза:

D-димер – 98,2 ng/ml, протромбиновый индекс – 105,9%, протромбиновое время – 11,8сек, МНО – 0,89, АЧТВ – 25,2сек, фибриноген – 420мг/дл. Расширенная коагулограмма: АЧТВ – 29,6сек, протромбиновое время – 12,5сек, МНО – 1,6сек, фибриноген «А» – 2,86г/л, тромбиновое время – 15,2сек. Ретракция сгустка – 48%, эуглобулиновый лизис – 195мин, РФМК – 5,0, тест этаноловой желатинизацииотр., протамин-сульфатный тест отриц., активность FXIII – 84%, агрегация тромбоцитов с АДФ – 18сек, агрегация тромбоцитов с ристомисином – 28,1сек.

Биохимический анализ крови: общий белок, альбумины понижены, креатинин, мочевины в норме, активность печеночных ферментов повышена незначительно. Общий анализ крови: гемоглобин – 103г/л, эритроциты – 3,8, тромбоциты – 189,2, лейкоциты – 7,5, палочкоядерные – 3, сегментоядерные – 67, эозинофилы – 1, лимфоциты – 26, СОЭ-35, в моче при динамическом наблюдении – от нормальных показателей до следов белка и выше – 0,1г/л.

На основании проведенных исследований выставлен клинический диагноз: беременность 6 недель на фоне отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза. Синдром потери плода. Мультигенная форма тромбофилии. Гипергомоцистеинемия. Миома матки. Метаболический синдром. Диффузно-узловой токсический зоб в субкомпенсированном состоянии. Изосерологическая несовместимость супружеской пары по системе HLA. Анемия I степени.

Назначена терапия: диета, фолиевая кислота (4 мг/сут), витамины для беременных, утрожестан, курантил в 1 триместре, курсы метаболической терапии по 2 в каждом триместре, сорбифер-дурулес, кокарнит, магне-В6. Аспирин-кардио 100мг со второго триместра под контролем уровня Д-димера и расширенной коагулограммы. Профилактика плацентарной недостаточности: препараты, улучшающие маточно-плацентарный кровоток, назначения эндокринолога. Эффективность терапии оценивалась по уровню Д-димера, гомоцистеина и состоянию маточно-плацентарного кровотока путем доплерографии. Оценка маркеров пренатальной диагностики (хорионический гонадотропин, альфа-фетопротеин, эстриол, данные УЗИ) в 1-2 триместрах – риска внутриутробных пороков развития не выявили.

Ультразвуковое исследование: беременность 19-20 недель по данным расширенной фетометрии. Миома матки. Беременность одноплодная, сердцебиение плода ритмичное, строение внутренних органов плода – без особенностей. Двигательная активность плода нормальная, плацента на задней стенке, доходит до внутреннего зева, зев закрыт. Толщина – 2,0см. Степень зрелости – 1, ретроплацентарной гематомы нет. Количество околоплодных вод нормальное. Маточный тонус повышен.

На задней стенке субсерозный узел 4,5x3,9см и на передней стенке 1,8x1,2см. Допплерографическое исследование: беременность 21 неделя. Гемодинамические параметры в сосудах плода соответствуют сроку гестации. Параметры в маточных артериях не соответствуют сроку беременности. Нарушение гемодинамики 1А степени. Гормоны фетоплацентарного комплекса (плацентарный лактоген, прогестерон) в пределах нормы.

В 21 неделю был выставлен диагноз плацентарной недостаточности I степени. Гестоз средней степени: отеки, гипертензия, белок в моче, нарушение белкового и жирового обмена. Проводилась фармакотерапия: регулирующая функцию ЦНС; гипотензивная; мочегонная; препараты для нормализации реологических и коагуляционных показателей крови; препараты, улучшающие маточно плацентарный кровоток; дезинтоксикационная терапия; токолитики; антиоксиданты, витамины, гепатопротекторы; препараты, влияющие на метаболизм, спазмолитики.

УЗИ в 32 недели показало: беременность одноплодная, предлежание головное, сердцебиение плода ритмичное, 148уд/мин. Строение внутренних органов плода без особенностей. Двигательная активность плода нормальная. Толщина плаценты 3,4см, степень зрелости II, ретроплацентарной гематомы нет, количество околоплодных вод нормальное, тонус матки умеренно повышен.

Несмотря на проводимое лечение, явления гестоза нарастали и в 32 недели пациентка госпитализирована в отделение интенсивной терапии, где было продолжено лечение гестоза и плацентарной недостаточности, а также профилактика дистресс синдрома плода еще в

течение 2 недель. В 34 недели родоразрешена путем операции кесарева сечения в плановом порядке. Беременность и роды проведены на фоне эутиреоза, основываясь на динамике клинической симптоматики и определения содержания в крови ТТГ, Т4 и Т3.

Выписка из истории болезни (пациентке 46 лет): беременность 34 недели. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез. Миома матки. Диффузный зоб в стадии субкомпенсации. Преэклампсия средней степени. Тазовое предлежание, преждевременные роды, кесарево сечение. Родилась девочка весом 2230,0гр. и 44 см роста. Обе выписаны в удовлетворительном состоянии. Заключение неонатолога: внутриутробная пневмония, недоношенность, оценка по шкале Апгар – 6-7 баллов. После рождения выраженные симптомы дистресса, подключена к СРАР. Состояние в динамике улучшилось. Выписана на 13 день в удовлетворительном состоянии. Разрешено кормление грудью, докармливание искусственной смесью.

Произведено обследование ребенка на наличие плодовой генетической тромбофилии. Выявлены гетерозиготные мутации и полиморфизмы: МТНFR С677Т, МТНFR (А 1298С), полиморфизм гена «6754G/5G» PAI-I.

Обсуждение

Проведенные исследования позволили выявить у пациентки мультигенную тромбофилию, затрагивающую преимущественно метаболизм фолата и фибринолитическое звено гемостаза. Дополнительными факторами риска явились метаболический синдром, зоб и миома матки, изосерологическая несовместимость по системе HLA. Особо нужно отметить, что мутация МТНFR С677Т и, в особенности гомозиготная форма мутации, помимо привычного невынашивания, является причиной и ряда других акушерских осложнений – тяжелых гестозов, антенатальной гибели плода, преждевременных родов, плацентарной недостаточности, макроцитарной анемии и т. д. [1, 2, 4].

Поскольку мутация МТНFR С677Т может сопровождаться не только повышением уровня гомоцистеина, но и дефицитом фолата и витаминов группы В, соответственно могут иметь место и клинические проявления этого дефицита. В частности, дефекты нервной трубки у плода.

Дефицит фолата также ассоциируется с повышенной склонностью к судорогам, что на фоне гестоза может проявляться эклампсией. Даже небольшое повышение гомоцистеина, как в нашем наблюдении, при дополнительном наличии приобретенных факторов, усугубляющих гипергомоцистеинемию и/или дефицит фолата (несбалансированное питание с недостаточным количеством витаминов, увеличение возраста, метаболический синдром, заболевания щитовидной железы и др.) могут стать ведущей причиной акушерских осложнений: от синдрома потери плода до гестоза и эклампсии. Известно, что гипергомоцистеинемия является независимым фактором риска развития окклюзионных сосудистых осложнений-артериальных и венозных тромбозов [2].

Повышение в крови уровня гомоцистеина может стать причиной активации и гиперагрегации тромбоцитов, повреждения эндотелия, прокоагулянтных тенденций через активацию фактора XIII, FV и тканевого фактора, нарушения маточно-плацентарного, плодово-плацентарного кровотоков, происходящее благодаря развитию тромбозов сосудов, васкулитов, инфарктов плаценты. (DeGrootetal., 1999). Приведенное в наблюдении патоморфологическое описание плаценты, органов плода и пупочных сосудов, является, по сути дела, классической картиной окклюзионных сосудистых поражений, а не внутриутробной инфекции, как это было трактовано ранее.

Микротромботические, воспалительные и гипоксические повреждения возникают в плаценте и в незрелых, а следовательно, менее защищенных тканях плода. Морфологически такие изменения не являются специфичными для тромбофилии, и часто в качестве этиологического фактора называются, казалось бы, более очевидные инфекционные причины. Таким образом, благополучный исход беременности зависит от нормального развития и функционирования плаценты. Неполноценная инвазия трофобласта и ремоделирование спиральных артерий ведут к нарушению плацентарной перфузии, а отсюда к гестозу и другим акушерским осложнениям.

В этой связи особого внимания заслуживает повреждение фибринолитической системы у пациентки, обусловленное сразу несколькими механизмами: дисфибриногемия, уменьшение

активности эндогенного фибринолиза вследствие активации экспрессии PAI-I за счет наличия наследственного полиморфизма 675 4G/5G-PAI-I и метаболический синдром. Согласно литературным данным обнаружена четкая связь между наличием ожирения и метаболического синдрома с протромботической мутацией 4G/5G в гене PAI-I [Пшеничникова Е.Б. и др., 2005].

Заслуживающие внимания результаты получили также Jamada et al., свидетельствующие об ассоциации между 4G/5G полиморфизмом гена PAI-I и тяжелым гестозом. Согласно данным Бицадзе В.О. (2003) мутация MTHFR C677T, обуславливающая развитие гипергомоцистеинемии, наиболее часто обнаруживалась у беременных с гестозом. Литературные источники указывают на взаимосвязь между высокой частотой повреждения фибринолитической системы и метаболическим синдромом [4, 6].

Было показано, что сочетание полиморфизма 4G/4G в гене Serpine-I с дисфибриногемией, полиморфизмом в гене FVII и инсулинорезистентностью играет важную роль в возникновении однонаправленного механизма действия различных форм тромбофилии [4]. Инсулин, жировая ткань прямо стимулируют синтез фибриногена в печени, повышают уровни FVIII и/или FVII, синтез PAI-I в печени и, опосредованно, в эндотелии сосудов [4].

Поскольку уровень PAI-I играет важную роль в процессе имплантации плодного яйца, а, кроме того, является независимым фактором тромбофилии, объяснение причин возникновения ВПР находит свое место и с точки зрения времени формирования большинства внутриутробных пороков развития между 3-ей и 6-ой неделями гестации. Сочетание приобретенной тромбофилии, обусловленной метаболическим синдромом, с генетическими дефектами гемостаза существенно утяжеляет течение патологического процесса. При этом увеличивается риск декомпенсации системы гемостаза.

Отдельного внимания заслуживает ситуация с диффузным токсическим зобом. Как правило, течение беременности у таких пациенток бывает осложненным. Наиболее частым и характерным из них является невынашивание. Признаки угрожающего выкидыша или преждевременных родов возникают у 46% женщин. Токсикоз

беременности обычно развивается в ранние сроки и протекает тяжело. В клинике гестоза характерно преобладание гипертензивного синдрома, плохо поддающегося лечению.

Другими осложнениями могут быть: преэклампсия, отслойка плаценты, преждевременные роды, выкидыш, ВЗРП, низкий вес плода, мертворождение, пороки развития, анемия. В последовом и послеродовых периодах характерны нарушения в системе гемостаза. Родоразрешение обычно проводится на фоне эутиреоза.

Как следует из истории болезни, пациентка входит также в группу высокого риска по наличию миомы матки и беременности: ей больше 35 лет, более того – ей уже 46 лет. Описана деформация матки. Плацента расположена в проекции миоматозного узла – «плацента на узле». Узел больших размеров, длительность заболевания более 5 лет. Как известно, частыми осложнениями при этом являются гестоз, ВЗРП, плацентарная недостаточность, угроза прерывания в различные сроки гестации и т. д.

Таким образом, пороки развития и акушерская патология могут возникать на фоне генетической тромбофилии, частота которой в популяции, по обобщенным данным мировой литературы, составляет 15-20% [5]. Иными словами, гипергомоцистеинемия и другие формы генетической тромбофилии обладает синергичным эффектом с метаболическим синдромом в отношении развития тромботических осложнений.

Под влиянием провоцирующих факторов (беременность, заболевание щитовидной железы, миома матки и т.д.) создаются условия для декомпенсации системы гемостаза. При этом происходит формирование системного воспалительного ответа и протромботического фенотипа с развитием системной эндотелиальной дисфункции и ДВС-синдрома.

Эти процессы являются патогенетической основой для развития гестоза и других акушерских осложнений. Конечно, сохранение беременности в таких условиях представляло огромный риск, но, исходя из ведущей роли микротромбозов в системе микроциркуляции в патогенезе основных осложнений гестации в

представленном наблюдении, была назначена терапия, которая позволила пролонгировать беременность до срока жизнеспособности плода. Как известно, ранняя диагностика и начало адекватной терапии предопределяют ход гестационного процесса и исход беременности [1, 2].

К сожалению, несвоевременная диагностика генетической и приобретенной тромбофилии и несколько запоздалое начало антикоагулянтной и витаминотерапии (лишь на 6 неделе беременности) уже не позволили избежать гестоза, преэклампсии, но, возможно, именно благодаря этому родоразрешение прошло без осложнений, и пациентка хотя бы и в 46 лет, но сумела родить здорового и полноценного ребенка.

Оценивая роль тромбофилии в патогенезе различных акушерских осложнений, в частности, врожденных пороков развития, наиболее важным представляется мультифакториальный генез и полиморфизм генетических форм тромбофилии. Тромбофилия может сочетаться с другими генетическими или приобретенными дефектами и/или факторами риска. Может быть следствием дефектов различных компонентов системы гемостаза (факторы свертывания и система фибринолиза), а также различных дефектов-точечных мутаций одного и того же компонента (мутация MTHFR C677T, MTR), варьировать по степени выраженности в зависимости от гетеро- или гомозиготной формы мутации.

Высокое качество диагностики и патогенетически обусловленная терапия позволяют осуществить профилактику репродуктивных потерь еще до наступления беременности. Представленный в докладе случай подчеркивает важность тщательного исследования генетических дефектов гемостаза, уровня гомоцистеина и дополнительных факторов риска у пациенток с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом. Как показано в данном докладе, сочетание мультигенной тромбофилии с метаболическим синдромом, диффузно-узловым токсическим зобом, множественной миомой матки, иммунологическим фактором невынашивания, возрастом первородящей – уникальный случай в акушерской практике.

Список литературы

1. Бицадзе В.О. Принципы диагностики и патогенетической профилактики основных осложнений беременности, обусловленных тромбофилией: Дисс... д-ра мед.наук. – М., 2003. – 268 с.
2. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. – М.: Триада X, 2003. – 904 с.
3. Манухин И.Б., Геворкян М.А., Минкина Г.Н., Студеная Д.Б. Метаболические нарушения у женщин с синдромом поликистозных яичников (обзор литературы). // Проблемы репродуктологии. – 1998. - № 4.
4. Системные синдромы в акушерско-гинекологической клинике: Рук.для врачей. / Под ред. А.Д. Макацария. – М.: ООО “Медицинское информационноеагенство”, 2010. – 88с
5. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической клинике: Молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбоэмболических осложнений: Рук. для врачей.-М.: ООО “Медицинское информационное агенство”, 2007.-1064с.
6. Пшеничникова Е.Б., Пшеничникова Т.Б., Макацария А.Д. Метаболический синдром и тромбофилии-состояние высокого риска у беременных // РМЖ.-2006.- Специальный выпуск.-с. 53-60.
7. Brenner B. Thrombophilia and pregnancy loss. //16th international Congress on Thrombosis and haemostasis, 2000.
8. Nelen W.L.D.M., Blom H.J., Steegers E.A.P., Der Heijer M., Eskes T.K.A.B. hyper-homocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a meta-analysis. //Fertile. Steril. – 2000. – Vol. 74. – P. 196-199.
9. Pouta A., Hartikainen A.L., Sovio U., Gissler M., Raitinen J., McCarthy M.I., Ruokonen A., Elliott P., Jarvelin M.R. manifestations of metabolic syndrome after hypertensive pregnancy. // Hypertension. – 2004. – Vol. 43, № 4. – p. 825-831.

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

Հիպերգոմոցիստեինեմիա, մանկաբարձական պաթոլոգիա և բնածին արատներ

Պ.Օ.Սոցկի (Վերաբարձարական առողջության, պերինատոլոգիայի, մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի հանրապետական ինստիտուտ, Երևան, Հայաստան, Բժշկական գենետիկայի և առողջության առաջնային պահպանման կենտրոն, Երևան, Հայաստան)

Սույն հոդվածում նկարագրվում է եզակի դեպք 46-ամյա հիվանդի հղիության բարեհաջող ելքով և լիարժեք առողջ երեխայի ծննդով՝ 10 տարվա անպտուղ ամուսնությունից հետո, որը ուղեկցվում էր պտղի կորստի համախտանիշով, երկրորդական չզարգացող հղիության տեսքով, ինքնակամ վիժումով, մեռելածին և բնածին արատների զարգացումով: Մանկաբարձական անամները ծանրացած է բարդ հղիության, պրիէկլամպսիայով, մեռալածին պտղի վաղարժան ծննդով: Սույն հղիությունը թվով յոթերորդն էր: Հայտնաբերված է մուլտիգեն տրոմբոֆիլիա, որը առավելագույն ձևով է ազդում մետաբոլիզմ ֆոլատայի և հեմոստատիկ ֆիբրինոլիտիկական օղակի վրա: Հիպերգոմոցիստեինեմիա, որը պայմանավորված է ֆոլատայի և B խմբի վիտամինների պակասով MTHFR գենում հոմոզիգոտ C677T մուտացիայի տեսքով և հետերոզիգոտ MTR (B12 կախված մետիոնին սինթեզից) մուտացիայի համադրումը Serpine-I PAI-I գենում FVII, 4G/5G պոլիմորֆիզմների հետ, դիսֆիբրինոգենեմիայի և ինսուլինառեզիստենական, որը կարևոր դեր խաղաց տարբեր տեսակի տրոմբոֆիլիայի միաուղղված գործողության մեխանիզմի առաջացման մեջ: Լրացուցիչ ռիսկի գործոններ են հանդիսանում մետաբոլիկական սինդրոմը, սուբկլոմպենսացված վիճակում դիֆուզ-հանգույցային թունավոր խալիպը, ամուսնական զույգի իզոսերոլոգիական անհամատեղությունը HLA համակարգով և արգանդի բազմաթիվ միոմաները: Պաթոգենիկ բուժման հիմքը կազմում է ֆոլատների և B խմբի վիտամինների պակասի լրացումը, ինչպես նաև հեմոստատիկ խախտումների շտկումը, հաշվի առնելով միկրոտրոմբոզների առաջատար դերը, միկրոշրջանառության համակարգում գեստացիայի հիմնական բարդացումները պատոգենետում:

Զեկույցում ներկայացված դեպքը ընդգծում է մանկաբարձական պաթոլոգիաներով և բնածին արատների զարգացմամբ հիվանդների պրոտրոմբոտիկական (ընգրկելով գենետիկ և ձեռքբերովի) վիճակի ռիսկի գործոնների մանրակրկիտ հետազոտությունների կարևորությունը:

Բանալի բառեր. *Տրոմբոֆիլիա, պտղի կորստի համախտանիշ, մանկաբարձական բարդություններ, բնածին արատներ:*

SUMMARY

Hyperhomocysteinemia, obstetric pathology and congenital malformations

P.O.Sotsky (Republican Institute for Reproductive Health, Perinatology, Obstetrics and Gynecology, Yerevan, Armenia, Center of Medical Genetics and Primary Health Care, Yerevan, Armenia)

In this article we describe a unique case of 46-year old patient with a favorable outcome of pregnancy and the birth of a healthy baby after a full 10 years of infertility in marriage with the syndrome of fetal loss in the form of repeated non-developing pregnancy, miscarriage, stillbirth and congenital malformations (CMF). Obstetrical history is burdened with severe gestosis, preeclampsia, premature delivery with stillbirth. This is the patient's seventh pregnancy. Multigenic thrombophilia has been detected, predominantly affecting the metabolism of folate and fibrinolytic element of hemostasis. Hyper-homocysteinemia, due to deficiency of folate and B group vitamins in the form of a homozygous mutation C 677T in the MTHFR gene and a heterozygous mutation MTR (B12-dependent methionine synthase), was combined with polymorphisms of FVII, 4G/5G in the gene Serpine-I (PAI-I), dysfibrinogenemia and insulin resistance that played an important role in the occurrence of unidirectional mechanism of action of various forms of thrombophilia. Additional risk factors were metabolic syndrome, diffuse nodular toxic goiter in the sub compensated state, isoserological incompatibility of the couple on the HLA system and multiple uterine fibroids. The basis of pathogenetic treatment consisted of the filling of folate deficiency and B group vitamins, as well as the correction of hemostasis disorders, based on the leading role of micro thromboses in the microcirculation system in the pathogenesis of the major complications of pregnancy. The case presented in the report emphasizes the importance of thorough research of prothrombotic status of patients with obstetric pathology and the CMF, including genetic and acquired risk factors.

Keywords: thrombophilia fetal loss syndrome, obstetrical complications, congenital malformations.

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՏԵՍՈՒԹՅՈՒՆ

УДК: 618.146-006 + 616.4

С.О.Никогосян, Т.Ш.Тагибова, В.В.Кузнецов, О.А.Анурова, Л.И.Короленкова

Клинико-морфологические особенности нейроэндокринных опухолей шейки матки

(Обзор литературы)

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, г.Москва, РФ

В последние годы заметно возрос интерес к нейроэндокринным опухолям (НЭО) человека, в том числе и женских половых органов. По данным программы SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results, Research), в период с 1973 г. по 2002 г. из общего числа выявленных новообразований в мире на нейроэндокринные опухоли приходится только 2,2% [1, 15, 20]. При этом, отмечается тенденция к повышению заболеваемости за последние 30 лет. Ежегодный прирост составляет 3% [15, 20].

НЭО возникают из клеток нейроэндокринной системы человека, расположенные практически во всех органах и тканях организма (центральной нервной системе, симпатических ганглиях, железах внутренней секреции, желудочно-кишечном тракте, почках, коже, тимусе, мочевых путях, плаценте и т.д.), которые синтезируют ряд биогенных аминов и гормонов, в частности катехоламины, серотонин, гистамин, ацетилхолин, гормоны аденогипофиза (АКТГ, пролактин, СТГ), щитовидной и паращитовидных желез, гастропанкреатические гормоны и т.д. Эти медиаторы играют значительную роль в обмене веществ и во многом определяют электролитный баланс, мышечный и сосудистый тонус, процессы секреции и всасывания в желудочно-кишечном тракте и др. [1, 2].

При возникновении НЭО клетки этих новообразований в избыточном количестве продуцируют характерные биогенные амины и гормоны, которые с легкостью экскретируются в кровеносное русло и определяют так называемый “карциноидный синдром”. Последний проявляется приливами, диффузной или пятнистой гиперемией кожи

лица и верхней половины туловища, чувство жара, иногда тахикардией, падением АД и т.п. [1]. Эти новообразования отнесены к категории “функционирующих” НЭО. Вторая категория НЭО отличаются низкой биологической, секреторной активностью опухолевых клеток, не имеют каких либо клинических признаков болезни, чаще всего обнаруживаются случайно [1, 2]. Эти НЭО отнесены к числу «нефункционирующих» опухолей. НЭО локализуются преимущественно в желудочно-кишечном тракте (73,7%) и бронхолегочной системе (25,1%). В пределах желудочно-кишечного тракта большинство опухолей локализуются в тонкой кишке (28,7%), аппендиксе (18,9%) и прямой кишке (12,6%). Также встречается в поджелудочной железе, желчном пузыре, печени, половых органах. Нейроэндокринные новообразования женских половых органов составляют 0,92% из общего числа НЭО.

Как известно, в большинстве случаев (85%) по микроскопическому строению злокачественные опухоли шейки матки соответствуют плоскоклеточному раку и в 15–20% наблюдений – аденокарциноме. Редкие формы рака шейки матки, в частности светлоклеточная, мукоэпидермоидная, нейроэндокринные и другие опухоли встречаются всего в 1–1,5% наблюдений и отличаются высокой степенью злокачественности и агрессивным течением заболевания.

НЭО шейки матки встречаются в виде смешанных и мономорфных опухолей. К числу смешанных относятся опухоли, которые состоят как минимум из двух компонентов, например аденокарциномы

и железисто-плоскоклеточного рака с включением нейроэндокринных клеток.

Мономорфные нейроэндокринные опухоли имеют однородную структуру и могут быть представлены в виде: мелкоклеточной карциномы, крупноклеточной карциномы, атипичной карциноидной опухоли, типичной карциноидной опухоли.

Карциноидная опухоль шейки матки (карциноид) по клиничко-морфологическим критериям схожа с карциноидом желудочно-кишечного тракта, но в отличие от них, в большинстве случаев в шейке матки карциноидная опухоль представлена компонентом смешанной опухоли. Клетками карциноидной опухоли шейки матки вырабатываются более 10 биологически активных веществ, приводящих к синдрому Кушинга, карциноидному синдрому и гипогликемии, однако “эндокринная симптоматика” у таких больных развивается редко.

Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома шейки матки встречается крайне редко. Эта опухоль не имеет характерных клинических проявлений карциноидного синдрома. Крупноклеточная карцинома шейки матки при световом микроскопическом исследовании характеризуется обильной цитоплазмой, большим ядром, выраженным ядрышком, высокой митотической активностью. Отличается агрессивным течением

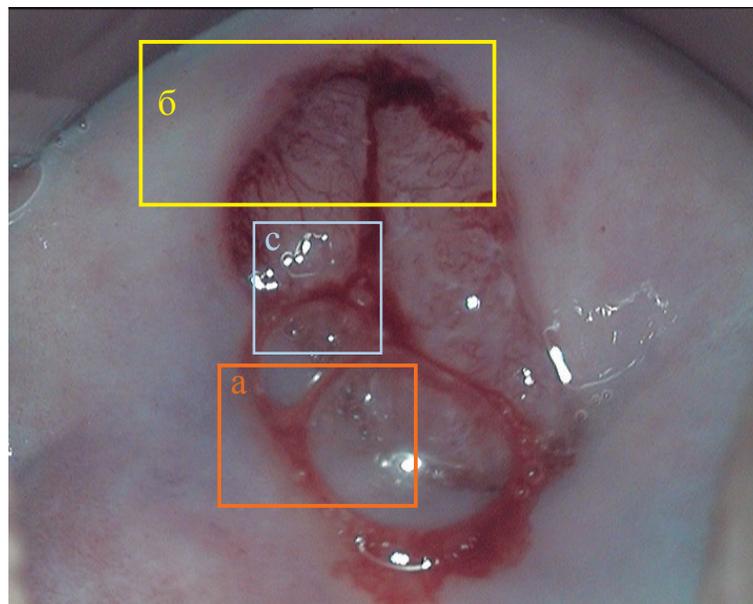
и быстрым метастазированием. Самая частая форма нейроэндокринных опухолей шейки матки – мелкоклеточная карцинома. Эта опухоль встречается менее чем 5% наблюдений от общей популяции больных злокачественными опухолями шейки матки [23, 10]. Возраст пациенток варьирует от 36 до 42 лет [13, 22, 23].

Семиотика нейроэндокринных опухолей, и в частности мелкоклеточного рака шейки матки, мало чем отличается от таковой при плоскоклеточном раке или аденокарциноме. Основными жалобами больных являются контактные кровянистые выделения из половых путей, бели, тянущие боли внизу живота, меноррагии и/или межменструальные кровянистые выделения. При эндофитных формах роста опухоли заболевание развивается без каких-либо симптомов и выявляется только при распространенных стадиях заболевания.

На более поздних стадиях симптомами заболевания являются: патологические выделения, боли в малом тазу и/или пояснице, болезненное мочеиспускание, отеки ног, общая слабость.

Чаще всего опухоль возникает в области эндоцервикса, характеризуется инвазивной формой роста, что в конечном итоге приводит к «бочкообразной» гипертрофии шейки матки (рис.1).

Рисунок 1. Кольпоскопическая картина нейроэндокринной опухоли шейки матки (мелкоклеточный рак шейки матки, материал РОНЦ РАМН)



Видны:

- a) участки с пунктуацией
- b) мозаичность слизистой и выраженная сеть атипичных сосудов
- c) полиповидное образование выступающее из эндоцервикса

Размеры первичной опухоли могут варьироваться от 0,5см до 11,0см, в среднем диаметр опухоли составляет 3,0см. Как правило, большие размеры первичной опухоли характерны для НЭО имеющих смешанное строение. Мелкоклеточный рак шейки матки отличается также высокой лимфогенной и гематогенной метастатической активностью [5, 14, 7]. При этом в доступной нам литературе описаны лишь единичные наблюдения, нет конкретных сведений о частоте возникновения отдаленных метастазов.

Ввиду отсутствия характерных для НЭО шейки матки симптомов, окончательный диагноз, и в частности, мелкоклеточного рака шейки матки устанавливается методами световой микроскопии (окраска гематоксилин-эозином) и иммуногистохимии с применением специфичных маркеров.

Мелкоклеточный рак шейки матки по своей микроскопической структуре схож с мелкоклеточным раком легкого. При световой микроскопии эта опухоль представлена небольшими голубыми клетками, которые могут быть сгруппированы в виде островков, трабекул, формировать сетчатые или солидные структуры. Клетки мелкоклеточной карциномы шейки

матки отличаются большей величиной ядерно-цитоплазматического соотношения, при котором визуализируется гиперхроматическое ядро с множественными митозами и крайне скудная цитоплазма, ядрышко – незаметное или отсутствует, встречаются большие поля некрозов (рис.2).

По перечисленным выше характеристикам мелкоклеточный рак шейки матки может быть диагностирован при цитологическом исследовании «Pap – тест», и как дополнение – иммуноцитохимическим исследованием. Таким образом, мелкоклеточный рак шейки матки может быть выявлен при скрининге.

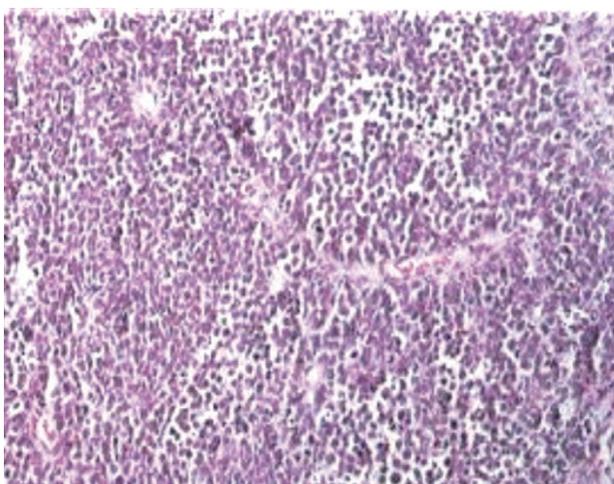
При электронной микроскопии мелкоклеточного рака шейки матки визуализируются округлые или овальные гранулы 120-150 нм в диаметре.

Характерными иммуногистохимическими маркерами НЭО шейки матки являются хромогранин А, нейрон-специфическая энолаза, CD56 и синаптофизин.

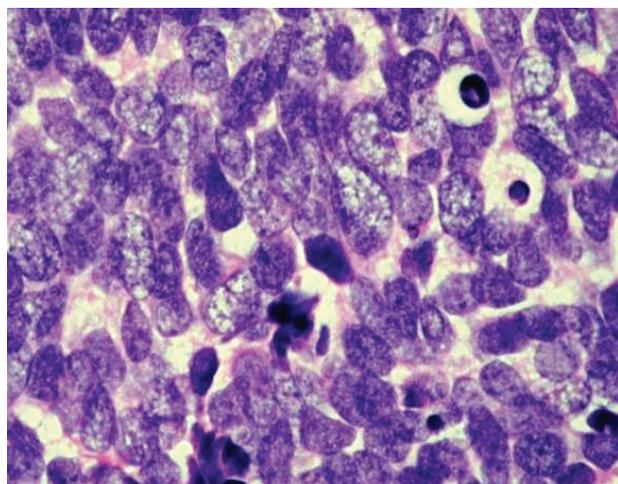
Хромогранин А гликопротеин является основным маркером НЭО. В норме хромогранин А экспрессируется всеми нейроэндокринными клетками, нейронами центральной и периферической нервной системы. Хромогранин А накапливается в крупных гранулах и секретируется вместе с

Рисунок. 2. Мелкоклеточный рак шейки матки

А) стандартная световая микроскопическая картина



Б) микроскопическая картина: крупное увеличение



Видны голубые клетки которые сгруппированы в виде островков и трабекул, формируют сетчатые или солидные структуры. Клетки отличаются большей величиной ядерно-цитоплазматического соотношения: гиперхромное ядро с множественными митозами и крайне скудной цитоплазмой, ядрышко незаметное или отсутствует, встречаются большие поля некрозов.

пептидными гормонами и аминами. В результате расщепления хромогранина А образуются вазостатин, панк্রেостатин и хромостатин.

CD56 (NCAM-neural cell adhesion molecule) – молекула адгезии нервных клеток. В последнее время большое внимание уделяется изучению молекул клеточной адгезии (CD29 и CD56). Как известно, способность клеток злокачественных опухолей к инвазивному росту и метастазированию является основной в процессе развития и распространения опухоли, для реализации которой необходима утрата связи опухолевых клеток с внеклеточным матриксом и базальной мембраной. В норме клетки прикреплены друг к другу путем лигандно-рецепторных связей. Молекулы, участвующие в данном процессе, носят название молекул клеточной адгезии (cellular adhesion molecules – CAMs). В настоящее время известно несколько групп CAMs, представителями которых являются CD29 и CD56.

Интегрины играют важную роль в процессах межклеточных взаимодействий. Они принадлежат семейству гетеродимерных трансмембранных гликопротеинов. Эти молекулы участвуют в межклеточной адгезии, прикреплении клетки к базальной мембране и компонентам экстрацеллюлярного матрикса, в том числе ламинину, фибронектину, коллагену и витронектину [18]. Интегрины имеют значение в пролиферации, апоптоз и миграцию клеток, метастазировании, ангиогенезе, тем самым способствуют прогрессированию опухолевого процесса [3, 12, 19, 8]. Злокачественные опухоли могут характеризоваться как уменьшением, так и увеличением экспрессии CD29 [19]. НЭО характеризуются повышенной экспрессией CD56. Этот факт был использован при верификации опухоли иммуногистохимическим путем.

Синаптофизин является трансмембранным гликопротеидом, который впервые был выделен из нейронов головного и спинного мозга, нейромышечных соединений и сетчатки глаз, присутствует в клетках поджелудочной железы, медуллярного вещества надпочечников, других нейроэндокринных клетках. Синаптофизин участвует в формировании синаптических везикул. Предполагается его участие в образовании синаптических везикул и высвобождении нейротрансмиттеров. Экспрессия синаптофизина выявляется в нейроэндокринных клетках, и

соответственно, в клетках НЭО. Распределение синаптофизина позволяет оценить степень дифференцировки и функциональную активность исследуемых клеток.

Нейрон-специфическая эналаза представляет собой гликолитический нейронспецифический изофермент эналазы. Он выявляется в нейронах, нейроэндокринных клетках нервной системы, а также в эритроцитах и тромбоцитах.

Таким образом, диагноз НЭО шейки матки в основном устанавливается при световой микроскопии биоптатов и/или иммуногистохимического исследования.

В настоящее время не существует единого мнения по поводу оптимальных подходов к лечению НЭО шейки матки. В виду агрессивного характера опухоли чаще всего прибегают к комплексному лечению включающее радикальное хирургическое вмешательство, химио- и лучевую терапию [16].

Примерно половина больных нейроэндокринными карциномами шейки матки (45%) [4, 5] на момент хирургического стадирования опухолевого процесса имеет поражение регионарных лимфатических узлов.

Считается, что объем операции при НЭО шейки матки должен соответствовать установленным мировым стандартам хирургического лечения рака шейки матки в зависимости от стадии заболевания.

Активно обсуждаются возможности химиотерапии.

Chan J.K. et al., 2003; Bermúdez A et al., в 2001г. [6, 4] было рекомендовано проведение химиотерапии в неoadьювантном режиме больным с опухолью больше 4см в диаметре.

Неoadьювантная химиотерапия была рекомендована также при начальных стадиях болезни. Однако, в исследовании Lee J.M. et al., 2008г. [9] 11 пациенток с IV1-IIA стадиями опухолевого процесса, которым была проведена неoadьювантная химиотерапия, умерли от прогрессирования заболевания в течение 2 лет.

Ввиду агрессивного течения мелкоклеточной карциномы шейки матки опухоли, ряд авторов [9] рекомендуют проведение системной химиотерапии независимо от стадии заболевания. Считается оптимальным проведение режимов и схем химиотерапии, зарекомендовавших себя при лечении мелкоклеточного рака легкого - с

включением препаратов платины и этопозиды, [24]. Ведется поиск новых режимов химиотерапии, в том числе режимов с применением таргетных препаратов (гефитиниб, сорафениб, бевацизумаб и талидомид) [17].

Проведенные исследования по оценке роли лучевой терапии в комплексном лечении больных НЭО шейки матки показали, что облучение малого таза не приводит к увеличению показателей выживаемости больных мелкоклеточной карциномой шейки матки [13].

Общая 5-летняя выживаемость при ранних стадиях опухолевого процесса для мелкоклеточного рака шейки матки составляет от 31,6 до 46,6%, при распространенных – от 0 до 14% соответственно [6,13].

Показано, что прогноз заболевания зависит от стадии заболевания, размеров первичной опухоли, наличия метастазов в лимфатических узлах, и инвазии опухоли в строму шейки матки [21].

По мнению Bermúdez A. et al., в 2001г. [4] размер первичной опухоли является одним из основных факторов прогноза заболевания. При диаметре первичной опухоли менее 4см клиническое течение болезни может быть схожим с таковым при плоскоклеточном раке шейки матки аналогичной стадии, общая выживаемость составляет 78%. Больные, у которых опухоль размером более 4см в диаметре имеют меньшую общую выживаемость – 18% (p<0,05).

Наличие метастазов в лимфатических узлах при нейроэндокринных карциномах шейки матки является одним из ведущих неблагоприятных прогностических факторов, P < 0.001 [5, 11]. Так, при опухолевом поражении регионарных

лимфатических узлов общая 5-летняя выживаемость составила 11%, при отсутствии метастатического поражения лимфатических узлов – 72%.

Пациентки с глубиной стромальной инвазии менее 1/3 толщины миометрия имеют лучшую 5-летнюю выживаемость, чем пациентки с более глубокой инвазией в миометрий (100% vs. 34%), p=0,003 [21].

При монотипных нейроэндокринных опухолях шейки матки общая выживаемость выше, чем при смешанных карциномах и, соответственно, составляет 54% против 19% (P<0,05) [4].

Согласно результатам Lee J.M., 2008, лишь 10% пациенток были прооперированы радикально [13]. В связи с этим, прогностическое значение имеет и размер остаточной опухоли после хирургического лечения. Так, при диаметре остаточной опухоли менее 2см общая выживаемость составила 58%, при размерах остаточной опухоли более 2см – 21% (P < 0,05)

У больных с начальными стадиями заболевания (IB1-IIA стадии) в 6% наблюдений отмечен рецидив заболевания, в 75% случаев – отдаленные метастазы, в 19% – как местные, так и отдаленные проявления болезни [13].

Таким образом, приведенные выше данные литературы свидетельствуют о том что современные иммуногистохимические и биохимические методы исследований во многом определяют успех диагностики НЭО шейки матки. Накопленные знания об этиологии, патогенезе, биологических свойствах и особенностях клинического течения нейроэндокринных опухолей позволят практикующим врачам усовершенствовать алгоритм диагностики и подходы лечения этих редких злокачественных новообразований.

Список литературы

1. Нейроэндокринные опухоли: руководство для врачей: [пер. с англ.] / под ред. М. Кэплина, Л.Кволса - Москва: Практическая медицина, 2011г. стр. 11; 17-19;23; 37; 43; 54; 88; 100;
2. Симоненко В.Б., Дулин П.А., Маканин М.А., “Нейроэндокринные опухоли”. Москва. 2010 г. стр. 6; 16.
3. Albelda S. M. Role of integrins and other cell adhesion molecules in tumor progression and metastasis. Lab. Invest., 68: 4-17, 1993.
4. Bermudez A, Vighi S, Garcia A, Sardi J . Neuroendocrine cervical carcinoma: a diagnostic and therapeutic challenge. Gynecol Oncol 2001;82:32-39.
5. Boruta DM , Schorge JO, Duska LA, et al. Multimodality therapy in early-stage neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix. Gynecol Oncol 2001;81:82-87.
6. Chan JK, Loizzi V, Burger RA, Rutgers J, Monk BJ. Prognostic factors in neuroendocrine small cell cervical carcinoma: A multivariate analysis. Cancer. 2003;97:568–574.
7. Chen J, MacDonald OK, Gaffney DK. Incidence, mortality, and prognostic factors of small cell carcinoma of the cervix. Obstet Gynecol. 2008;111:1394–14
8. Clezardin P. Recent insights into the role of integrins in cancer metastasis. Cell. Mol. Life Sci., 54: 541-548, 1998.
9. Cohen J.G., Chan JK, Kapp DS. The management of small-cell carcinomas of the gynecologic tract. Curr Opin Oncol. 2012 Sep;24(5):572-9. doi: 10.1097/CCO.0b013e3283565ed6.

10. Crowder S, Tuller . Small cell carcinoma of the female genital tract. *Semin Oncol* 2007;34:57-63).
11. Kim Y.B., Barbuto D, Lagasse LD, Karlan BY. Successful treatment of neuroendocrine small cell carcinoma of the cervix metastatic to regional lymph nodes. *Gynecol Oncol.* 1996 Sep;62(3):411-4.
12. Kumar C. C. Signaling by integrin receptors. *Oncogene*, 17: 1365-1373, 1998.
13. Lee JM, Lee KB, Nam JH, et al. Prognostic factors in FIGO stage IB-IIA small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix treated surgically: Results of a multi-center retrospective Korean study. *Ann Oncol.* 2008;19:321–326.
14. Lee S.W., Nam JH, Kim DY, Kim JH, Kim KR, Kim YM, Kim YT. Unfavorable prognosis of small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: a retrospective matched case-control study. *Int J Gynecol Cancer.* 2010;20:411–416.
15. Modlin IM, Lye KD, Kidd M 2003 A 5-decade analysis of 13, 715 carcinoid tumors. *Cancer* 97(4) 934-959.
16. Reig Castillejo A., Membrive Conejo I, Foro Arnalot P, Rodríguez de Dios N, Algara López M. Neuroendocrine small cell carcinoma of the uterine cervix. *Clin Transl Oncol.* 2010 Jul;12(7):512-3.
17. Rossi A, Maione P, Palazzolo G, Sacco PC, Ferrara ML, Falanga M, Gridelli C Review New targeted therapies and small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.* 2008 Sep; 9(5):271-9.
18. Ruoslahti E. – Integrins. *J. Clin. Invest.*, 87: 1-5, 1991.
19. Sanders R. J., Mainiero F., Giaccotti F. P. The role of integrins in tumorigenesis and metastasis. *Cancer Invest.*, 16: 329-344, 1998 .
20. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER), Program 2005 Public-use Data (1973-2002). National Cancer Institute, DC-CPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch. National Cancer Institute, Bethesda, MD. (Released April 2005, based on the November 2004 submission.)
21. Tian W.J., Zhang M.Q. and Shui R.H. Prognostic factors and treatment comparison in early-stage small cell carcinoma of the uterine cervix. *Oncol Lett.* 2012 January; 3(1): 125–130. Published online 2011 October 12. doi: 10.3892/ol.2011.439
22. Tsunoda S, Jobo T, Arai M, et al. Small-cell carcinoma of the uterine cervix: A clinicopathologic study of 11 cases. *Int J Gynecol Cancer.* 2005;15:295–300.
23. Viswanathan A.N., Deavers M.T., Jhingran A., Ramirez P.T., Levenback C., Eifel P.J. Small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: outcome and patterns of recurrence. *Gynecol Oncol.* 2004;93:27–33.
24. Zivanovica O., M.M. Leitao Jr.a, K.J. Parkb, H. Zhaob, J.P. Diaza, J. Konnerd, K. Alektiarc, D.S. Chia, N.R. Abu-Rustuma,C. Aghajaniand. Small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: Analysis of outcome, recurrence pattern and the impact of platinum-based combination chemotherapy, *Gynecologic Oncology.* Volume 112, Issue 3, March 2009, p. 590–593.

УДК: 618.26:613.81

А.Ю.Марьян¹, Н.В.Протопопова², Л.И.Колесникова³

**Тератогенное влияние алкоголя на плод.
Клиника фетального алкогольного синдрома и фетального
алкогольного спектра нарушений**

¹Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск, РФ

²Иркутская государственная медицинская
академия последипломного образования, г. Иркутск, РФ

³Научный центр проблем здоровья семьи и
репродукции человека СО РАМН, г. Иркутск, РФ

***Резюме.** В обзоре научной литературы описаны современные представления о проблеме тератогенного влияния алкоголя на плод. Уделено внимание вопросам клиники фетального алкогольного синдрома и фетального алкогольного спектра нарушений. При проведении анализа зарубежной и отечественной литературы выявлено, что ребенок вследствие воздействия алкоголя в пренатальном периоде при употреблении матерью алкоголя во время беременности, может родиться с различными врождёнными аномалиями, метаболическими и функциональными нарушениями, дефектами развития ЦНС и прогрессирующей психической неполноценностью. Данная проблема имеет медицинскую и социальную значимость и мало изучена в России. Это показывает её актуальность и необходимость дальнейшего изучения, что будет иметь важное теоретическое и практическое значение.*

***Ключевые слова:** беременность, плод, фетальный алкогольный синдром, клиника.*

На основании исследований и клинической практики специалистами в области здравоохранения в настоящее время признается, что из всех веществ, которые употребляются людьми, включая наркотики, алкоголь может приводить к наиболее тяжелым нарушениям развития плода и необратимым врожденным порокам у ребенка [11].

Важность проблемы негативного последствия употребления алкоголя во время беременности в недостаточной степени осознаётся не только женщинами, но, зачастую, и специалистами: врачами, психологами, медицинскими сёстрами, социологами [11].

По результатам некоторых наших исследований получено, что большинство врачей разных специальностей (врачи-акушеры-гинекологи, неонатологи, детские психиатры, педиатры, детские неврологи) и студентов-медиков недостаточно информированы о проблеме тератогенного влияния алкоголя на плод, в частности о проблеме фетального алкогольного синдрома (ФАС) и

фетального алкогольного спектра нарушений (ФАСН) [8, 9].

Исследования, проведённые в Санкт-Петербурге, Нижнем Новгороде и Нижегородской области, показали, что беременные и небеременные женщины репродуктивного возраста не обладают необходимой информацией о тератогенном влиянии алкоголя на плод, а также не имеют жёстких (запрещающих) установок в отношении употребления алкоголя во время беременности. Многие женщины полагают, что употребление небольшого количества качественного алкоголя (в частности, сухого красного вина) при нормальном течении беременности после 12 недель «не нанесёт вреда, а может быть даже полезным» [1, 2]. Так, 54% обследованных женщин слышали из различных источников, что «немного выпить беременной можно»; а 32,1% женщин уверены в этом [13, 14, 15].

Следует отметить, что, к сожалению, диагноз ФАС не входит в статистическую форму учёта заболеваний

и шифруется в группе «перинатальных заболеваний ЦНС». Это говорит о том, что в стандартах статистической формы учёта ФАС не имеется. Поэтому практикующие врачи не устанавливают диагноз ФАС. Это и является основной причиной, что в России нет статистических данных о частоте встречаемости ФАС. Поэтому для точного учёта распространённости ФАС, было бы целесообразно внести данное заболевание отдельной строкой в статистическую форму учёта заболеваний. 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 вреде этих факторов для здоровья в полной мере пациенткам не предоставляется [7].

Согласно экспертным оценкам алкоголь является прямой или косвенной причиной от 350 тыс. до 700 тыс. смертей россиян ежегодно (аналогичный показатель США – 100 тыс.) [11].

Исследования последних лет свидетельствуют о неуклонном росте числа женщин, больных алкоголизмом. Если в 80-е годы соотношение мужчин и женщин, больных алкоголизмом, составляло в среднем 10:1, то в 2000г. – 5:1. К началу XXI века в Российской Федерации число женщин состоящих на учете по поводу хронического алкоголизма составило в среднем 443,5 на 100 тыс. женского населения [4, 6].

Отмечено, что на сегодняшний день, среди основных причин ухудшения физического состояния и явной тенденции к задержке нервно-психического развития детей выделяют неблагоприятное течение внутриутробного периода, в том числе обусловленного ростом алкоголизма среди женщин детородного возраста [5, 6].

Рядом исследователей доказана роль алкоголизма в прогрессирующем росте изменений в фенотипической структуре популяции человека. Показано, что в ближайшие годы речь может идти об алкогольной деструкции генофонда и необратимом снижении общего уровня здоровья населения [3, 5, 6].

Под влиянием этанола у плода внутриутробно развивается ФАС. Именно ФАС, по литературным данным, занимает лидирующую позицию в списке известных причин задержки умственного развития [1, 2, 5, 6].

Фетальный алкогольный синдром (ФАС) – это расстройство, возникающее у ребенка вследствие воздействия алкоголя в пренатальном периоде при употреблении матерью алкоголя во время беременности, характеризующееся сочетанием врожденных психических и физических дефектов, которые проявляются при рождении ребенка и являются пожизненными [1, 2, 10].

Фетальный алкогольный спектр нарушений (ФАЧН), Fetal Alcohol Spectrum Disorders (FASD) – отдельные проявления или менее выраженные нарушения (не соответствующие всем критериям ФАС), возникшие вследствие внутриутробного воздействия алкоголя. ФАЧН – это не клинический диагноз, а общий термин, описывающий диапазон нарушений у ребенка, вследствие пренатального воздействия алкоголя. ФАЧН включает ФАС, а также ARND (Alcohol Related Neurodevelopmental Disorder) – связанные с алкоголем нарушения нейроразвития и ARBD (Alcohol Related Birth Defects) – связанные с алкоголем врожденные дефекты [1, 2, 10].

Наряду с терминами ФАС (FAS), ФАЧН (FASD,) ARND и ARBD, также, ранее применялся термин – фетальные алкогольные эффекты (Fetal Alcohol Effects, FAE), который в настоящее время используется редко. Термин Фетальные Алкогольные Эффекты применялся для обозначения нарушений, не достигающих выраженности по критериям ФАС. В настоящее время в медицинской практике этот термин заменен терминами ФАЧН, ARBD и ARND, хотя все еще встречается в некоторых учебных материалах [1, 2].

Распространённость ФАС составляет от 0,2 до 2,0 на 1000 живорождённых. По данным Р.А. Мау et al., (2001), распространённость ФАС в общем населении США (Соединённых штатах Америки) колеблется от 0,5 до 2 на 1000 живорожденных, а распространённость ФАС и ФАЧН, по данным этих же авторов, доходит до 10 на 1000 живорожденных [1, 2, 16].

В России точных эпидемиологических данных о частоте ФАС и ФАЧН нет. Имеются лишь отдельные сообщения о распространённости

ФАС на локальном уровне. Так, при обследовании педиатрами 2352 детей в специальных сиротских приютах Москвы (83% от числа детей, находящихся в этих учреждениях) было выявлено 186 (7,9%) детей с ФАС. В специализированном неонатологическом стационаре в 2005г. грудные дети с ФАС составили 3,5% [16]. Исследования, проведенное в домах ребёнка в Мурманске, показало, что 13 % детей имели ФАС и у 45% детей отмечались нарушения фетального алкогольного спектра. По данным Е.Р. Riley, (2001), до 15% детей в детских домах Москвы страдают данной патологией. Исследования на наличие ФАС среди новорождённых обсервационного отделения одного из родильных домов в России в 2005г. показало, что на 1000 живорождённых ФАС составил 3,62 [10].

Клиническая картина ФАС разнообразна. Первичные нарушения в основной массе случаев представлена тремя группами симптомов: пре- и постнатальный дефицит – недостаточность роста и/или веса; черепно-лицевая дизморфия; повреждения мозга.

Пре- и постнатальный дефицит – недостаточность роста и/или веса – одно из основных клинических проявлений алкогольного синдрома. Дети рождаются с низкой массой тела и недостаточной длиной тела. После года у этих малышей скорость роста составляет 65%, а скорость прибавления в массе – 38% от нормальных цифр и, как правило, дефицит роста или веса сохраняется независимо от питания и других постнатальных факторов. Однако это бывает не во всех случаях ФАС, поэтому диагностически значимым является, если рост и/или вес меньше или на уровне 10-ой процентиля по сравнению с возрастными нормами, при рождении, даже, если в последующем эти отклонения были компенсированы.

Лицевая дизморфия – характерные особенности строения лица – настолько типична, что дала повод для определения «лицо малыша с алкогольным синдромом». S. Astley предложила 4-х цифровой диагностический код и, так называемую, шкалу губ и губного желобка и специальную компьютерную программу диагностики ФАС и ФАСН.

Хотя могут наблюдаться некоторые другие морфологические признаки, например, признаки строения ушной раковины или ладони, лицевые признаки настолько специфичны, что диагностика

ФАС обычно не представляет сложности. Лицевые признаки представлены: короткой глазной щелью (на 2 или более стандартных отклонения ниже среднего), сглаженным губным желобком (вертикальное углубление между носом и верхней губой) (4 или 5 баллов по шкале губ и губного желобка) и тонкой верхней губой (4 или 5 баллов по шкале губ и губного желобка).

Поражение/дисфункция головного мозга (структурные и/или функциональные неврологические признаки или нарушения когнитивных функций, указывающие на поражение). Поражение нервной системы может проявляться сразу после рождения (тремор, судороги, опистотонус, мышечная гипотония и др.) и в отдаленные периоды постнатального развития (синдром гиперактивности и дефицита внимания, нарушения памяти, умственная отсталость (IQ < 70), нарушения поведения, и др.).

Кроме того, нередко встречаются соматические врожденные нарушения: аномальное расположение пальцев, деформации грудной клетки, врожденные пороки сердца, кавернозные ангиомы, фиброз печени и другие поражения органов. Эти дизморфологические признаки характерны для ФАС, но отдельные сходные признаки могут встречаться при других эмбрио- и фетопатиях, а также наследственных синдромах. В некоторых случаях необходима дифференциальная диагностика с этими состояниями. Как правило, клинический осмотр и данные о других характерных для ФАС/ФАСН нарушениях достаточны для проведения дифференциальной диагностики [1, 2, 10, 12, 13, 14, 15].

ФАСН при отсутствии ФАС проявляется в виде отдельных нарушений нервно-психического и физического развития и отклонений в поведении ARND. ARND включают структурные и функциональные мозговые повреждения, связанные с пренатальным воздействием алкоголя, такие как поведенческие и познавательные отклонения, включая трудности в обучении, плохую успеваемость, сниженный контроль, проблемы с памятью, вниманием, формированием математических навыков и понятий.

Во многих случаях психоневрологические нарушения при ФАСН не менее выражены, чем при ФАС. И в том и в другом случае может быть сниженный интеллект, но он может быть и сохранен. Типичны недостаточность функций

планирования и принятия решений, понимания причин-следствий, патологическая доверчивость, и т.п. нарушения, свидетельствующие об изменении высших психических функций. Эти нарушения есть и при ФАС, и при ФАСН, но, диагностика ФАС требует наличия всех 3 признаков лица и дефицита роста и/или веса. ARBD включает врожденные дефекты сердца и других органов (в том числе – нарушение развития мозга), сформировавшиеся под влиянием алкоголя, принимаемого матерью.

Следует заметить, что, несмотря на то, что ФАС является наиболее полным и клинически выраженным проявлением, вызванным пренатальным воздействием алкоголя, у лиц с ФАСН могут наблюдаться не менее выраженные неврологические нарушения и проблемы развития и адаптации. Зачастую так называемые «вторичные» проблемы и последствия для жизни у людей с ФАСН даже более выражены вследствие того, что при ФАСН нет видимых лицевых признаков, врожденные поражения мозга могут остаться не диагностированными, и ребенок и взрослый не получит необходимого лечения и помощи [1, 2, 10, 12, 13, 14, 15].

В процессе развития под влиянием первичных нарушений могут возникнуть вторичные. Они включают в себя: нарушения психического здоровья (депрессии, тревожность, агрессивность, суициды); трудности в получении образования, а также потребность в более длительном времени для освоения школьной программы; правонарушения и наркомании, приводящие к попаданию в учреждения системы ювенальной юстиции и реабилитационные центры и т.д.; отклоняющееся сексуальное поведение вплоть до сексуального насилия; алкоголизм; бездомность, безработность, неспособность самостоятельной жизни и т.д. [1, 2, 10, 12, 13, 14, 15].

Эпидемиологические исследования последних лет показали, что и социальная среда представляет собой самостоятельный, независимый от других важный фактор срыва адаптационных механизмов, лежащих в основе нормального развития детского организма. Имеются сведения о том, что в группе наибольшего биологического риска находятся дети, оказавшиеся без родительского попечения и помещенные в учреждения социальной опеки. Рожденные от матерей из неблагополучной социальной среды, они в антенатальном периоде, обычно подвергаются действию множества патогенных факторов. Это подтверждено тем,

что практически все воспитанники учреждений интернатного типа, несмотря на достаточное питание и медицинское обслуживание, отстают в физическом и нервно-психическом развитии [5, 6].

Отмечено, что у большинства детей с ФАС выраженность специфических черт лица и задержка роста в целом компенсируются с возрастом, однако у них все же сохраняются серьезные нарушения со стороны ЦНС, вызванные внутриутробным воздействием алкоголя. У большинства детей с ФАС, которые были прослежены во взрослом возрасте, были проблемы ведения самостоятельной жизни. Многие молодые люди, которые не получают соответствующей поддержки, не способны поддерживать трудовую деятельность (работать), отношения с семьей, друзьями и партнерами. У многих проблемы с законом. Проблемы включают: трудности в обучении, проблемы занятости (работы), проблемы отношений с другими людьми, гиперактивность, трудности с моторными навыками. Как правило, люди с ФАСН нуждаются в сопровождении всю жизнь [1, 2, 10, 12, 13, 14, 15].

Таким образом, анализируя зарубежную и отечественную литературу, можно сделать некоторые выводы: 1) ребенок вследствие воздействия алкоголя в пренатальном периоде при употреблении матерью алкоголя во время беременности, может родиться с различными врожденными аномалиями, метаболическими и функциональными нарушениями, дефектами развития ЦНС, в частности, прогрессирующей психической неполноценностью; 2) Учитывая медицинскую и социальную значимость данной проблемы, необходимо разработать эффективные методы обучения и информирования врачей. При этом требуется включения вопросов ФАС и ФАСН в циклы последипломного образования врачей всех специальностей и в ученую программу студентов высших учебных заведений.

Врач, владеющий информацией о последствиях влияния алкоголя на плод, сможет проводить скрининг пациенток на возможное употребление алкоголя и соответственно население тоже получит должную информацию о вреде алкоголя во время беременности. На наш взгляд, это поможет в профилактике рождения детей с пожизненными нарушениями, возникающие под воздействием алкоголя, которые не проходят с возрастом, и является главной причиной нарушений умственного развития.

Список литературы

1. Балашова Т.Н., Волкова Е.Н., Инсурина Г.Л., и др. Фетальный Алкогольный синдром. – Санкт-Петербург, 2012. – С.3-51.
2. Балашова Т.Н., Дикке Г.Б., Инсурина Г.Л. и др. Профилактика фетального алкогольного синдрома в работе акушера-гинеколога – М., 2012. – 36 с.
3. Кершенгольц Б.М., Колосова О.Н., Кривогорницына Е.А. Физиолого-био-химические механизмы формирования этногенетических и экологических особенностей алкогольных патологий в условиях Севера и их влияние на общую заболеваемость // Вестник РУДН. - 2000, №2. - С.106-115.
4. Кошкина Е.А., Спектор Ш.И. Медицинские, социальные и экономические последствия наркомании и алкоголизма. – Издательство: ПЕР СЭ, 2008. – 288 с.
5. Малахова Ж., Шилко, Бубнов А. Фетальный Алкогольный синдром у детей раннего возраста. – Москва, 2012. - 164с.
6. Малахова Ж.Л. Клинико-патогенетические основы фетального алкогольного синдрома у детей раннего возраста: Автореф. дис. ... кандидата медицинских наук: 14.01.08 / Малахова Ж. Л. – Екатеринбург, – 2012. – С. 47
7. Марянян А.Ю., Крупская Т.С., Протопопова Н.В. и др. Проблема алкогольного поведения среди населения Иркутской области. Материал международной Российско-французской конференции по предотвращению потребления алкоголя и табака во время беременности. 07 июня 2012, Москва, Россия.
8. Марянян А.Ю., Протопопова Н.В. Оценка знаний студентов-медиков по вопросам тератогенного влияния алкоголя на плод. // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 75-78.
9. Марянян А.Ю., Протопопова Н.В., Кокорина Е.С. Важность обучения врачей скринингу пациентов на возможное употребление алкоголя. Сборник материалов международной научной конференции. 26-28 апреля 2013, Москва, Россия. – С. 25-32.
10. Пальчик А.Б., Фёдорова Л.А., Легонькова С.В. Фетальный алкогольный синдром. Методические рекомендации. СПб, 2006.
11. Программа первоочередных мер государственной антиалкогольной политики. Москва, август 2006 г.
12. Balachova T., Bonner B., Chaffin M. et al. Women's alcohol consumption and risk for alcohol-exposed pregnancies in Russia. Addiction. — 2012. — Vol. 107, N 1. — P. 109-17.
13. Balachova, T.B., Bonner, B.L., Isurina, G.L. et al. The experience of implementation of focus groups method for developing of FAS prevention model. Clinical Psychology Journal. —2009. — St. Petersburg.
14. Balashova T.N. Prevent FAS Research Group Developing Educational Materials for Prevention of FASD in Russia, CDC Grantees. meeting, august 14-15, 2008, Atlanta.
15. Balashova T.N., Bonner B. L., Isurina G. L. et al. Prevent FAS Russia Research Group. Developing of Prevention of FAS/ FASD in Russian children. Poster presented at CDC,s , 2006, National Health Promotion Conference, September 12-14, Atlanta, USA.
16. May P., Gossage J. Epidemiology of alcohol consumption among American Indians living in four reservations and in nearby border towns / P.A. May, J.P. Gossage // Drug. Alcohol. Depend. — 2001. — Vol. 63. — P. 100.
17. Zuba D. et al. Ethanol and other volatile compounds. Kinetics in alcohol dependent patients with ethanol. // Toxicol. Clin. Toxicol. — 2001. — V. 39, — № 3. — P. 229-230.

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

Ալկոհոլի տերատոգենային ազդեցությունը պտղի վրա. Պտղի ալկոհոլային համախտանիշի և պտղի խանգարումների ալկոհոլային սպեկտրի կլինիկա

Ա.Յու. Մարյանյան¹, Ն.Վ. Պրոտոպովա², Լ.Բ. Կոլեսնիկովա³ (1 Իրկուտսկի պետական բժշկական համալսարան, Իրկուտսկ, ՌԴ, 2 Իրկուտսկի հետբուհական կրթության պետական բժշկական ակադեմիա, Իրկուտսկ, ՌԴ, 3 ՌԲԳԱ ՄՄ Մարդու վերարտադրության, ընտանիքի և առողջության խնդիրների գիտական կենտրոն, Իրկուտսկ, ՌԴ)

Գիտական գրականության ակնարկը նկարագրում է պտղի վրա տերատոգենային ազդեցության խնդրի մասին ժամանակակից պատկերացումները: Ուշադրություն է հրավիրվում պտղի ալկոհոլային համախտանիշի և պտղի խանգարումների ալկոհոլային սպեկտրի կլինիկայի հարցերին: Արտասահմանյան և հայրենական գրականության վերլուծության արդյունքում հայտնաբերվել է, որ երեխան, հղիության ժամանակ մոր կողմից ալկոհոլի օգտագործման պարագայում, նախաձննդական շրջանում ալկոհոլի ազդեցության հետևանքով կարող է ծնվել տարբեր բնածին արատներով, նյութափոխանակության և ֆունկցիոնալ խանգարումներով, կենտրոնական ներվային համակարգի (ԿՆՀ) զարգացման թերություններով և պրոգրեսիվ մտավոր անլիարժեքությամբ: Այս խնդիրն ունի բժշկական և սոցիալական կարևորություն և Ռուսաստանում քիչ է ուսումնասիրված: Սա ցույց է տալիս խնդրի արդիականությունը և հետագա ուսումնասիրության անհրաժեշտությունը, ինչը տեսական և պրակտիկ կարևոր նշանակություն կունենա:

Բանալի բառեր. հղիություն, պտուղ, պտղի ալկոհոլային համախտանիշ, կլինիկա:

SUMMARY

Teratogenic effects of alcohol on the fetus. Clinic fetal alcohol syndrome and fetal alcohol spectrum disorders

A.J.Marianian¹ N.V.Protopopova², L.I.Kolesnikova³ (¹ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk, RF, ²Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Irkutsk, RF, ³Scientific Centre of the Family Health and Human Reproduction Problems, SB RAMS, Irkutsk, RF)

The scientific literature review describes modern representation problem teratogenic effects of alcohol on the fetus. It is paid scrupulous attention to fetal alcohol syndrome clinic and fetal alcohol spectrum disorders. When analyzing foreign and domestic literature it is revealed that the child can be born with various congenital anomalies, metabolic and functional disorders, developmental defects of the CNS and progressive mental disability due to the effects of alcohol in the prenatal period if the mother used alcohol during pregnancy. This problem has a medical and social importance and little known in Russia. This shows its relevance and need for further studies that will be of great theoretical and practical significance.

Keywords: pregnancy, fetus, fetal alcohol syndrome, clinic.

Ի գիտություն հեղինակներին

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

1. Հոդվածի առաջին էջի վրա պետք է լինի հաստատության ղեկավարի 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 մաս էլեկտրոնային տարբերակով:

1.1. Սկզբում գրվում են հեղինակի անվան և հայրանվան սկզբնատառերը 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 ինդեքսով, հեռախոսահամարը, դրվում ստորագրություն (բնօրինակ): Համատեղ գրված հոդվածը պետք է ստորագրված լինի բոլոր համահեղինակների կողմից: Սրանով երաշխավորում է հոդվածի բնօրինակ լինելը, հավաստիացվում է, որ այն մատչելի է չի հրատարակվել ու այլ խմբագրություններ չի ուղարկվել տպագրության համար:

1.2. Բնագիր հոդվածները պետք է ունենան հետևյալ բաժիններն ու ենթավերնագրերը՝

- «Ներածությունը» պետք է հիմնավորի ուսումնասիրվող խնդրի արդիականությունը:

- «Ուսումնասիրության նյութն ու մեթոդաբանությունը» խորագրի տակ պետք է ներկայացվեն ուսումնասիրվող նյութի ընտրության սկզբունքները և բնութագրերը, հետազոտության ընթացքում կիրառված մեթոդները, ներառյալ՝ վիճակագրական:

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

- «Բնմարկում» 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 ուղղակիորեն հետևում են հետազոտության արդյունքներից:

1.3. Հրատարակության շրջանակներում հարկավոր է օգտագործել արդի գիտական տերմինաբանությունը: Բառերի և անվանումների կրճատումը բացի համընդհանուր ընդունված հասկանումներից և չափի միավորներից, թույլատրվում է միայն ամբողջական անվանման սկզբնական նշան 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 ավելի վաղ շրջանի առանձին աշխատություններին: Ցանկալի է, որ գրականության ցանկը չգերազանցի 15-20-ը:

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

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

2.2. «Գրականության ցանկում» ամսագրերի հոդվածները նկարագրելիս՝ նշվում է հեղինակի ազգանունը, անվան և հայրանվան սկզբնատառերը, հոդվածի վերնագիրը, ամսագրի անվանումը, թվականը, հատորը, համարը, էջերը, գիրք նկարագրելիս՝ հեղինակի անունը և ազգանունը, գրքի անվանումը, հրատարակչության անվանումը, վայրը և թվականը: Չորսից ավելի համահեղինակներ ունեցող հոդվածի/գրքի դեպքում նշվում է առաջին հեղինակի անվանատառերն ու ազգանունը, որին պետք է հետևի «և մյուսները» նշումը:

3. Աղյուսակները պետք է ներկայացնեն միայն նյութի վերաբերող, ընդհանրացված, վիճակագրական տեսակետից ամփոփված տվյալներ: Յուրաքանչյուր աղյուսակ պետք է ունենա համար և վերնագիր: Միևնույն նյութի ներկայացումը և՛ աղյուսակի, և՛ գծապատկերի տեսքով չի թույլատրվում:

4. Պատկերազարդ նյութերը (լուսանկար, նկար) ներկայացվում են մաս առանձին թվային տարբերակով՝ էլեկտրոնային կրիչի վրա: 9x12սմ չափի լուսանկարի դրակը պետք է առնվազն 300ծրի լինի: Ռենտգեն նկարի պատճենը ներկայացվում է պոզիտիվ պատկերմամբ: Անհրաժեշտության դեպքում նշումները կատարվում են երկրորդ օրինակի կամ ռենտգեն նկարին սուսձված մոմաթղթի վրա (նշվում է նկարի համարը, հեղինակի ազգանունը և հոդվածի վերնագիրը, ինչպես նաև՝ նկարի վերևի և ներքևի կողմերը): Միկրոլուսանկարների վերադիրներում անհրաժեշտ է նշել գունավորման մեթոդը և մասշտաբը:

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

6. Գիտափորձնական հոդվածներ տպագրության հանձնելիս հեղինակները պետք է նշեն օգտագործված կենդանիների տեսակը, քանակը, ցավազրկման և քննցման համար օգտագործված մեթոդները:

7. Եթե հոդվածը վերադարձվում է հեղինակին վերանշակման, վերանայման կամ կրճատման համար, ապա հեղինակը նոր հոդվածի հետ միասին խմբագրություն է վերադարձնում մաս դրա սկզբնական տարբերակը: Սրբագրված հոդվածը հեղինակներին չի վերադարձվում:

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

9. Հոդվածներն ուղարկել հետևյալ հասցեով՝ Երևան, Մարգարյան 6/2, «ՄԱՆԿԱԲԱՐԶՈՒԹՅՈՒՆ, ԳԻՆԵԿՈԼՈԳԻԱ ԵՎ ՆԵՆԱՏԱՆՈԳԻԱ» հանդեսի խմբագրություն,

հեռ. 34-18-83, 39-89-39

էլ-փոստ. ArmJObGN@yahoo.com:

