

Материалы III Снегиревских чтений «Инновационные технологии в акушерстве и гинекологии» (Москва, 25—27 февраля 2015 г.)*

Медведева С.Ю.

ВЛИЯНИЕ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ГЕПАРИНОВ НА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

Беременность сопровождается состоянием гиперкоагуляции, что может привести к гестационным сосудистым осложнениям особенно в присутствии других факторов тромботического риска. Использование антикоагулянтов для профилактики осложнений беременности у женщин с тромбофилиями становится все более частым. Низкомолекулярные гепарины оказывают протективный эффект, регулируя пролиферацию, инвазию и дифференцировку трофобласта.

Pregnancy is an acquired hypercoagulable state which can lead to gestational vascular complications especially in the presence of other prothrombotic risk factors. The use of anticoagulation for prevention of pregnancy complications in women with thrombophilia is becoming more frequent. LMWH exerts its cytoprotective effect by regulating trophoblast proliferation, invasion, and differentiation.

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) широко используются в акушерской практике для профилактики и лечения венозной тромбоэмболии и тромбозов глубоких вен во время беременности и в послеродовой период. Применение антитромботической терапии во время беременности у женщин с тромбофилией может предотвратить ранние выкидыши, а также потенциально может увеличить вероятность рождения живого ребенка при последующих беременностях у женщин с привычным невынашиванием беременности.

Цель — оценка актуальности использования низкомолекулярных гепаринов для профилактики невынашивания беременности.

Материал и методы. Проведен анализ современной научной литературы о патогенетических механизмах тромботических осложнений в акушерской практике и о влиянии низкомолекулярных гепаринов на исход беременности у женщин с тромбофилиями.

Результаты. В процессе подготовки к имплантации под влиянием прогестерона в эндометрии происходит повышение содержания ингибитора активатора плазминогена 1 (РАИ-1), тканевого фактора и снижение активаторов плазминогена тканевого и урокиназного типов, матриксных металлопротеиназ и вазоконстриктора эндотелина-1. Клетки трофобласта продуцируют тканевый фактор ТФ независимо от степени дифференцировки трофобласта и ингибиторы свертывания (ТГР1 и ТМ) по мере дифференцировки стволовых клеток трофобласта в различные его производные. Сле-

довательно, для более ранних сроков беременности на этапе слабой дифференцировки стволовых клеток преобладают прокоагуляционные свойства, в то время как позднее уже дифференцированные клетки трофобласта проявляют антикоагуляционные свойства. Изменения в системе гемостаза в виде генетически обусловленных дефектов фибринолиза с повышением уровня РАИ-1 и гиперфибриногемией составляют отдельную группу причин репродуктивных потерь. Повышенный уровень продукции РАИ-1 приводит к дисбалансу маточно-плацентарного фибринолитического контроля, повышая депозицию фибрина в маточных сосудах и снижая маточно-плацентарный кровоток. Это играет важную роль в снижении степени инвазии трофобласта на ранних сроках беременности, что также создает предпосылки для выкидыша. В связи с ключевой ролью тромбофилии в патогенезе ранних выкидышей коррекция нарушений системы гемостаза проводится низкомолекулярными гепаринами. К тому же низкомолекулярные гепарины, воздействуя на клетки трофобласта, увеличивают клеточную инвазию и повышают активность специфических протеаз.

Заключение. В связи с доминирующей ролью тромбофилии в патогенезе повторных потерь плода исключительное значение приобретает противотромботическая профилактика и терапия. Исходя из патогенетических механизмов тромботических осложнений применение низкомолекулярных гепаринов позволяет предупредить развитие тромбозов, а также улучшить течение и исходы беременности. Возможность столь широкого применения НМГ связана с их

*Окончание (начало в № 4, 2016 г.).

влиянием на систему свертывания крови, а также противовоспалительными, антицитокиновыми свойствами и со способностью подавлять активность системы комплемента и отменять апоптоз первичных ворсинок трофобласта в I триместре. Таким образом, на сегод-

няшний день низкомолекулярные гепарины являются препаратом выбора у беременных с тромбофилией и позволяют предупредить развитие как венозных тромбозов и тромбоэмболий, так и целого ряда акушерских осложнений.

Молотков А.С., Ярмолинская М.И., Беженарь В.Ф., Кветной И.М.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОМБИНАЦИИ ЛЕТРОЗОЛА И ОРГАМЕТРИЛА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», г. Санкт-Петербург

В работе описан опыт применения комбинации ингибитора ароматазы (летрозола) и оргаметрила в комбинированном лечении 127 пациенток репродуктивного возраста с наружным генитальным эндометриозом, описана эффективность, а также выраженность побочных эффектов проводимой терапии.

127 reproductive aged patients with endometriosis have got treatment with combination of aromatase inhibitor (letrosole) and organometril. The effectiveness of treatment and most common side-effects were described in this study.

Эндометриоз представляет собой хроническое прогрессирующее заболевание с рецидивирующим течением. В лечении эндометриоза предпочтение отдается комбинированному воздействию, которое включает хирургический этап и длительную гормональную терапию. Среди препаратов, использующихся в терапии эндометриоза, наиболее часто применяют агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, гестагены и комбинированные контрацептивы. Однако в последние годы появляется все больше работ, описывающих применение ингибиторов ароматазы для лечения эндометриоза. Ароматаза — ключевой фермент в синтезе эстрогенов, и снижение ее активности при эндометриозе может рассматриваться как патогенетически обоснованное терапевтическое воздействие.

Цель исследования — оценка эффективности комбинированного лечения эндометриоза с применением ингибиторов ароматазы.

В исследование включены 127 пациенток репродуктивного возраста с наружным генитальным эндометриозом. Диагноз устанавливали при проведении лапароскопии и подтверждали результатами гистологического исследования. Среди больных 86 (67,7%) женщин предъявляли жалобы на тазовые боли, 39 (30,7%) пациенток — на диспареунию, 71 (55,9%) пациентка предъявляла жалобы на бесплодие. Стадирование эндометриоза во время лапароскопии проводилось в соответствии с пересмотренной классификацией Американского общества фертильности: I стадия выявлена у 2 (1,6%) пациенток, II стадия — у 8 (6,3%) женщин, III

стадия — у 33 (26,0%) пациенток и IV стадия — у 84 (66,1%) больных. После хирургического лечения пациенткам были назначены летрозол 2,5 мг в день в комбинации с оргаметрилом 5 мг дважды в день ежедневно непрерывно в течение 6 мес.

На фоне проводимого лечения болевой синдром отсутствовал практически у всех женщин (97,6%), ни у одной из пациенток не было выявлено рецидива эндометриоза по результатам клинко-инструментального обследования. В 9 случаях пациенткам выполнены контрольные лапароскопии, при которых был подтвержден регресс эндометриоидных очагов. Из побочных эффектов терапии наиболее часто встречались мажущие кровянистые выделения из половых путей (у 32,3% больных), увеличение массы тела (у 22,1% больных) и угревая сыпь (у 13,4% больных). Ни в одном случае появление побочных эффектов не явилось причиной досрочного окончания лечения. После проведения комбинированного лечения у 22 (31%) пациенток с тяжелым рецидивирующим эндометриозом и длительным бесплодием наступила желанная беременность. В 18,2% случаев у пациенток беременность наступила спонтанно, в остальных случаях — при индукции овуляции или в циклах ЭКО. К настоящему времени 14 пациенток родоразрешены здоровыми доношенными детьми, у остальных беременность прогрессирует.

Заключение. Терапия эндометриоза с применением ингибиторов ароматазы представляется эффективной и безопасной, но, несомненно, требует дальнейшего изучения.

Муравин А.И., Мурашко А.В.

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ПАЦИЕНТОК С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (кафедра акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета), г. Москва

Рассеянный склероз (РС) — мультифакториальное, хроническое, аутоиммунное, демиелинизирующее заболевание нервной системы, которым преимущественно страдают женщины детородного возраста. В нашем исследовании проведена оценка течения беременности и послеродового периода на основании медицинской документации 60 женщин с РС. Частота акушерских осложнений во время беременности у женщин с РС примерно соответствует популяционной, в то же время обострения РС были отмечены в 14 и 47% случаев во время беременности и в послеродовом периоде соответственно. Кроме того, выявлена высокая частота послеродовой депрессии (50%), что может указывать на развитие обострения РС.

Multiple sclerosis (MS) is a multifactorial, autoimmune, demyelinating disease of nervous system, affecting predominantly women of reproductive age. In our study we analyzed course of pregnancy and puerperium, based on medical documentation of 60 women with MS. Frequency of complications during pregnancy in women with MS meets population approximately. At the same time relaps of MS during pregnancy and puerperium was noticed in 14 and 47%, accordingly. Moreover, high frequency of Postpartum depression was identified (50%), that could indicate relaps of MS.

Рассеянный склероз (РС) — мультифакториальное, хроническое, аутоиммунное, демиелинизирующее заболевание нервной системы. РС страдают преимущественно женщины детородного возраста. По данным ВОЗ, РС занимает третье место среди заболеваний центральной нервной системы и является основной причиной стойкой инвалидизации лиц молодого возраста, так как дебют заболевания приходится, как правило, на возраст от 18 до 45 лет. Отмечено увеличение частоты заболеваемости среди женщин в 2 раза. В лечении РС достигнуты определенные успехи, позволяющие улучшить качество и продолжительность жизни, что в свою очередь ставит вопрос о возможности выполнения репродуктивной функции этими женщинами.

В среднем, по данным ряда авторов, частота обострений на протяжении всего периода беременности составляет от 5 до 25%. Риск развития обострения значительно повышается в послеродовом периоде (30—70%, при этом 85% приходится на первые 3 мес); активизация демиелинизирующего процесса подтверждается данными МРТ-исследования головного и/или спинного мозга. При этом обострения после родов протекают намного тяжелее, чем до беременности. Учитывая достаточно противоречивые публикации на протяжении последних 20 лет в отношении тактики ведения беременности и родов у больных РС, можно отметить, что проблема РС—беременность остается актуальной как для акушеров-гинекологов, так и для неврологов.

Цель исследования — провести ретроспективный анализ течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с РС.

Проведен анализ медицинской документации 60 пациенток с РС, средний возраст которых составил 33 ± 3 года (от 20 до 40 лет), имеющих от 1 до 3 детей. У 60 женщин было 134 беременности, 38 (28,7%) из них были искусственно прерваны. Самопроизвольный выкидыш произошел в 12 (14% от числа родивших) случаях. У 30 (36%) женщин наблюдался токсикоз беременных с рвотой до 3 раз в сутки. У 4 (4%) пациенток отмечалось

развитие гестационной артериальной гипертензии. Зафиксирован 1 случай полного предлежания плаценты. Роды через естественные родовые пути произошли в 36 (43%) случаях. Родоразрешение оперативным путем было в 46 (56%) случаях. Роды были преждевременными в 24 (29%) случаях, из них в 22 (26%) случаях — на 36-й неделе, а в 2 (2,4%) случаях — на 26-й. Имели место постнатальная гибель глубоконедоношенного новорожденного (на фоне гестации 26 нед) в возрасте 1 мес и 1 интранатальная гибель плода (на 36-й неделе). Обострения в период беременности были зарегистрированы в 14% случаев, одно из них потребовало прерывания беременности. В 65,63% (у 42 пациенток) случаев завершение беременности сопровождалось развитием обострения. Из них в 52,38% (у 22 пациенток) случаев обострения развились после искусственного прерывания беременности до 12 нед и в 47,62% (у 20 пациенток) случаев — после родоразрешения. Каждый случай обострения в послеродовом периоде требовал назначения гормональной пульс-терапии в соответствии со стандартами лечения. Высокая частота обострений была отмечена в первые 3—6 мес после родоразрешения и постепенно снижалась к 12-му месяцу. Длительность РС до наступления первой беременности колебалась от 2 до 6 лет. У всех женщин перед беременностью наблюдалась стойкая ремиссия РС. Больше половины (46) пациенток до беременности принимали один из препаратов, изменяющих течение РС (глатирамера ацетат; ИФН- β -1a 44 мкг; ИФН- β -1b). Во время беременности обострение наблюдалось в 6 (14%) случаях. У остальных больных течение РС во время беременности было благоприятным и не требовало медикаментозного лечения. Кроме того, в 32 (50%) случаях женщины отмечали развитие послеродовой депрессии. Вопрос о развитии депрессии в послеродовом периоде у пациенток с РС достаточно важный, так как в настоящее время доказанно, что депрессивное расстройство является мощным триггером обострения РС.

В течение беременности отмечается постепенное снижение активности заболевания к III триместру с максимальным восстановлением частоты обострений после родов. Это может объясняться специфическими иммунными реакциями, происходящими в организме женщины во время беременности: в крови повышается содержание определенных гормональных фракций (таких, как эстриол, 17-β-эстрадиол, прогестерон, пролактин, тестостерон), а также увеличивается содержание кальцитриола — активного метаболита витамина D₃, имеющего стероидную природу и оказывающего мощное регуляторное влияние на обмен кальция. Изменение гормонального фона у беременной приводит к снижению активности аутоиммунных реакций. Плод является для материнского организма по сути аллогенным трансплантатом, несущим антигены отца. В период беременности отмечается временная супрессия цитотоксичных иммунных реакций клеточного типа Т1. В то же время повышаются иммунные реакции типа Т2, которые необходимы для пассивно-

го транспорта из организма матери к плоду. Такая Т1-иммуносупрессия во время беременности с физиологических позиций является абсолютно необходимой приспособительной реакцией, предотвращающей реакцию отторжения плода материнским организмом.

В настоящее время остаются недостаточно изученными механизмы естественной иммуносупрессии во время беременности, а также влияние способа родоразрешения на частоту обострений в послеродовом периоде. Всестороннее изучение данной проблемы позволит разработать единые стандарты ведения беременности и родов у пациенток с РС, минимизировать риски обострений в период беременности и в послеродовом периоде, что даст возможность снизить инвалидизацию данной категории больных.

Полученные данные указывают на необходимость более глубокого и детального изучения течения беременности, родов и послеродового периода у пациенток с РС, включая иммунологический аспект для разработки тактики ведения беременности и родов, а также подбора терапии.

Николаева Е.К.

СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (кафедра акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета), г. Москва

Синдром поликистозных яичников — сочетанная эндокринопатия, прочно связанная с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией и влияющая на репродуктивную функцию женщины. Необходимо выявление генов — маркеров предрасположенности к данному заболеванию для своевременной диагностики и проведения лечебных мероприятий.

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a complex endocrinopathy, strongly associated with insulin resistance and hyperinsulinemia which affects women reproductive function. One of the most important aspects is finding genetic markers for predisposition to this disease for prompt diagnosing and treatment.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) — патология структуры и функции яичников, характеризующаяся овариальной гиперандрогенией с нарушением менструальной и генеративной функции, был описан в 1935 г. Штейном и Левенталем как сочетание аменореи и поликистозных яичников. Около 5% женщин репродуктивного возраста страдают данным заболеванием. Диагноз СПКЯ возможен при наличии хотя бы двух критериев из: хронической ановуляции и/или олигоовуляции, клинических и/или биохимических признаков гиперандрогении, поликистоза яичников. Отмечается достаточно сильная связь между СПКЯ и инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией. Данное заболевание относят к полиэтиологическим. По одной из теорий причина — генетически детерминированный дефект ферментативных систем стероидогенеза в яичниках, связанный преимущественно с изменением активности цитохрома P450. Некоторые гены, чувствительные в данном отношении, особенно в области инсулинового рецептора, гена инсулина, фоллистатина, фибриллина-3, и другие участники трансформирующего ростового фактора β изучают как возможные марке-

ры предрасположенности. Отмечались попытки доказать связь между сахарным диабетом 2-го типа и СПКЯ через вариативность гена *TCF7L2* и его нуклеотидный полиморфизм (rs7903146 и rs12255372). К сожалению, связь не подтвердилась. Исследования, проведенные GWAS, показали, что как минимум 4 гена-кандидата, а именно *DENND1A*, *THADA*, *FSHR* и *INSR*, связаны с риском развития СПКЯ. На данный момент поиск генов, ответственных за возникновение СПКЯ продолжается. При рассмотрении патогенеза обращает на себя внимание дисбаланс половых стероидов, который по принципу отрицательной обратной связи вызывает гонадотропную дисфункцию. Это приводит к повышению уровня ЛГ относительно ФСГ с развитием гиперандрогении и гипоестрогении. Увеличение числа незрелых гранулезных клеток приводит к повышению синтеза ингибина, что в свою очередь угнетает синтез ФСГ, приводя к нарастанию дисбаланса ЛГ и ФСГ. Помимо этого, нарушение стероидогенеза приводит к развитию гиперлипидемии с развитием инсулинорезистентности и гиперинсулинемии. На фоне нормальной массы тела реализация данного этапа происходит через стимуля-

цию выработки гормона роста. Клинически проявляется со стороны репродуктивной системы нерегулярными менструациями, бесплодием, увеличением риска развития рака эндометрия, невынашиванием беременности, осложнениями во время беременности. Помимо этого, нарушение стероидогенеза приводит к развитию гиперлипидемии с развитием инсулинорезистентности и гиперинсулинемии. СПКЯ может также проявляться гирсутизмом, акне, апноэ во сне, «нигроидным акантозом». При физикальном исследовании обращает на себя внимание увеличение ИМТ и отношения объема талии к объему бедер. К лабораторным методам диагностики относят тест на нарушение толерантности к глюкозе, увеличение отношения ЛГ к ФСГ в 2,5 раза, повышение уровня пролактина на 25%, оценка липидного профиля, АЛТ и АСТ, увеличение уровня андрогенов (свободного и общего тестостерона), ДЭА-С. Так-

же возможна оценка уровня 17-гидроксипрогестерона, ТТГ, креатинина. Среди инструментальных методов следует выделить УЗИ малого таза или КТ. Комплексное лечение СПКЯ включает назначение КОК, прогестинов, сенсетайзеров инсулина. Индукция овуляции достигается при помощи кломифена цитрата, дексаметазона, низких доз гонадотропинов, оперативного лечения (терапия второй линии). Кроме того, показано изменение образа жизни с проведением мероприятий, направленных на профилактику сердечно-сосудистых заболеваний. Несмотря на проводимые мероприятия, полного излечения не происходит. Планируется проведение работы по оценке результатов оперативного и медикаментозного лечения относительно сроков восстановления фертильности и развития самопроизвольной беременности или беременности, достигнутой при помощи вспомогательных репродуктивных технологий.

Обидняк Д.М., Бойко А.Ю., Букия Е.Г.

ИЗУЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ У ПАЦИЕНТОК С ПОВТОРНЫМ НЕЭФФЕКТИВНЫМ ПРИМЕНЕНИЕМ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»
Минздрава России (кафедра акушерства гинекологии и репродуктологии медицинского факультета),
г. Санкт-Петербург

В настоящее время считается, что неэффективная имплантация в цикле вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) обусловлена низким качеством переносимого эмбриона либо нарушением рецептивности эндометрия. В этом контексте представляет интерес группа пациенток с повторным неэффективным применением ВРТ. Проведен ретроспективный анализ 910 циклов ВРТ у 260 женщин, выявивший, что у 48,9% пациенток с несколькими неудачными попытками ВРТ отмечено хорошее качество эмбрионов. Требуется дальнейшие исследования рецептивности эндометрия в данной группе пациенток.

Nowadays ineffective implantation during cycles of assisted reproductive technologies (ART) is considered to be related with low quality of transferred embryos or effect of endometrial receptivity. Under these circumstances women with repeated unsuccessful implantation are of particular interest. According to data of retrospective analysis of 910 ART cycles of 260 women 48,9% of patients with RUI had a good embryo quality. Further studies of endometrial receptivity in these patients are required.

Введение. Несмотря на интенсивное развитие репродуктивной медицины и эмбриологии, показатели эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) остаются стабильными и не превышают 42% в общемировой практике. Предполагается, что неэффективная имплантация в цикле ВРТ обусловлена низким качеством переносимого эмбриона или нарушением рецептивности эндометрия, т. е. его способности воспринять эмбрион. Особый интерес представляют супружеские пары с повторными неудачными попытками ЭКО: их частота по данным разных источников варьирует от 30 до 40,4%.

Цель — выявить клинические особенности у пациенток с повторным неэффективным применением вспомогательных репродуктивных технологий.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ 260 историй болезни женщин, наблюдавшихся в отделении ВРТ. Критериями включения являлись: возраст женщин до 40 лет; верифицированное беспло-

дие; 2 неудачные попытки применения ВРТ и более, включая протокол переноса криоконсервированных эмбрионов; уровень антимюллерова гормона (АМГ) больше 1,0. Критерии исключения: выраженное снижение овариального резерва (АМГ меньше 1,0); участие в программе ЭКО с донорскими ооцитами; тяжелые соматические заболевания.

Результаты. Средний возраст пациенток составил $36,4 \pm 1,67$ года. Первичное бесплодие встречалось в два раза реже вторичного и отмечено у 35,4% женщин. Длительность бесплодия в среднем составила $9,04 \pm 3,06$ года. Среди факторов бесплодия ведущим был трубно-перитонеальный — 73,4%. Далее по частоте встречаемости отмечен маточный фактор (38,7%). Бесплодие, обусловленное эндокринными нарушениями и мужским фактором, отмечено у 24,1 и 34,6% пациенток соответственно. Возраст наступления менархе составил $13,6 \pm 1,28$ года. Длительность менструального цикла в среднем была $26,68 \pm 0,3$ дня. Из репродук-

тивного анамнеза 2 беременности и более отмечены у 38,94% женщин. Однократные и повторные роды в анамнезе зафиксированы у 27,32 и 6,45% пациенток соответственно. Искусственные аборт в анамнезе выявлены у 46,34% пациенток, причем в 18% случаев многократные (2 и более). Самопроизвольные аборт были в анамнезе у 7,40% женщин. Неразвивающаяся беременность встречалась в 8,43% случаев. Таким образом, у каждой 2-й женщины исследуемой группы было выявлено выскабливание полости матки, что, вероятно, обусловило распространенность маточного фактора. При анализе структуры сопутствующих гинекологических заболеваний у женщин чаще остальных отмечен хронический сальпингоофорит. Миома матки и наружный генитальный эндометриоз встречались у 25,7 и 28,9% пациенток соответственно. Хирургическое вмешательство было в анамнезе у 82,87% обследованных. Биопсия эндометрия (прицельная во время гистероскопии

или пайпель-биопсия) проведена у 47,2%. Среди этих пациенток хронический эндометрит по данным иммуногистохимического исследования выявлен у 36,4% женщин.

Было проанализировано 910 циклов ВРТ у 260 женщин. Среднее количество неэффективных попыток ВРТ у обследованных женщин составило 4,3 (варьировало от 2 до 12). В 48,9% случаев качество эмбрионов расценено как хорошее и перенос эмбрионов в полость матки осуществляли на 4-е или 5-е сутки после пункции фолликулов (на стадии развития морулы или бластоцисты). Кримоконсервацию проводили в 42,65% случаев.

Таким образом, у 48,9% женщин с хорошим качеством перенесенных эмбрионов возможная неэффективная имплантация в циклах ЭКО может быть обусловлена нарушением рецептивности эндометрия, требующей дальнейших исследований.

Оганесян Н.К.

МОДЕЛЬ РАННЕГО СКРИНИНГА РИСКА РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ, БИОФИЗИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (кафедра акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета), г. Москва

В ходе проспективного исследования обследованы 58 884 женщины на 11—13-й неделе беременности, которые были разделены на 2 группы: 1-я группа состояла из 1426 (2,4%) беременных, у которых впоследствии беременность осложнилась преэклампсией, и 2-я группа — из 57 458 беременных с не наблюдавшимся осложнением. Результаты этого исследования показали эффективность применения в качестве раннего скрининга преэклампсии комбинации трех основных характеристик. При использовании такой модели выявляемость достигает 93%, ложноположительные результаты составляют 5%.

In the course of prospective study 5884 were examined at 11—13 weeks of pregnancy, including 1.426 (2.4%) that subsequently developed preeclampsia and 57 458 that were unaffected by PE. The result of this study showed the effectiveness of performing early screening for preeclampsia only by combinatuin of three major characteristics. The level of identification in this case reaches 93% with false-positive rates at 5%.

Проведен анализ данных литературы School of Computing and Mathematics, Plymouth University, Plymouth, bHarris Birthright Research Centre of Fetal Medicine, King's College Hospital, and cDepartment of Fetal Medicine, University College Hospital, London, and dDepartment of Fetal Medicine, Medway Maritime Hospital, Gillingham, UK. Ranjit Akolekar, d Argyro Syngelakib — d Leona Poonb David Wrighta Kypros H. Nicolaidesb.

Из-за отсутствия точного понимания патогенеза развития преэклампсии (ПЭ) основной целью лечения являлось устранение клинической симптоматики и дальнейшего прогрессирования тяжести заболевания. Однако доказано, что при применении малых доз аспирина беременным с высоким риском развития ПЭ со сроками гестации менее 16 нед риск развития ПЭ снижается более чем на 50%. Кроме того, предотвращались досрочные роды, при своевременном начале такой профилактики беременность пролонгировалась на 10—12 нед. Появившиеся возможности профилактики

такого серьезного осложнения беременности, как ПЭ, у беременных с риском развития данной патологии (первая беременность; возраст менее 20 лет и более 35 лет; ожирение; тромбофилия; в анамнезе — гестоз; негроидная раса; небольшой интервал между родами — менее 2 лет; многоплодная беременность) еще до появления симптомов наталкивают на мысль о создании скринингового теста для раннего выявления беременных женщин с риском развития ПЭ.

Выборка общего числа женщин для участия в этом исследовании состоялась при первом их визите к врачу. Критериями исключения являлись: беременность с выявленными УЗ-признаками анеуплоидии, и беременность, прервавшаяся выкидышем и эмбриональной смертью. Скрининг-диагностика состояла в определении трех основных характеристик: 1) данные анкеты, в которой обследованные указывали возраст, расу, способ зачатия, наличие вредных привычек, хронических заболеваний, артериальной гипертензии, сахарного диабета 1-го и 2-го типа, системной красной волчанки,

АФС; наследственную отягощенность и количество беременностей и родов; 2) биофизические параметры обследованных: среднее АД, результаты трансабдоминальной доплерографии с определением пульсационного индекса маточных артерий; 3) биохимические параметры: уровень PAPP-A; уровень PLGF, определяющийся аппаратной системой DELFIA.

PLGF вырабатывается плацентой и обнаруживается в меньших концентрациях в сыворотке крови женщин, склонных к развитию ПЭ.

PAPP-A — плазменный протеин, является ключевым регулятором инсулиноподобного фактора роста ИПФР, необходимого для нормального развития плода. У женщин с риском развития ПЭ уровень этого белка по сравнению со здоровыми женщинами снижен в I и II триместрах, однако в III триместре его концентрация превышает таковую у здоровых беременных.

В результате проведенного исследования было обнаружено, что встречаемость беременных женщин с избыточной массой тела, афроамериканской расы,

первородящих, с хронической артериальной гипертензией, системной красной волчанкой, сахарным диабетом, с АФС и в возрасте старше 30 лет больше в группе, где беременность осложнилась ПЭ. Была обнаружена значительная корреляционная связь между уровнем PAPP-A, PLGF и гестационным возрастом. Риск развития ПЭ повышается при увеличении гестационного возраста. В этой модели предполагалось, что если беременность длилась бесконечно, то у всех женщин к 55-й неделе беременности развилась ПЭ.

В настоящее время существует комбинированная схема скрининга риска развития ПЭ еще в доклинической стадии, предложенная FMF. Однако необходимо, чтобы этот метод стал общедоступным, проводился на уровне амбулаторно-поликлинической помощи с целью выявления групп риска развития ПЭ и профилактики низкими дозами аспирина с 12-й недели беременности. Эти мероприятия существенно могут снизить показатели материнской смертности и заболеваемости новорожденных.

**Петрухин В.А., Ахведиани К.Н., Реброва Т.В., Мельников А.П.,
Иванкова Н.М., Башакин Н.Ф., Малова А.Н.**

ВАКУУМ-ЭКСТРАКЦИЯ ПЛОДА — ВЛИЯНИЕ НА РЕБЕНКА

ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии», г. Москва

Представлен сравнительный анализ 396 наблюдений в Московском областном НИИ акушерства и гинекологии применения вакуум-экстрактора нового поколения «KIWI». А также результаты ближайших и отдаленных последствий у детей данного метода оперативного влагалищного родоразрешения. Показано, что вакуум-экстракция плода является эффективным и безопасным методом и не оказывает отрицательного воздействия как на организм матери, так и на новорожденного.

The comparative analysis of 396 observations in the Moscow regional research Institute of obstetrics and gynecology of the new generation of vacuum «KIWI». As well as the results of the short-term and long-term effects in children of this surgical vaginal delivery. Shows that the vacuum extraction is an effective and safe and has no negative impact on both the mother and the newborn.

Одной из важнейших задач, стоящих перед акушерами, является обеспечение благоприятного исхода беременности и родов для матери и плода. Во всех странах мира, в том числе и в нашей стране, отмечается тенденция к увеличению частоты кесарева сечения (КС) в интересах здоровья матери и плода. При этом, если в мире с ростом частоты КС, увеличивается и число вагинальных оперативных родов, то в России эти операции имеют низкую частоту. Так, в 2013 г. частота применения вакуум-экстракции (ВЭ) плода в России составила 0,89%. В то время как в экономически развитых странах она составляет от 2,7 до 6,6% от общего числа родов. В целом по Московской области число ВЭ плода составляет 1,5% от общего числа родов, в то время как в различных родовспомогательных учреждениях области их число колеблется от 0,1 до 10,6%. Мы считаем, что это может быть связано как с осторожным отношением российских акушеров к данной операции, низкой квалификацией врачей, не владеющих ее техникой, так и с необоснованным мнением о несовершен-

стве инструментов и о крайне отрицательном влиянии на здоровье как матери, так и плода.

В Московском областном НИИ акушерства и гинекологии новые модели вакуум-экстракторов активно применяются с 2006 г., и мы проанализировали 396 наблюдений, где для родоразрешения применена ВЭ плода, изучено течение последового и раннего послеродового периодов. Также проводилось наблюдение за состоянием детей до 1 года жизни.

Проведенный анализ показал, что в 40% наблюдений основным показанием к ВЭ плода явилась упорная слабость родовой деятельности, не поддающаяся медикаментозной коррекции, с развитием на ее фоне нарушений внутриутробного состояния плода. Различные экстрагенитальные заболевания имели место почти у 90% рожениц, из них у 25% (второй по частоте показатель) были противопоказаны длительные и сильные потуги в связи с патологией сердечно-сосудистой системы, органов зрения, центральной нервной системы (ЦНС). Третьей по частоте причиной

применения ВЭ являлась начавшаяся гипоксия плода у 21% пациенток.

Большой интерес представляют анализ ближайших и отдаленных результатов ВЭ плода у детей, а также отдаленные последствия данного метода влагалищного родоразрешения. Всего путем ВЭ извлечено 398 новорожденных (2 двойни). В удовлетворительном состоянии родились 49% детей. Состояние средней тяжести (оценка по шкале Апгар 6/8 и 7/8 баллов) отмечено у 45% детей, при этом с 3-х суток жизни у 2/3 из них состояние расценивалось как удовлетворительное. 90% новорожденных были выписаны домой. Треть новорожденных имели массу тела от 3600 до 4000 г. В тяжелой асфиксии родились 4,3% новорожденных (оценка состояния по шкале Апгар на 1-й минуте — 5 баллов), что было обусловлено тугим обвитием пуповины вокруг шеи и туловища плода или абсолютной ее короткостью или синдромом дыхательных расстройств на фоне внутриутробной инфекции (пневмонии). Важно отметить, что все дети, извлеченные с помощью вакуум-экстрактора по показаниям со стороны матери, были в удовлетворительном состоянии. У всех детей отмечались преходящие косметические дефекты: шишён — отпечаток чашечки. Наиболее выраженными эти изменения были сразу после рождения и через 24 ч полностью исчезали. У 9% новорожденных выявлены кефалогематомы, которые не потребовали хирургического лечения. Локальный геморрагический синдром выявлен у 4,5% новорожденных. Перевод на этапное выхаживание потребовался у 10% детей.

При проведении нейросонографии и доплерографического исследования кровотока органические и функциональные изменения не выявлены почти у 70% детей. Перивентрикулярные кровоизлияния были только I степени в виде небольших (2—2,5 мм) субэпенди-

мальных псевдокист (2,3% детей). У 5% новорожденных в 1—2-е сутки жизни при доплерометрии отмечалось повышение резистентности мозговых сосудов на фоне перенесенной интранатальной гипоксии. К 5-6-м суткам показатели кровотока почти у всех не отличались от нормативных значений. У 7% детей отмечалось снижение индексов сосудистой резистентности, причем у них не было выраженной патологической неврологической симптоматики и все они выписаны домой на 5—7-е сутки жизни, что позволяет оценивать эти изменения как компенсаторные (постгипоксическая вазодилатация.) В качестве основного критерия оценки отдаленных последствий ВЭ у детей нами принято состояние их нервной системы, которое оценивалось специалистами-неврологами. Мы проанализировали катамнез 30 детей после применения ВЭ в возрасте 1, 3, 6 и 12 мес. Неврологической патологии не выявлено у 67% из них. Синдром мышечной дистонии — наиболее частая патология, выявляемая при обследовании детей первого года жизни, была диагностирована у 40% детей, при этом к 6 мес диспансерного наблюдения у всех детей диагноз был снят. Гипертензивный синдром встречался у обследованных детей почти в 33% наблюдениях, а к году диагноз имел место только у одного ребенка в сочетании с синдромом гипервозбудимости. Постнатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС выявлено у 18% обследованных детей. Из них в возрасте 3 мес диагноз подтвержден у трех, в 6 мес — у двух, а к году жизни диагноз был снят у всех детей.

Таким образом, большинство детей, родившихся с применением ВЭ, здоровы. Использование ВЭ расширяет возможности оперативного влагалищного родоразрешения, является эффективным и безопасным методом при своевременном его использовании и правильном техническом исполнении.

Попова Ю.Ю., Попова Н.Г., Толкач Ю.И.

СИНДРОМ ПОТЕРИ ПЛОДА: ПОДХОДЫ К ТАКТИКЕ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, НОКЦ «Репродуктивное здоровье женщины», г. Москва

С целью разработки алгоритма ведения беременности с антенатальной гибелью плода (АГП) в анамнезе и плана родоразрешения проведено проспективное обследование 35 беременных с АГП в анамнезе. Согласно разработанному алгоритму ведения беременности, своевременное оперативное родоразрешение путем кесарева сечения проводилось в 1,6 раза чаще в плановом порядке (96,3% против 60%). Таким образом, грамотное определение сроков и методов родоразрешения у беременных, перенесших АГП, позволяет снизить риск повторных репродуктивных потерь и перинатальную заболеваемость.

In order to develop an algorithm for pregnant women with a history of antenatal fetal death and delivery plan was performed a prospective survey of 35 pregnant women with a history of AFD. According to the developed algorithm of pregnancy timely surgical delivery by cesarean section was performed 1.6 times more likely to routinely (96.3% vs. 60%). Thus, good timing and mode of delivery in pregnant women undergoing AFD, can reduce the risk of recurrent reproductive losses and perinatal morbidity.

Медицинская и социальная значимость проблемы репродуктивных потерь независимо от срока гестации, влияние ее на показатели перинатальной заболеваемо-

сти и смертности, репродуктивное здоровье и психоэмоциональный статус женщин, семейный статус ставят научные исследования в этой области в ряд важнейших

задач современной фундаментальной и клинической медицины. В последнее время внимание к данной проблеме возрастает в связи со снижением индекса здоровья женщин и увеличением числа беременных старшего репродуктивного возраста. ВОЗ определяет мертворождение (fetal death) как гибель плода после 20-й недели беременности, или, если гестационный возраст не определен, то гибель плода массой тела свыше 500 г, который соответствует гестационному возрасту 22 нед при нормально развивающейся беременности. Однако в разных странах нижняя граница гестационного возраста мертворождения варьирует от 20 до 28 нед беременности и обычно ниже в экономически развитых странах. В структуре мертворождения выделяют два периода: антенатальная гибель плода определяется с 20—22-й недели беременности до начала родов, и интранатальная гибель плода, т.е. смерть плода в родах. В антенатальном периоде выделяют ранние мертворождения в сроки с 20—22-й по 28-ю неделю беременности и поздние мертворождения после 28 нед гестации. Антенатальная гибель плода (АГП) в анамнезе является фактором риска неблагоприятных исходов в последующей беременности. В настоящее время остается дискуссионным вопрос о методах и сроках родоразрешения беременных, перенесших антенатальные потери.

С целью разработки алгоритма ведения беременности с АГП в анамнезе и плана родоразрешения проведено проспективное обследование 35 беременных с АГП в анамнезе. АГП произошла в 20—28 нед в 28,6% случаев, в 29—36 нед в 34,3%, в 37—41 нед в 37,1%. В 96,7% наблюдений беременность, завершившаяся АГП, протекала с осложнениями: 37,4% длительная угроза прерывания, 27,4% гестоз, 37,1% плацентарная недостаточность. В 6,9% наблюдений АГП происходила на фоне длительно текущего или тяжелого гестоза, в том числе при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты. В 75% случаев в течение беременности выявлялись лабораторные маркеры хронического ДСВ-синдрома, в 43,7% — антифосфолипидного синдрома. В 30,6% во время беременности женщины перенесли инфекционный процесс. По результатам аутопсии мертворожденных и морфологического исследования последов выявлены: хроническая плацентарная недостаточность в 92%, воспалительные изменения последа в 34%, патология пуповины в 22,6%, пороки развития плода в 19,4%, синдром задержки развития плода в 48,8%. Дифференцированный подход к беременности и профилактике осложнений позволяет значительно снизить частоту осложнений гестации. Так,

угрожающее прерывание беременности при дифференциальном подходе к ведению беременности и профилактике осложнений встречалось в 1,86 раза реже (28,6%), чем без него (46,7%). В 11,4% наблюдений отмечена длительная угроза прерывания беременности. Частота развития преэклампсии составила 17,1%, что в 1,4 раза реже, причем преимущественно (80%) легких форм. Плацентарная недостаточность встречалась в 1,33 раза реже (40% против 53,3%) и только в компенсированной форме (100%).

В ходе исследования был разработан алгоритм родоразрешения с учетом критического срока по АГП, причин гибели плода в предыдущей беременности, особенностей настоящей беременности, состояния здоровья женщины. При АГП в анамнезе решение вопроса о сроке и методе родоразрешения следует выносить на перинатальный консилиум, предпочтительным методом является кесарево сечение (КС). Роды через естественные родовые пути возможны при следующих акушерских ситуациях: 1) срок АГП любой + причина АГП: аномалии плода и пуповины, инфекционный фактор + исключение данных причин в настоящей беременности + отсутствие дополнительных факторов, отягощающих репродуктивные анамнез + физиологическое течение настоящей беременности у здоровых женщин; 2) срок АГП до 28 нед + причина АГП — плацентарная недостаточность или причина не установлена + отсутствие дополнительных факторов, отягощающих репродуктивные анамнез + физиологическое течение настоящей беременности у здоровых женщин. В остальных ситуациях с перинатальных позиций показано родоразрешение путем КС. При АГП в 38—41 нед по различным причинам (исключая аномалии плода и пуповины, внутриутробные инфекции) — родоразрешение путем КС в плановом порядке за 3—5 дней до критического срока.

Согласно алгоритму, в 22,8% наблюдений произошли самостоятельные срочные роды. В 77,2% наблюдений беременные родоразрешены путем КС: 96,3% — в доношенном сроке, 3,7% — в 36 нед в связи с нарастанием тяжести гестоза. Родились 35 новорожденных массой тела 3107 ± 410 г, ростом $50,3 \pm 2,5$ см. Согласно разработанному алгоритму ведения беременности, своевременное оперативное родоразрешение путем КС проводилось в 1,6 раза чаще в плановом порядке (96,3% против 60%). Таким образом, грамотное определение сроков и методов родоразрешения у беременных, перенесших АГП, позволяет снизить риск повторных репродуктивных потерь и перинатальную заболеваемость.

Потехина Н.Х.

МЕТОДИКА ОЦЕНКИ РЕЦЕПТИВНОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ НА ОСНОВАНИИ АНАЛИЗА ИЗМЕНЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», г. Санкт-Петербург

Целью работы являлось выделение ключевых генов, обеспечивающих рецептивность эндометрия на фоне гормональной терапии в процессе подготовки к переносу эмбрионов в криопроводе. С помощью методики NGS проанализировано изменение экспрессии около 400 генов в период предполагаемого окна имплантации, среди которых гены адгезии, факторы роста, транскрипционных факторов, иммунного ответа и другие. На основе выделенной группы генов планируется создание диагностического теста для оценки рецептивности эндометрия.

The goal of the investigation is to indicate the key genes that provide receptivity of endometrium with underlying hormonal therapy during the preparation of embryo transfer in cryoprotocol. The expression changes of about 400 genes were analyzed with the help of NGS method during the supposed implantation period, including adhesion, growth factors, transcription factors, immune response and other genes. It is planned to create a diagnostic test for estimation of endometrium receptivity basing on these key genes that were indicated during the investigation.

Причиной более чем половины неудачных попыток ЭКО является отсутствие имплантации, которое при условии переноса эмбрионов высокого качества обусловлено нарушением рецептивности эндометрия.

Рядом работ показано значимое изменение экспрессии различных генов эндометрия в рецептивную и пре-рецептивную фазы цикла. Однако спектры таких генов в исследованиях разных авторов далеко не совпадают и лишь немногие гены - кандидаты оказались общими в предлагаемых тест-системах, поэтому дальнейшие молекулярно-генетические исследования проблемы рецептивности эндометрия являются перспективными и имеют огромную теоретическую и практическую значимость. Кроме того, большинство проведенных исследований посвящено оценке экспрессионного профиля генов эндометрия в естественном цикле. В то же время актуальной является оценка изменения уровня экспрессии генов на фоне комбинированной эстроген-гестагенной гормональной терапии, используемой для подготовки эндометрия к переносу криоконсервированных эмбрионов.

Оценка экспрессионного профиля эндометрия на фоне гормональной терапии может дать ответ на вопрос о необходимых дозах, длительности экспозиции препаратов прогестерона для достижения эндометрием рецептивного состояния, определяющего оптимальное время для переноса эмбрионов.

Целью работы являлось выделение ключевых генов, обеспечивающих рецептивность эндометрия на фоне гормональной терапии для подготовки к переносу эмбрионов в криопроводе. Для оценки профиля экспрессии генов используется техника секвенирования следующего поколения (NGS), принципиальное отличие которой от более ранних методик заключается в том, что за один цикл можно получить информацию о множестве нуклеотидных последовательностей ДНК, что сокращает время, необходимое для проведения исследования и его стоимость. Для сравнения уровня экспрессии генов в раннюю секреторную фазу и в момент предполагаемого «окна имплантации» исследуются

образцы эндометрия, полученные на 2-й и 6-й день экспозиции прогестерона, что соответствует 3-му и 7-му дню после пика лютеинизирующего гормона в естественном цикле. Подтверждением рецептивности эндометрия является наступление беременности у данной женщины при переносе криоконсервированных эмбрионов в следующем цикле на фоне идентичных доз гормональных препаратов. Чтобы минимизировать роль других возможных причин отсутствия наступления беременности, разработаны критерии включения — трубный или мужской фактор бесплодия, толщина эндометрия на шестой день экспозиции прогестерона не менее 7 мм, наличие секреторной трансформации по данным УЗИ и перенос blastocysts, имеющих качественные характеристики 3—5, A—B по Гарднеру (Gardner D. и соавт., 1999). Пациентки с наружным генитальным эндометриозом, ожирением II—III степени, сахарным диабетом, подтвержденным (по данным иммуногистохимического анализа экспрессии CD138) диагнозом хронического эндометрита из исследования исключаются. Дозы препаратов эстрогенов и прогестерона унифицированы и составляют 4—6 мг эстрадиола валерата со 2-го дня менструального цикла с добавлением с 14-го дня микронизированного прогестерона в дозе 400—600 мг/сут.

В ходе секвенирования следующего поколения проводится анализ изменения уровня экспрессии около 400 генов в эндометрии. Выбор генов обусловлен особенностями физиологии эндометрия в период «окна имплантации». Средняя секреторная фаза, когда эндометрий приобретает свойство рецептивности, характеризуется высокой активностью метаболизма и секреции. Возрастает экспрессия генов адгезии (семейство генов интегринов, тропонина, секретируемого фосфопротеина 1 (SPP 1)), семейства генов факторов роста (TGF, PDGF, FGF, IGF), транскрипционных факторов (семейство HOX). Наиболее достоверные изменения уровня экспрессии характерны также для генов белков экстрацеллюлярного матрикса (ламинин β -3, фибулин 2, клаудин 4), иммунного ответа (интерлейкин-15, дипептидил-

пептидаза 4), антиоксидантной защиты (семейство глутатион-пероксидаз), транспорта холестерина (гены аполипопротеинов D и L). Также в панель включены 4 гена, впервые предложенные как маркеры рецептивности эндометрия Наоузи (Наоузи и соавт., 2009): ассоциированный с микрофибриллами протеин 5 (MFAP5), ангиопоэтиноподобный белок 1 (ANGPTL1), сосудистый эндотелиальный фактор роста эндокринных желез (EG-VEGF) и ядерный фактор 2 (NLF2).

Таким образом, после проведения сравнительной оценки изменения экспрессии генов эндометрия в моделированной «ранней» и «средней секреторной» фа-

зах на основе выделенной группы генов будет создана математическая модель, адекватно отражающая рецептивность эндометрия при подготовке к криопротоколу на фоне комбинированной эстроген-гестагенной гормональной терапии. Использование алгоритма ведения протоколов переноса криоконсервированных эмбрионов с учетом результатов молекулярно-генетической оценки рецептивности эндометрия позволит повысить эффективность переноса эмбрионов в криопротокколах, а следовательно, суммарную эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий в расчете на 1 цикл стимуляции.

Савельева Д.С.

СРАВНЕНИЕ РИСКОВ ВЕНОЗНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ДРОСПЕРИНОНА И ЛЕВОНОРГЕСТРЕЛА

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (кафедра акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета), г. Москва

В литературе, посвященной связи между венозной тромбоземболией и применением оральных контрацептивов, значительное место отводится дроспиринону, в связи с растущей популярностью препаратов, содержащих данный прогестин, и потенциально серьезными последствиями венозной тромбоземболии.

This study adds to emerging evidence that use of the oral contraceptive containing drospirenone is associated with a higher risk of venous thromboembolism than are preparations containing levonorgestrel. In the meantime, as no clear evidence exists to show that the use of the drospirenone pill confers benefits above those of other oral contraceptives in preventing pregnancy, treating acne, alleviating premenstrual syndrome, prescribing lower risk levonorgestrel preparations as the first line choice in women wishing to take an oral contraceptive would seem prudent.

Цель исследования — сравнение риска венозной тромбоземболии у пациенток, получающих комбинированные оральные контрацептивы, содержащие дроспиринон и женщин, получающих препарат, содержащий левоноргестрел.

Материалы. Базы данных Великобритании General Practice Research.

Методы. Исследование случай—контроль в когорте женщин, принимающих оральные контрацептивы, содержащие 30 мкг эстрогена в сочетании с дроспиреноном или левоноргестрелом.

Результаты. Установлен 61 случай идиопатической венозной тромбоземболии, случайным образом выбраны 215 пациенток из группы контроля. При анализе результатов выявлено трехкратное увеличение риска идиопатической венозной тромбоземболии при использовании контрацептивов с дроспериноном по сравнению с левоноргестрел-содержащими препаратами. Общий коэффициент заболеваемости составил 23,0 (95% доверительный интервал 13,4—36,9) на 100 000 женщина-лет у женщин, принимающих дроспиринон, и 9,1 (6,6—12,1) на 100 000 женщина-лет у женщин, принимающих оральные контрацептивы на основе левоноргестрела. Отношение шансов, скорректированных на массу тела, составило 3,3 (95% доверительный интервал 1,4—7,6). В исследовании повышение риска венозных тромбозов и эмболий (ВТЭ) составило в зависимости от возраста (менее 35 лет и

более 35 лет). Отношение шансов из модели взаимодействия (скорректированные на индекс массы тела) было 3,7 (1,3 до 10,7) для женщин младше 35 лет и 2,8 (0,7 до 10,7) для женщин, возраст которых более 35 лет. Также ученые рассмотрели связь между первичным использованием оральных контрацептивов и имеющих хотя бы один предыдущий эпизод использования и ВТЭ. Был выявлен результат среди первичных пользователей, отношение шансов с поправкой на подходящие факторы и индекс массы тела было 8,69 (1,7—42,8). Для женщин, которые ранее использовали оральные контрацептивы, скорректированное отношение шансов составило 2,4 (от 1,1 до 5,2). Значение *p* для взаимодействия было 0,1.

Заключение. Комбинированные оральные контрацептивы, содержащие дроспиринон, в 3 раза увеличивают риск развития венозной тромбоземболии по сравнению с препаратами, содержащими левоноргестрел.

Данное исследование еще раз доказывает, что использование оральных контрацептивов, содержащих дроспиринон, связано с более высоким риском ВТЭ, чем препаратов с левоноргестрелом. Если нет однозначного мнения о преимуществе дросперинона по сравнению с другими прогестинами в предотвращении беременности, лечения акне, облегчении предменструального синдрома, но известен более высокий риск осложнений, то безопаснее назначать препараты с более низким риском ВТЭ, пациенткам, желающим использовать данный метод контрацепции.

Салимова Д.Ф.

ОТРИЦАТЕЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ ГОРМОНАЛЬНОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ НА РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (кафедра акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета), г. Москва

Для оценки влияния длительного применения комбинированных оральных контрацептивов на состояние репродуктивной системы женского организма был составлен литературный обзор на основе анализа 23 источников литературы. Установлено, что комбинированная оральная контрацепция является фактором, влияющим на развитие бесплодия и невынашивание беременности.

With an aim to assess the influence of long-term using of combined oral contraceptives on the female reproductive system condition the literature survey, based on 23 literature sources, was made. It was found out that combined oral contraception serve as a factor that plays an important role in infertility and miscarriages development.

Актуальность. Предотвращение аборт и их осложнений является одной из главных задач здравоохранения, ученых и клиницистов в сохранении репродуктивного здоровья женщины. Рациональная контрацепция, имеющая огромное значение в профилактике нежелательной беременности, а следовательно и абортов, играет в этом отношении неопределимую роль. К используемым противозачаточным средствам должны предъявляться такие требования, как контрацептивная надежность, доступность для населения и самое важное безопасность для потомства, для здоровья женщины с неограниченной возможностью восстановления детородной функции в дальнейшем. Недоучет значимости последних трех пунктов равноценен стерилизации женщин с потерей репродуктивной функции.

Цель исследования — оценить влияние длительного применения комбинированных оральных контрацептивов на состояние репродуктивной системы женского организма, а именно выяснить, является ли комбинированная эстроген-гестагенсодержащая контрацепция

фактором, сокращающим овариальный резерв, вызывающим развитие дистрофических изменений в эндометрии с дальнейшим формированием фетоплацентарной недостаточности.

Материал и методы. Проанализировано 23 источника литературы (6 отечественных и 17 зарубежных).

Результаты. Составлен литературный обзор на основе данных последних новейших исследований в области осложнений и исходов применения комбинированных оральных контрацептивов.

Выводы. Длительное использование комбинированных оральных контрацептивов сопровождается снижением овариального резерва яичников, а следовательно, повышает риск развития бесплодия яичникового генеза.

Длительное применение комбинированных оральных контрацептивов приводит к развитию дегенеративных процессов в эндометрии с большой вероятностью формирования фетоплацентарной недостаточности, сопровождающейся невынашиванием беременности.

Самойлович Я.А., Швед Н.Ю.

АКТИВНОСТЬ ОВАРИАЛЬНОЙ АРОМАТАЗЫ ПРИ НОРМОГОНАДОТРОПНОЙ АНОВУЛЯЦИИ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», г. Санкт-Петербург

Обследованы 175 больных с нормогонадотропной недостаточностью яичников и 15 здоровых женщин с полноценным менструальным циклом. Ароматазную активность определяли по снижению эстрадиола (ΔЭ2) в ответ на пероральный прием ингибитора ароматазы летрозола. Для оценки ароматазной активности фолликулов ΔЭ2 делили на содержание в крови антимюллерова гормона (АМГ), соответствующего числу антральных фолликулов. У 40 (22,8%) больных была определена низкая ароматазная активность антральных фолликулов. Генетическое обследование заключалось в исследовании аллельных вариантов гена CYP 19 ((TTTA)_n полиморфизм) и (del(TCT)). Вариант полиморфизма гена ароматазы (TTTA)7(TTTA)11 достоверно чаще встречается в группе больных с нормогонадотропной недостаточностью яичников и низкой ароматазной активностью фолликулов, что не позволяет исключить генетически обусловленный дефицит овариальной ароматазы антральных фолликулов у этих больных.

There were examined 175 patients with ovarian normogonadotropic insufficiency and 15 healthy women with normal menstrual cycle. Aromatase activity was determined by the decrease of estradiol (ΔE2) in response to oral administration of aromatase inhibitor letrozole. To evaluate the follicular aromatase activity, ΔE2 was divided at blood concentration of antimüllerian hormone (AMH), corresponding to the number of antral follicles. For 40 (22.8%) patients low aromatase activity of antral follicles was determined. Genetic screening included studying the allelic variants of the gene CYP 19 ((TTTA)_n polymorphism), (del (TCT)). Optional polymorphism of the aromatase gene (TTTA) 7 (TTTA) 11 was significantly more common in patients with normogonadotropic ovarian insufficiency and low aromatase activity of follicles, what can't exclude a genetic deficiency of ovarian aromatase antral follicles in these patients.

Нормогонадотропная недостаточность яичников является одной из частых причин нарушения менструального цикла и бесплодия. Установленная ранее интактность механизма положительной обратной связи между яичниками и гипофизом указывает на значение первично-овариальных факторов в развитии данной патологии. Одним из этих факторов может быть недостаточная продукция эстрогенов доминантным фолликулом, обусловленная дефицитом ароматазы, ответственной за конверсию андрогенов в эстрогены. Можно предположить, что повреждения в гене ароматазы *p450* могут играть определенную роль в патогенезе данной патологии.

Цель данной работы — изучение клинических, гормональных и генетических особенностей больных с нормогонадотропной ановуляцией, сочетающейся с низкой ароматазной активностью антральных фолликулов.

Обследованы 175 женщин репродуктивного возраста с хронической ановуляцией и 15 здоровых женщин. Иммуноферментным методом в крови определяли содержание гонадотропинов, эстрогенов, андрогенов и антимюллерова гормона (АМГ), проводили эхографию органов малого таза и пробу с ингибитором ароматазы летрозолом ([patent-2481587.pdf](#)). При проведении пробы в сыворотке крови определяли содержание ФСГ, ЛГ, общего тестостерона, свободного тестостерона и эстрадиола до и через 48 ч после перорального приема на 2-й день менструального цикла 10 мг летрозолола. Результаты пробы оценивали по изменению в крови уровня эстрадиола. Для определения ароматазной активности антрального фолликула использовали коэффициент: $\Delta\text{Э2}/\text{АМГ}$, где $\Delta\text{Э2}$ — снижение эстрадиола в крови (в пмоль/л), АМГ (в нг/мл). У здоровых женщин нижний предел ароматазной активности при $p = 0,05$ составил 8,4. Всем здоровым женщинам и больным с низкой

ароматазной активностью проведено генетическое исследование, включающее анализ аллелей и генотипов по гену *CYP19* ((TTTA)_n полиморфизм, del(TCT) полиморфизм).

Используя коэффициент $\Delta\text{Э2}/\text{АМГ}$, у 40 из 175 обследованных больных была выявлена низкая ароматазная активность ($\Delta\text{Э2}/\text{АМГ} < 8,4$). Клинически дефицит ароматазы проявлялся опсоменореей (70%), андрогензависимой дермопатией (гирсутизм — 20% и угревая сыпь — 62,5%), увеличением объема яичников и числа антральных фолликулов (55%). У больных с дефицитом ароматазы имелся повышенный уровень ЛГ ($5,9 \pm 0,7$ МЕ/л) в крови по сравнению с этими показателями у здоровых женщин (ЛГ $3,3 \pm 0,5$ МЕ/л; $p < 0,03$). Соотношение ЛГ/ФСГ при дефиците ароматазы ($1,2 \pm 0,1$) было выше ($p < 0,01$), чем в контрольной группе ($0,6 \pm 0,1$). Самым частым генотипом по гену *CYP19* ((TTTA)_n полиморфизм) у женщин с низкой ароматазной активностью был (TTTA)₇(TTTA)₁₁ (34,4%), который не встречался в группе контроля. Данное различие между сравниваемыми группами было статистически значимым ($p < 0,05$). Сравнительный анализ частот генотипов и аллелей одного из двух полиморфных вариантов гена *CYP19* (del(TCT)) между выборками больных с низкой ароматазной активностью и группы здоровых женщин не выявил достоверных различий ($p > 0,05$).

Таким образом, частичный дефицит ароматазы антральных фолликулов обнаруживается у 22,8% больных с нормогонадотропной ановуляцией и в 55% случаев проявляется клиническими, эхографическими и/или гормональными признаками синдрома поликистозных яичников. Особенности полиморфизма гена *CYP19* ((TTTA)_n полиморфизм) позволяют предполагать генетическую обусловленность дефицита овариальной ароматазы.

Сафонова Н.Е., Неволлина А.В., Власова Г.А., Попова Ю.Ю.

РОЛЬ АНГИОГЕННОГО ФАКТОРА РОСТА SVEGRF-1 В РАЗВИТИИ ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С АНТЕНАТАЛЬНОЙ ГИБЕЛЬЮ ПЛОДА В АНАМНЕЗЕ

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

Цель исследования — проанализировать связь между динамикой уровня sVEGFR1 и развитием осложнений беременности у женщин с антенатальной гибелью плода в анамнезе. Проведено проспективное исследование уровня sVEGFR1 в сыворотке крови во II и III триместрах в основной (n=35) и контрольной (n=30) группах беременных с антенатальной гибелью плода в анамнезе. В подгруппе беременных с плацентарной недостаточностью, осложненной гестозом, с начала III триместра содержание sVEGFR-1 возрастало достоверно интенсивнее ($p < 0,05$), чем при физиологически протекающей беременности, и в 1,5 раза превышало значения контрольной группы: 1586 ± 358 , 2347 ± 519 и 3695 ± 1547 пг/мл в сроки 29—32, 33—36 нед и после 37-й недели гестации соответственно. В нашем исследовании уровень sVEGFR-1 достоверно изменялся только в группе беременных с плацентарной недостаточностью, сочетающейся с гестозом. Поскольку повышение его происходило за 3—4 нед до клинических проявлений, уровень продукции sVEGFR-1 можно использовать в ранней диагностике плацентарной недостаточности, сочетающейся с гестозом.

Our goal was to determine correlation between dynamic pattern of sVEGFR₁ serum concentration and complications in pregnant women with antenatal fetal death history for timely diagnosis. A total of 35 women in the second and third trimester of pregnancy were enrolled in the study group and 30 women — in the control group. A 1.5 fold increase of sVEGFR₁ concentration was observed in the subgroup with placental insufficiency resulting in preeclampsia ($p < 0.005$) in comparison with the control

group (1586 ± 358 , 2347 ± 519 , 3695 ± 1547 pg/ml during 29—32, 33—36, >37 weeks of pregnancy, respectively). Changes in sVEGFR₁ serum concentration were statistically significant in the group of pregnant women with placental insufficiency, resulting in preeclampsia. Moreover, they were detected 3—4 weeks prior to clinical symptoms, providing opportunity for timely diagnosis and prevention measures.

Проблема антенатальной гибели плода остается актуальной в акушерстве. Она, как и другие осложнения беременности, служит клиническим проявлением нарушений процессов плацентации. В основе патогенеза внутриутробной гибели плода лежит антенатальная асфиксия, которая развивается остро или является следствием декомпенсации плацентарной недостаточности. Ишемия плацентарной ткани приводит к дисбалансу продукции ангиогенных факторов роста, ответственных за ангиогенез, состояние сосудистой стенки и плаценты. Наиболее значимыми в этих процессах являются фактор роста плаценты (PIGF), сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGFR-1) и растворимая форма рецептора сосудисто-эндотелиального фактора роста (sVEGFR-1). Таким образом, изучение сосудистых факторов роста — одно из важных направлений современного акушерства, что определило **цель** и задачи настоящего исследования: проанализировать связь между динамикой сывороточного уровня sVEGFR-1 и развитием осложнений беременности у женщин с антенатальной гибелью плода в анамнезе.

Нами проведено проспективное исследование уровня sVEGFR-1 в сыворотке крови во II, III триместрах в основной ($n = 35$) и контрольной ($n = 30$) группах беременных с антенатальной гибелью плода в анамнезе.

К основной группе мы отнесли женщин с антенатальной гибелью плода в анамнезе, среди которых выделили 3 подгруппы: 1-я подгруппа — беременные без плацентарной недостаточности ($n = 21$), 2-я — беременные с плацентарной недостаточностью ($n = 8$), 3-я — беременные с плацентарной недостаточностью, осложнившейся преэклампсией ($n = 6$). К контрольной группе отнесены женщины с физиологическим течением беременности ($n = 30$). Концентрацию sVEGFR-1 в материнской сыворотке крови исследовали методом ИФА с использованием наборов Quantikine (R&D Systems, США и Канада). Статистический анализ выполнен с использованием прикладных компьютерных программ SPSS v11.5, StatSoft Statistica v6.0 и Microsoft Excel 2007 параметрическими методами. Применили методику расчета средних величин и методику расчета среднеквадратичного отклонения. Для всех видов

анализа статистически достоверными считали значения при $p < 0,05$.

Средний возраст женщин в основной группе $M (\pm \sigma)$ составил $28,4 \pm 4,7$ года, в контрольной — $27,7 \pm 4,7$ года. В подгруппе беременных с антенатальной гибелью плода, вызванной другими причинами, изменение динамики sVEGFR-1 соответствовало динамике при физиологической беременности. Основным отличием от контрольной группы было то, что в сроки 29—32 и 33—36 нед значения sVEGFR-1 были достоверно ниже в 1,2 раза и составили 875 ± 296 и 1297 ± 337 пг/мл соответственно. В остальные сроки гестации в этой подгруппе достоверных различий с контрольной группой не выявлено. В подгруппе беременных с плацентарной недостаточностью динамика изменения sVEGFR-1 соответствовала динамике и значениям при физиологическом течении беременности во все сроки гестации. Достоверных различий с контрольной группой не выявлено. В подгруппе беременных с плацентарной недостаточностью, осложненной преэклампсией, показатели sVEGFR-1 до 28-й недели статистически не отличались от результатов в контрольной группе и других подгруппах. Однако с начала III триместра содержание sVEGFR-1 возрастало достоверно интенсивнее ($p < 0,05$), чем при физиологически протекающей беременности, и в 1,5 раза превышало значения контрольной группы: 1586 ± 358 , 2347 ± 519 и 3695 ± 1547 пг/мл в сроки 29—32, 33—36 нед и после 37-й недели гестации соответственно. Исследование показало, что динамика уровня sVEGFR-1 в крови беременных контрольной группы соответствовала нормальной динамике при физиологической беременности.

В нашем исследовании уровень sVEGFR-1 достоверно изменялся только в группе беременных с плацентарной недостаточностью, сочетающейся с преэклампсией. Поскольку повышение его происходило на 3—4 нед раньше клинических проявлений, уровень продукции sVEGFR-1 можно использовать в ранней диагностике плацентарной недостаточности, сочетающейся с преэклампсией. Также эти данные могут быть использованы для разработки профилактических мероприятий и объема предгравидарной подготовки у женщин с антенатальной гибелью плода в анамнезе.

Сулина Я.Ю., Ищенко А.И., Люндуп А.В., Александров Л.С.

ОПЫТ СОЗДАНИЯ КЛЕТОЧНО-ИНЖЕНЕРНОЙ КОНСТРУКЦИИ ДЛЯ ХИРУГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ТАЗОВОГО ПРОЛАПСА

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (кафедра акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета), г. Москва

В качестве клеточного материала использовали дермальные фибробласты кожи человека. Клетки, полученные из фрагмента кожи, обладали классической морфологией для дермальных фибробластов: адгезированные на пластике клетки веретеновидной формы, выстраивающиеся в направленные колонии. Через 30 сут после нанесения культуры клеток на сетки отмечались рост колоний, постепенное почти полное закрытие пространств между волокнами, зафиксированное конфокальной микроскопией. Показана возможность создания биосовместимых сетчатых имплантатов для хирургического лечения тазового пролапса.

We used Human dermal fibroblasts cultured in vitro and seeded on synthetic biodegradable polypropylene scaffolds, used for the surgical treatment of pelvic organ prolapse (PROLENE MESH PMM3, GYNECARE GYNEMESH PS (ETHICON)). After 30 days the dermal fibroblastic monolayer formed, which filled all of the cells of grids. Using confocal microscopy, we observed a high viability of transplanted cells. Fibroblasts can be used to improve the biocompatibility of implanted mesh for surgical treatment of pelvic organ prolapse.*

Одной из важнейших проблем гинекологии является пролапс гениталий — патология, достигающая 34,1—56,3% среди женской популяции некоторых стран. Особую актуальность проблема пролапса гениталий приобретает ввиду тенденции к «омоложению» этой патологии, сопровождаемой тяжелыми дисфункциональными изменениями соседних органов у 85,5% больных. Основным методом лечения является хирургическое вмешательство, при этом частота рецидивов колеблется от 5 до 40%, а иногда достигает 50%. Частые рецидивы в реконструктивной тазовой хирургии привели к разработке методов лечения с использованием не рассасывающихся синтетических материалов (полипропилен и др.) для более надежного восстановления тканевых дефектов. Однако использование таких материалов сопровождается хронической воспалительной реакцией у реципиента, потерей прочности, разрушением, асептическим отторжением имплантата. В связи с этим возрос интерес к усовершенствованию инплантационных материалов путем создания новой клеточно-инженерной конструкции для восстановления фасциальных дефектов тазового дна.

Материал и методы. В качестве матриц использовали сетку PROLENE MESH PMM3 (ETHICON), состоящую из не рассасывающихся волокон, изготовленных из изотактического кристаллического стереоизомера полипропилена, синтетического линейного полиолефина (C₃H₆)_n толщиной около 0,5 мм, и сетку GYNECARE GYNEMESH* PS (ETHICON), состоящую из уменьшенных в диаметре монофиламентных волокон, сплетенных уникальным образом, что делает ее приблизительно на 50% эластичнее, чем стандартная сетка хирургическая PROLENE.

В качестве клеточного материала применяли дермальные фибробласты кожи человека. Клетки, полученные из фрагмента кожи, обладали классической морфологией для дермальных фибробластов: адгезированные на пластике клетки веретеновидной формы, выстраивающиеся в направленные колонии.

Дермальные фибробласты человека третьего пассажа были нанесены на образцы сеток PROLENE MESH PMM3 и GYNECARE GYNEMESH PS (ETHICON). Сетки стерильно разрезали на фрагменты размерами 20×20 мм и поместили в отдельные лунки 6-луночного планшета для культивирования. 250 мкл клеточной суспензии ($4 \cdot 10^5$ клеток на образец сетки) по каплям равномерно распределили на каждую сетку в отдельных лунках и инкубировали при 37 °C во влажной среде, содержащей 5% CO₂, в течение 30 мин для адгезии клеток на поверхности образцов. Далее 2 мл культуральной среды добавили в каждую лунку планшетки для культивирования и продолжили инкубацию комплексов клеток с сетками в тех же условиях. Культуральную среду меняли каждые 48 ч.

Контроль за процессом осуществлялся при помощи световой микроскопии (микроскоп Nikon TE-2000 при увеличениях 40, 60, 100, 200, 400 с фазовым контрастом) и конфокальной микроскопии с помощью лазерного сканирующего конфокального микроскопа LSM-710 (Carl Zeiss Microscopy, Jena, Германия). Образцы окрашивали акридиновым оранжевым и этидиумом бромидом для регистрации жизнеспособных клеток (окрашивание акридиновым оранжевым в зеленый цвет) и мертвых клеток (этидиумом бромидом в красный цвет).

Результаты и выводы

1. Через 24 ч под световым микроскопом удалось зафиксировать адгезию дермальных фибробластов с нитью полипропиленовой сетки GYNECARE GYNEMESH PS.

2. На 33-и сутки после нанесения культуры клеток на сетки отмечали рост колоний, постепенное, почти полное закрытие пространств между волокнами в обеих сетках.

3. При помощи конфокальной микроскопии удалось зафиксировать начало закрытия ячеек клетками на 10—14-е сутки после посева клеток на сетку. Закрытие большей части ячеек многослойной клеточной структурой наблюдали к 30-м суткам, а закрытие всех ячеек — на 60-е сутки культивирования.

4. Полученная клеточно-инженерная конструкция за счет усиления синтеза коллагена и прорастания фиброзной ткани может способствовать более надежной имплантации сетки в окружающие ткани по сравнению с теми же хирургическими имплантатами, но без

покрытия культурой дермальных фибробластов человека.

5. Таким образом, в эксперименте была показана возможность создания биосовместимых сетчатых имплантатов для хирургического лечения тазового пролапса.

Цыпурдеева Н.Д., Толибова Г.Х.

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА У ПАЦИЕНТОК С НАРУШЕНИЕМ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», г. Санкт-Петербург

Исследование посвящено выявлению хронического эндометрита у женщин с бесплодием, неудачными попытками ЭКО, привычным невынашиванием в анамнезе различными методами диагностики, в частности с использованием ультразвукового исследования эндометрия, гистологического и иммуногистохимического исследования биоптата эндометрия, гистероскопической картины эндометрия и исследования условно-патогенной микрофлоры полости матки. Более чем в 70% случаях выявлены признаки хронического воспаления, наиболее информативным методом оказалось иммуногистохимическое исследование. Практически во всех случаях методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени был выявлен инфекционный агент, что в дальнейшем указывает на возможность оптимального выбора терапии для лечения хронического эндометрита.

Research is devoted to identification of a chronic endometritis at women with infertility, unsuccessful attempts of IFV, non incubation in the anamnesis. Methods of diagnostics: ultrasonography, endoscopic research, immunohistochemical and histological examination of an endometrial biopsy, microbiological research endometrial. More than in 70% cases signs of a chronic inflammation were revealed, the most informative method was immunohistochemical research. Practically in all cases the method of a polymerazny chain reaction in real time, revealed the infectious agent. There is a possibility of an optimum choice of therapy for treatment of a chronic endometritis.

В настоящее время высокая частота нарушения репродуктивной функции с тенденцией к возрастанию как в России, так и во всем мире весьма очевидно свидетельствует о диагностической, лечебной и социальной важности этой проблемы. Нарушение рецептивности эндометрия при хроническом эндометрите (ХЭ) может стать причиной бесплодия, невынашивания, а также неудачных попыток экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). С каждым годом ХЭ все чаще обнаруживается у таких больных и составляет в среднем 9,8% (от 7,8 до 15,4%). Недооценка роли хронического эндометрита часто приводит к репродуктивным потерям и неудачным попыткам ЭКО.

Цель работы — оценка частоты выявления хронического эндометрита у пациенток с нарушением репродуктивной функции.

Обследованы 69 пациенток за период с 2013 по 2015 г. Критерии включения в исследование: возраст 18—45 лет, бесплодие и/или неудачные попытки ЭКО, и/или привычное невынашивание в анамнезе. Биопсия эндометрия осуществлялась во вторую фазу менструального цикла с 18—23 д.м.ц. Проведено гистологическое и иммуногистохимическое исследование биопсийного материала. При гистологическом исследовании признаками ХЭ считали: очаговую мононуклеарную инфильтрацию стромы, отек, кровоизлияния в стромальном компоненте, хроническое воспаление в строме. При иммуногистохимическом исследовании степень выраженности ХЭ оценивали по наличию в строме следующих популяций циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК): CD138 — плазматические клетки,

CD8 — цитотоксические Т-лимфоциты, CD20 — В-лимфоциты, CD4 — Т-хелперы в строме эндометрия. ХЭ с выраженной степенью активности воспалительного процесса считали при наличии CD138 более 5 клеток в поле зрения, CD8 более 10 клеток в поле зрения, CD20 более 3 клеток в поле зрения, CD4 более 10 клеток в поле зрения при увеличении 400. Умеренно выраженным эндометритом считалось наличие CD138 в виде единичных клеток в поле зрения и наличия увеличения CD8 более 10 клеток в поле зрения, CD20 более 3 клеток в поле зрения, CD4 более 10 клеток в поле зрения при увеличении 400. Слабовыраженным эндометритом считали наличие единичных клеток CD138 или при их отсутствии, и наличии повышения количества клеток больше нормы по двум маркерам воспаления (CD8 и/или CD20, и/или CD4). Отсутствие ХЭ считалось при наличии CD8 менее 10 клеток в поле зрения, CD20 менее 3 клеток в поле зрения, CD4 менее 10 клеток в поле зрения и отсутствии CD138 при увеличении 400. При гистологическом исследовании в 24 (34,78%) случаях выявлялись признаки хронического воспаления.

При иммуногистохимическом методе исследования признаки ХЭ выявлены у 52 (70,2%) пациенток, при этом в 36 (52,17%) случаях имелись признаки умеренно выраженного ХЭ, в 13 (18,84%) — слабовыраженного ХЭ, в 3 (4,34%) — выраженного ХЭ. У 17 (24,63%) женщин признаки ХЭ отсутствовали.

Таким образом, способ диагностики ХЭ и характера воспалительных изменений в эндометрии у женщин иммуногистоцитохимическим методом отличается тем, что позволяет точно установить воспалительный

процесс. Более чем в 70% случаев у пациенток с бесплодием, неудачными попытками ЭКО в анамнезе являются признаки хронического эндометрита, что в свою очередь может определять дальнейшую тактику

в лечении хронического эндометрита у пациенток, планирующих беременность в естественном цикле, или при подготовке к ЭКО. Чаще встречается умеренный ХЭ по сравнению с выраженным и слабым.

Чумак Е.Г.

ПРОБЛЕМЫ РАЗВИТИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЯИЧНИКОВ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (кафедра акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета), г. Москва

В ходе анализа проблемы первичного бесплодия хочется придать должное значение проблеме преждевременной недостаточности яичников. Это симптомокомплекс, характеризующийся бесплодием, вторичной аменореей, гипострогенемией и повышенным уровнем гонадотропинов (ФСГ, ЛГ) у женщин в возрасте до 40 лет.

Доля женщин с этой проблемой в возрасте до 40 лет 1% в популяции восточноевропейских женщин, до 30 лет 0,1%, в возрасте до 20 лет 0,01%. Несмотря на низкий процент развития данного заболевания среди восточноевропейских женщин, эта проблема с каждым годом заслуживает все большего внимания.

During the analysis of the problem of primary infertility, I want to give due importance to the problem — premature ovarian failure, this syndrome characterized by infertility, secondary amenorrhea, hypoeestrogenism symptoms and elevated levels of gonadotropins (FSH, LH) in women aged up to 40 years. If we consider the percentage of women with this problem, we can say that: up to 40 years, 1% in the population of Eastern European women, up to 30 years, at 0.1%, and under the age of 20 years, at 0.01%. Despite the small percentage of this disease among Eastern European women, this problem every year deserves more attention.

Рассматривая причины возникновения преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) можно выделить следующие основополагающие факторы:

- **Генетические.** Неслучайная инактивация хромосомы XCI выявлена у каждой 4-й российской женщины при ПНЯ, что в 7,5 раза превышает популяционные показатели. В последние годы выявлен определенный набор генов, который может отвечать за развитие ПНЯ. Формирование в них полной мутации или частичной (премутации) способствует развитию клинических симптомов недостаточности яичников. Премутация гена *FMRI* обнаружена в 1,5% случаев при спорадической форме ПНЯ. Благодаря изучению таких генов, как *BMP15*, *FOXL2*, *NOBOX*, *FSHR*, *LHR*, *INHA*, *AIRE*, *EIF2B*, с каждым годом расширяется диапазон молекулярно-генетических исследований при ПНЯ.
- **Инфекционно-токсические и аутоиммунные.** Согласно современным представлениям, ПНЯ следует относить к органоспецифическим аутоиммунным заболеваниям. До настоящего времени не ясно, является ли развитие аутоиммунного процесса (срыв толерантности) первичной причиной возникновения заболевания или результатом воздействия длительной хронической патологии, как бы замыкая «порочный» круг патогенеза. Сегодня предложено около двух десятков теорий, объясняющих причины срыва толерантности и как следствие развитие ауто-

иммунитета. Наиболее доказуемыми из них в плане формирования ПНЯ являются теория «запретных» клонов, а также теория генетической предрасположенности, молекулярной мимикрии.

- **Ятрогенные.** Хочется отметить большую роль хирургического вмешательства у женщин детородного возраста. Любое вмешательство в области малого таза, такое как удаление кист яичника или гистерэктомия, может повредить яичники за счет нарушения кровоснабжения или активизации воспалительного процесса.

В ходе диагностики (определение кариопикнотического индекса, уровня простагландина E2, метросальпингография, УЗИ, лапароскопия, пробы с гонадотропинами, кломифеном, направленные на стимуляцию функции яичников, уровень гонадотропных гормонов ФСН, ЛГ) нам удалось дифференцировать ПНЯ от заболеваний, которые имеют похожую симптоматику, — от синдрома резистентности яичников.

Методика комплексной скрининг-оценки функционального состояния организма может применяться на первичном этапе обследования оценки состояния репродуктивной системы у женщин детородного возраста, планирующих беременность. Своевременное выявление факторов развития ПНЯ и правильное медикаментозное влияние на них могут существенно снизить количество пациенток с первичным бесплодием в детородном возрасте.