



Журнал основан в 2014 г.

Учредитель:
ОАО «Издательство "Медицина"»

ЛР № 010215 от 29.04.97 г.

Издатель:

ООО «Эко-Вектор Ай-Пи»

Адрес: 191186, г. Санкт-Петербург,
Аптекарский переулок, д. 3, литера А,
помещение 1Н

E-mail: info@eco-vector.com

WEB: https://eco-vector.com

Зав. редакцией
С.Г. Матанцева

Тел. +7(967)206-23-91

E-mail: arhiv.akuscherstva@yandex.ru

Все права защищены. Ни одна
часть этого издания не может быть
занесена в память компьютера
либо воспроизведена любым
способом без предварительного
письменного разрешения издателя.

Ответственность за достоверность
информации, содержащейся
в рекламных материалах, несут
рекламодатели.

Журнал индексируется:

- РИНЦ (eLibrary.ru)
- ВИНТИ
- ВАК
- Google Scholar
- WorldCat
- Ulrich's International Periodicals
Directory.

Редактор С.Г. Матанцева

Сдано в набор 08.11.2020.
Подписано в печать 02.12.2020.
Формат 60 × 88%.

Печать офсетная.

Заказ 0-10081-IV. Печ. л. 7,00.

Уч.-изд. л. 3,81. Усл. печ. л. 6,51.

Тираж 500 экз.

Отпечатано в типографии

Михаила Фурсова.

196105, Санкт-Петербург,

ул. Благодатная, 69.

Тел.: (812) 646-33-77

ПОДПИСКА:

индекс по каталогу «Роспечать»:
70646

индекс по каталогу «Пресса России»:
41335

Электронная версия:
www.elibrary.ru

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ:

Тел.: +7(495)308-8389

Архив акушерства и гинекологии
им. В.Ф. Снегирева. 2020. Т. 7.
№ 4. 169–224.

АРХИВ

ISSN 2313-8726 (Print)
ISSN 2687-1386 (Online)

АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ

им. В. Ф. СНЕГИРЁВА

Квартальный рецензируемый научно-практический журнал

Том 7 • № 4 • 2020

В журнале представлены достижения отечественной и зарубежной медицины в области акушерства и гинекологии, приведены клинические случаи, дискуссионные вопросы терминологии, диагностики, тактики ведения пациенток. Особый акцент сделан на разностороннем влиянии лекарственных препаратов на репродуктивную сферу, органы и системы женщины, плод и дальнейшее развитие новорожденного. Обзоры и лекции по актуальным проблемам акушерства, гинекологии и смежных дисциплин знакомят читателей с методикой и практикой преподавания акушерства и гинекологии. Журнал информирует о съездах, конференциях, симпозиумах в России и за рубежом, публикует рефераты наиболее значимых сообщений, появившихся в других журналах, и рецензии на вышедшие из печати монографии. Журнал входит в Перечень ВАК рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук по специальности 14.01.01 — акушерство и гинекология.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор **СОСНОВА Елена Алексеевна** —
доктор медицинских наук, профессор

Заместитель главного редактора **МУРАШКО Андрей Владимирович** —
доктор медицинских наук, профессор

АЛЕКСАНДРОВ Леонид Семёнович, доктор медицинских наук, профессор;
КАПТИЛЬНЫЙ Виталий Александрович, кандидат медицинских наук
(ответственный секретарь);

ДОННИКОВ Андрей Евгеньевич, кандидат медицинских наук;

ИЩЕНКО Анатолий Иванович, доктор медицинских наук, профессор;

КОЗЛОВСКАЯ Наталья Львовна, доктор медицинских наук, профессор;

КУЧЕРОВ Юрий Иванович, доктор медицинских наук, профессор;

НАПАЛКОВ Дмитрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор;

ФАДЕЕВ Валентин Викторович, доктор медицинских наук, профессор

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Н.В. БАШМАКОВА (Екатеринбург), **В.Ф. БЕЖЕНАРЬ** (Санкт-Петербург),

Ж.-М. BERAUD (Франция), **В.Ю. БОГАЧЁВ** (Москва), **Е. DELORME** (Франция),

Ж.-С. di RENZO (Италия), **Н.А. ЖАРКИН** (Волгоград), **С.Н. ЗАНЬКО**

(Республика Беларусь), **В.М. ЗУЕВ** (Москва), **М.И. КОВАЛЕВ** (Москва),

Ф.Ю. КОПЫЛОВ (Москва), **И.В. КУЗНЕЦОВА** (Москва), **М.А. КУРЦЕР** (Москва),

Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО (Москва), **С.Р. МРАВЯН** (Москва), **А.П. НИКОНОВ** (Москва),

Л.А. ОЗОЛИНЯ (Москва), **Н.С.-М. ОМАРОВ** (Махачкала),

В.А. ПЕТРУХИН (Москва), **И.А. САЛОВ** (Саратов), **И.Ф. ФАТКУЛЛИН** (Казань),

М.Е. ЧАЛЫЙ (Москва), **Е.М. ШИФМАН** (Москва), **М. ШТАРК** (Германия)

Founder:
Izdatel'stvo «Meditsina»

Publisher:
Eco-Vector LLC

Address: office 1H, 3 liter A,
Aptekarsky pereulok, 191186
Saint Petersburg, Russian
Federation

E-mail: info@eco-vector.com

WEB: <https://eco-vector.com>

Advertisement contact:

Irina Sapsay

Phone: +7(495)308-8389

The journal indexing in:

- Russian Science Citation Index
- VINITI
- Google Scholar
- Ulrich's International Periodical Directory
- WorldCat

Subscription:

<https://journals.eco-vector.com/2313-8726/>

V. F. Snegirev

ISSN 2313-8726 (Print)
ISSN 2687-1386 (Online)

ARCHIVES of OBSTETRICS and GYNECOLOGY

Arkiv Akusherstva i Ginekologii im. V.F. Snegiryova

Peer-review Medical Journal

Volume 7 • Issue 4 • 2020

EDITORIAL BOARD:

Editor-in-Chief **SOSNOVA Elena Alekseevna** —
Doctor of Medical Sciences, Professor

Deputy Editor-in-Chief **MURASHKO Andrei Vladimirovich** —
Doctor of Medical Sciences, Professor

ALEKSANDROV Leonid Semyonovich —
Doctor of Medical Sciences, Professor

KAPTILNYY Vitaliy Aleksandrovich —
Candidate of Medical Sciences (Secretary)

DONNIKOV Andrei Yevgenyevich —
Candidate of Medical Sciences

ISHCHENKO Anatoly Ivanovich —
Doctor of Medical Sciences, Professor

KOZLOVSKAYA Natalya Lvovna —
Doctor of Medical Sciences, Professor

KUCHEROV Yury Ivanovich —
Doctor of Medical Sciences, Professor

NAPALKOV Dmitry Aleksandrovich —
Doctor of Medical Sciences, Professor

FADEEV Valentin Viktorovich —
Doctor of Medical Sciences, Professor

EDITORIAL COUNCIL:

N.V. BASHMAKOVA (Ekaterinburg), V.F. BEZHENAR (St. Petersburg),

J.-M. BERAUD (France), V.Yu. BOGACHEV (Moscow),

E. DELORME (France), J.-C. di RENZO (Italy), N.A. ZHARKIN
(Volgograd), S.N. ZANKO (Belarus Republic), V.M. ZUEV (Moscow),

M.I. KOVALEV (Moscow), F.Yu. KOPYLOV (Moscow),

I.V. KUZNETSOVA (Moscow), M.A. KURTSEY (Moscow),

G.A. MELNICHENKO (Moscow), S.R. MRAVYAN (Moscow),

A.P. NIKONOV (Moscow), L.A. OZOLINYA (Moscow),

N.S.-M. OMAROV (Makhachkala), V.A. PETRUKHIN (Moscow),

I.A. SALOV (Saratov), I.F. FATKULLIN (Kazan),

M.E. CHALYI (Moscow), E.M. SCHIFMAN (Moscow), M. STARK (Germany)

Обзоры литературы

Шаваева Р.Х., Мурашко А.В. Роль каротиноидов при физиологическом течении беременности и их значение в развитии преэклампсии и синдрома задержки развития плода

172

Каптильный В.А., Рейштат Д.Ю. Современные представления о токсоплазмозе

176

Бахтияров К.Р., Рыпьянчин У.С. Применение аппаратной физиотерапии в лечении генитоуринарного синдрома в менопаузе: обзор литературы

191

Оригинальные статьи

Боташева Т.Л., Рымашевский А.Н., Михельсон А.Ф., Фабрикант А.Д., Хлопонина А.В., Железнякова Е.В., Заводнов О.П. Продукция некоторых ангиогенных факторов и цитокинов при физиологической и осложнённой беременности в зависимости от пола плода

195

Ван Ян, Ромаданова Ю.А., Бахвалова А.А., Федина Е.В., Зиновьев А.А., Шабанова Д.Д., Брюнин Д.В. Оценка изменений кровообращения в сосудах матки и яичников у пациенток после миомэктомии различными операционными доступами

201

Самчук П.М., Цароева И.Х., Ищенко А.И., Азоева Э.Л. Сравнительная характеристика показателей оксиметрии и электролитного баланса артериальной и венозной пуповинной крови в норме

205

Васильева В.В., Боташева Т.Л., Фабрикант А.Д., Шаханова А.В., Михельсон А.А., Заводнов О.П., Железнякова Е.В. Особенности электроэнцефалографических и эмоционально-личностных характеристик беременных с чрезмерной рвотой

210

Клинические наблюдения

Шпилянский Э.М., Мурашко А.В., Сухарева Т.В., Морозов К.М., Ларина Д.В., Веселкова Ю.А., Колесник Д.И., Кирьянова Е.Н. Первый опыт применения альтеплазы при лечении венозных тромбоэмболических осложнений, развившихся у женщин на фоне приёма оральных контрацептивов

216

Literature reviews

Shavayeva R.Kh., Murashko A.V. The role of carotenoids in the physiological course of pregnancy and their significance in the development of preeclampsia and fetal development delay syndrome

Kaptilnyy V.A., Reyshat D.Yu. Modern ideas about toxoplasmosis

Bakhtiyarov K.R., Ryp'yanchin U.S. Application of hardware physiotherapy in the treatment of genitourinary syndrome in menopause: review of literature

Original papers

Botasheva T.L., Rymashevskiy A.N., Mikhelson A.F., Fabrikant A.D., Khloponina A.V., Zheleznyakova E.V., Zavodnov O.P. Production of some angiogenic factors and cytokines during physiological and complicated pregnancy, depending on the fetus sex

Van Yan, Romadanova Yu.A., Bakhvalova A.A., Fedina E.V., Zinov'yev A.A., Shabanova D.D., Bryunin D.V. Assessment of changes in blood circulation in the vessels of the uterus and ovaries in patients after myomectomy by various operating access

Samchuk P.M., Tsaroyeva I.Kh., Ishchenko A.I., Azoyeva E.L. Comparative characteristics of oximetry and electrolyte balance of arterial and venous cord blood in normal conditions

Vasil'yeva V.V., Botasheva T.L., Fabrikant A.D., Shakhanova A.V., Mikhelson A.A., Zavodnov O.P., Zheleznyakova E.V. Peculiarities of electroencephalographic and emotional and personal characteristics of pregnant women with excessive vomiting

Clinical observations

Shpilyanskiy E.M., Murashko A.V., Sukhareva T.V., Morozov K.M., Larina D.V., Veselkova Yu.A., Kolesnik D.I., Kir'yanova E.N. The first experience of using alteplase in the treatment of venous thromboembolic complications in women while taking oral contraceptives

Обзоры литературы

© ШАВАЕВА Р.Х., МУРАШКО А.В., 2020

Шаваева Р.Х., Мурашко А.В.

РОЛЬ КАРОТИНОИДОВ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В РАЗВИТИИ ПРЕЭКЛАМПСИИ И СИНДРОМА ЗАДЕРЖКИ РАЗВИТИЯ ПЛОДА

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, 119991, г. Москва, Россия

Для корреспонденции: Шаваева Рузанна Хусеновна, аспирант ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, г. Москва; e-mail: ruzanna-shavaeva@mail.ru

Каротиноиды — это жирорастворимые пигменты, синтезируемые растениями и некоторыми микроорганизмами. К настоящему времени идентифицировано более 700 каротиноидов, которые относятся к группам каротинов (например β -каротин, α -каротин и ликопин), а также их гидроксированные производные — ксантофиллы (например, лютеин и зеаксантин, β -криптоксантин и астаксантин). Около 50 из этих каротиноидов присутствуют в рационе человека, в основном это каротиноиды растительного происхождения, кроме того, некоторые присутствуют в пищевых добавках. Уровень каротиноидов в плазме крови зависит от рациона человека, но около 95% из них представлены только шестью соединениями: β -каротин, α -каротин, ликопин и β -криптоксантин, а также лютеин и зеаксантин. Пищевые и медицинские свойства каротиноидов обусловлены их разнонаправленным биологическим действием на человека, включая антиоксидантные, противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства. Кроме того, некоторые каротиноиды (β -каротин, α -каротин и β -криптоксантин) могут преобразовываться в витамин А в организме человека, что способствует удовлетворению в его потребности.

Коэффициент преобразования β -каротина в витамин А составляет 12:1 (24:1 для других каротиноидов) и изменяется в зависимости от содержания витамина А в организме человека, пищевых матриц, способа приготовления пищи и содержания жира в еде. По оценкам ВОЗ, около 19 млн беременных женщин в странах с низким уровнем дохода страдают дефицитом витамина А.

Многие биологические свойства каротиноидов способствуют поддержанию здоровья, снижая риск развития хронических неинфекционных заболеваний, таких как рак и сердечно-сосудистые заболевания, а также некоторых глазных болезней и возрастного снижения когнитивных функций.

Ключевые слова: каротиноиды; окислительный стресс; беременность; преэклампсия.

Для цитирования: Шаваева Р.Х., Мурашко А.В. Роль каротиноидов при физиологическом течении беременности и их значение в развитии преэклампсии и синдрома задержки развития плода // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2020. Т. 7. № 4. С. 172–175. doi: 10.17816/2313-8726-2020-7-4-172-175

Shavayeva R.Kh., Murashko A.V.

THE ROLE OF CAROTENOIDS IN THE PHYSIOLOGICAL COURSE OF PREGNANCY AND THEIR SIGNIFICANCE IN THE DEVELOPMENT OF PREECLAMPSIA AND FETAL DEVELOPMENT DELAY SYNDROME

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

Carotenoids are fat-soluble pigments synthesized by plants and some microorganisms. Thus far, more than 700 carotenoids have been identified and belong to groups of carotenes (e.g., β -carotene, α -carotene, and lycopene) as well as their hydroxylated derivatives-xanthophylls (e.g., lutein and zeaxanthin, β -cryptoxanthin, and astaxanthin). About 50 of these carotenoids can be found in the human diet, mainly of plant origin, and some are present in dietary supplements. Plasma levels of carotenoids are determined by their intakes from the diet, but about 95% of plasma carotenoids are represented by only six compounds: β -carotene, α -carotene, lycopene, and β -cryptoxanthin as well as lutein and zeaxanthin (often analyzed together; the nutritional and health effects of carotenoids are due to their multidirectional biological effects in humans, including antioxidant, anti-inflammatory and immunomodulatory properties). Furthermore, some carotenoids (β -carotene, α -carotene, and β -cryptoxanthin) can be converted to vitamin A in humans, which can contribute to meeting the requirement for this essential vitamin. The β -carotene conversion ratio to vitamin A is 12:1 (24:1 for others carotenoids), and is altered by individuals vitamin A status, food matrices, food preparations and the fat content of are meal. The WHO estimates the about 19 million pregnant women in low-income countries are affected by vitamin A deficiency. Many biological properties of carotenoids help maintain health by decreasing the risk of chronic non-communicable diseases, such as cancer, cardiovascular disease, some eye disorders and age-related decline in cognitive functions, which has been shown in association studies.

Keywords: carotenoids; oxidative stress; pregnancy; preeclampsia.

For citation: Shavayeva RKh, Murashko AV. The role of carotenoids in the physiological course of pregnancy and their significance in the development of preeclampsia and fetal development delay syndrome. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal.* 2020;7(4):172-175. (in Russ.). doi: 10.17816/2313-8726-2020-7-4-172-175

For correspondence: Shavayeva Ruzanna Khusenovna, graduate student of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation; e-mail: ruzanna-shavaeva@mail.ru

Information about authors:

Shavayeva R.Kh., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5953-0503>

Murashko A.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0663-2909>, SPIN code: 2841-9638

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 26.05.2020

Accepted 15.07.2020

Считают, что каротиноиды играют важную роль в исходе беременности и в предотвращении многих патологий, вызванных окислительным стрессом [1–4]. Кроме того, установлено, что каротиноиды могут помочь в поддержании оптимального здоровья в детском возрасте, включая улучшение процессов развития и поддержания зрения и когнитивных функций [1, 5, 6].

Во время беременности происходят изменения энергетического обмена, а также гормональные изменения. Продукция реактивных форм кислорода (РФК) увеличивается, что связано, в частности, с функционированием плаценты [1, 4, 7]. Во время I триместра плацента ещё не связана с кровообращением матери, и поэтому концентрация кислорода в плаценте очень низкая. В результате этого гипоксического состояния вырабатываются РФК, что способствует появлению факторов, регулирующих пролиферацию клеток и ангиогенез, включая факторы, индуцируемые гипоксией (HIF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактор роста плаценты (PGF) [8–10]. К концу I триместра полностью устанавливается плацентарное кровообращение, что приводит к трёхкратному увеличению концентрации кислорода, что, в свою очередь, повышает уровень РФК, особенно в синцитиотрофобласте, непосредственно участвующем в метаболическом обмене между кровообращением матери и плода. В этот период вырабатывается HIF-1 α , а также происходит экспрессия генов, кодирующих антиоксидантные ферменты, включая гемоксигеназу-1 и 2 (HO-1 и HO-2), супероксиддисмутазу, содержащую цинк и медь (Cu/Zn-COD), каталазу, глутатионпероксидазу (GPx).

Неправильное формирование и развитие плаценты, недостаточная антиоксидантная защита, а также увеличение выработки РФК могут привести к окислительному стрессу. Большие количества РФК вызывают структурные и функциональные повреждения клеток и тканей и могут выступать в качестве провоспалительных агентов, что может привести к осложнённой течению беременности [11, 12].

Однако следует отметить, что физиологические уровни РФК играют решающую регулируемую роль в женской репродуктивной системе, включая пути сигнальной трансдукции, например, фолликулогенез и эмбриональную имплантацию [13–15]. Каротиноиды вместе с другими диетическими антиоксидантами могут помочь защитить человека от сильного окислительного стресса и его тяжёлых осложнений [1, 3, 16, 17].

Потребление каротиноидов беременными женщинами варьирует и зависит в первую очередь от иссле-

дуемой группы населения. Результаты исследований показывают, что потребление каротиноидов ниже среди курящих беременных женщин [18], более молодых беременных женщин и женщин, которые забеременели весной и летом (по данным исследований, проведённых в Новой Зеландии) [1]. Уровень каротиноидов в крови обусловлен доступностью их источников — фруктов и овощей, маркетинговыми и диетическими привычками, а также изменениями в питании матери во время беременности [4].

Более низкая концентрация каротиноидов в плазме у беременных может быть вызвана курением, а также другими факторами, не связанными с питанием и образом жизни, такими как многоплодная беременность, короткий интервал между беременностями, а также кормление грудью [18].

Недавние исследования подтвердили, что окислительный стресс может увеличивать риск самопроизвольного выкидыша и ряда других патологических состояний беременности, включая гестационный сахарный диабет (ГСД), преэклампсию, гестационную артериальную гипертензию, задержку внутриутробного развития плода (ЗРП), а также преждевременные роды [15, 19, 20]. Во многих исследованиях установлена роль окислительного стресса в развитии преэклампсии и защитного действия каротиноидов.

Исследования показали, что беременные женщины, страдающие преэклампсией, имеют признаки окислительного стресса и воспаления, а также более низкий уровень антиоксидантов и эндогенных антиоксидантов, в том числе каротиноидов, в плазме и плаценте. Низкий уровень эндогенных антиоксидантов наблюдается перед развитием преэклампсии.

Однако некоторые исследования ранней преэклампсии (менее 34 нед беременности) показали более высокую защитную роль каротиноидов, за исключением ликопина и токоферола, по сравнению с поздней преэклампсией. Более низкие концентрации α - и β -каротинов в плазме (на 45 и 53% соответственно) выявлены у женщин, страдающих сахарным диабетом 1-го типа и преэклампсией, развившейся в III триместре беременности, по сравнению с женщинами с сахарным диабетом, но без преэклампсии; при этом не выявлено никаких отличий в уровнях лютеина, ликопина и α -токоферола в плазме.

В 3 клинических исследованиях, проведённых на небольшой группе беременных в Индии, проанализировали влияние приёма добавок с ликопином в дозе 2 мг/день в течение I триместра беременности. Резуль-

таты одного из исследований показали некоторое снижение риска развития преэклампсии (8,6% случаев по сравнению с 17,7%; $p = 0,043$), в то время как 2 других исследования не подтвердили такой связи [21]. Оба исследования, не выявивших влияния каротиноидов, имели небольшой размер выборки и проводились на женщинах, имеющих различия в исходном состоянии здоровья ($n = 54$, высокий риск развития преэклампсии; и $n = 159$, низкий риск развития преэклампсии), и характеризовались низким качеством [16]. Исследование, проведенное в группе с низким риском развития преэклампсии, также выявило неблагоприятный эффект добавок с ликопином на возникновение преждевременных родов (10,4% по сравнению с 1,2%; $p = 0,02$) и низкий вес при рождении (22,1% по сравнению с 36,6%; $p = 0,05$).

Эти эффекты могут быть вызваны возможностью окисления ликопина и наблюдаются при некоторых состояниях, например при воздействии сигаретного дыма, которое было найдено в β -каротине. Таким образом, роль каротиноидов в профилактике преэклампсии не доказана и есть вероятность предвзятых публикаций [1, 4, 10].

Окислительный стресс также отмечается при ГСД, который наблюдается у 1–14% всех беременных. Содержание антиоксидантов в плазме у женщин с ГСД ниже по сравнению со здоровыми беременными женщинами, но не было проведено исследований, определяющих существование каких-либо различий в концентрации каротиноидов в плазме [20, 22].

В ходе интервенционного исследования, связанного с ролью каротиноидов в защите от окислительного стресса, установлено, что приём добавок с каротиноидами не снижает сывороточные уровни гидроперекисей у беременных. Однако наблюдалась значительная разница в значениях окислительного стресса среди новорождённых от матерей, получавших лютеин, и новорождённых от матерей, которые не получали лютеин, в течение 2 ч жизни ($p = 0,01$). Оценка влияния сезонных изменений в рационе во время беременности показала положительную корреляцию между потреблением β -каротина на 4-м месяце беременности и окружностью головы при рождении, но не обнаружено никакой связи между сезонными колебаниями потребления питательных веществ и параметрами рождения [16].

Абсорбция и перенос каротиноидов аналогичны процессам, происходящим с жирами. После всасывания из тонкой кишки каротиноиды первоначально транспортируются через лимфатическую систему, а затем вместе со следами хиломикрона попадают в кровеносную систему и переносятся в печень. В печени они подвергаются изменениям, а также хранению или поступают обратно в систему кровообращения вместе с липопротеинами [2, 5].

Каротины транспортируются с липопротеинами низкой плотности (ЛПНП), в то время как ксантофиллы благодаря их более высокой полярности транспортируются с липопротеинами высокой плотности (ЛПВП)

и в меньшей степени с липопротеинами очень низкой плотности (ЛПОНП). Сходство каротиноидов с различными фракциями липопротеинов, а также количество и пропорции их рецепторов в различных вопросах определяют различия в степени насыщения органов каротиноидами [10].

По этой причине наибольшее количество каротинов обнаруживают в печени, яичках и надпочечниках, где преимущественно находятся рецепторы ЛПНП, тогда как ксантофиллы преимущественно транспортируются в нервную ткань сетчатки глаза и центральную нервную систему из-за присутствия ЛПВП-рецепторов. Белки, включая альбумин и лактоглобулин, также участвуют в транспортировке каротиноидов [6–8].

Точные механизмы переноса, метаболизма и утилизации каротиноидов плодом ещё предстоит выяснить. Во время беременности количество материнских липопротеинов увеличивается, что облегчает поглощение каротиноидов плацентой. Доминирующей фракцией липопротеинов в пуповинной крови являются ЛПВП, тогда как ЛПНП и ЛПОНП обнаруживаются в крови плода в небольших количествах. Также обнаружено, что в отличие от взрослых, ЛПВП, присутствующие в пуповинной крови, участвуют в транспорте β -каротина в большей степени, чем ЛПНП (55% против 45%). В исследовании на мышах отмечено, что пероральное введение β -каротина обладает способностью регулировать синтез и активность микросомального белка, переносящего триглицериды (МБПТ), а также плацентарного аполипопротеина В (АпоВ), факторов, необходимых для биосинтеза липопротеинов, что в целом приводит к увеличению переноса β -каротина в плаценту. Выявлено, что дефицит витамина А вызывает снижение уровня каротиноидов в плаценте, что может быть связано с их недостаточной транспортировкой в этот орган [12, 13].

Существует мало данных и исследований об уровне каротиноидов в различных тканях плода. Анализ концентрации каротиноидов в тканях стекловидного тела abortированного плода показал, что максимальные значения общего альбумина (1,42 мг) и каротиноидов (276 нг) имели место примерно в течение 20–22 недель беременности. Концентрации альбумина и каротиноидов достигали максимума на 17-й и 16–17-й неделях внутриутробного развития соответственно. Позднее концентрация каротиноидов постепенно снижалась и к 31-й неделе беременности была ниже порога обнаружения [6–8].

Заключение

Каротиноиды — питательные вещества с доказанными антиоксидантными, противовоспалительными и нейропротекторными свойствами. Данные эпидемиологических, клинических и интервенционных исследований подтверждают связь между адекватным потреблением каротиноидов, находящихся в продуктах питания, или их пищевых добавок и снижением риска некоторых хронических неинфекционных заболеваний и возрастного снижения когнитивных функций [14–16].

Однако роль каротиноидов в снижении риска возникновения патологии беременности, а также в исходах беременности является недостаточно доказанной. Данные наблюдательных и немногочисленных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) зачастую противоречивы. Некоторые исследования подтверждают положительное влияние каротиноидов на профилактику преэклампсии, преждевременных родов и показатели рождения ребёнка; в других работах обнаружена небольшая или нулевая корреляция или даже выявлен обратный эффект. Однако большинство проведённых РКИ были небольшими и нерандомизированными, поэтому необходимы дальнейшие исследования в этой области. Более высокое потребление каротиноидов может быть связано с более здоровым питанием и образом жизни, что уже само по себе полезно для здоровья [22–24].

Лютеин — один из каротиноидов, полезные свойства которых наиболее изучены. Адекватное потребление лютеина в неонатальном периоде может быть особенно важным в связи с его антиоксидантной активностью и участием в развитии зрения и нервной системы [17, 19].

На ранних этапах жизни зрительные стимулы являются очень важными элементами стимулирования развития мозга и могут иметь решающее значение для когнитивного развития ребёнка.

Каротиноидный статус новорождённых и грудных детей из-за отсутствия этих компонентов в большинстве детских смесей зависит от состояния питания матери, а также от способа кормления ребёнка.

Выдвинуто предположение, что лютеин и зеаксантин в раннем детстве играют ключевую роль в нормальном развитии зрения, а также нейрокогнитивном развитии мозга [18, 20, 25]. Тем не менее это получило подтверждение только в экспериментах, проводимых над животными. Недостаток данных и неубедительные результаты исследований говорят о необходимости дальнейших исследований в этой области, в особенности РКИ, направленных на установление роли каротиноидов в развитии и здоровье новорождённых и грудных детей.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Krinsky NI, Johnson EJ. Carotenoid actions and their relation to health and disease. *Mol Asp Med*. 2015;26:459–516.
2. Mortensen A. In: Britton G, Pfander H, Liaaen-Jensen S, eds. *Carotenoids*. Vol. 5. *Nutrition and Health*. Basel, Switzerland: Birkhäuser; 2015. p. 67–82.
3. Fiedor J, Burda K. Potential role of carotenoids as antioxidants in human health and disease. *Nutrients*. 2015;6:466–488.

4. Maiani G, Periago MJ, Catasta G, Toti E, Goñi I, Bysted A, et al. Carotenoids: Actual knowledge on food sources, intakes, stability and bioavailability and their protective role in humans. *Mol Nutr Food Res*. 2015;53:S194–218.
5. Ciccone MM, Cortese F, Gesualdo M, Carbonara S, Zito A, Ricci G, et al. Dietary intake of carotenoids and their antioxidant and anti-inflammatory effects in cardiovascular care. *Mediat Inflamm*. 2013;(6):782137.
6. Cocate PG, Natali AJ, Alfenas RC, de Oliveira A, dos Santos EC, Hermsdorff HH. Carotenoid consumption is related to lower lipid oxidation and DNA damage in middle-aged men. *Br J Nutr*. 2015;114:257–264.
7. Grune T, Lietz G, Palou A, Ross AC, Stahl W, Tang G, Thurnham D, et al. Beta-carotene is an important vitamin A source for humans. *J Nutr*. 2010;140(12):2268S–2285S.
8. Tang G. Bioconversion of dietary provitamin A carotenoids to vitamin A in humans. *Am J Clin Nutr*. 2015;91:1468S–1473S.
9. World Health Organization (WHO). *Global Prevalence of Vitamin A Deficiency in Populations at Risk 1995–2005*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2015.
10. Strobel M, Tinz J, Biesalski HK. The importance of beta-carotene as a source of vitamin A with special regard to pregnant and breastfeeding women. *Eur J Nutr*. 2016;46:11–20.
11. Kesse-Guyot E, Andreeva VA, Ducros V, Jeandel C, Julia C, Hercberg S, Galan P. Carotenoid-rich dietary patterns during midlife and subsequent cognitive function. *Br J Nutr*. 2015;111:915–923.
12. Sluijs I, Cadier E, Beulens JW, van der A DL, Spijkerman AM, van der Schouw YT. Dietary intake of carotenoids and risk of type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25:376–381.
13. Berti C, Cetin I, Agostoni C, Desoye G, Devlieger R, Emmett PM, et al. Pregnancy and infants' outcome: Nutritional and metabolic implications. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2016;56:82–91.
14. Al-Gubory KH, Fowler PA, Garrel C. The roles of cellular reactive oxygen species, oxidative stress and antioxidants in pregnancy outcomes. *Int J Biochem Cell Biol*. 2015;42(10):1634–1650.
15. Agarwal A, Aponte-Mellado A, Premkumar BJ, Shaman A, Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: A review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015;10:49.
16. Thorne-Lyman AL, Fawzi WW. Vitamin A and carotenoids during pregnancy and maternal, neonatal and infant health outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2015;26:S36–54.
17. Litonjua AA, Rifas-Shiman SL, Ly NP, Tantisira KG, Rich-Edwards JW, Camargo CA Jr, et al. Maternal antioxidant intake in pregnancy and wheezing illnesses in children at 2 y of age. *Am J Clin Nutr*. 2015;84:903–911.
18. Mathews F, Yudkin P, Smith RF, Neil A. Nutrient intakes during pregnancy: The influence of smoking status and age. *J Epidemiol Community Health*. 2000;54:17–23.
19. Johnson EJ. Role of lutein and zeaxanthin in visual and cognitive function throughout the lifespan. *Nutr Rev*. 2015;72:605–612.
20. Pereira AC, Martel F. Oxidative stress in pregnancy and fertility pathologies. *Cell Biol Toxicol*. 2015;30:301–312.
21. Orjuela MA, Titievsky L, Liu X, Ramirez-Ortiz M, Ponce-Castaneda V, Lecona E, et al. Fruit and vegetable intake during pregnancy and risk for development of sporadic retinoblastoma. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2015;14:1433–1440.
22. Lieblein-Boff JC, Johnson EJ, Kennedy AD, Lai CS, Kuchan MJ. Exploratory metabolomic analyses reveal compounds correlated with lutein concentration in frontal cortex, hippocampus, and occipital cortex of human infant brain. *PLoS ONE*. 2015;10:e0136904.
23. Cheatham CL, Sheppard KW. Synergistic effects of human milk nutrients in the support of infant recognition memory: An observational study. *Nutrients*. 2015;7:9079–9095.
24. Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Hirota Y. Consumption of vegetables, fruit, and antioxidants during pregnancy and wheeze and eczema in infants. *Allergy*. 2015;65:758–765.
25. Dani C, Lori I, Favelli F, Frosini S, Messner H, Wanker P, et al. Lutein and zeaxanthin supplementation in preterm infants to prevent retinopathy of prematurity: A randomized controlled study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;25:523–527.

Поступила 26.05.2020

Принята к печати 15.07.2020

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Шаваева Рузанна Хусеновна [Ruzanna Kh. Shavayeva]; адрес: 119991, г. Москва, Россия; [address: 119991, Moscow, Russian Federation]; e-mail: ruzanna-shavaeva@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5953-0503>

Мурашко Андрей Владимирович, д.м.н., профессор [Andrey V. Murashko, MD, PhD, Professor], e-mail: murashkoa@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0663-2909>, SPIN-код: 2841-9638

© КАПТИЛЬНЫЙ В.А., РЕЙШТАТ Д.Ю., 2020

Капительный В.А., Рейштан Д.Ю.**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ТОКСОПЛАЗМОЗЕ**ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
(Сеченовский университет) Минздрава России, 119991, г. Москва, РоссияДля корреспонденции: Капительный Виталий Александрович, канд. мед. наук, доцент каф. акушерства и гинекологии № 1
Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, г. Москва; e-mail: 1mgmu@mail.ru

Токсоплазмоз — инфекционное заболевание, возбудителем его является Toxoplasma gondii — простейшее, внутриклеточный паразит, которым инфицировано до трети населения Земли. Инфекцией в основном заражаются при употреблении пищи или воды, загрязнённой ооцистами, выделенными с фекалиями кошек, или при употреблении недо-варенного или сырого мяса, содержащего цисты.

Первичная инфекция обычно протекает субклинически, но у некоторых больных может присутствовать шейная лимфаденопатия или заболевание глаз по типу хориоретинита. Инфекция, приобретённая во время беременности, может привести к серьёзному повреждению плода. У иммунокомпрометированных пациентов реактивация латентного заболевания может вызвать угрожающий жизни энцефалит.

Диагноз токсоплазмоза может быть установлен путём непосредственного обнаружения паразита или с помощью серологических методов.

Наиболее часто используемым и, вероятно, наиболее эффективным терапевтическим методом лечения является сочетание пириметамин с сульфадиазином и фолиевой кислотой.

Обзор содержит информацию по ведению пациентов с острой токсоплазменной инфекцией, а также беременных, инфицированных во время беременности. Обсуждаются вопросы фетального токсоплазмоза и токсоплазмоза новорождённых; вопросы глазных заболеваний, ассоциированных с токсоплазмозом, и течение токсоплазмоза у иммунокомпрометированных лиц. Рассматриваются противоречия относительно эффективности первичной и вторичной профилактики у беременных.

Ключевые слова: токсоплазмоз; жизненный цикл Toxoplasma gondii; диагностика T. gondii; лечение токсоплазмоза.

Для цитирования: Капительный В.А., Рейштан Д.Ю. Современные представления о токсоплазмозе // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2020. Т. 7. № 4. С. 176–190. doi: 10.17816/2313-8726-2020-7-4-176-190

Kaptilnyy V.A., Reyshtat D.Yu.**MODERN IDEAS ABOUT TOXOPLASMOSIS**

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation

Toxoplasmosis is an infectious disease caused by Toxoplasma gondii, a protozoan, intracellular parasite that infects up to a third of the World's population. Infection occurs when food or water is consumed with oocysts secreted from cat feces, or by eating undercooked or raw meat containing cysts.

Primary infection is usually subclinical, but some patients may have lymphadenopathy or eye disease such as chorioretinitis. An infection acquired during pregnancy can cause serious damage to the fetus. In immunocompromised patients, reactivation of latent disease can cause life-threatening encephalitis.

The diagnosis of toxoplasmosis can be established by direct detection of the parasite or using serological methods.

The most commonly used and probably most effective therapeutic treatment is a combination of pyrimethamine with sulfadiazine and folic acid.

The review contains information on the management of patients with acute Toxoplasma infection, as well as pregnant women infected during pregnancy. The issues of fetal toxoplasmosis and neonatal toxoplasmosis, eye diseases associated with toxoplasmosis, and the course of toxoplasmosis in immunocompromised individuals are discussed. Contradictions concerning the effectiveness of primary and secondary prevention in pregnant women are considered.

Keywords: toxoplasmosis; Toxoplasma gondii life cycle; T. gondii diagnosis; toxoplasmosis treatment.

For citation: Kaptilnyy VA, Reyshtat DYU. Modern ideas about toxoplasmosis. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal.* 2020;7(4):176-190. (In Russ). doi: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2020-7-4-176-190>

For correspondence: Vitaliy A. Kaptilnyy, MD, PhD, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1 of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation; e-mail: 1mgmu@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 31.10.2020

Accepted 18.11.2020

Введение

Toxoplasma gondii — облигатный внутриклеточный паразит, относящийся к простейшим, типу *Apicomplexa*. Он может принимать несколько различных форм: ооциста, тахизоит и киста. Геном *T. gondii* гаплоидный,

за исключением случаев полового деления у кошек, и содержит около 8×10^7 пар оснований [1].

Представители семейства кошачьих являются окончательными хозяевами *T. gondii*. Репликация паразита происходит в кишечнике кошки, в результате чего обра-

зуются ооцисты (рис. 1) [2]. Во время острой инфекции несколько миллионов ооцист (размером 10×12 мкм) сбрасываются в фекалии кошек в течение 7–21 дн. После спорообразования, которое происходит между 1 и 21 днями [2], яйцеклетки, содержащие спорозоиты, являются инфекционными при попадании в организм млекопитающих (включая человека) и приводят к образованию тахизоита.

Тахизоиты (размером $2-4 \times 4-8$ мкм) имеют крестообразную или овальную форму и представляют собой быстро размножающиеся стадии паразита (см. рис. 1). Они активно проникают во все нуклеированные клетки и образуют цитоплазматическую вакуоль [2]. После повторной репликации клетки хозяина разрушаются, и тахизоиты распространяются по кровотоку и заражают многие ткани, в том числе ЦНС, глаза, скелетную и сердечную мышцы, а также плаценту. Репликация приводит к гибели клеток и быстрому вторжению в со-

седние клетки. Форма тахизоит вызывает сильную воспалительную реакцию и разрушение тканей, приводя к клиническим проявлениям заболевания. Тахизоиты трансформируются в брадизоиты под давлением иммунного ответа с образованием кист.

Брадизоиты сохраняются внутри цист на протяжении всей жизни хозяина (см. рис. 1). Они морфологически идентичны тахизоитам, но медленно размножаются, экспрессируют специфические для этой стадии молекулы и функционально различны. Тканевые кисты содержат сотни и тысячи брадизоитов и формируются внутри клеток-хозяев в головном мозге, скелетных мышцах и сердечной мышце. Брадизоиты могут высвобождаться из кист, трансформироваться обратно в тахизоиты и вызывать рецидив инфекции у иммунокомпрометированных пациентов. Цисты — это инфекционные стадии для промежуточных и окончательных хозяев.

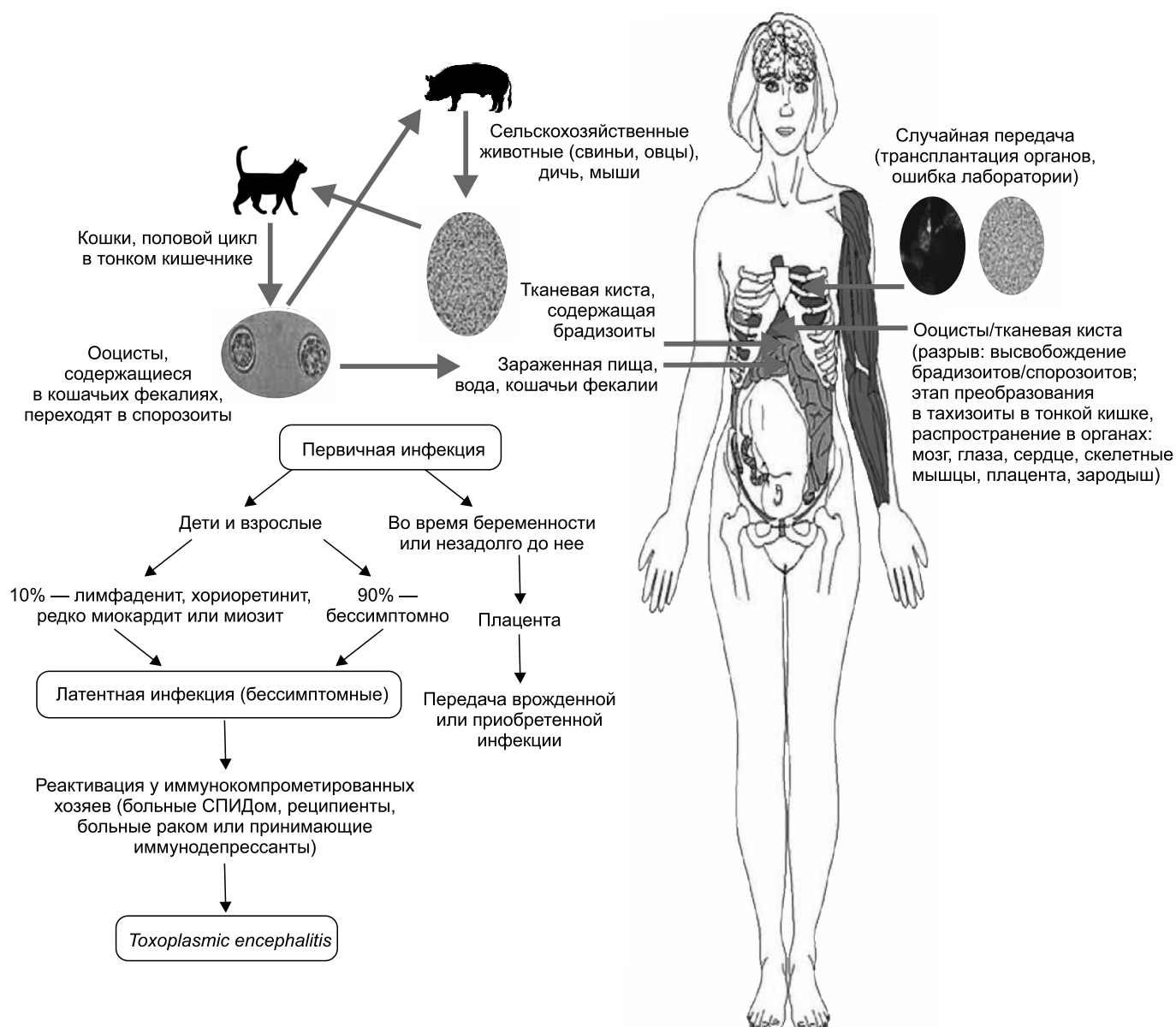


Рис. 1. Жизненный цикл *T. gondii* и клинические проявления токсоплазмоза.

Штаммы *T. gondii*

T. gondii состоит из 3 клональных линий, обозначенных как типы I, II и III, которые различаются по вирулентности и эпидемиологической картине [3]. Большинство штаммов, выделенных от больных СПИДом, относятся к типу II. Штаммы I и II типа зарегистрированы у пациентов с врождёнными заболеваниями, в то время как штаммы, выделенные от животных, в основном имеют генотип III [4]. Штамм-специфические пептиды [4] могли бы позволить типировать штаммы *T. gondii* из сыворотки пациента.

Половая рекомбинация между двумя различными и конкурирующими клональными линиями паразита привела к естественной эволюции вирулентности *T. gondii*. Приобретение паразитом способности к прямой оральной передаче, по-видимому, является недавним эволюционным изменением, которое привело к широкому распространению токсоплазмы. Генерация специфических генодефицитных штаммов *T. gondii* и секвенирование генома токсоплазмы обеспечат дальнейшее понимание факторов вирулентности паразита и специфических иммунных реакций хозяина.

Эпидемиология

Люди заражаются *T. gondii* путём приёма или обработки недоваренного или сырого мяса (в основном свинины и баранины), содержащего цисты, или воды и пищи, содержащей ооцисты, выделенные из фекалий инфицированных кошек (см. рис. 1). Большинство людей инфицируются случайно, поэтому точный путь передачи установить практически не удаётся. Различия в серопревалентности *T. gondii*, по-видимому, коррелируют с пищевыми и гигиеническими привычками населения. Этот вывод подкрепляет утверждение о том, что пероральный путь является главным источником инфекции [5]. Присутствие серотипа *T. gondii* в свинине на рынке в США снижено в течение последних 20 лет, известно, что оно составляет всего лишь 0,58% [6], однако свинина из изолированных мелких свиноферм по-прежнему продаётся для потребления человеком, и распространённость паразита в мясе этих животных может достигать 93% [6]. Эпидемии токсоплазмоза у людей и овец, вызванные взаимодействием с инфицированными кошками, указывают на важную роль выделения ооцист кошками в распространении инфекции в природе и у человека. Несколько вспышек токсоплазмоза у людей были эпидемиологически связаны с употреблением нефilterованной воды [6]. Передача инфекции во время грудного вскармливания или прямая передача от человека к человеку, за исключением передачи от матери плоду (см. ниже), не регистрировались.

Трансплантация органов

Передача *T. gondii* путём трансплантации органов от серопозитивного донора серонегативному реципиенту (донор [D]⁺/реципиент [R]⁻) является важной потенциальной причиной заболевания у пациентов с транс-

плантацией сердца, комплекса сердце–лёгкие, почек, печени и печени с поджелудочной железой [7]. Реактивация латентной инфекции у реципиента (D⁻/R⁺ или D⁺/R⁺) — наиболее обычный механизм возникновения токсоплазмоза в костном мозге, гемопоэтических стволовых клетках и у пациентов с пересаженной печенью, а также у людей со СПИДом. Иногда *T. gondii* может передаваться через кровь или лейкоциты от иммунокомпетентных и иммунокомпрометированных доноров [11]. Инфекции у сотрудников лаборатории возникали при контакте с заражёнными иглами и стеклянной посудой, а также с заражёнными животными [8].

Врождённая передача

После приобретения матерью *T. gondii* впервые во время беременности паразит попадает в кровоток плода путём инфицирования плаценты. Распространённость врождённого токсоплазмоза при рождении колеблется в пределах 1–10 случаев на 10 тыс. живорождений. Материнская инфекция, приобретённая до беременности, представляет незначительный или нулевой риск для плода, за исключением женщин, которые заражаются за несколько месяцев (самое большее, 3) до зачатия [9]. Частота врождённой передачи значительно изменяется в зависимости от срока беременности, на котором мать заразилась (рис. 2).

Инфекция, приобретённая примерно в момент зачатия и в течение первых 2 недель беременности у женщин, принимающих спирамицин, не приводит к вертикальной передаче, в то время как частота передачи при заражении в последнем триместре составляет более 60% [10]. Частота передачи и тяжесть заболевания находятся в обратной зависимости. Ранняя материнская инфекция (I и II триместры) может привести к тяжёлому врождённому токсоплазмозу, к смерти плода в утробе и самопроизвольному аборту (табл. 1, рис. 3).

Риск врождённой инфекции, %

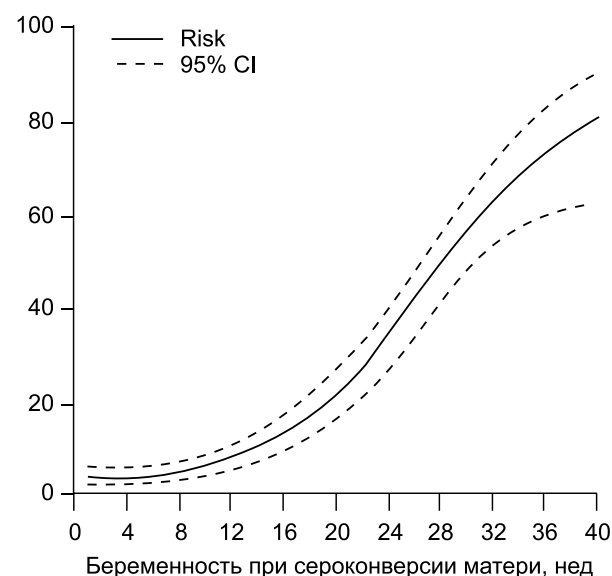


Рис. 2. Зависимость риска врождённой инфекции от длительности гестации при инфицировании матери [16].

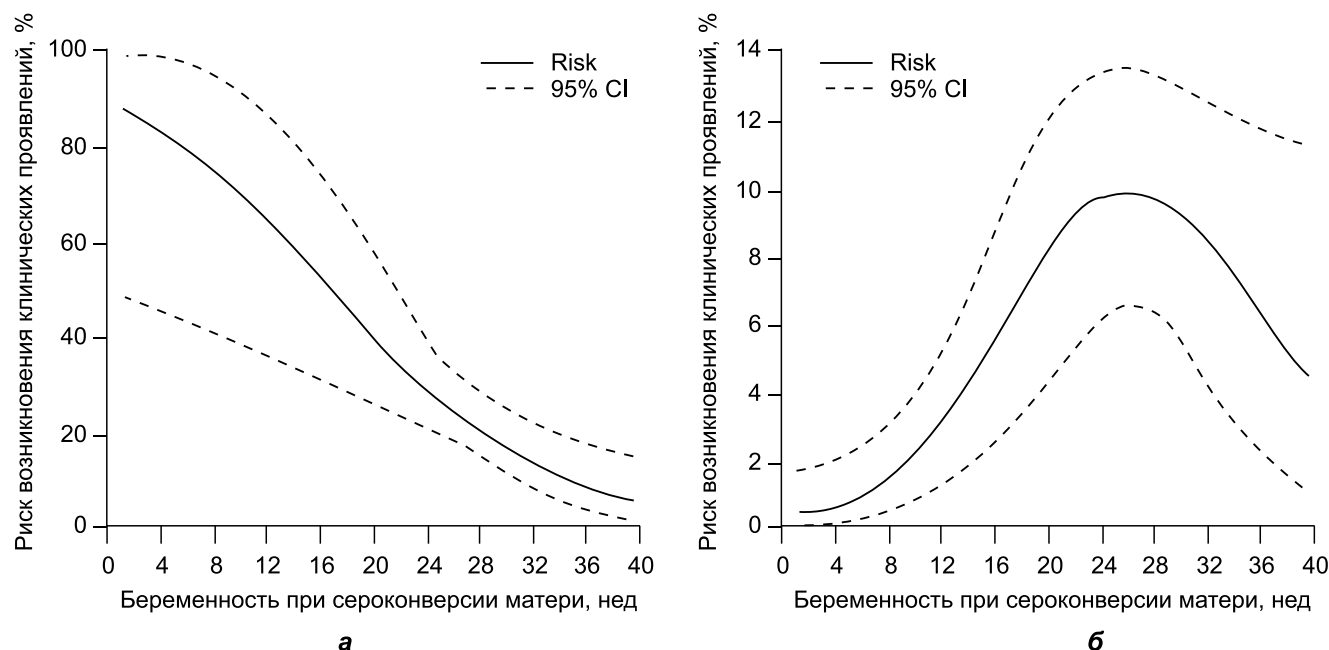


Рис. 3. Риск развития клинических признаков (не обязательно симптоматических) до достижения возраста 3 лет в зависимости от гестационного возраста [16]:

а — при врождённой инфекции; б — при неизвестном инфекционном статусе плода.

Напротив, поздняя материнская инфекция (III триместр) обычно приводит к нормальному появлению новорождённых. Общая частота субклинической инфекции у новорождённых с врождённым токсоплазмозом достигает 85% [10]. Инфекция вначале остаётся незамеченной, но если её не лечить, у детей может позже развиться хориоретинит или произойти задержка роста во 2-м или 3-м десятилетии жизни.

Лечение матери во время беременности является попыткой снизить частоту и тяжесть внутриутробного инфицирования плода. Выявлено, что спирамицин уменьшает вертикальную передачу инфекции почти на 60%. Вертикальная передача *T. gondii* в условиях хронической инфекции регистрируется только у иммунокомпрометированных женщин — то есть у больных СПИДом или получающих иммуносупрессивные препараты, включая кортикостероиды. Однако скорость вертикальной передачи в этой установке, по-видимому, довольно низкая [11].

Серопревалентность

У человека серопревалентность к инфекции *T. gondii* повышается с возрастом, не сильно различается между полами и снижается в холодных регионах, жарких и засушливых районах или на больших высотах. В целом, заболеваемость инфекцией варьирует в зависимости от группы населения и географического положения — например, серопозитивность может достигать 75% к четвёртому десятилетию жизни в Сальвадоре против общей серопревалентности 22,5% в США. Распространённость антител к *T. gondii* в различных странах в течение последних нескольких десятилетий неуклонно снижается [12].

Патогенез

Наличие прививки, вирулентность данного штамма инфекционного агента, генетическая предрасположенность, пол и иммунологический статус, по-видимому,

Таблица 1

Исход у младенцев, рождённых женщинами, которые заразились инфекцией *T. gondii* во время беременности*

Проявление заболевания	Приобретённая инфекция, результат в потомстве		
	I триместр беременности	II триместр беременности	III триместр беременности
Врождённый токсоплазмоз	9,0%	27,0%	59,0%
Субклинический токсоплазмоз	22,2%	74,4%	89,8%
Клинически очевидный токсоплазмоз	77,8%	15,6%	10,2%
Перинатальная смерть или мёртворождение	5,0%	2,0%	0%

Примечание. *Врождённый токсоплазмоз: проспективное исследование потомства 542 женщин, которые заболели токсоплазмозом во время беременности.

вливают на течение инфекции у людей и животных — моделей токсоплазмоза. После проглатывания он активно вторгается в эпителиальные клетки кишечника или фагоцитируется ими. Внутриклеточно *T. gondii* индуцирует образование паразитофорной вакуоли, которая содержит секретируемые белки паразита и поражает белки хозяина, которые обычно способствуют созреванию фагосомы, тем самым предотвращая слияние лизосом. Есть данные о молекулярной характеристике и функции нескольких белков из различных органелл паразита, включая микросомы и плотные гранулы [13]. Эти молекулы и иммунодоминантный поверхностный антиген тахизоита SAG1 являются одними из наиболее перспективных вакцин.

Инфекция *T. gondii* приводит к сильному и стойкому ответу Т-хелперов-1 (Th1), характеризующемуся продукцией провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин-12, интерферон- γ и фактор некроза опухоли α . Совместное действие этих цитокинов и других иммунологических механизмов защищает хозяина от быстрого размножения тахизоитов и последующих патологических изменений. После инвазии в энтероциты *T. gondii* формируется комплекс антиген-антитело к собственной пластинке кишечника и местный иммунный ответ, с образованием Th1 [14].

Дендритные клетки, с их способностью продуцировать интерлейкин-12, являются основными активаторами Th1-редуцированного иммунного ответа после заражения мышей *T. gondii* [15]. Гранулоциты также могут способствовать ранней продукции интерлейкина-12 [15]. Активированный макрофаг ингибирует или убивает внутриклеточные *T. gondii*. Однако паразит может частично противостоять этим действиям даже на ранних стадиях инфекции. *T. gondii* может использовать комплексы антиген-антитело, называемые «тройными конями», путём снижения регуляции молекул поверхностных клеток и запуска апоптоза. Сенсибилизированные CD4+ и CD8+ Т-лимфоциты цитотоксичны для Т-клеток [16]. Провоспалительные (например, интерферон- γ и фактор некроза опухоли α) [16] и даун-регуляторные цитокины (например, интерлейкин-10, трансформирующий фактор роста β) участвуют в уравнивании этого ответа. Доля γ - и δ -Т-клеток увеличивается во время острой инфекции. Через 2 недели после инфекции можно обнаружить антитела IgG, IgM, IgA и IgE. Продукция антител IgA на слизистых оболочках защищает хозяина от реинфекции [17]. Повторная инфекция может произойти, но, по-видимому, не приводит к заболеванию или врождённой передаче паразита.

Патология у иммунокомпетентных людей

Гистопатологические изменения при токсоплазменном лимфадените у иммунокомпетентных лиц часто носят отчётливый, а иногда диагностический характер [18] и состоят из реактивной фолликулярной гиперплазии, нерегулярных скоплений эпителиоидных гистио-

цитов, вторгающихся на окраины герминальных центров и разрывающих их, а также очагового растяжения синусов моноцитоидными клетками. Гигантские клетки Лангханса, гранулёмы, микроабсцессы, очаги некроза и паразиты (или их ДНК) [18] обычно не видны и не обнаруживаются. Глазная инфекция у иммунокомпетентных больных вызывает острый хориоретинит, характеризующийся выраженным воспалением и некрозом [19]. Гранулематозное воспаление хориоидеи вторично по отношению к некротизирующему ретиниту. Может произойти экссудация в стекловидное тело или вторжение в стекловидное тело распускающейся массой капилляров. Тахизоиты и кисты можно увидеть в сетчатке, хотя и редко. Патогенез рецидивирующего хориоретинита носит противоречивый характер. Разрыв кист может высвобождать жизнеспособные организмы, которые индуцируют некроз и воспаление, хориоретинит также может быть обусловлен реакцией гиперчувствительности, вызванной неизвестными причинами [19]. Биопсийно доказанный токсоплазменный миокардит и полимиозит в условиях острого токсоплазмоза зарегистрированы у иммунокомпетентных лиц и у пациентов, которые принимают кортикостероиды [19].

Повреждение ЦНС *T. gondii* характеризуется множеством очагов увеличивающегося некроза и узелков микроглии [20]. У детей характерными признаками токсоплазмоза являются водопроводный и перивентрикулярный васкулиты и некрозы [20]. Некротические участки могут обывествляться и приводить к поразительным рентгенологическим находкам. Гидроцефалия может быть следствием непроходимости сильвиева водопровода или отверстия Монро. Тахизоиты и кисты видны внутри и рядом с очагами некроза вблизи или в глиальных узлах, периваскулярных областях и мозговой ткани, не вовлечённых в воспалительные изменения. Наличие многих абсцессов головного мозга является наиболее характерной чертой токсоплазменного энцефалита у тяжелобольных с иммунодефицитом, и особенно характерно для больных СПИДом [20]. Выявление тахизоитов — патогномичный признак активной инфекции. При аутопсии у больных СПИДом с токсоплазменным энцефалитом отмечается почти повсеместное вовлечение полушарий головного мозга, а также поражение базальных ганглиев [21]. При врождённом токсоплазмозе некроз головного мозга наиболее интенсивен в коре и базальных ганглиях, а иногда и в перивентрикулярных областях. Лёгочный токсоплазмоз у больного с иммунодефицитом может возникать в виде интерстициального пневмонита, некротической пневмонии и плеврального выпота [22].

С помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) ДНК *T. gondii* может быть обнаружена в амниотической, спинномозговой, бронхоальвеолярной, глазной, плевральной или асцитной жидкостях, а также в периферической крови или моче [23].

Клиническая картина

Клинически инфекция с *T. gondii* может пройти незамеченной или вызвать признаки и симптомы, тяжесть которых варьирует в зависимости от иммунного статуса пациента и клинической ситуации.

Иммунокомпетентные взрослые и дети

Первичная инфекция *T. gondii* у детей и взрослых (в том числе у беременных женщин) протекает бессимптомно у большинства больных. Примерно в 10% случаев она вызывает самоограниченное и неспецифическое заболевание, которое редко нуждается в лечении. Наиболее типичным клиническим проявлением является изолированная шейная или затылочная лимфаденопатия. Лимфатические узлы плотные, не гноятся, обычно дискретны и остаются увеличенными не менее 4–6 недель. Описана форма заболевания, характеризующаяся хронической лимфаденопатией с увеличением лимфатических узлов, колеблющимся в течение нескольких месяцев. Очень редко миокардит, полимиозит, пневмонит, гепатит или энцефалит могут возникнуть у здоровых людей. Острая токсоплазменная инфекция во время беременности протекает бессимптомно у большинства женщин.

Глазной токсоплазмоз

Токсоплазменный хориоретинит может наблюдаться в условиях врождённого или постнатально приобретённого заболевания в результате острой инфекции или реактивации. Хориоретиниты у лиц с острым приобретённым токсоплазмозом могут возникать спорадически или во время острой вспышки заболевания [23]. Типичные проявления токсоплазменного хориоретинита включают выраженные белые очаговые поражения с наложением и интенсивной воспалительной реакцией стекловидного тела. Классический вид «фара в тумане» обусловлен наличием активных поражений сетчатки с выраженной воспалительной реакцией. Рецидивирующие очаги поражения обычно фиксируются на границах хориоретинальных рубцов, которые, как правило, встречаются в виде скоплений. Хориоретинит у взрослых традиционно считается поздним проявлением и реактивацией врождённого заболевания, тем не менее это было обнаружено в связи с возрастающей частотой острой инфекции. Установить, была ли исходная инфекция врождённой или приобретённой у пациентов, имеющих рецидивы хориоретинита, трудно.

Иммунокомпрометированные пациенты со СПИДом или без него

В отличие от благоприятного течения токсоплазмоза почти у всех иммунокомпетентных лиц, заболевание может представлять угрозу для жизни у иммунокомпрометированных пациентов. У этих больных токсоплазмоз почти всегда возникает в результате реактивации хронической инфекции [24].

ЦНС — наиболее типичное место, подверженное воздействию инфекции. Клиническая картина токсо-

плазменного энцефалита варьирует от подострого постепенного процесса, развивающегося в течение нескольких недель, до острого спутанного состояния, с очаговым неврологическим дефицитом или без него, развивающегося в течение нескольких дней. Клинические проявления включают в себя изменения психического статуса, судороги, фокальный моторный дефицит, нарушения черепных нервов, сенсорные аномалии, мозжечковые признаки, нарушения движения и нейропсихиатрические расстройства. Менингеальные признаки встречаются редко. Выраженность конституциональных симптомов и признаков, таких как лихорадка и недомогание, может варьировать. К наиболее типичным очаговым неврологическим проявлениям относятся гемипарез и речевые нарушения [25]. Дифференциальный диагноз поражения токсоплазматическим энцефалитом включает лимфому ЦНС, прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию, цитомегаловирусный венитрит и энцефалит, очаговые поражения, вызванные другими организмами, включая *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* spp., *Mycobacterium tuberculosis* и *Nocardia* spp., или бактериальный абсцесс головного мозга. Токсоплазмоз у иммунокомпрометированных пациентов может также проявляться в виде хориоретинита, пневмонита или полиорганного поражения, сопровождающегося острой дыхательной недостаточностью и гемодинамическими нарушениями, сходными с септическим шоком. Токсоплазменная пневмония, по-видимому, чаще встречается у реципиентов трансплантатов костного мозга и у больных СПИДом.

Врождённый токсоплазмоз

Плоды с врождённым токсоплазмозом обычно на пренатальном ультразвуковом исследовании выглядят нормально. При наличии УЗИ, указывающего на врождённое заболевание, выделяют внутричерепные кальцификаты, дилатацию желудочков, увеличение печени, асцит и увеличение толщины плаценты [26]. Неонатальные клинические проявления врождённого токсоплазмоза широко варьируют и включают гидроцефалию, микроцефалию, внутричерепные кальцификаты, хориоретинит, косоглазие, слепоту, эпилепсию, психомоторную или умственную отсталость, петехии вследствие тромбоцитопении и анемию [27]. Классическая триада из хориоретинита, гидроцефалии и обызвествления головного мозга встречается довольно редко. Ни один из признаков, описанных у новорождённых с врождённым заболеванием, не является патогномоничным для токсоплазмоза и может быть «имитирован» врождённой инфекцией, вызванной другими патогенами, включая цитомегаловирус, вирус простого герпеса, краснуху и сифилис.

Диагноз

Инфекция *T. gondii* может быть диагностирована косвенными серологическими методами или ПЦР, ги-

бридизацией, изоляцией и гистологией. В то время как непрямые серологические методы широко используются у иммунокомпетентных пациентов, окончательная диагностика у иммунокомпрометированных лиц в основном осуществляется путём прямого выявления паразита (табл. 2). Прямое выделение патогенного организма (мышинная прививка, клеточная культура или ПЦР для ДНК *T. gondii*) из спинномозговой жидкости, крови и мочи [28] и офтальмологическое обследование, радиологические исследования и анализ спинномозговой жидкости — эти методы помогают поставить диагноз при врождённом заболевании.

Косвенное обнаружение

Выявление антител IgG к *T. gondii* необходимо у беременных женщин и пациентов с ослабленным иммунитетом. Во-первых, отсутствие антител IgG до или в начале беременности позволяет идентифицировать женщин с риском приобретения инфекции. Во-вторых, наличие антител IgG позволяет идентифицировать иммунокомпрометированных пациентов — то есть реципиентов трансплантата костного мозга или людей со СПИДом — в группе риска по реактивации латентной инфекции. Тест с красителем Сабина–Фельдмана, иммунофлуоресцентный тест на антитела, иммуноферментный анализ (ИФА) [29], тест на высокочувствительные IgG [29] и тест на агглютинацию и дифференциальную агглютинацию могут быть использованы для обнаружения антител IgG. Они появляются в течение 1–2 недель после заражения и сохраняются в течение всей жизни человека.

Тесты на высокочувствительные (функциональное сродство) антитела IgG стали стандартом для различения между недавно приобретённой инфекцией и теми, которые были получены гораздо раньше. Наличие антител с высокой чувствительностью, по существу, исключает инфекцию, приобретённую в последние 3–4 месяца [30]. Тест дифференциальной агглютинации (AC/HS) также доказал свою полезность в дифференцировании между вероятной острой или хронической инфекцией у беременных женщин, в сочетании с группой других анализов [23]. «Двойной сэндвич» IgM ELISA и IgM ISAGA можно использовать для обнаружения антител к IgM, которые возникают в течение первой недели инфекции, уровень их быстро увеличивается, а затем снижается, и они исчезают с очень переменной скоростью [31]. Ложноположительные результаты и персистенция положительных титров даже через годы после первичной инфекции затрудняют правильную интерпретацию результатов, полученных в тестах на антитела IgM. Наибольшая значимость тестирования на IgM заключается в том, что отрицательный результат теста по существу исключает недавно приобретённую инфекцию. Однако результаты коммерческих наборов, используемых для выявления антител к IgM в некоторых лабораториях, иногда ненадёжны, и число ложноположительных результатов достигает 60% [31].

Результаты сочетаний серологических тестов в оценке стадии инфекции были показаны различными исследователями.

Будущие направления работы в области инфекции *T. gondii* и токсоплазмоза

Клиническое ведение

Диагноз

- Тестирование на степень сродства антител к антигенам с использованием рекомбинантных антигенов
- Амниоцентез и методы ПЦР
- Врождённые заболевания у новорождённых с отрицательными IgM и IgA.

Лечение, профилактика, скрининг

- Клинические испытания. Сравнение различных схем и стратегий применения препарата в различных клинических условиях, например, глазные заболевания и врождённый токсоплазмоз или профилактика множественных рецидивирующих эпизодов хориоретинита
- Профилактика и лечение заболеваний у реципиентов трансплантата костного мозга
- Эффективность профилактических стратегий при беременности
- Экономическая эффективность обычных серологических скрининговых программ во время беременности для профилактики врождённых заболеваний
- Восприимчивость хозяина к инфекции, например, типа HLA.

Фундаментальное исследование

Штаммы *T. gondii*

- Филогенез
- Последовательность
- Мутанты.

Источник инфекции

- Относительная важность различных источников передачи, например, мясо в сравнении с кошками и с водой
- Генотипирование штаммов в образцах сыворотки крови с пептидным взаимодействием *T. gondii* с иммунными клетками, например, антигенпрезентирующими клетками
- Дендритная клетка
- Иммунная активация против отсутствия ответа
- Иммунный ответ в определённых органах, например, в глазу и в мозге
- Модели глазных болезней
- Вакцинация
- Белковая пища
- Стратегии (ДНК, адъюванты, слизистая оболочка).

IgM ISAGA — высокочувствительный и специфичный метод, часто используется для диагностики врождённой инфекции у новорождённых. Тесты на выявление антител IgA более чувствительные, чем тесты на выявление антител IgM у плода и новорождённого ребёнка [32]. Обнаруживаемые антитела IgG в сыворотке

Таблица 2

Диагностика и проявления врождённого токсоплазмоза

Диагностические методы	Класс антител	Скрининг	Беременные	Новорождённые	Глазная болезнь	Иммунокомпрометированные пациенты
Косвенное обнаружение – серология	IgG	+	+ (выявление женщин, подвергавшихся риску и находящихся под защитой)	+ (материнские АТ могут сохраняться до 12-месячного возраста; дифференцировка материнского и фетального IgG по <i>western blot</i> или <i>ELISA</i>)	+ (низкие титры обычно наблюдаются у пациентов с реактивацией врождённого заболевания; продукция внутриглазных АТ [соотношение титров глазных и кровяных АТ])	+ (выявление пациентов с риском реактивации, т. е. больных СПИДом, больных с трансплантацией костного мозга)
	IgG высокой степени сродства к антигену	–	+ (высокая степень сродства приводит к исключению инфекции в последние 3–4 мес; низкий уровень АТ может сохраняться)	–	+ (высокая степень сродства приводит к исключению инфекции в последние 3–4 мес; низкий уровень АТ может сохраняться)	–
	IgM*	– [†]	+ (АТ IgM могут сохраняться в течение длительного времени, отрицательный результат теста на IgM исключает инфекцию у беременных женщин в течение первых двух триместров)	+ (ISAGA более чувствительный, чем EIA; дифференцирование материнского и фетального IgG)	+ (высокие титры обычно у пациентов с острым приобретённым заболеванием, отрицательные результаты у пациентов с реактивацией врождённого заболевания)	+ (результат теста на IgM незначительной ценности; может присутствовать или не присутствовать при активном или скрытом заболевании)
	IgA	–	+ (АТ IgA могут сохраняться в течение длительного времени)	+ (повышенное значение по сравнению с результатами тестов на IgM)	–	–
Прямое обнаружение	Иммуноглобулин E	–	+ (высокая специфичность, низкая чувствительность)	–	–	–
	ПЦР	–	+ (амниотическая жидкость)	+ (кровь, моча)	+ (особенно полезно у пациентов с атипичными поражениями сетчатки или субоптимальным ответом на терапию [стекловидная или водная жидкость, предпочтительно стекловидная жидкость])	+ (спинномозговая жидкость, бронхоальвеолярный секрет, глазная жидкость, асцитная жидкость, плевральная жидкость, перитонеальная жидкость, аспират костного мозга, периферическая кровь и/или ткани)
Комментарии, цели	Гистология (иммуногистохимия) [†] культура клеток или инокуляция (мыши)	–	+ (плацента и ткани плода в случае потери плода)	–	–	+ (любые поражённые ткани)
	Определение серологической заболеваемости/эпидемиологические исследования	Определение серологической заболеваемости/эпидемиологические исследования	Комбинированное выявление АТ IgG и IgM для скрининга в ранние сроки беременности	Повышенная чувствительность комбинированного выявления АТ IgA и IgM	Серологическое различие между врождённой и недавно приобретённой инфекцией	Прямое обнаружение более чувствительно, чем косвенное обнаружение

Примечание. АТ — антитела; «+» — диагностика необходима; «–» — диагностика не рекомендована; * — ELISA — иммуноферментный анализ, связанный с ферментами; [†] — значение коммерчески доступных тестов значительно варьируется; + — обнаружение IgM может быть использовано для неонатального скрининга с *T. gondii*-специфическими антителами.

крови новорождённых могут быть их собственными антителами или антителами матери. Диагностика на антитела IgM и IgA позволяет выявить до 75% инфицированных младенцев [26, 32]. У детей с подозрением на врождённый токсоплазмоз и положительными результатами теста на IgG, но отрицательными результатами IgM- и IgA-тестов, использование вестерн-блоттинга IgG/IgM пар мать-ребёнок может оказаться полезным. Уровень переданных от матери антител IgG обычно снижается, и в течение 6–12 мес они исчезают.

У взрослых людей результат теста на антитела IgA может оставаться положительным в течение года или дольше, и поэтому они не имеют существенного значения для диагностики недавней инфекции. Тесты на выявление антител к IgE следует применять только в сочетании с другими серологическими методами [33]. Продукция антител в глазу была успешно использована для диагноза окулярного токсоплазмоза [33].

Прямое обнаружение

ПЦР-амплификация 35-кратно повторяющегося гена *Bl* для выявления ДНК *T. gondii* в жидкостях и тканях организма успешно использовалась для диагностики врождённого, глазного, мозгового и диссеминированного токсоплазмоза. ПЦР в реальном времени, то есть 300-кратное повторение AF146527, вероятно, будет более широко использоваться в будущем.

На чувствительность результатов ПЦР может влиять качество обработки проб, условий доставки и хранения, специфичность метода, используемого для амплификации и обнаружения продуктов ПЦР, а также предыдущее использование анти-Т-специфических препаратов. При отсутствии контаминации специфичность и положительная прогностическая ценность результатов ПЦР приближаются к 100%. В первоначальном исследовании [10] чувствительность ПЦР амниотической жидкости была близка к 100%, однако более поздние исследования показали, что расчётная чувствительность составляет 64%, отрицательная прогностическая ценность 87,8%, а специфичность и положительная прогностическая ценность — 100%. Чувствительность сильно варьировала в зависимости от гестационного возраста и была значительно выше для материнских инфекций, возникших между 17 и 21-й неделями беременности. Отсутствие однородности в методах, используемых для оценки и отбора пациентов, является наиболее вероятным объяснением отмеченных различий. Метод с использованием ПЦР околоплодных вод, выполненный до 18-й недели, вероятно, менее надёжен, чем тесты, проведённые после этого времени, а также недостаточно изучен.

Метод ПЦР произвёл революцию в пренатальной диагностике врождённого токсоплазмоза, позволив проводить раннюю диагностику и избежать использования более инвазивных процедур у плода [10, 23]. Периферическая кровь, спинномозговая жидкость и моча должны рассматриваться для проведения ПЦР-

исследования у любого новорождённого, у которого подозревают врождённое заболевание. ПЦР-исследование стекловидной или водной жидкости полезны для установления диагноза у пациентов с атипичными поражениями сетчатки, имеющими отрицательный ответ на соответствующее лечение, а также сниженный иммунитет [34]. Для пациентов с пониженным иммунитетом и подозрением на токсоплазмоз метод ПЦР становится важной диагностической помощью [24]. Положительный результат ПЦР-исследования ткани головного мозга может не обнаружить различий между пациентом с токсоплазменным энцефалитом и пациентом с различной патологией головного мозга, но хронически инфицированным (дремлющей инфекцией) *T. gondii*.

Выделение *T. gondii* из крови или жидкостей организма показывает, что инфекция является острой. Попытки изолировать паразита могут предприниматься путём инокуляции мышей или клеточных культур практически любой человеческой ткани или жидкости организма [23].

Демонстрация тахизоитов в тканевых срезах или мазках жидкостей, например, бронхоальвеолярного секрета или спинномозговой жидкости показывает, что *T. gondii* вызывает патологические изменения, наблюдаемые в этой системе или повсеместно. Тахизоиты могут регистрироваться при первичной острой инфекции или при реактивации ранее приобретённой латентной инфекции.

Для того чтобы показать наличие паразита в ЦНС больных СПИДом, был успешно использован иммунопероксидазный метод.

Контроль и лечение

Инфекция в иммунокомпетентном хозяине

Иммунокомпетентных взрослых и детей с токсоплазменным лимфаденитом обычно не лечат, если симптомы не являются тяжёлыми или стойкими. Характерные гистологические критерии и результаты группы серологических тестов, соответствующие недавно приобретённой инфекции, являются диагностическими для токсоплазменного лимфаденита у детей старшего возраста и у взрослых. При необходимости лечение обычно проводят в течение 2–4 недель с последующей переоценкой состояния пациента. Наиболее типичная комбинация препаратов – это сочетание пириметамина, сульфадиазина и фолиевой кислоты в течение 4–6 нед (табл. 3). Инфекции, приобретённые в результате лабораторной ошибки или переливания продуктов крови, потенциально являются наиболее тяжёлыми и подлежат тщательному лечению.

Инфекция матери и плода

Лечение материнской и фетальной инфекций значительно варьирует между различными странами и центрами в пределах одной и той же страны [17]. Анализ на антитела у беременной женщины должен быть получен до или в начале беременности. Каждая пятая беремен-

Таблица 3

Рекомендации по лечению инфекции *T. gondii*

Инфекция	Лекарство	Дозировка	Продолжительность
Острая бессимптомная приобретённая инфекция	Лечение не рекомендуется*	–	–
Острый токсоплазмоз у беременных женщин†	Спирамицин	3 г в день: по 1 г до еды 3 раза в день	До рождения† или до тех пор, пока не будет описана инфекция у плода
Документированная внутриутробная инфекция (после 12 или 18 недель беременности)§	Пириметамин	Нагрузочная доза: 100 мг в день по 50 мг в течение 2 дней, затем 50 мг 1 раз в день	До рождения
	Плюс сульфадиазин	Нагрузочная доза: 75 мг/кг один раз в день в двух разделённых дозах (макс. 4 г один раз в день) в течение 2 дней, затем 100 мг/кг один раз в день: по 50 мг 2 раза (макс. 4 г в день)	
	Плюс лейковорин (фолиевая кислота)	5–20 мг один раз в день	Во время и в течение 1 недели после лечения пириметамином
Врождённая токсоплазмозная инфекция у ребёнка¶	Пириметамин	Нагрузочная доза 2 мг/кг 1 раз в день в течение 2 дней, затем 1 мг/кг один раз в день в течение 2–6 мес, затем эта доза каждый понедельник, среду и пятницу	1 год
	Плюс сульфадиазин	100 мг/кг в двух разделённых дозах	1 год
	Плюс лейковорин	10 мг три раза в неделю	Во время и в течение 1 недели после лечения пириметамином
Токсоплазмозный хориоретинит у взрослых	Кортикостероиды¶ (преднизолон)	1 мг/кг ежедневно в 2 разделённых дозах	До разрешения заболевания
	Пириметамин	Нагрузочная доза: 200 мг один раз в день, затем 50–75 мг один раз в день	Обычно через 1–2 недели после исчезновения симптомов
	Плюс сульфадиазин	Внутрь 1–1,5 г один раз в день	Обычно через 1–2 недели после исчезновения симптомов
	Плюс лейковорин	5–20 мг три раза в неделю	Во время и в течение 1 недели после лечения пириметамином
	Кортикостероиды¶	1 мг/кг один раз в день в двух разделённых дозах	До исчезновения признаков и симптомов заболевания
Острый/первичный токсоплазм. энцефалит у ВИЧ-инфицированных	Стандартные режимы Пириметамин	Нагрузочная доза 200 мг, после этого 50–75 мг в день	До 4–6 нед после исчезновения симптомов
	Лейковорин	Внутрь, внутривенно или внутримышечно 10–20 мг один раз в день (до 50 мг в день)	Во время и в течение 1 недели после лечения пириметамином
	Плюс сульфадиазин	Внутрь 1–1,5 г один раз в день	**
	Или клиндамицин	Внутрь или внутривенно 600 мг один раз в день (внутривенно 1200 мг один раз в 6 ч)	**
	Возможные альтернативные режимы Триметоприм	Внутрь или внутривенно по 5 мг (триметоприм сульфаметоксазол)/кг один раз в 12 ч (были использованы суточные дозы до 15–20 мг/кг триметоприма)	**

Окончание табл. 3

Инфекция	Лекарство	Дозировка	Продолжительность
	Пириметамин плюс лейковорин плюс одно из следующих веществ	Как в стандартных режимах	**
	Кларитромицин	Внутрь 1 г один раз в 12 ч	**
	Атовакуон	Внутрь 750 мг один раз в 6 ч	**
	Азитромицин	Внутрь 1200–1500 мг один раз в день	**
	Дапсон	Внутрь 100 мг один раз в день	**

Примечание. * — острая приобретённая инфекция у иммунокомпетентных пациентов не нуждается в специфическом лечении, если отсутствуют тяжёлые или стойкие симптомы или признаки повреждения жизненно важных органов; если такие признаки или симптомы возникают, лечение пириметамином/сульфадиазином и лейковорином следует начинать (дозы см. «Токсоплазменный хориоретинит у взрослых»).

† — практика широко варьирует между центрами;

‡ — согласно немецким и австрийским рекомендациям, профилактика спирамицином до 17 недель беременности с последующим 4-недельным курсом пириметамина, плюс сульфадиазин, плюс лейковорин;

§ — практика широко варьирует между центрами; пириметамин плюс сульфадоксин используют в некоторых центрах, ежемесячные чередующиеся циклы пириметамина, плюс сульфадиазин и спирамицин;

|| — практика широко варьирует между центрами; ежемесячные чередующиеся циклы пириметамина плюс сульфадиазин и спирамицин;

||| — когда концентрация спинномозгового белка составляет 1 г/дл и когда активный хориоретинит угрожает зрению;

** — продолжительность лечения как для пириметамина у пациента с токсоплазменным энцефалитом.

ная женщина в США обращается с просьбой о прерывании беременности, если ей сообщают, что она недавно приобрела инфекцию *T. gondii* (на основании положительных результатов тестов на антитела IgM) [35]. Однако 60% из этих женщин имеют хроническое заболевание [35]. Таким образом, подтверждающее серологическое исследование, проведённое в лаборатории, с правильной интерпретацией экспертом, уменьшило частоту ненужных аборт примерно на 50% у женщин с положительными результатами теста на антитела IgM [35]. Таким образом, положительные результаты теста на IgM должны всегда иметь подтверждающие тесты в справочной лаборатории [23]. Серологические тесты для измерения IgG- (тест на краситель, AC/HS), IgM-, IgA- и IgE-антител были успешно использованы в качестве подтверждения тестов [23, 35].

Отрицательные результаты тестов на антитела IgM в течение первых двух триместров исключают недавно приобретённую инфекцию, если образцы сыворотки не получены настолько рано, что ответ антител IgM не обнаружен (очень редко) или слишком поздно, когда антитела IgM уже стали невидимыми. Окончательная диагностика острой инфекции или токсоплазмоза требует повышения титров в образцах (либо переход от отрицательного к положительному титру, либо значительное повышение от низкого к более высокому титру), но это изменение редко проявляется в странах, где систематический скрининг во время беременности недоступен [36].

Лечение спирамицином необходимо начинать как можно скорее после установления диагноза недавно приобретённой материнской инфекции (см. табл. 3). Результаты европейских исследований показали, что частота врождённого токсоплазмоза, по-видимому, не снижается у женщин, принимавших спирамицин во время беременности, по сравнению с теми, кто этого не делал. Однако эти данные не изменяют рекомендации по лечению спирамицином беременных женщин с подозреваемой или диагностированной недавно приобретённой инфекцией *T. gondii*. Исследования включали в себя очень мало женщин до лечения, большинство из которых были инфицированы в течение III триместра. Анализ исследований, проведённых к настоящему времени, не позволил сделать окончательный вывод об использовании спирамицина. До подтверждения исследований рекомендации по лечению спирамицином (для I и раннего II триместра) или пириметамином/сульфадиазином (для позднего II и III триместра) будут продолжены у женщин с подозрением или подтверждённой острой инфекцией *T. gondii*, приобретённой во время беременности [37]. Поскольку материнская инфекция не обязательно приводит к внутриутробному инфицированию плода, предполагаемая или установленная материнская инфекция, приобретённая во время беременности (на основании УЗИ или серологии), должна быть подтверждена пренатальной диагностикой с помощью ПЦР околоплодных вод. Этот

тест имеет общую чувствительность 64–98,8% [10]. В случае отрицательного результата ПЦР беременные женщины должны получать профилактику спирамицином до 17-й недели беременности и ежемесячно проходить ультразвуковое исследование в течение всей беременности [37].

Спирамицин применяют на протяжении всей беременности в США и Франции. В Австрии и Германии профилактика спирамицином сопровождается 4-недельным курсом пириметамина плюс сульфадиазина на 17-й неделе беременности. Этот подход, по-видимому, снижает частоту клинических признаков у плода. В случае положительного результата ПЦР или очень высокой вероятности инфицирования плода (то есть заражение инфекцией матери в конце II или III триместра) лечение состоит из пириметамина/сульфадиазина. В некоторых странах этот режим чередуют со спирамицином. Пренатальное лечение пириметином/сульфадиазином женщин с подозреваемой или диагностированной внутриутробной инфекцией уменьшает последствия заболевания у новорождённого.

Лечение токсоплазмоза следует продолжать на протяжении всей беременности (см. табл. 3). Фолиевая кислота добавляется в схемы лечения для уменьшения подавления кроветворения в костном мозге. Тщательный контроль за гепатотоксичностью обязателен. УЗИ следует проводить не реже раза в месяц за триместр при условии, если при первичном обследовании не выявлено никаких отклонений. Наличие гидроцефалии используется в качестве показания к прерыванию беременности.

В большинстве стран лечение плода сопровождается лечением новорождённого на протяжении всего первого года жизни [27]. Однако продолжительность протоколов лечения сильно варьирует между медцентрами в европейских странах.

Хориоретинит

Решение о лечении активного токсоплазменного хориоретинита должно приниматься на основании результатов обследования, проведённого офтальмологом, знакомым с данным заболеванием. Низкие титры антител IgG обычно наблюдаются у пациентов с активным хориоретинитом из-за реактивации врождённой *T. gondii* инфекции. Антитела IgM, как правило, не выявляются. Пациенты с хориоретинитом вследствие постнатально приобретённого заболевания обычно имеют серологические данные, соответствующие инфекции, приобретённой в недавнем прошлом [34]. Большинство офтальмологов рекомендуют лечение, если наблюдаются тяжёлые воспалительные реакции, близость поражения сетчатки к центральной ямке или оптическому диску или и то, и другое [38].

Девять препаратов (или коммерчески доступных комбинаций) были использованы в 24 различных схемах в качестве лечения типичных случаев рецидивирующего токсоплазменного хориоретинита [38]. Ком-

бинация пириметамина, сульфадиазина и преднизона наиболее часто применяется для лечения (см. табл. 3). Клиндамицин или триметоприм/сульфаметоксазол в течение 3 нед также использовались с положительными клиническими результатами. Частота рецидивирующего токсоплазменного хориоретинита может быть значительно снижена при длительном с перерывами режиме приёма триметоприма/сульфаметоксазола. У некоторых пациентов поражение сетчатки трудно диагностируется. В таких случаях для постановки диагноза успешно использовали обнаружение аномального Т-хелперного ответа антител в глазных жидкостях (коэффициент Гольдмана–Витмера) и определение паразита методом ПЦР.

Инфекция в иммунокомпрометированном хозяине Токсоплазменный энцефалит, генерализованная инфекция

Реципиенты трансплантата, которые наиболее вероятно могут приобрести инфекцию *T. gondii* через аллотрансплантат (то есть сердце, лёгкие, комплекс сердце–лёгкие, почки), а также доноры, должны быть протестированы на базовые антитела к токсоплазме IgG. Серопозитивный донор (D⁺) и серонегативный реципиент (R⁻) представляют самый высокий риск развития заболевания. Профилактика триметопримом/сульфаметоксазолом является высокоэффективной в этих условиях. У реципиентов из пар D⁻/R⁻, D⁻/R⁺ или D⁺/R⁺ редко развивается токсоплазмоз. Серологические результаты, указывающие на явную реактивацию (повышение титров IgG и IgM) при отсутствии клинически выраженной инфекции, и результаты, соответствующие хронической инфекции в присутствии токсоплазмоза, могут быть замечены и ввести в заблуждение [39]. Таким образом, иммунокомпрометированным пациентам с подозрением на токсоплазмоз настоятельно рекомендуются дополнительные методы диагностики, в том числе ПЦР-амплификация ДНК *T. gondii* или выделение паразита из крови или жидкостей организма, а также гистологическое исследование тканей.

При подозрении вовлечения головного мозга, спинного мозга или обоих, нейровизуализационные исследования, такие как КТ или МРТ, являются обязательными. Эти исследования необходимы даже в том случае, если неврологическое обследование не указывает на очаговый дефицит. Эмпирическое лечение анти-*T. gondii* является общепринятым для пациентов с множественными кольцевыми, повышающими поражениями головного мозга (обычно устанавливаемыми МРТ), положительными титрами IgG антител против *T. gondii* и иммунодефицитом. У пациентов с церебральным токсоплазмозом обычно отмечают улучшение состояния более чем на 50% к 7–10-м суткам [25].

Монотерапия не играет никакой роли в лечении токсоплазмоза у иммунокомпрометированных пациентов. Наиболее типично используемый и успешный режим — это комбинация пириметамина/сульфадиази-

на и фолиевой кислоты (см. табл. 3) [40]. Клиндамицин может быть использован вместо сульфадиазина у пациентов с непереносимостью сульфаниламидов. Лечение рекомендуется проводить в течение 4–6 нед после устранения всех признаков и симптомов заболевания (иногда в течение нескольких мес и более). Комбинация триметоприм/сульфаметоксазол, по-видимому, эквивалентна пириметамину/сульфадиазину у больных СПИДом [41]. Атоваквон в сочетании с пириметамином или сульфадиазином обладает достаточной активностью для лечения острого токсоплазматического энцефалита у пациентов с оценкой состояния работоспособности по Карнофски — комбинированной мерой способности работать, заниматься нормальной деятельностью без посторонней помощи и заботиться о личных потребностях. Роль других лекарственных средств в лечении токсоплазмоза у иммунокомпрометированных пациентов, включая кларитромицин, азитромицин или дапсон, не была хорошо изучена [41]. Если эти препараты должны использоваться в качестве последнего средства, их всегда следует давать в сочетании с другими препаратами (предпочтительно пириметамином).

После лечения острой фазы (первичная или индукционная терапия) у иммунокомпрометированных пациентов следует начинать поддерживающую терапию (вторичная профилактика) обычно с той же схемы, которая использовалась в острой фазе, но в половинных дозах. В настоящее время поддерживающее лечение следует продолжать в течение всей жизни пациента или до тех пор, пока основная иммуносупрессия не прекратится. У больных СПИДом первичная и вторичная профилактика, как правило, прекращается, когда количество CD4 у пациента возвращается более чем к 200 клеткам в мкл и вирусную нагрузку ВИЧ–ПЦР периферической крови разумно контролировали в течение, по крайней мере, 6 месяцев [41].

Профилактика

Одним из возможных подходов к снижению бремени болезней у людей и животных являются меры общественного здравоохранения, направленные на предотвращение инфицирования *T. gondii*. Существуют значительные различия в политике в области общественного здравоохранения, направленной на предотвращение врожденной инфекции, однако данных об эффективности такой политики очень мало [42]. Систематический серологический скрининг всех беременных женщин проводится только во Франции и Австрии [42]. Неопределенность в отношении частоты врожденной инфекции, рентабельность, трудности с чувствительностью и специфичностью серологических тестов и результаты, свидетельствующие об отсутствии эффективности спирамицина, препятствовали попыткам осуществления программ скрининга в ряде стран [42]. Неонатальный скрининг был осуществлен в нескольких странах (например, Дании) или таких регионах, как штат Массачусетс, США [13].

Благодаря этим программам было выявлено до 80% инфицированных новорожденных.

Эффективная вакцина против инфекции *T. gondii* человека является желательной, но не обязательной целью. Только ослабленный живой штамм паразита S48 был лицензирован для использования у овец в Европе и Новой Зеландии [43]. В настоящее время большинство исследований сосредоточено на вариантах вакцин, которые могут индуцировать защитные (Th1) и гуморальные (включая IgA) реакции — как системные, так и на уровне слизистой оболочки кишечника — в надежде имитировать пожизненный иммунитет, придаваемый естественной инфекцией. Вакцинные подходы включали использование очищенных или рекомбинантных поверхностных антигенов *T. gondii* [44], живых аттенуированных или мутантных штаммов паразита или ДНК с плазмидами, кодирующими колониестимулирующие факторы [44].

Прогноз

Несмотря на значительный прогресс в клинических и фундаментальных научных исследованиях, многие вопросы, касающиеся токсоплазмоза, остаются нерешенными. Это такие важные клинические вопросы, как эпидемиология, диагностика и лечение, а также стратегии профилактики (скрининг).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Cornelissen A.W., Overdule J.P., van der Ploeg M. Determination of nuclear DNA of five eucoccidian parasites, *Isospora* (Toxoplasma) *gondii*, *Sarcocystis cruzi*, *Eimeria tenella*, *E. acervulina* and *Plasmodium berghei*, with special reference to gametogenesis and meiosis in *I. (T.) gondii* // *Parasitology*. 1984. Vol. 88. P. 531–553.
2. Frenkel J.K. Toxoplasmosis: parasite life cycle pathology and immunology // Hammond D.M., Long P.L., eds. *The Coccidia*. Baltimore : University Park Press, 1973. p. 343–410.
3. Sibley L.D., Boothroyd J.C. Virulent strains of *Toxoplasma gondii* comprise a single clonal lineage // *Nature*. 1992. Vol. 359. P. 82–85.
4. Ajzenberg D., Cogne N., Paris L., et al. Genotype of 86 *Toxoplasma gondii* isolates associated with human congenital toxoplasmosis, and correlation with clinical findings // *J Infect Dis*. 2002. Vol. 186. P. 684–689. doi: 10.1086/342663. Epub 2002 Aug 5
5. Desmonts G., Couvreur J., Alison F., Baudelot J., Gerbeaux J., Lelong M. Etude epidemiologique sur la toxoplasmose: l'influence de la cuisson des viandes de boucherie sur la fréquence de l'infection humaine // *Rev Fr Etud Clin Biol*. 1965. Vol. 10. P. 952–958.
6. Dubey J.P., Gamble H.R., Hill D., Sreekumar C., Romand S., Thuilliez P. High prevalence of viable *Toxoplasma gondii* infection in market weight pigs from a farm in Massachusetts // *J Parasitol*. 2002. Vol. 88. P. 1234–1238. doi: 10.1645/0022-3395(2002)088[1234:HP OVTG]2.0.CO;2
7. Brooks R.G., Remington J.S. Transplant-related infections // Bennett J.V., Brachman P.S., eds. *Hospital infections*. 2nd ed. Boston: Little, Brown and Co, 1986. P. 581–618.
8. Kayhoe D.E., Jacobs L., Beye H.K., McCullough N.B. Acquired toxoplasmosis: observations on two parasitologically proved cases treated with pyrimethamine and triple sulfonamides // *N Engl J Med*. 1957. Vol. 257. P. 1247–1254.
9. Gavinet M.F., Robert F., Firtion G., et al. Congenital toxoplasmosis due to maternal reinfection during pregnancy // *J Clin Microbiol*. 1997. Vol. 35. P. 1276–1277.
10. Hohlfeld P., Daffos F., Costa J.-M., Thuilliez P., Forestier F., Vidaud M. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with polymerase-chainreaction test on amniotic fluid // *N Engl J Med*. 1994. Vol. 331. P. 695–699.

11. European Collaborative Study and Research Network on Congenital Toxoplasmosis. Low incidence of congenital toxoplasmosis in children born to women infected with human immunodeficiency virus // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1996. Vol. 68. N 1-2. P. 93–96. doi: 10.1016/0301-2115(96)02497-9
12. Forsgren M., Gille E., Ljungstrom I., Nokes D.J. Toxoplasma gondii antibodies in pregnant women in Stockholm in 1969, 1979, and 1987 // *Lancet*. 1991. Vol. 337. P. 1413–1414.
13. Morrisette N.S., Sibley L.D. Cytoskeleton of apicomplexan parasites // *Microbiol Mol Biol Rev*. 2002. Vol. 66. P. 21–38. doi: 10.1128/mmbr.66.1.21-38.2002
14. Chardes T., Buzoni-Gatel D., Lepage A., Bernard F., Bout D. Toxoplasma gondii oral infection induces specific cytotoxic CD8 α / β +Thy-1+gut intraepithelial lymphocytes, lytic for parasite-infected enterocytes // *J Immunol*. 1994. Vol. 153. P. 4596–4603.
15. Sousa C., Reis e, Hieny S., Scharton-Kersten T., et al. In vivo microbial stimulation induces rapid CD40 ligand-independent production of interleukin 12 by dendritic cells and their redistribution to T cell areas // *J Exp Med*. 1997. Vol. 188. P. 1819–1829. doi: 10.1084/jem.186.11.1819
16. Montoya J.G., Lowe K.E., Clayberger C., et al. Human CD4+ and CD8+ T lymphocytes are both cytotoxic to Toxoplasma gondii-infected cells // *Infect Immun*. 1996. Vol. 64. P. 176–181.
17. Chardes T., Bourguin I., Mevelec M.-N., Dubremetz J.-F., Bout D. Antibody responses to Toxoplasma gondii in sera, intestinal secretions, and milk from orally infected mice and characterization of target antigens // *Infect Immun*. 1990. Vol. 58. P. 1240–1246. doi: 10.1128/IAI.58.5.1240-1246.1990
18. Dorfman R.F., Remington J.S. Value of lymph-node biopsy in the diagnosis of acute acquired toxoplasmosis // *N Engl J Med*. 1973. Vol. 289. P. 878–881.
19. Holland G.N., O'Connor G.R., Belfort R. Jr, Remington J.S. Toxoplasmosis // Pepose J.S., Holland G.N., Wilhelmus K.R., eds. *Ocular infection and immunity*. St. Louis : Mosby Yearbook, 1996. p. 1183–1223.
20. Luft B.J., Conley F., Remington J.S., et al. Outbreak of central-nervous-system toxoplasmosis in western Europe and North America // *Lancet*. 1983. Vol. 1. P. 781–784.
21. Luft B.J., Remington J.S. Toxoplasmic encephalitis in AIDS // *Clin Infect Dis*. 1992. Vol. 15. P. 211–222. doi: 10.1093/clinids/15.2.211
22. Mariuz P., Bosler E.M., Luft B.J. Toxoplasma pneumonia // *Semin Respir Infect*. 1997. Vol. 12. P. 40–43.
23. Montoya J.G. Laboratory diagnosis of Toxoplasma gondii infection and toxoplasmosis // *J Infect Dis*. 2002. Vol. 185 (Suppl 1). P. S73–S82.
24. Liesenfeld O., Wong S.Y., Remington J.S. Toxoplasmosis in the setting of AIDS // Bartlett J.G., Merigan T.C., Bolognesi D., eds. *Textbook of AIDS medicine*. 2nd ed. Baltimore : Williams & Wilkins, 1999. P. 225–259.
25. Luft B.J., Hafner R., Korzun A.H., et al. Toxoplasmic encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome // *N Engl J Med*. 1993. Vol. 329. P. 995–1000. doi: 10.1056/NEJM199309303291403
26. Gay-Andrieu F., Marty P., Pialat J., Sournies G., Drier de Laforte T., Peyron F. Fetal toxoplasmosis and negative amniocentesis: necessity of an ultrasound follow-up // *Prenat Diagn*. 2003. Vol. 23. P. 558–560. doi: 10.1002/pd.632
27. McAuley J., Boyer K.M., Patel D., et al. Early and longitudinal evaluations of treated infants and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis: the Chicago collaborative treatment trial // *Clin Infect Dis*. 1994. Vol. 18. P. 38–72. doi: 10.1093/clinids/18.1.38
28. Cazenave J., Cheyrou A., Blouin P. Use of polymerase chain reaction to detect Toxoplasma // *J Clin Pathol*. 1991. Vol. 44. P. 1037–1039. doi: 10.1136/jcp.44.12.1037-a
29. Hedman K., Lappalainen M., Seppala I., Makela O. Recent primary Toxoplasma infection indicated by a low avidity of specific IgG // *J Infect Dis*. 1989. Vol. 159. P. 736–739. doi: 10.1093/infdis/159.4.736
30. Jenum P.A., Stray-Pedersen B., Gundersen A.-G. Improved diagnosis of primary Toxoplasma gondii infection in early pregnancy by determination of antitoxoplasma immunoglobulin G activity // *J Clin Microbiol*. 1997. Vol. 35. P. 1972–1977. doi: 10.1128/JCM.35.8.1972-1977.1997
31. Naot Y., Desmonts G., Remington J.S. IgM enzyme-linked immunosorbent assay test for the diagnosis of congenital Toxoplasma infection // *J Pediatr*. 1981. Vol. 98. P. 32–36.
32. Decoster A., Slizewicz B., Simon J., et al. Platelia-toxo IgA, a new kit for early diagnosis of congenital toxoplasmosis by detection of anti-P30 immunoglobulin A antibodies // *J Clin Microbiol*. 1991. Vol. 29. P. 2291–2295. doi: 10.1128/JCM.29.10.2291-2295.1991
33. Wong S.Y., Hadju M.-P., Ramirez R., Thulliez P., McLeod R., Remington J.S. The role of specific immunoglobulin E in diagnosis of acute toxoplasma infection and toxoplasmosis // *J Clin Microbiol*. 1993. Vol. 31. P. 2952–2959. PMID: PMC266169
34. Fardeau C., Romand S., Rao N.A., et al. Diagnosis of toxoplasmic retinochoroiditis with atypical clinical features // *Am J Ophthalmol*. 2002. Vol. 134. P. 196–203. DOI: 10.1016/s0002-9394(02)01500-3
35. Liesenfeld O., Montoya J.G., Tathinen N.J., et al. Confirmatory serologic testing for acute toxoplasmosis and rate of induced abortions among women reported to have positive Toxoplasma immunoglobulin M antibody titers // *Am J Obstet Gynecol*. 2001. Vol. 184. P. 140–145. doi: 10.1067/mob.2001.108341
36. Wong S., Remington J.S. Toxoplasmosis in pregnancy // *Clin Infect Dis*. 1994. Vol. 18. P. 853–862. doi: 10.1093/clinids/18.6.853
37. Gras L., Gilbert R.E., Ades A.E., Dunn D.T. Effect of prenatal treatment on the risk of intracranial and ocular lesions in children with congenital toxoplasmosis // *Int J Epidemiol*. 2001. Vol. 30. P. 1309–1313. doi: 10.1093/ije/30.6.1309
38. Holland G.N., Lewis K.G. An update on current practices in the management of ocular toxoplasmosis // *Am J Ophthalmol*. 2002. Vol. 134. P. 102–114. doi: 10.1016/s0002-9394(02)01526-x
39. Luft B.J., Billingham M., Remington J.S. Endomyocardial biopsy in the diagnosis of toxoplasmic myocarditis // *Transplant Proc*. 1986. Vol. 18. P. 1871–1873.
40. Montoya J.G., Remington J.S. Toxoplasma gondii // Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., eds. *Principles and practice of infectious diseases*. Philadelphia : Churchill Livingstone, 2000. p. 2858–2888.
41. Torre D., Casari S., Speranza F., et al. Randomized trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus pyrimethamine-sulfadiazine for therapy of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS // *Antimicrob Agents Chemother*. 1998. Vol. 42. P. 1346–1349. doi: 10.1128/AAC.42.6.1346
42. Eskild A., Oxman A., Magnus P., Bjorndal A., Bakketeig L.S. Screening for toxoplasmosis in pregnancy: what is the evidence of reducing a health problem? // *J Med Screen*. 1996. Vol. 3. P. 188–194. doi: 10.1177/096914139600300406
43. Buxton D., Innes E.A. A commercial vaccine for ovine toxoplasmosis // *Parasitology*. 1995. Vol. 110. P. 11–16. doi: 10.1017/s003118200000144x
44. Petersen E., Nielsen H.V., Christiansen L., Spenter J. Immunization with E. coli produced recombinant T gondii SAG1 with alum as adjuvant protect mice against lethal infection with Toxoplasma gondii // *Vaccine*. 1998. Vol. 16. P. 1283–1289. doi: 10.1016/s0264-410x(98)00039-5

REFERENCES

1. Cornelissen AW, Overdule JP, van der Ploeg M. Determination of nuclear DNA of five eucoccidian parasites, Isospora (Toxoplasma) gondii, Sarcocystis cruzi, Eimeria tenella, E acervulina and Plasmodium berghei, with special reference to gamontogenesis and meiosis in I (T) gondii. *Parasitology*. 1984;88:531–553.
2. Frenkel JK. *Toxoplasmosis: parasite life cycle pathology and immunology*. In: Hammond DM, Long PL, eds. *The Coccidia*. Baltimore: University Park Press; 1973. p. 343–410.
3. Sibley LD, Boothroyd JC. Virulent strains of Toxoplasma gondii comprise a single clonal lineage. *Nature*. 1992;359:82–85.
4. Ajzenberg D, Cogne N, Paris L, et al. Genotype of 86 Toxoplasma gondii isolates associated with human congenital toxoplasmosis, and correlation with clinical findings. *J Infect Dis*. 2002;186:684–689. doi: 10.1086/342663. Epub 2002 Aug 5
5. Desmonts G, Couvreur J, Alison F, Baudelot J, Gerbeaux J, Le-long M. Etude epidemiologique sur la toxoplasmose: l'influence de la cuisson des viandes de boucherie sur la fréquence de l'infection humaine. *Rev Fr Etud Clin Biol*. 1965;10:952–958.
6. Dubey JP, Gamble HR, Hill D, Sreekumar C, Romand S, Thulliez P. High prevalence of viable Toxoplasma gondii infection in market weight pigs from a farm in Massachusetts. *J Parasitol*. 2002;88:1234–1238. doi: 10.1645/0022-3395(2002)088[1234:HPO VTG]2.0.CO;2
7. Brooks RG, Remington JS. *Transplant-related infections*. In: Bennett JV, Brachman PS, eds. *Hospital infections*. 2nd ed. Boston: Little, Brown and Co; 1986. p. 581–618.
8. Kayhoe DE, Jacobs L, Beye HK, McCullough NB. Acquired toxoplasmosis: observations on two parasitologically proved cases treated with pyrimethamine and triple sulfonamides. *N Engl J Med*. 1957;257:1247–1254.

9. Gavinet MF, Robert F, Firtion G, et al. Congenital toxoplasmosis due to maternal reinfection during pregnancy. *J Clin Microbiol.* 1997;35:1276–1277.
10. Hohlfield P, Daffos F, Costa J-M, Thuilliez P, Forestier F, Vidaud M. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with polymerase-chainreaction test on amniotic fluid. *N Engl J Med.* 1994;331:695–699.
11. European Collaborative Study and Research Network on Congenital Toxoplasmosis. Low incidence of congenital toxoplasmosis in children born to women infected with human immunodeficiency virus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996;68(1-2):93–96. doi: 10.1016/0301-2115(96)02497-9
12. Forsgren M, Gille E, Ljungstrom I, Nokes DJ. Toxoplasma gondii antibodies in pregnant women in Stockholm in 1969, 1979, and 1987. *Lancet.* 1991;337:1413–1414.
13. Morrisette NS, Sibley LD. Cytoskeleton of apicomplexan parasites. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2002;66:21–38. doi: 10.1128/mmbr.66.1.21-38.2002
14. Chardes T, Buzoni-Gatel D, Lepage A, Bernard F, Bout D. Toxoplasma gondii oral infection induces specific cytotoxic CD8 α β +Thy-1+gut intraepithelial lymphocytes, lytic for parasite-infected enterocytes. *J Immunol.* 1994;153:4596–4603.
15. Sousa C Reis e, Hieny S, Scharton-Kersten T, et al. In vivo microbial stimulation induces rapid CD40 ligand-independent production of interleukin 12 by dendritic cells and their redistribution to T cell areas. *J Exp Med.* 1997;198:1819–1829. doi: 10.1084/jem.186.11.1819
16. Montoya JG, Lowe KE, Clayberger C, et al. Human CD4+ and CD8+ T lymphocytes are both cytotoxic to Toxoplasma gondii-infected cells. *Infect Immun.* 1996;64:176–181. doi: 10.1128/IAI.64.1.176-181.1996
17. Chardes T, Bourguin I, Mevelec M-N, Dubremetz J-F, Bout D. Antibody responses to Toxoplasma gondii in sera, intestinal secretions, and milk from orally infected mice and characterization of target antigens. *Infect Immun.* 1990;58:1240–1246. doi: 10.1128/IAI.58.5.1240-1246.1990
18. Dorfman RF, Remington JS. Value of lymph-node biopsy in the diagnosis of acute acquired toxoplasmosis. *N Engl J Med.* 1973;289:878–881.
19. Holland GN, O'Connor GR, Belfort R Jr, Remington JS. Toxoplasmosis. In: Pepose JS, Holland GN, Wilhelmus KR, editors. *Ocular infection and immunity*. St. Louis: Mosby Yearbook; 1996. p. 1183–1223.
20. Luft BJ, Conley F, Remington JS, et al. Outbreak of central-nervous-system toxoplasmosis in western Europe and North America. *Lancet.* 1983;1:781–784.
21. Luft BJ, Remington JS. Toxoplasmic encephalitis in AIDS. *Clin Infect Dis.* 1992;15:211–222. doi: 10.1093/clinids/15.2.211
22. Mariuz P, Bosler EM, Luft BJ. Toxoplasma pneumonia. *Semin Respir Infect.* 1997;12:40–43.
23. Montoya JG. Laboratory diagnosis of Toxoplasma gondii infection and toxoplasmosis. *J Infect Dis.* 2002;185(Suppl 1):S73–S82.
24. Liesenfeld O, Wong SY, Remington JS. Toxoplasmosis in the setting of AIDS. In: Bartlett JG, Merigan TC, Bolognesi D, eds. *Textbook of AIDS medicine*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999. p. 225–259.
25. Luft BJ, Hafner R, Korzun AH, et al. Toxoplasmic encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* 1993;329:995–1000. doi: 10.1056/NEJM199309303291403
26. Gay-Andrieu F, Marty P, Pialat J, Sournies G, Drier de Laforce T, Peyron F. Fetal toxoplasmosis and negative amniocentesis: necessity of an ultrasound follow-up. *Prenat Diagn.* 2003;23:558–560. doi: 10.1002/pd.632
27. McAuley J, Boyer KM, Patel D, et al. Early and longitudinal evaluations of treated infants and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis: the Chicago collaborative treatment trial. *Clin Infect Dis.* 1994;18:38–72. doi: 10.1093/clinids/18.1.38
28. Cazenave J, Cheyrou A, Blouin P. Use of polymerase chain reaction to detect Toxoplasma. *J Clin Pathol.* 1991;44:1037–1039. doi: 10.1136/jcp.44.12.1037-a
29. Hedman K, Lappalainen M, Seppala I, Makela O. Recent primary Toxoplasma infection indicated by a low avidity of specific IgG. *J Infect Dis.* 1989;159:736–739. doi: 10.1093/infdis/159.4.736
30. Jenum PA, Stray-Pedersen B, Gundersen A-G. Improved diagnosis of primary Toxoplasma gondii infection in early pregnancy by determination of antitoxoplasma immunoglobulin G activity. *J Clin Microbiol.* 1997;35:1972–1977. doi: 10.1128/JCM.35.8.1972-1977.1997
31. Naot Y, Desmonts G, Remington JS. IgM enzyme-linked immunosorbent assay test for the diagnosis of congenital Toxoplasma infection. *J Pediatr.* 1981;98:32–36.
32. Decoster A, Slizewicz B, Simon J, et al. Platelia-toxo IgA, a new kit for early diagnosis of congenital toxoplasmosis by detection of anti-P30 immunoglobulin A antibodies. *J Clin Microbiol.* 1991;29:2291–2295. doi: 10.1128/JCM.29.10.2291-2295.1991
33. Wong SY, Hadju M-P, Ramirez R, Thuilliez P, McLeod R, Remington JS. The role of specific immunoglobulin E in diagnosis of acute toxoplasma infection and toxoplasmosis. *J Clin Microbiol.* 1993;31:2952–2959. PMID: PMC266169
34. Fardeau C, Romand S, Rao NA, et al. Diagnosis of toxoplasmic retinochoroiditis with atypical clinical features. *Am J Ophthalmol.* 2002;134:196–203. doi: 10.1016/s0002-9394(02)01500-3
35. Liesenfeld O, Montoya JG, Tathinen NJ, et al. Confirmatory serologic testing for acute toxoplasmosis and rate of induced abortions among women reported to have positive Toxoplasma immunoglobulin M antibody titers. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:140–145. doi: 10.1067/mob.2001.108341
36. Wong S, Remington JS. Toxoplasmosis in pregnancy. *Clin Infect Dis.* 1994;18:853–862. doi: 10.1093/clinids/18.6.853
37. Gras L, Gilbert RE, Ades AE, Dunn DT. Effect of prenatal treatment on the risk of intracranial and ocular lesions in children with congenital toxoplasmosis. *Int J Epidemiol.* 2001;30:1309–1313. doi: 10.1093/ije/30.6.1309
38. Holland GN, Lewis KG. An update on current practices in the management of ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol.* 2002;134:102–114. doi: 10.1016/s0002-9394(02)01526-x
39. Luft BJ, Billingham M, Remington JS. Endomyocardial biopsy in the diagnosis of toxoplasmic myocarditis. *Transplant Proc.* 1986;18:1871–1873.
40. Montoya JG, Remington JS. Toxoplasma gondii. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 2858–2888.
41. Torre D, Casari S, Speranza F, et al. Randomized trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus pyrimethamine-sulfadiazine for therapy of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42:1346–1349. doi: 10.1128/AAC.42.6.1346
42. Eskild A, Oxman A, Magnus P, Bjorndal A, Bakkeiteig LS. Screening for toxoplasmosis in pregnancy: what is the evidence of reducing a health problem? *J Med Screen.* 1996;3:188–194. doi: 10.1177/096914139600300406
43. Buxton D, Innes EA. A commercial vaccine for ovine toxoplasmosis. *Parasitology.* 1995;110:11–16. doi: 10.1017/s003118200000144x
44. Petersen E, Nielsen HV, Christiansen L, Spenter J. Immunization with E coli produced recombinant T gondii SAG1 with alum as adjuvant protect mice against lethal infection with Toxoplasma gondii. *Vaccine.* 1998;16:1283–1289. doi: 10.1016/s0264-410x(98)00039-5

Поступила 31.10.2020

Принята к печати 18.11.2020

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Капительный Виталий Александрович, к.м.н. [Vitaliy A. Kapitilnyy, MD, PhD]; адрес: 119991, г. Москва, Россия; [address: 119991, Moscow, Russian Federation]; e-mail: imgmu@mail.ru

Рейштат Диана Юрьевна, студентка 5 курса [Diana Yu. Reyshtat], e-mail: Diana.reyshtat@mail.ru

Бахтияров К.Р., Рыпьянчин У.С.

ПРИМЕНЕНИЕ АППАРАТНОЙ ФИЗИОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ГЕНИТОУРИНАРНОГО СИНДРОМА В МЕНОПАУЗЕ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, г. Москва, Россия

Для корреспонденции: Рыпьянчин Ульяна Сергеевна, студентка Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, 117198, г. Москва; e-mail: ylana.94@mail.ru

Генитоуринарный синдром в менопаузе — симптомокомплекс, возникающий у женщин на фоне дефицита эстрогенов и других половых гормонов, включающий в себя изменения во влагалище, уретре, мочевом пузыре, наружных половых органах и промежности. Для повышения эффективности профилактики, комплексного лечения и реабилитации больных с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза, генитоуринарным синдромом и гиперактивностью мочевого пузыря предложен метод локальной бароимпульсной терапии — гинекологический (интравагинальный) пневмовибромассаж с помощью аппарата МКВ-01 «Ивавита».

Ключевые слова: обзор; генитоуринарный синдром; гинекологический пневмовибромассаж; менопауза; дефицит эстрогенов.

Для цитирования: Бахтияров К.Р., Рыпьянчин У.С. Применение аппаратной физиотерапии в лечении генитоуринарного синдрома в менопаузе: обзор литературы // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2020. Т. 7. № 4. С. 191–194. doi: 10.17816/2313-8726-2020-7-4-191-194

Bakhtiyarov K.R., Ryp'yanchin U.S.

APPLICATION OF HARDWARE PHYSIOTHERAPY IN THE TREATMENT OF GENITOURINARY SYNDROME IN MENOPAUSE: REVIEW OF LITERATURE

People's Friendship University of Russia, Medical Institute, 117198, Moscow, Russian Federation

Genitourinary syndrome in menopause is a symptom complex that occurs in women against the background of a deficiency of estrogens and other sex hormones, including changes in the vagina, urethra, bladder, external genitalia and perineum. To improve the efficiency of prevention, comprehensive treatment and rehabilitation of patients with chronic pelvic inflammatory disease, genitourinary syndrome and bladder hyperactivity proposed method of local brainpulse therapy — gynecologic (intravaginal) pneumovibromassage using MV-01 "Iwavit" apparatus.

Keywords: review; genitourinary syndrome; gynecological pneumovibromassage; menopause; estrogen deficiency.

For citation: Bakhtiyarov KR, Ryp'yanchin US. Application of hardware physiotherapy in the treatment of genitourinary syndrome in menopause: review of literature. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal*. 2020;7(4):191–194. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2020-7-4-191-194

For correspondence: Ul'yana S. Ryp'yanchin, the student of the People's Friendship University of Russia, Medical Institute, 117198, Moscow, Russian Federation; e-mail: ylana.94@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Information about authors:

Ryp'yanchin U.S., <https://orcid.org/0000-0002-8078-2465>

Bakhtiyarov K.R., <https://orcid.org/0000-0001-7114-4050>

Received 28.07.2020

Accepted 28.10.2020

Введение

Менопауза — стойкое прекращение менструаций, обусловленное возрастным снижением гормональной функции и выключением репродуктивной функции яичников. Это универсальный физиологический процесс, связанный с падением секреции овариальных гормонов (эстрогены, прогестерон). Диагноз «менопауза» правомочен при отсутствии менструации в течение 12 мес у женщин в возрасте 47 лет — 51 года [1].

Генитоуринарный синдром — комплекс вагинальных и мочевых симптомов, связанных с развитием атрофических и дистрофических процессов в эстрогенозависимых тканях и структурах нижней трети мочевого тракта: мочевом пузыре, мочеиспускательном канале (уретре), влагалище, связочном аппарате малого

таза и мышцах тазового дна. Мочевыводящие и половые пути имеют общее происхождение из промежуточной мезодермы раннего зародыша. Верхние 3/4 влагалища формируются из мезодермы, дистальный отдел влагалища и вульва — из энтодермы, эпителий половых губ имеет эктодермальное происхождение.

По данным исследования Real Womens Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal Changes (REVIVE), в котором приняли участие 3046 женщин с симптомами вульвовагинальной атрофии, 85% из них испытали потерю интимной близости с партнером, 59% перестали получать удовольствие от полового акта, 27% — удовольствие от жизни. У 50–100 млн человек в мире, по данным ICS, ведущим симптомом является гиперактивность мочевого пузыря [2].

Материал и методы

На базе Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова проведена оценка эффективности локального бароимпульсного лечения аппаратом «Ивавита» в виде монотерапии и в комплексе с эстетическими процедурами. В исследовании оценивали динамику урогенитальных расстройств (генитоуринарный синдром, синдром гиперактивности мочевого пузыря — ГМП, хронический цистоуретрит, цервицит) на фоне комплексного медикаментозного лечения [3, 4] в сочетании с применением аппарата МКВ-01 «Ивавита», экстракорпоральной магнитной стимуляции на аппарате «Авантрон», воздействия эрбиевым лазером и аппаратно-программного комплекса «Уростим».

Аппарат МКВ-01 «Ивавита» — это программируемая система для проведения компрессионной, вакуумной и комбинированной компрессионно-вакуумной терапии и профилактики мужских и женских болезней. С помощью этого аппарата терапию строго дозируют и бережно воздействуют на органы и ткани малого таза с помощью специальных наконечников [5].

При вакуумном массаже и дренировании (ВМД) шейки матки лечебное воздействие осуществляется созданием локального импульсного разрежения в эндоцервиксе с вакуум-аспирацией его содержимого и использованием специального наконечника. При этом обеспечивается и микровибромассаж шейки матки.

Применение ВМД шейки матки оказывает опосредованный антибактериальный (антипротозойный) эффект за счёт элиминации инфекционных агентов из эндоцервикса благодаря его активному дренированию. Вакуумная терапия создаёт благоприятные условия для улучшения микроциркуляции, лимфодренажа, а это в свою очередь ведёт к рассасыванию параэндоцервикальных инфильтратов, восстановлению трофики слизистого и подслизистого слоёв экзо- и эндоцервикса, активации в них обменных и регенеративных процессов.

Обязательным компонентом хронического воспаления является стойкий спазм сосудов, который препятствует проникновению в очаг инфекции как факторов противоинфекционной защиты (макрофагов, лейкоцитов), так и этиотропных средств. В процессе пневмовибромассажа (ПВМ) тазовых органов (гинекологического, урологического) одновременно участвуют два физических фактора, обладающих синергическим действием: пневмомассаж и низкочастотная пульсация (вибрация). Они стимулируют барорецепторы тазовых органов и вызывают рефлекторный нейрогуморальный ответ организма через рефлексогенные зоны, улучшают гемодинамику и лимфодренаж в органах малого таза. ПВМ оказывает воздействие на зоны проекции региональных сосудов.

ПВМ способствует рассасыванию воспалительных инфильтратов, восстановлению трофики слизистого и подслизистого слоёв влагалища, матки и её придатков,

оказывает противовоспалительное, анальгезирующее, антигипоксическое, противоотёчное, антисклеротическое действие, укрепляет соединительнотканые элементы в зоне воздействия. Более интенсивно выводятся токсические метаболиты, в том числе и раздражающие болевые рецепторы («факторы боли»). В результате локального компрессионно-вибрационного воздействия, вероятно, происходит выделение эндорфинов, что способствует уменьшению чувствительности и боли в тазовых органах. ПВМ улучшает доступность и кумуляцию этиотропных препаратов, нейрогуморальных и иммунных факторов противоинфекционной защиты в последних; оказывая акупрессурную стимуляцию органоспецифических биоактивных точек влагища, вызывает рефлексогенный эффект. Под действием этого лечебного физического фактора изменяется электрический потенциал клеток, что также является определяющим моментом для последующих ответных реакций организма.

Проанализированы результаты лечения 174 пациенток, рандомизированных на 5 групп в зависимости от схемы немедикаментозного лечения. Группы однородны по возрасту, антропометрическим показателям, сопутствующей экстрагенитальной патологии. Сахарный диабет, онкологические заболевания, обострение экстрагенитальной патологии, острые инфекционные заболевания, ИМТ более 30 кг/м² считались критериями исключения из исследования. В исследование включали пациенток в возрасте 43–56 лет с доказанными по стандартным критериям гемолитико-уремическим синдромом, ГМП, хроническим цистоуретритом, цервицитом. Длительность наблюдения составляла 4–12 мес. Все пациентки дали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

В 1-й (контрольной) группе проводилось консервативное лечение пациенток с включёнными в исследование патологиями. В соответствии со стандартами лечения при наличии показаний проводилась локальная терапия эстрогенами, системная терапия М-холинолитиками, антибиотикотерапия, поведенческая терапия [6–9].

Во 2-й группе к классическим методам лечения присоединяли сеансы локального бароимпульсного лечения с помощью аппарата «Ивавита». Методы локальной бароимпульсной терапии применяли изолированно (ВМД шейки матки или гинекологический ПВМ), последовательно (ВМД шейки матки, затем гинекологический ПВМ) и одновременно (ВМД шейки матки плюс гинекологический ПВМ) с помощью комбинированного наконечника. Метод выбирался в зависимости от характера патологии для каждой конкретной пациентки.

В 3–5-й группах стандартные протоколы лечения сочетали с терапией аппаратом «Ивавита» и разными методами немедикаментозного лечения: в 3-й группе — аппаратом «Уростим», в 4-й группе — аппаратом «Авантрон», в 5-й группе — лазеротерапией (эрбиевый лазер) [10–12].

Комплексное исследование включало сбор жалоб, анамнеза, анкетирование по опроснику PISQ-12 (Pelvic Organ Prolapse and Incontinence Sexual Function Questionnaire), физикальное обследование (гинекологический осмотр, проведение пробы Вальсальвы, кашлевой пробы), лабораторное исследование (цитологический анализ мазка из шейки матки, бактериоскопическое исследование на биоценоз влагалища), ультразвуковое исследование гениталий и мочевого пузыря, урофлоуметрию, миографию мышц тазового дна. Оценку микроциркуляции проводили с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии с соблюдением общепринятых условий [13].

Для патоморфологического анализа образцы тканей забирали до начала лечения и через 1,5–2 мес после последней сессии терапии. Биоптаты обрабатывали по стандартной методике. При морфометрическом исследовании измеряли толщину многослойного плоского эпителия (мкм), объёмную плотность кровеносных капилляров подэпителиального микроциркуляторного русла (в % к общей площади субэпителиальной стромы) и диаметр микрососудов (мкм) [14].

При статистической обработке результатов применяли стандартные методы – описательные статистики. Для сравнения 3 и более групп применялся метод ANOVA. Для попарного сравнения исследуемых групп применялся *U*-критерий Манна–Уитни в случае несвязанных выборок и количественного характера признака, распределённого непараметрически, в случае параметрического распределения применялся *t*-критерий. Для сравнения качественных признаков использовался критерий χ^2 Фридмана. В случае оценки статистической значимости различий в связанных выборках (одна и та же группа до и после лечения) применяли *t*-критерий Вилкоксона. Статистически значимым считался уровень различий при $p < 0,05$.

Результаты

При микроскопическом изучении биоптатов стенки влагалища, взятых до начала терапии, во всех случаях выявлены изменения структуры ткани: дистрофия и атрофия многослойного плоского эпителия разной выраженности, нарушение организации фибриллярных структур межклеточного пространства, нарушение микроциркуляции [15]. Патологические явления в эпителии характеризовались участками дезинтеграции клеток, наличием эпителиоцитов с перинуклеарными вакуолями, уменьшением количества гликогена в цитоплазме. Часто эпителий был выраженно истончён, количество клеточных рядов в нём уменьшено. Отмечалось уменьшение количества фибробластов, при этом чаще обнаруживали веретеновидные клетки с палочковидными гиперхромными ядрами, в то же время фибробласты с признаками синтетической активности были крайне малочисленны, что может свидетельствовать о нарушении синтеза межклеточного матрикса.

Патология микроциркуляции в гистологических образцах при стрессовом недержании мочи характеризовалась застойными явлениями, увеличением редукции и обеднением капиллярной сети. С помощью лазерной доплеровской флоуметрии обнаружены изменения показателей базального кровотока, ритма и амплитудно-частотного спектра колебаний кровотока.

Результаты контрольного гистологического обследования через 1,5–2 мес после лечения показали положительную динамику. В биоптатах слизистой оболочки влагалища после воздействия аппаратом «Ивавита» в качестве монотерапии и в сочетании с магнито- и лазеротерапией выявлены признаки структурной реорганизации ткани, которые позволяют говорить о восстановлении её строения: уменьшилось количество участков дистрофии эпителия, повысилось содержание гликогена в цитоплазме, значительно уменьшилось количество участков разрыхления клеток, почти не обнаруживались признаки межклеточного отёка. В большинстве гистологических образцов преобладала типичная дифференцировка на клеточные слои. В единичных срезах выявлялась незначительная подэпителиальная лимфомакрофагальная инфильтрация, однако нейтрофилов и эозинофилов ни разу не обнаружено, признаки воспаления не визуализировались. Важной особенностью слизистой оболочки влагалища после лечения с применением аппарата «Ивавита» было усиление процессов ангиогенеза. Морфометрический анализ биопсий указывает на увеличение количества профилей кровеносных капилляров, которое до терапии равнялось $9,10 \pm 1,22$, а после лечения составило $13,40 \pm 0,97$ ($p = 0,031$). Объёмная плотность капилляров увеличилась с $1,64 \pm 0,18$ до $3,30 \pm 0,26\%$ ($p = 0,046$). Сосуды микроциркуляторного русла характеризовались физиологичной архитектоникой без признаков отёка и утолщения стенок. Явления стаза в микрососудах, а также сладж-феномена значительно уменьшились.

Выводы

Выявлен лучший эффект при комплексном медикаментозном лечении, сочетанном с аппаратной физиотерапией, а именно с применением аппарата МКВ-01 «Ивавита». Данный метод быстрее улучшает трофику тканей, их регенерацию, нормализацию нарушенных функций. Этот аппарат можно использовать в комплексном лечении и при других заболеваниях. Также можно использовать метод аппаратного физиолечения в виде монотерапии и в сочетании с другими видами физиотерапевтических аппаратов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Шестакова И.Г., Осьмакова А.А. Менопаузальный синдром — терапия и профилактика: доказанные возможности фитоэстрогенов // Доктор.Ру. 2015. № 14. С. 32–37.

2. Wysocki S, Kingsberg S, Krychman M. Management of Vaginal Atrophy: Implications from the REVIVE Survey // *Clin Med Insights Reprod Health*. 2014. Vol. 8. P. 23–30. doi: 10.4137/CMRH.S14498
3. Сухих Г.Т., Сметник В.П., Андреева Е.В., Балан В.Е. и др. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. Клинические рекомендации (Протокол лечения). М., 2015.
4. Сметник В.П., Ткаченко Н.М., Глезер Г.А., Москаленко Н.П. Климактерический синдром. М.: Медицина, 1988.
5. Аполихина И.А., Саидова А.С., Чочуева А.С., Чураков А.А. Эффективное применение пневмовибромассажа в эстетической гинекологии // *Гинекология*. 2017. Т. 19. № 5. С. 57–62.
6. Рудакова Е.Б., Стрижова Т.В., Замаховская Л.Ю. Гипоэстрогенные состояния у женщин репродуктивного, пре- и постменопаузального возраста // *Лечащий врач*. 2014. № 03. <https://www.lvrach.ru/2014/03/15435913>
7. Хамошина М.Б., Роговская С.Ю., Наумчик Г.А. Актуальные возможности фармакологии в профилактике возрастных нарушений. М.: StatusPraesens, 2014.
8. National Institute for Health and Care Excellence. Menopause: diagnosis and management. NICE guideline [NG23]. Published: 12 November 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23>
9. Серов В.Н., Дубницкая Л.В., Тютюнник В.Л. Воспалительные заболевания органов малого таза: диагностические критерии и принципы лечения // *Рус. мед. журн. Мать и дитя*. 2011. № 1. С. 46.
10. Ушкалова Е.А. Место азитромицина в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза // *Гинекология*. 2011. Т. 13. № 3. С. 44–49.
11. Унанян А.Л., Косович Ю.М. Хронический эндометрит: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение. Роль антифиброзирующей терапии // *Лечащий врач*. 2012. № 11. С. 35.
12. Юренева С.В., Ермакова Е.И., Глазунова А.В. Диагностика и терапия генитоуринарного менопаузального синдрома у пациенток в пери- и постменопаузе (краткие клинические рекомендации) // *Акушерство и гинекология*. 2016. № 5. Режим доступа: <https://doi.org/10.18565/aig.2016.5.138-144>
13. Сметник В.П. Генитоуринарный менопаузальный синдром: новый термин, обоснование и дискуссия // *Акушерство и гинекология*. 2016. № 4. С. 7–10. Режим доступа: <https://doi.org/10.18565/aig.2016.4.7-10>
14. Kufaishi H., Alarab M., Drutz H., Lye S., Shynlova O. Comparative characterization of vaginal cells derived from premenopausal women with and without severe pelvic organ prolapsed // *Reprod. Sci*. 2016. Vol. 23. N 7. P. 931–943.
15. Горбунова Е.А., Аполихина И.А. Атрофический цистourethрит как одна из граней генитоуринарного синдрома // *Эффективная фармакотерапия*. 2015. № 36. С. 32–39.
1. Radzinskiy VE, Khamoshina MB, Shestakova IG, Os'makova AA. Menopausal syndrome — therapy and prevention: proven capabilities of phytoestrogens. *Doktor Ru*. 2015;(14):32–37. (In Russ).
2. Wysocki S, Kingsberg S, Krychman M. Management of Vaginal Atrophy: Implications from the REVIVE Survey. *Clin Med Insights Reprod Health*. 2014;8:23–30. doi: 10.4137/CMRH.S14498
3. Sukhikh GT, Smetnik VP, Andreyeva EV, Balan VE et al. Menopausal hormone therapy and maintaining the health of women in adulthood. Clinical Guidelines (Treatment Protocol). Moscow; 2015. (In Russ).
4. Smetnik VP, Tkachenko NM, Glezer GA, Moskalenko NP. Climacteric syndrome. Moscow: Meditsina; 1988. (In Russ).
5. Apolikhina IA, Saidova AS, Chochuyeva AS, Churakov AA. Effective application of pneumofibrosis in aesthetic gynecology. *Ginekologiya*. 2017;19(5):57–62. (In Russ).
6. Rudakova EB, Strizhova TV, Zamakhovskaya LYU. Hypoestrogenic conditions in women of reproductive, pre- and postmenopausal age. *Lechashchiy vrach*. 2014;(03). (In Russ). <https://www.lvrach.ru/2014/03/15435913>
7. Khamoshina MB, Rogovskaya SYu, Naumchik GA. Actual possibilities of pharmacology in the prevention of age-related disorders. Moscow: StatusPraesens; 2014. (In Russ).
8. National Institute for Health and Care Excellence. Menopause: diagnosis and management. NICE guideline [NG23]. Published: 12 November 2015. doi: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23>
9. Serov VN, Dubnitskaya LV, Tyutyunnik VL. Inflammatory diseases of the pelvic organs: diagnostic criteria and principles of treatment. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal. Mat' i ditya*. 2011;(1):46. (In Russ).
10. Ushkalova EA. The place of azithromycin in the treatment of inflammatory diseases of the pelvic organs. *Ginekologiya*. 2011;13(3):44–49. (In Russ).
11. Unanyan AL, Kosovich YuM. Chronic endometritis: etiopathogenesis, diagnosis, clinical picture and treatment. The role of anti-fibrosing therapy. *Lechashchiy Vrach*. 2012;(11):35. (In Russ).
12. Yureneva SV, Ermakova EI, Glazunova AV. Diagnostics and therapy of genitourinary menopausal syndrome in patients in peri- and postmenopausal women (brief clinical guidelines). *Akusherstvo i ginekologiya*. 2016; (5). (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18565/aig.2016.5.138-144>
13. Smetnik VP. Genitourinary menopausal syndrome: a new term, rationale and discussion. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2016;(4):7-10. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18565/aig.2016.4.7-10>
14. Kufaishi H, Alarab M, Drutz H, Lye S, Shynlova O. Comparative characterization of vaginal cells derived from premenopausal women with and without severe pelvic organ prolapsed. *Reprod Sci*. 2016;23(7):931–943.
15. Gorbunova EA, Apolikhina IA. Atrophic cystourethritis as one of the facets of the genitourinary syndrome. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2015;(36):32–39. (In Russ).

Поступила 28.07.2020

Принята к печати 28.10.2020

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Рыпьянчин Ульяна Сергеевна [Ul'yana S. Ryp'yanchin]; адрес: Россия, 117198, г. Москва; [address: 117198, Moscow, Russian Federation]; e-mail: uliana.94@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8078-2465>

Бахтияров Камил Рафаэльевич, д.м.н., профессор [Kamil' R. Bakhtiyarov, MD, PhD, Professor]; e-mail: doctorbah@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7114-4050>

Оригинальные статьи

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

**Боташева Т.Л., Рымашевский А.Н., Михельсон А.Ф., Фабрикант А.Д.,
Хлопонина А.В., Железнякова Е.В., Заводнов О.П.**

ПРОДУКЦИЯ НЕКОТОРЫХ АНГИОГЕННЫХ ФАКТОРОВ И ЦИТОКИНОВ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ И ОСЛОЖНЁННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА ПЛОДА

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 344012, г. Ростов-на-Дону, Россия

Для корреспонденции: Боташева Татьяна Леонидовна, д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотрудник отдела медико-биологических проблем в акушерстве, гинекологии и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: t_botasheva@mail.ru

Цель работы — исследование уровней некоторых сосудисто-эндотелиальных факторов и цитокинов у женщин на различных этапах неосложнённой беременности в зависимости от половой принадлежности плода.

Материал и методы. Обследована 1101 беременная женщина. В 1-ю группу (с физиологической беременностью) включены 584 женщины, из которых 280 беременных вынашивали плоды женского пола и 304 — плоды мужского пола; 2-ю группу (с плацентарной дисфункцией) составили 517 женщин (из них 253 — беременные девочками и 264 — мальчиками). В сыворотке крови беременных методом иммуноферментного анализа определяли уровень эпидермального фактора роста (ЭФР), сосудисто-эндотелиального фактора роста А (СЭФР-А), фактора некроза опухоли α (ФНО-α), фактора роста плаценты (ФРП), эндотелина-1 (ЭТ-1) и интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12) во II и III триместрах беременности.

Результаты. У женщин при неосложнённом течении гестации и плацентарной дисфункции в зависимости от половой принадлежности вынашиваемого плода выявлены статистически значимые различия уровней некоторых ангиогенных факторов и цитокинов: в случае женского пола плода отмечены более высокие их концентрации, что свидетельствует о более выраженной активности иммунной системы материнского организма во время гестационной перестройки при этой форме половой принадлежности плода. При плацентарной дисфункции отмечается снижение уровней некоторых цитокинов.

Ключевые слова: пол плода; ангиогенные факторы; цитокины; неосложнённая физиологическая беременность; маточно-плацентарно-плодовый комплекс.

Для цитирования: Боташева Т.Л., Рымашевский А.Н., Михельсон А.Ф., Фабрикант А.Д., Хлопонина А.В., Железнякова Е.В., Заводнов О.П. Продукция некоторых ангиогенных факторов и цитокинов при физиологической и осложнённой беременности в зависимости от пола плода // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2020. Т. 7. № 4. С. 195–200. doi: 10.17816/2313-8726-2020-7-4-195-200

Botasheva T.L., Rymashevskiy A.N., Mikhelson A.F., Fabrikant A.D., Khloponina A.V., Zheleznyakova E.V., Zavadnov O.P.

PRODUCTION OF SOME ANGIOGENIC FACTORS AND CYTOKINES DURING PHYSIOLOGICAL AND COMPLICATED PREGNANCY, DEPENDING ON THE FETUS SEX

Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 344012, Rostov-on-Don, Russian Federation

Objective of the study was to evaluate the levels of certain vascular-endothelial factors and cytokines in women at various stages of uncomplicated pregnancy, depending on the gender of the fetus.

Materials and methods. 1101 pregnant women were examined. Group 1st with physiological pregnancy included 584 women, among them 280 women were pregnant with female fetuses and 304 were pregnant with male fetuses. Group 2nd with placental dysfunction included 517 pregnant women (253 pregnant women with female fetuses and 264 with male fetuses). Serum levels of epidermal growth factor (EGF), vascular endothelial growth factor A (VEGF-A), tumor necrosis factor α (TNF-α), placental growth factor (PLGF), endothelin-1 (ET-1) and interleukins (IL-1, IL-6, IL-10, IL-12) were determined using ELISA method in the second and third trimesters of pregnancy.

Results. Statistically significant differences in the levels of some angiogenic factors and cytokines were revealed in pregnant women with uncomplicated gestation and placental dysfunction, depending on the sex of the fetus: in the case of the female gender, their higher levels were revealed, which indicates a more pronounced activity of the mother's immune system during gestational adjustment with this form of fetal gender. With placental dysfunction, a decrease in the levels of certain cytokines is noted.

Key words: sex of the fetus; angiogenic factors; cytokines; uncomplicated physiological pregnancy; utero-placental-fetal complex.

For citation: Botasheva TL, Rymashevskiy AN, Mikhelson AF, Fabrikant AD, Khloponina AV, Zheleznyakova EV, Zavadnov OP. Production of some angiogenic factors and cytokines during physiological and complicated pregnancy, depending on the fetus sex. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal*. 2020;7(4):195–200. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2020-7-4-195-200

For correspondence: Tatyana L. Botasheva, MD, DSci., Professor, Chief Researcher, Department of Biomedical Problems in Obstetrics, Gynecology and Pediatrics of Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: t_botasheva@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Information about authors:

Botasheva T.L., <https://orcid.org/0000-0001-5136-1752>

Rymashevskiy A.N., <https://orcid.org/0000-0003-3349-6914>

Mikhelson A.F., <https://orcid.org/0000-0002-6792-0982>

Fabrikant A.D., <https://orcid.org/0000-0002-4376-8111>

Khloponina A.V., <https://orcid.org/0000-0002-2056-5231>

Zheleznyakova E.V., <https://orcid.org/0000-0003-4496-6387>

Zavodnov O.P., <https://orcid.org/0000-0002-9555-2267>

Received 28.07.2020

Accepted 25.09.2020

Введение

В последние два десятилетия внимание учёных приковано к уникальной системе ангиогенных факторов и цитокинов, поскольку от её состоятельности зависят процессы ангиогенеза в плаценте и иммунологической защиты маточно-плацентарно-плодового комплекса [1–3]. Именно дисфункциональным отклонениям в жизнедеятельности сосудистой системы плаценты отводится большая роль в механизмах формирования большинства акушерских осложнений. Ангиогенные факторы роста (АФР) относятся к семействам белков и пептидов, участвующих в различных видах регуляции клеточных реакций за счёт взаимодействия с определёнными рецепторами на поверхности клетки [4, 5].

В основе формирования наиболее значимых осложнений беременности лежит универсальный патогенетический механизм нарушения экспрессии АФР: фактора роста плаценты (ФРП), сосудисто-эндотелиального фактора роста А (СЭФР-А), эндотелина-1 (ЭТ-1), эпидермального фактора роста (ЭФР), а также фактора некроза опухоли α (ФНО- α), значимого регуляторного цитокина. В настоящее время предметом изучения многих исследователей является выявление влияния цитокинового каскада на особенности течения и исход гестации [4–8]. На сегодняшний день известно, что с увеличением срока беременности происходит изменение количественной и качественной структуры цитокинов. Различные акушерские патологии, в том числе и плацентарная дисфункция, ассоциируются с дифференцированным цитокиновым сопровождением.

Однако при рассмотрении функционирования этой важной системы не учитывается существование биохимического и гуморального сигналинга между материнским и плодовым организмами, который формируется по мере становления плодo-материнских отношений и во многом определяется полом вынашиваемого плода [9–13]. Так, ранее доказана более выраженная активация свёртывающей системы у женщин, вынашивающих мальчиков [12]. Немаловажное значение половой диморфизм имеет для изучения патогенеза гестационного сахарного диабета: результаты исследования E. Sheiner и соавт. (2004) показали, что его развитие чаще отмечается у беременных с мужским полом плода.

В 2014 г. мужской пол плода признан FIGO (Международная федерация акушерства и гинекологии) фактором риска угрозы преждевременных родов [14]. Доказано также, что некоторые формы хромосомных aberrаций сцеплены с полом плода [15–17]. Представляют значительный интерес исследования ангиогенных подсистем и цитокинового баланса организма беременных с учётом половой принадлежности плода. Наибольшее значение такие исследования приобретают у беременных с плацентарной дисфункцией в связи с наиболее выраженными изменениями в сосудистой системе плаценты [18].

Материал и методы

В 1-ю группу с физиологической беременностью включены 584 женщины, из которых 280 беременных вынашивали плоды женского пола и 304 беременных — плоды мужского пола; 2-ю группу с плацентарной дисфункцией составили 517 беременных, 253 из них — беременные с плодами женского пола и 264 — беременные с плодами мужского пола.

Критериями включения в 1-ю группу являлись возрастная диапозон 18–28 лет; одноплодная беременность с неосложнённым течением; отсутствие признаков акушерской патологии по итогам клинических, гормональных, биохимических, ультразвуковых и доплерометрических исследований. К критериям исключения из 1-й группы на этом этапе исследования отнесены беременности, наступившие в результате программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ); хромосомные aberrации и врождённые аномалии развития плода; врождённые пороки развития у женщин, в том числе мочеполовой системы; стадия декомпенсации экстрагенитальных заболеваний и эндокринопатий; нежелание женщин участвовать в исследовании.

Вторая группа сформирована с использованием следующих критериев включения: возраст женщин в пределах 18–28 лет; одноплодная беременность; нарушения кровотока в сосудах маточно-плацентарного комплекса по данным доплерометрического исследования; задержка роста плода (асимметричная и симметричная формы); патологические показатели биофизического профиля плода (изменения характера кардиоритма

плода на основании ареактивного нестрессового теста, характера двигательной активности, дыхательных движений и тонуса плода, наличие маловодия) [19, 20]. Критерии исключения из 2-й группы аналогичны таковым в 1-й группе.

В сыворотке крови женщин методом иммуноферментного анализа определяли уровень ЭФР, СЭФР-А, ФНО-α, фактора роста плаценты (ФРП), ЭТ-1 и интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12) во II и III триместрах беременности. Все пациентки подписали информированное согласие для участия в исследовании. Исследование проводилось с соблюдением основных биоэтических правил.

Обработку данных осуществляли с помощью методов дескриптивной статистики: определяли медианы (с оценкой 1-го и 3-го квартилей). Статистическую значимость результатов определяли с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни и Вилкоксона, исходя из доверительной вероятности 95%, с использованием пакетов SPSS, Statistica, MedCalc. Непараметрический критерий Спирмена использовали для оценки корреляционных коэффициентов [21].

Результаты и обсуждение

В процессе анализа полученных данных выявлено, что у женщин с физиологической беременностью по мере её прогрессирования концентрация СЭФР-А повышалась как у беременных с плодами мужского пола, так и у беременных с плодами женского пола. При этом у беременных с плодами женского пола и во II, и в III триместре гестации отмечался достоверно более высокий абсолютный уровень данного фактора ($p = 0,0428$ и $0,0359$ соответственно) (табл. 1). В то же время в III триместре у беременных с плодами мужско-

го пола прирост СЭФР-А по сравнению с показателями II триместра был более весомым (в 1,7 раза).

Эндотелиальная дисфункция представляет собой один из факторов риска патологического течения беременности, так как нарушение целостности эндотелия с последующим повреждением его функции являются базисом для формирования аномальных эндотелий-зависимых механизмов регуляции проницаемости и тонуса сосудов, обуславливающих большинство акушерских осложнений. В данной работе в динамике физиологической гестации констатировали повышение содержания ЭТ-1 у беременных с плодами женского пола ($p = 0,0027$), в то время как у беременных с плодами мужского пола достоверного изменения его уровня не отмечали.

Сравнительный анализ содержания ЭФР при физиологическом течении беременности во II и III триместрах позволил выявить его достоверно более высокие концентрации у беременных с плодами женского пола ($p = 0,0231$ и $0,0373$ соответственно). По мере прогрессирования беременности отмечалось снижение содержания ЭФР как у беременных с плодами мужского пола, так и у беременных с плодами женского пола, причём у беременных с плодами мужского пола различия были достоверны ($p = 0,04894$), а у беременных с плодами женского пола отмечена лишь тенденция ($p = 0,0573$).

Начиная с периода имплантации, а также на этапе формирования плаценты высокая степень дифференциации и пролиферации клеток имеют большое значение. Известно, что плацента развивается благодаря каскаду последовательных реакций, регулируемых отдельными медиаторами, при этом контролирующая функция в этом процессе принадлежит ангиогенным факторам.

Таблица 1

Уровни сосудисто-эндотелиальных факторов в сыворотке крови беременных при физиологической гестации и при плацентарной дисфункции в зависимости от пола вынашиваемого плода, пг/мл

Факторы роста	II триместр		III триместр	
	беременные с плодами женского пола	беременные с плодами мужского пола	беременные с плодами женского пола	беременные с плодами мужского пола
Физиологическая беременность				
Сосудисто-эндотелиальный фактор роста А	56,6 (47,4–65,6)	38,8 (20,6–56,4)*	76,9 (70,7–82,9)	66,6 (50,4–84)*/♦
Эпидермальный фактор роста	346,8 (323,5–370,2)	303,2 (262,6–309,4)*	245,2 (196,5–293,7)	221,1 (167,8–284,7)*/♦
Фактор роста плаценты	92,5 (74,0–110,9)	67,9 (44,6–124,1)*	731,5 (659,9–802,8)♦	436,7 (278,3–614,6)*/♦
Эндотелин-1	0,41 (0,36–0,42)	0,51 (0,30–0,60)	0,61 (0,50–0,80)♦	0,52 (0,48–0,65)
Плацентарная дисфункция				
Сосудисто-эндотелиальный фактор роста А	206,3 (63,4–271,2)	41,8 (19,6–212,2)*	303,7 (179,6–466,6)♦	139,1 (87,6–191,8)*/♦
Эпидермальный фактор роста	237,8 (182,8–261,7)	322,4 (319,7–351,3)	142,2 (141,8–226,5)	235,1 (206,8–253,5)*
Фактор роста плаценты	47,4 (29,1–120,4)	38,8 (25,5–71,7)*	543,9 (450,6–960,9)♦	528,1 (350,0–625,6)♦
Эндотелин-1	0,51 (0,46–0,59)	0,21 (0,20–0,60)*	0,51 (0,45–0,57)	0,71 (0,40–0,90)*/♦

Примечание. * — статистическая значимость различий показателей между матерями девочек и мальчиков в рамках одного триместра ($p < 0,05$); ♦ — статистическая значимость различий показателей в рамках одного пола в динамике беременности ($p < 0,05$).

ФРП выступает в роли одного из наиболее важных медиаторов, участвующих в процессах формирования и интенсификации кровообращения в плацентарной ткани, необходимых для оптимального функционирования всего фетоплацентарного комплекса (ФПК).

В ходе исследования установлено, что по мере прогрессирования физиологической беременности у беременных с плодами как мужского, так и женского пола отмечалось статистически значимое увеличение уровня ФРП, при этом значения показателя были выше у беременных с плодами женского пола как во II, так и в III триместрах ($p = 0,0294$ и $0,01768$ соответственно).

На следующем этапе работы осуществлялось изучение концентрации исследуемых пептидов при осложнённом течении беременности. В результате выявлено, что уровень СЭФР-А повышался к концу беременности как у беременных с плодами женского, так и мужского пола ($p = 0,0271$ и $0,03423$ соответственно). Следует отметить, что по сравнению с неосложнённым течением беременности у женщин с плодами женского пола концентрация СЭФР-А во II и III триместрах превышала таковую у беременных с плодами мужского пола в 2,2 и 4,9 раза соответственно.

У пациенток с плацентарной дисфункцией, вынашивающих и мальчиков, и девочек, имел место рост продукции ФРП с увеличением срока беременности (в 13,6 и 11,5 раза соответственно). У беременных с плодами женского пола по сравнению с беременными с плодами мужского пола только во II триместре регистрировались достоверно более высокие показатели уровня ФРП (на 18,1%).

На протяжении осложнённой беременности по сравнению с физиологическим её течением отмечено статистически значимое повышение уровня ЭТ-1 у беременных с плодами мужского пола ($p = 0,0123$), в то время как у беременных с плодами женского пола выработка его не претерпевала достоверных изменений. В то же время обращало на себя внимание, что во II триместре содержание ЭТ-1 было выше у беременных с плодами женского пола ($p = 0,0123$), а к концу беременности — у беременных с плодами мужского пола ($p = 0,0212$).

ФНО- α , оказывающий прямое влияние на развитие соединительнотканной составляющей хориона, также участвует в индукции и сохранении активности коллагеназы. Физиологическое течение беременности сопровождалось достоверным повышением уровня ФНО- α у беременных с плодами мужского пола ($p = 0,042876$), а в случае противоположного пола отмечалась тенденция к уменьшению его концентрации ($p = 0,05337$) (табл. 2).

Сравнительный анализ уровня ИЛ-1 β в случае физиологической гестации позволил обнаружить, что у беременных с плодами женского пола с 13 по 28-ю неделю беременности он статистически достоверно ($p = 0,02764$) был выше, чем в III триместре ($p = 0,04969$). У беременных с плодами мужского пола отмечалась обратная закономерность.

Общеизвестно, что интерлейкин-1 β и ФНО- α выступают в роли соответствующих индукторов ИЛ-6, относящегося к группе провоспалительных цитокинов. Учитывая вышеизложенное, тенденция повышения его содержания во II триместре у беременных с плодами

Таблица 2

Уровни некоторых показателей цитокинового баланса в сыворотке крови беременных при физиологической гестации и плацентарной дисфункции в зависимости от пола вынашиваемого плода, пг/мл

Показатель	II триместр		III триместр	
	беременные с плодами женского пола	беременные с плодами мужского пола	беременные с плодами женского пола	беременные с плодами мужского пола
Физиологическая беременность				
Фактор некроза опухоли α	6,8 (6,3–6,5)	6,6 (4,8–12,0)	5,6 (3,9–7,2)	7,5 (5,6–9,3)♦
Интерлейкин-1 β	149,3 (122,0–176,3)	93,8 (77,7–139,4)*	62,9 (58,4–67,2)♦	128,8 (102,5–182,0)♦
Интерлейкин-6	8,7 (1,8–15,4)	4,8 (3,8–10,9)*	3,6 (3,1–3,8)♦	4,2 (3,4–5,3)
Интерлейкин-10	2,5 (1,3–3,2)	0,5 (0,1–1,1)*	1,3 (0,8–1,5)♦	1,2 (0,3–2,5)♦
Интерлейкин-12	7,7 (1,0–14,2)	2,1 (1,3–3,2)*	3,5 (2,1–4,8)♦	4,6 (1,4–4,7)♦
Плацентарная дисфункция				
Фактор некроза опухоли α	7,9 (6,7–9,9)	8,5 (6,8–8,5)	9,1 (6,8–11)	8,9 (6,1–9,3)
Интерлейкин-1 β	532,1 (232–906)	100,1 (98,4–367,6)*	113,5 (102,3–141,7)♦	176,1 (80,8–509,0)*
Интерлейкин-6	22,1 (2,7–41)	10,1 (6–54)*	3,3 (2,9–3,3)♦	5,9 (5,5–34,9)*/♦
Интерлейкин-10	2,5 (0,0–2,9)	0,6 (0,4–0,7)*	2,4 (1,8–4,2)	2,2 (1,3–2,4)♦
Интерлейкин-12	1,2 (1,0–1,3)	10,9 (7,7–11,2)*	2,5 (2,0–3,2)♦	4,8 (4,8–12,4)*/♦

Примечание. * — достоверность различий показателей между беременными с плодами мужского пола и женского пола в рамках одного триместра ($p < 0,05$); ♦ — достоверность различий показателей в рамках одного пола плода в динамике беременности ($p < 0,05$).

женского пола ($p = 0,07392$) была закономерной. К концу беременности уровень ИЛ-6 снижался как в случае женского пола плодов, так и мужского, причем у беременных с плодами женского пола более значимо.

У беременных с плодами женского пола концентрация ИЛ-10 во II триместре физиологической беременности, по аналогии с гестационными изменениями ИЛ-1 β , повышалась ($p = 0,04263$), а затем снижалась в III триместре ($p = 0,048512$). В случае мужского пола плода отмечалась обратная тенденция.

Важным противовоспалительным цитокином, инициирующим оптимальное антиинфекционное противодействие и участвующим в усиленной клеточно-опосредованной иммунной реакции, является ИЛ-12. Уровень ИЛ-12 во II триместре беременности в случае плодов женского пола был в 3,8 раза выше ($p = 0,03764$), затем отмечалось достоверное снижение его в III триместре ($p = 0,05179$). У беременных с плодами мужского пола регистрировались противоположные изменения.

При анализе цитокинового баланса у беременных с плацентарной дисфункцией отмечена тенденция к нарастанию концентрации ФНО- α по мере увеличения срока гестации, в отличие от физиологически протекающей беременности, как у беременных девочками ($p = 0,05732$), так и у беременных мальчиками ($p = 0,04867$).

Уровень ИЛ-1 β в случае осложнённой беременности претерпевал изменения, аналогичные таковым при физиологическом течении: у беременных с плодами женского пола во II триместре он был выше в 5,3 раза ($p = 0,04653$), с последующим снижением в III триместре ($p = 0,03749$), и обратная зависимость отмечена у беременных с плодами мужского пола.

Концентрация провоспалительного ИЛ-6 с увеличением срока осложнённой гестации статистически достоверно уменьшалась у беременных с плодами женского пола ($p = 0,03572$) и у беременных с плодами мужского пола ($p = 0,04217$). В то же время, как и в случае физиологической беременности, его пороговое значение было максимальным во II триместре у беременных с плодами женского пола ($p = 0,07392$) по сравнению с беременными с плодами мужского пола.

В случае плацентарной дисфункции максимальная концентрация ИЛ-10, по аналогии с физиологической беременностью, регистрировалась во II триместре у беременных с плодами женского пола ($p = 0,02164$), с последующим незначимым её снижением к III триместру гестации. У беременных с плодами мужского пола имела место обратная зависимость, причём более выраженная.

В отличие от показателей при физиологическом течении беременности, уровень ИЛ-12 на фоне плацентарной дисфункции у беременных с плодами мужского пола был статистически достоверно выше как во II ($p = 0,03543$), так и в III ($p = 0,03185$) триместре гестации. По мере прогрессирования беременности отмечалось его снижение в 2,2 раза, а у беременных с плодами женского пола наблюдалась обратная тенденция.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что для каждого триместра как физиологической, так и осложнённой беременности характерен различный уровень активности систем ангиогенных факторов и цитокинового баланса в материнском организме в зависимости от пола вынашиваемого плода. У беременных с плодами женского пола на протяжении всей беременности отмечаются более высокие уровни некоторых пептидов и цитокинов, что свидетельствует о существовании большей вовлечённости иммунных процессов в формирование плод-материнских отношений при вынашивании девочек. Значимую роль в полученных закономерностях играют особенности биохимического и гуморального сигналинга со стороны плодов разного пола.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Абдуллаева О.И., Абзалова Ш.Р., Ахмедова Ш.У., Даминова М.Н., Капранов С.В., Капранова Т.С., и др. Современные аспекты эндокринологии и иммунологии. Новосибирск : СибАК, 2015.
2. Абубакиров А.Н., Адамян Л.В., Азиев О.В., Айламазян Э.К., Акулин И.М., Андреева В.О., и др. Гинекология. Национальное руководство (2-е изд., перераб. и доп.). М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017.
3. Агаджанян Н.А., Смирнов В.М. Нормальная физиология. Учебник. МИА, 2009.
4. Погорелова Т.Н., Гулько В.О., Никашина А.А., Аллилуев И.А., Боташева Т.Л. Посттрансляционные модификации и дифференциальная экспрессия белков при плацентарной недостаточности // Проблемы репродукции. 2016. Т. 22. № 6. С. 115–119.
5. Погорелова Т.Н., Гулько В.О., Никашина А.А. Влияние модификации первичной структуры цитоплазматических и мембранных белков плаценты на развитие ее недостаточности // Российский вестник акушера-гинеколога. 2017. Т. 17. № 1. С. 4–8. doi: 10.17116/rosakush20171714-8
6. Тетраушвили Н.К., Сидельникова В.М., Верясов В.Н., Сухих Г.Т. Соотношение цитокинов на ранних этапах гестации у больных с привычным выкидышем в анамнезе // Материалы IV Российского научного форума «Мать и дитя». М., 2002. С. 102.
7. Тетраушвили Н.К. Роль иммунных взаимодействий на ранних этапах физиологической беременности и при привычном выкидыше // Иммунология. 2008. № 2. С. 124–129.
8. Погорелова Т.Н., Гулько В.О., Никашина А.А., Ларичкин А.В., Чеботарев Д.А. Особенности окислительно-восстановительных процессов в околоплодных водах при плацентарной недостаточности // Биомедицинская химия. 2018. Т. 64. № 3. С. 290–297.
9. Баринаева В.В. Морфофункциональные особенности сердечно-сосудистой системы у плодов мужского и женского пола в динамике физиологической беременности в зависимости от стереофункциональных особенностей системы «мать-плацента-плод» // Материалы XII Всероссийского научного форума «Мать и дитя». М., 2011.
10. Радзинский В.Е., Линде В.А., Баринаева В.В., Боташева Т.Л., Авруцкая В.В., Гудзь Е.Б., Хлопонина А.В. Адаптационные особенности кардиореспираторной системы плода во внутриутробном периоде онтогенеза в зависимости от полового диморфизма и их клиническое значение // Вестник РУДН. Серия «Медицина. Акушерство и гинекология». 2011. № 6. С. 90–101.
11. Боташева Т.Л., Линде В.А., Погорелова Т.Н., Ермолова Н.В., Гулько В.В., Саргсян О.Д., Баринаева В.В. Влияние пола плода на систему ангиогенных факторов и цитокинов у женщин во II–III триместрах физиологической и осложненной беременности // Акушерство и гинекология. 2014. № 8. С. 40–46.
12. Капустин Е.А., Боташева Т.Л., Линде В.А., Авруцкая В.В., Каушанская Л.В. Влияние пола плода на функциональное состояние крови женщин при физиологической беременности // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 2. URL: <http://>

- science-education.ru/ru/article/view?id=12398 (дата обращения: 06.09.2020).
13. Хлопонина А.В., Боташева Т.Л., Радзинский В.Е., Быстрая К.А., Железнякова Е.В. Особенности почечного и мозгового кровотока плода в зависимости от полового диморфизма при физиологической и осложненной беременности // Материалы XXIII съезда физиологического общества им. И.П. Павлова, 18-22 сентября 2017 г. Воронеж, 2017. с. 948–949.
 14. Di Renzo G.C., Cabero Roura L., Facchinetti F.; the EAPM-Study Group on «Preterm Birth». Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes, and preventive tools for preterm birth // *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011. VI. 24. N 5. P. 659–667.
 15. Larsen S.O., Wojdemann K.R., Shalmi A.C., et al. Gender impact on first trimester markers in Down syndrome screening // *Prenatal Diagnosis.* 2002. Vol. 22. P. 1207–1208.
 16. Knippel A.J. Role of fetal sex in amniotic fluid alphafetoprotein screening // *Prenatal Diagnosis.* 2002. Vol. 22. Iss.10. P. 941–945.
 17. Gol M., Tuna B., Doğan E., Gulekli B., Bağcı M., Altunyurt S., et al. Does fetal gender affect cytotrophoblast cell activity in the human term placenta? Correlation with maternal hCG levels // *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004. Vol. 83. N 8. P. 711–715.
 18. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М., 2012.
 19. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности. М.: Мед. информ. агентство, 2010.
 20. Sherer D.M., Kogan M.G. Abnormal nonstress test yet otherwise reassuring biophysical profile in a compromised fetus with severe antepartum intracranial hemorrhage // *Gynec Obstet Invest.* 2001. Vol. 52. N 1. P. 66–70.
 21. Афифи А., Эйзен С. Статистический анализ: Подход с использованием ЭВМ. Пер. с англ. М.: Мир, 1982.
 7. Tetrushvili NK. The role of immune interactions in the early stages of physiological pregnancy and with the usual miscarriage. *Immunologiya.* 2008;2:124–129. (In Russ).
 8. Pogorelova TN, Gun'ko VO, Nikashina AA, Larichkin AV, Chebotarev DA. Features of redox processes in amniotic fluid in placental insufficiency. *Biomeditsinskaya khimiya.* 2018;64(3):290–297. (In Russ).
 9. Barinova VV. Morphofunctional features of the cardiovascular system of the fetus in male and female in the dynamics of physiological pregnancy, depending on the stereofunctional features of the mother-placenta-fetus system. In: Materials of the XII All-Russian Scientific Forum “Mother and Child”. Moscow; 2011. (In Russ).
 10. Radzinskiy VE, Linde VA, Barinova VV, Botasheva TL, Avrutskaya VV, Gudz EB, et al. Adaptation features of the fetal cardiorespiratory system in the prenatal period of ontogenesis, depending on sexual dimorphism and their clinical significance. *Vestnik RUDN. Seriya «Meditsina. Akusherstvo i ginekologiya».* 2011;(6):90–101. (In Russ).
 11. Botasheva TL, Linde VA, Pogorelova TN, Yermolova NV, Gun'ko VV, Sargsyan OD, Barinova VV. The influence of the fetal sex on the system of angiogenic factors and cytokines in women in the II-III trimesters of physiological and complicated pregnancy. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2014;(8):40–6. (In Russ).
 12. Kapustin EA, Botasheva TL, Linde VA, Avrutskaya VV, Kaushanskaya LV. The influence of the fetal sex on the functional state of the blood of women during physiological pregnancy. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya.* 2014;(2). (In Russ). Access mode: www.science-education.ru/116-12398. (In Russ).
 13. Khloponina AV, Botasheva TL, Radzinskiy VE, Bystraya KA, Zheleznyakova EV. Features of renal and cerebral blood flow of the fetus depending on sexual dimorphism in physiological and complicated pregnancy. In: Materials of the XXIII Congress of the Physiological Society named after I.P. Pavlova, September 18-22, 2017. Voronezh; 2017. p. 948–949. (In Russ).
 14. Di Renzo GC, Cabero Roura L, Facchinetti F.; the EAPM-Study Group on “Preterm Birth”. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes, and preventive tools for preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24(5):659–667.
 15. Larsen SO, Wojdemann KR, Shalmi AC, Sundberg K, Christensen M, Tabor A. Gender impact on first trimester markers in Down syndrome screening. *Prenatal Diagnosis.* 2002;22:1207–1208.
 16. Knippel AJ. Role of fetal sex in amniotic fluid alphafetoprotein screening. *Prenatal Diagnosis.* 2002;22(Iss.10):941–945.
 17. Gol M, Tuna B, Doğan E, Gulekli B, Bağcı M, Altunyurt S, et al. Does fetal gender affect cytotrophoblast cell activity in the human term placenta? Correlation with maternal hCG levels. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83(8):711–715.
 18. Radzinsky VE. Obstetric aggression. Moscow; 2012. (In Russ).
 19. Sidel'nikova VM, Sukhikh GT. Miscarriage. Moscow; 2010. (In Russ).
 20. Sherer DM, Kogan MG. Abnormal nonstress test yet otherwise reassuring biophysical profile in a compromised fetus with severe antepartum intracranial hemorrhage. *Gynec Obstet Invest.* 2001;52(1):66–70.
 21. Afifi A, Eizen S. *Statistical analysis: A computer-based approach.* Transl. from Engl. Moscow: Mir; 1982. (In Russ).

Поступила 28.07.2020

Принята к печати 25.09.2020

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Боташева Татьяна Леонидовна, д.м.н., профессор [Tatyana L. Botasheva, MD, PhD, Professor], адрес: 344012, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43; [address: 344012, Rostov-on-Don, st. Mechnikova, 43, Russian Federation]; e-mail: t_botasheva@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5136-1752>

Рымашевский Александр Николаевич, д.м.н., профессор [Aleksandr N. Rymashevskiy, MD, PhD, Professor], e-mail: rymashevskyan@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3349-6914>

Михельсон Александр Феликсович, д.м.н., профессор [Aleksandr F. Mikhelson, MD, PhD, Professor], e-mail: michelson.a.f@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6792-0982>

Фабрикант Анна Дмитриевна [Anna D. Fabrikant], e-mail: annutka944@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4376-8111>

Хлопонина Анна Валерьевна, д.м.н., ст. науч. сотр. [Anna V. Khloponina, MD, PhD], e-mail: annakhloponina@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2056-5231>

Железнякова Елена Васильевна, к.м.н., науч. сотр. [Zheleznyakova Elena V., MD, PhD], e-mail: elena.Gel.1961@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4496-6387>

Заводнов Олег Павлович, к.м.н., науч. сотр. [Oleg P. Zavodnov, MD, PhD], e-mail: ozz2007@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9555-2267>

Ван Ян¹, Ромаданова Ю.А.¹, Бахвалова А.А.¹, Федина Е.В.¹, Зиновьев А.А.¹, Шабанова Д.Д.²,
Брюнин Д.В.¹

ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЙ КРОВООБРАЩЕНИЯ В СОСУДАХ МАТКИ И ЯИЧНИКОВ У ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ МИОМЭКТОМИИ РАЗЛИЧНЫМИ ОПЕРАЦИОННЫМИ ДОСТУПАМИ

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

(Сеченовский университет) Минздрава России, 119435, г. Москва, Россия;

²ГБУЗ г. Москвы «Центр медицинской профилактики Департамента здравоохранения города Москвы»,
123060, г. Москва, Россия

Для корреспонденции: Брюнин Дмитрий Викторович, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, 119435, г. Москва; e-mail: Bryun777@mail.ru

Цель работы — оценить восстановление анатомической и функциональной целостности матки, а также кровообращения в сосудах матки и яичников после проведенной миомэктомии лапаротомным и лапароскопическим доступами.

Материал и методы. В исследовании участвовали 58 пациенток с миомой матки; всем выполнена миомэктомия (31 пациентке лапароскопическим доступом, 27 больным — лапаротомным). Выбор операционного доступа не зависел от размеров опухолевых узлов, их количества, локализации и сопутствующей соматической патологии. Средний возраст женщин составил $36,2 \pm 5,9$ года. Послеоперационное наблюдение проводили на 5–8-е сутки после операции, а также через 1 и 6 мес после проведенного лечения. Исследование структуры послеоперационных рубцов, а также кровотока в бассейне маточных и яичниковых артерий произведены в 3D-режиме с применением цветового доплеровского картирования.

Результаты. Проведенные исследования не выявили достоверных различий в репарации миометрия оперированных маток, а также изменений кровотока в маточных и яичниковых артериях после миомэктомии, выполненной с помощью двух разных (лапароскопического и лапаротомного) доступов. Сроки реабилитации пациенток и восстановления морфологической структуры матки также не имели значимых отличий и составили 6 мес для обеих исследуемых групп.

Заключение. Сроки и качество восстановления мышечной ткани матки, а также кровообращение в репродуктивных органах не зависят от доступа для хирургического вмешательства при адекватной квалификации хирурга и правильной оценке клинической ситуации.

Ключевые слова: миомэктомия; кровообращение в сосудах матки и яичников; рубец на матке после миомэктомии.

Для цитирования: Ван Ян, Ромаданова Ю.А., Бахвалова А.А., Федина Е.В., Зиновьев А.А., Шабанова Д.Д., Брюнин Д.В. Оценка изменений кровообращения в сосудах матки и яичников у пациенток после миомэктомии различными операционными доступами // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2020. Т. 7. № 4. С. 201–204.
doi: 10.17816/2313-8726-2020-7-4-201-204

Van Yan¹, Romadanova Yu.A.¹, Bakhvalova A.A.¹, Fedina E.V.¹, Zinov'ev A.A.¹,
Shabanova D.D.², Bryunin D.V.¹

ASSESSMENT OF CHANGES IN BLOOD CIRCULATION IN THE VESSELS OF THE UTERUS AND OVARIES IN PATIENTS AFTER MYOMECTOMY BY VARIOUS OPERATING ACCESS

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119435, Russian Federation;

²Center for Medical Prevention of the Moscow Department of Health, 123060, Moscow, Russian Federation

The aim of the study is to assess the restoration of anatomical and functional integrity of the uterus and the blood flow in the uterine and ovarian vessels after laparoscopic and abdominal myomectomy.

Material and methods. 58 patients aged 36.2 ± 5.9 year old with uterine myoma underwent myomectomy: 31 patients underwent laparoscopic myomectomy and 27 patients underwent abdominal myomectomy.

The selection of surgical approach didn't depend on the size, the number and localization of uterine myomas and the patient's concomitant pathology.

Postoperative assessment was performed on day 5th–8th after surgery and in 1 and 6 months after myomectomy. 3D ultrasound examination with color Doppler mapping was used to assess the structure of the uterine scars after myomectomy and the blood flow in the uterine and ovarian arteries.

Results. No significant differences were found in the processes of reparation of the uterus and in the blood flow in the uterine and ovarian arteries after laparoscopic or abdominal myomectomy. The time, required for the patients' rehabilitation and for the total restoration of the uterine morphological structure was about 6 months and was similar in both groups.

Conclusion. Restoration of the anatomical and functional uterine integrity and the blood flow in the uterine and ovarian arteries after myomectomy doesn't depend on the surgical approach if myomectomy is performed by experienced surgeon after the correct assessment of the clinical situation.

Keywords: myomectomy; blood circulation in uterine and ovarian vessels; uterine scar after myomectomy.

For citation: Van Yan, Romadanova YuA, Bakhvalova AA, Fedina EV, Zinov'ev AA, Shabanova DD, Bryunin DV. Assessment of changes in blood circulation in the vessels of the uterus and ovaries in patients after myomectomy by various operating access. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal*. 2020;7(4):201–204. (In Russ).
doi: 10.17816/2313-8726-2020-7-4-201-204

For correspondence: Dmitry V. Bryunin, MD, PhD, Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119435, Russian Federation; e-mail: Bryun777@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Information about authors:

Bryunin D.V., <https://orcid.org/0000-0002-5969-4217>

Van Yan, <https://orcid.org/0000-0003-1003-6261>

Romadanova Yu.A., <https://orcid.org/0000-0002-4106-8218>

Bakhvalova A.A. <https://orcid.org/0000-0002-3966-3296>

Shabanova D.D., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3514-535X>

Received 02.10.2020

Accepted 10.11.2020

Миома матки в настоящее время является самой распространённой патологией органов женской репродуктивной системы [1–3]. В последние годы отмечен рост заболеваемости миомой матки во всех возрастных группах. По данным разных авторов частота миомы матки в популяции достигает 20–25%, а после 35 лет частота встречаемости этой патологии возрастает до 52% [4–8].

Современной тенденцией гинекологии является отсутствие чётких методов прогнозирования развития и течения миомы матки [9, 10]. Существенное увеличение частоты миомы матки в популяции, с одной стороны, и неуклонный рост возраста реализации репродуктивного потенциала — с другой, диктует необходимость подбора адекватной тактики органосберегающего хирургического лечения миомы матки у пациенток репродуктивного возраста [1, 2, 4, 10, 11].

Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 58 пациенток с миомой матки. Из них 1-ю группу ($n = 31$) составили женщины, которым выполняли миомэктомию лапароскопическим доступом, во 2-ю группу ($n = 27$) вошли пациентки, которым миомэктомию произведена лапаротомным доступом. Группы были сопоставимы по количеству миоматозных узлов (1–8) и их локализации. Средний возраст больных составил $36,2 \pm 5,9$ года, при этом больше чем у половины пациенток (55,2%) возраст находился в пределах 30–39 лет. Анамнез заболевания к моменту хирургического вмешательства составил в среднем $4,5 \pm 1,2$ года; 29,3% больных страдали миомой в течение 1 года. У большинства пациенток менструации были регулярными, лишь у 2 пациенток начиная с менархе наблюдались нарушения менструального цикла по типу олигоменореи. Вместе с тем начиная с периода полового созревания менструации были обильными у 51,7% больных, болезненными — у 25,9%. С началом заболевания менструальная функция у обследованных больных претерпела значительные изменения: 67,2% пациенток страдали меноррагиями, 8,6% — менометроррагиями, у 43,1% больных менструации стали болезненными.

Обращает на себя внимание низкий паритет обследованных больных: у 37,9% пациенток в анамнезе не было беременностей, у 62,1% больных не было родов.

Диагноз ставили на основании бимануального влагалищного исследования (на момент хирургического

лечения миомы размеры матки у больных составляли $8,9 \pm 4,5$ нед беременности и варьировали в пределах 5–16 нед беременности; при этом в 36,2% случаев встречалось увеличение размеров матки до 7–8 нед беременности), а также при трансвагинальном и абдоминальном ультразвуковом исследовании. УЗИ проводилось до лечения, на 5–8-е сутки после хирургического вмешательства, через 1 и 6 мес после проведённого лечения. При этом оценивали общие размеры матки, структуру миометрия, определяли количество миоматозных узлов, их локализацию, размеры, структуру, отношение к полости матки. При визуализации яичников обращали внимание на общие размеры и признаки их функциональной активности. Кроме того, проводили анализ доплерометрических кривых скоростей кровотока в маточных, радиальных и яичниковых артериях пациенток.

Всем 58 пациенткам миомэктомии выполняли лапароскопическим или лапаротомным доступом традиционными методами под общей анестезией; техника операции не различалась в 1-й и 2-й группах с целью соблюдения равных условий исследования: над выступающей частью миоматозного узла производили разрез, миоматозный узел вылушивался. В подавляющем большинстве случаев хирург ограничивался одним разрезом на матке, из которого могли быть вылушены до 4 узлов. В остальных случаях разрезов на матке было 2 или 3. Разрезы на матке зашивали отдельными Z-образными швами синтетической рассасывающейся монофиламентной нитью (Monocryl или Biosyn) 1-0 и 2-0 с послойным восстановлением и максимальным сопоставлением тканей матки.

Результаты и обсуждение

Нами не выявлено достоверных различий при проведении хирургического вмешательства лапароскопическим и лапаротомным доступами: средняя продолжительность операции составила в 1-й группе $83,9 \pm 19,7$ мин, во 2-й группе — $94,1 \pm 23,6$ мин; кровопотеря $116,7 \pm 53,2$ мл и $253,7 \pm 95,1$ мл соответственно.

Послеоперационный период у прооперированных пациенток не отличался особенностями. Пациентки активизировались через 8–12 ч после операции. Боли внизу живота и в области послеоперационных швов носили незначительный характер и беспокоили всех прооперированных больных; продолжительность болевого синдро-

Таблица 1

Течение послеоперационного периода у прооперированных больных

Показатель	1-я группа (LS-миом-эктомия)	2-я группа (LT-миом-эктомия)
Лихорадка	51,9%	77,8%
Лейкоцитоз	3,7%	14,8%
Увеличение СОЭ	3,7%	14,8%
Кровянистые выделения	44,4%	44,4%
Послеоперационный койко-день	7,6 ± 2,2	8,7 ± 3,6

ма после операции составила 24–72 ч; боли купировались ненаркотическими анальгетиками. У 59,5% больных после лапароскопической миомэктомии и у 77,8% больных после лапаротомической миомэктомии в первые 2-е суток отмечалось повышение температуры тела до субфебрильных цифр. По данным клинического анализа крови лейкоцитоз ($9,1\text{--}11,2 \times 10^9/\text{л}$) отмечен на 3-и сутки у 7,4% пациенток после миомэктомии, выполненной лапароскопическим доступом, и у 14,8% пациенток после миомэктомии, проведенной лапаротомным доступом; на 8-е сутки количество лейкоцитов в периферической крови нормализовалось, и сдвигов в лейкоцитарной формуле не было. Повышение СОЭ также отмечено только на 3-и сутки у 3,7% больных после лапароскопии и у 14,8% — после чревосечения. К 8-м суткам показатели СОЭ нормализовались у всех прооперированных больных. Кровянистые выделения из половых путей носили скудный характер, не имели клинического значения и отмечались с равной частотой (у 44,4%) вне зависимости от операционного доступа (табл. 1).

Пациентки выписаны на 6–9-е сутки после операции. Возвращение к бытовой деятельности отмечалось сразу после выписки, к труду — через 7–10 дней.

Для объективизации контроля за течением послеоперационного периода производилось 3D-УЗИ в ранние и поздние сроки после операции. При динамическом наблюдении отмечено значительное уменьшение всех трёх размеров матки на 4–7-е сутки (длина, переднезадний размер и ширина) от изначальных размеров, они составили: $57,8 \pm 7,3$ мм; $49,2 \pm 4,1$ мм; $55,0 \pm 6,1$ мм соответственно. В дальнейшем прослеживается незначительная динамика уменьшения размеров матки в течение последующих 6 мес: до $53,8 \pm 4,3$ мм; $45,1 \pm 3,0$ мм; $51,0 \pm 3,9$ мм.

После операции по данным УЗИ размеры матки прогрессивно уменьшались, на 4–7-е сутки после проведенного лечения миометрий имел неоднородную структуру за счёт лож удалённых узлов. В последующем, через 6 мес после операции, у большинства прооперированных пациенток (87,1% после лапароскопического доступа и у 88,9% после чревосечения) область рубца на матке не визуализировалась. Размеры яичников не претерпевали значимых изменений по сравнению с исходными. Отмечено некоторое увеличение длины и переднезаднего размеров обоих яичников в раннем послеоперационном периоде. По-видимому, это связано с фазой менструального цикла и ростом доминантного фолликула к концу I фазы цикла, когда было проведено большинство контрольных послеоперационных УЗИ (на 4–7-е сутки). С другой стороны, это свидетельствует об отсутствии отрицательного влияния хирургического вмешательства на функцию репродуктивной системы — кровообращение, микроциркуляцию, иннервацию и гуморальную регуляцию.

Таблица 2

Показатели кровообращения в маточных и яичниковых артериях после миомэктомии в зависимости от операционного доступа

Показатель	LT-миомэктомия		LS-миомэктомия	
	ПМА	ЛМА	ПМА	ЛМА
ПИ	$2,1 \pm 0,6$	$2,1 \pm 0,6$	$2,0 \pm 0,5$	$2,0 \pm 0,5$
ИР	$0,8 \pm 0,1$	$0,8 \pm 0,1$	$0,8 \pm 0,1$	$0,9 \pm 0,1$
СДО	$6,7 \pm 3,4$	$7,8 \pm 3,8$	$6,6 \pm 4,0$	$6,7 \pm 4,0$
Vmax, мм/с	$21,0 \pm 16,6$	$20,9 \pm 14,4$	$19,3 \pm 14,9$	$17,0 \pm 10,9$
Vmin, мм/с	$6,6 \pm 3,9$	$7,1 \pm 3,7$	$7,8 \pm 4,0$	$6,0 \pm 3,0$
	ПЯА	ЛЯА	ПЯА	ЛЯА
ПИ	$1,6 \pm 0,7$	$1,5 \pm 0,7$	$1,6 \pm 0,6$	$1,5 \pm 0,5$
ИР	$0,7 \pm 0,2$	$0,7 \pm 0,1$	$0,7 \pm 0,1$	$0,8 \pm 0,1$
СДО	$5,2 \pm 2,6$	$4,7 \pm 2,6$	$6,0 \pm 3,0$	$5,5 \pm 2,7$
Vmax, мм/с	$15,3 \pm 6,8$	$15,3 \pm 8,0$	$10,6 \pm 7,2$	$10,3 \pm 6,1$
Vmin, мм/с	$5,5 \pm 2,7$	$5,2 \pm 2,2$	$4,1 \pm 2,2$	$4,1 \pm 2,7$

Примечание. ПМА — правая маточная артерия; ЛМА — левая маточная артерия; ПЯА — правая яичниковая артерия; ЛЯА — левая яичниковая артерия; ПИ — пульсационный индекс; ИР — индекс резистентности; СДО — систоло-диастолическое отношение; Vmax — максимальная скорость кровотока; Vmin — минимальная скорость кровотока.

Сравнение данных доплерометрии сосудов матки и яичников до операции и после миомэктомии, выполненной различными доступами, не выявило достоверных различий, то есть проведенная миомэктомия не оказала выраженного влияния на кровоток в сосудах органов малого таза вне зависимости от выбранного доступа (табл. 2).

Заключение

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии достоверных различий как в процессе хирургического вмешательства, так и в течении раннего и позднего послеоперационных периодов вне зависимости от выбранного доступа — лапароскопического или лапаротомного. Ни динамика уменьшения размеров матки, ни объективная визуализация послеоперационного рубца на матке, ни размеры яичников, ни доплерометрические показатели в бассейнах сосудов матки и яичников не отличались при адекватном проведении отбора пациенток для лапароскопической миомэктомии или миомэктомии, проведенной лапаротомным доступом, и достаточной квалификации хирурга. Из этого можно сделать вывод, что лапароскопический доступ при должной квалификации хирурга и соблюдении всех критериев отбора пациенток на лапароскопическую операцию является предпочтительным как наиболее щадящий, требующий меньших сроков реабилитации и востребованный современным обществом.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Долинский А.К., Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Беженарь В.Ф. Молекулярная оценка миогенеза и состояния рубца на матке после миомэктомии при различных хирургических доступах // Молекулярная медицина. 2014. № 1. С. 22–27.
2. Dubussion J.B., Leluru F., Foulot H. Laparoscopic myomectomy: where do we stand? // *Gynecol Endosc.* 1995. Vol. 4. P. 83–86.
3. Zaami S., Montanari Vergallo G., Marinelli E., et al. Uterine rupture during induced labor after myomectomy and risk of lawsuits // *Eur Rev Med Pharm Scin.* 2019. Vol. 23. N 4. P. 1379–1381. doi: 10.26355/eurrev_201902_17091
4. Адамян Л.В. Миома матки. Диагностика, лечение и реабилитация. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.

5. Доброхотова Ю.Э., Насырова Н.И., Гаврилов М.В. Современные шовные материалы, применяемые при миомэктомии // *Акушерство и гинекология.* 2015. № 8. С. 53–58.
6. Попов А.А., Фёдоров А.А., Логинова Е.А., и др. Миома матки: в пользу оперативного лечения при бесплодии // *Медицинский алфавит.* 2017. № 23. С. 46–49.
7. Rakotomahenina H., Rajaonarison J., Wong L., et al. Myomectomy: technique and current indication // *Minerva Gin.* 2017. Vol. 69. N 4. P. 357–369. doi: 10.23736/S0026-4784.17.04073-4
8. Wu H.Y., Wang K.C. Minimally invasive approaches to the surgical management of fibroids // *Semin Reprod Med.* 2017. Vol. 35. N 6. P. 533–548. doi: 10.1055/s-0037-1606304
9. Подзолкова Н.М., Коренная В.В., Колода Ю.А. Миома матки. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
10. Lee D., Kim S.K., Kim K., et al. Advantages of single-port laparoscopic myomectomy compared with conventional laparoscopic myomectomy: a randomized controlled study // *J Minim Invasive Gynecol.* 2018. Vol. 25. N 1. P. 124–132. doi: 10.1016/j.jmig.2017.08.651
11. Verhulst G., Devroey P. Endoscopic surgery in gynecological practice // *Int J Gynaecol Obstet.* 1995. Vol. 49. P. 107–123. doi: 10.1016/0020-7292(95)02329-b

REFERENCES

1. Dolinskiy AK, Tolibova GK, Tral' TG, Bezhenar' VF. Molecular assessment of myogenesis and the state of the uterine scar after myomectomy with various surgical approaches. *Molekulyarnaya meditsina.* 2014;(1):22–27. (In Russ).
2. Dubussion JB, Leluru F, Foulot H. Laparoscopic myomectomy: where do we stand? *Gynecol Endosc.* 1995;4:83–86.
3. Zaami S, Montanari Vergallo G, Malvasi A, Marinelli E. Uterine rupture during induced labor after myomectomy and risk of lawsuits. *Eur Rev Med Pharm Scin.* 2019;23(4):1379–1381. doi: 10.26355/eurrev_201902_17091
4. Adamyan LV. Myoma of the uterus. Diagnostics, treatment and rehabilitation. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. (In Russ).
5. Dobrokhotova YuE, Nasyrova NI, Gavrilov MV. Modern suture materials used in myomectomy. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2015;(8):53–58. (In Russ).
6. Popov AA, Fedorov AA, Loginova EA, et al. Uterine fibroids: in favor of surgical treatment for infertility. *Meditsinskiy alfavit.* 2017;(23):46–49. (In Russ).
7. Rakotomahenina H, Rajaonarison J, Wong L, Jean-Luc Brun. Myomectomy: technique and current indication. *Minerva Gin.* 2017;69(4):357–369. doi: 10.23736/S0026-4784.17.04073-4
8. Wu HY, Wang KC. Minimally invasive approaches to the surgical management of fibroids. *Semin Reprod Med.* 2017;35(6):533–548. doi: 10.1055/s-0037-1606304
9. Podzolkova NM, Korennaya VV, Koloda YuA. Myoma of the uterus. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. (In Russ).
10. Lee D, Kim SK, Kim K, et al. Advantages of single-port laparoscopic myomectomy compared with conventional laparoscopic myomectomy: a randomized controlled study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018;25(1):124–132. doi: 10.1016/j.jmig.2017.08.651
11. Verhulst G, Devroey P. Endoscopic surgery in gynecological practice. *Int J Gynaecol Obstet.* 1995;49:107–123. doi: 10.1016/0020-7292(95)02329-b.

Поступила 02.10.2020

Принята к печати 10.11.2020

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Брюнин Дмитрий Викторович, д.м.н., профессор [Dmitriy V. Bryunin, MD, PhD, Professor], адрес: 119435, г. Москва, Россия; [address: 119435, Moscow, Russian Federation]; e-mail: Bryun777@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5969-4217>

Ромаданова Юлия Александровна, к.м.н. [Yuliya A. Romadanova, MD, PhD], e-mail: julia.romadanova@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4106-8218>

Ван Ян, аспирант [Van Yan, graduate student], e-mail: wangyang1990@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1003-6261>

Бахвалова Алла Алексеевна, к.м.н. [Alla A. Bakhvalova, MD, PhD], e-mail: allbak0202@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3966-3296>

Федина Екатерина Витальевна, к.м.н. [Ekaterina V. Fedina, MD, PhD], e-mail: kate-happy@mail.ru

Зиновьев Александр Анатольевич, врач [Aleksandr A. Zinov'yev, doctor], e-mail: acustic3d@mail.ru

Шабанова Дарья Дмитриевна, врач [Dar'ya D. Shabanova, doctor], e-mail: brunina77@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3514-535X>

Самчук П.М.¹, Цароева И.Х.¹, Ищенко А.И.¹, Азоева Э.Л.²

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОКСИМЕТРИИ И ЭЛЕКТРОЛИТНОГО БАЛАНСА АРТЕРИАЛЬНОЙ И ВЕНОЗНОЙ ПУПОВИННОЙ КРОВИ В НОРМЕ

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

(Сеченовский университет) Минздрава России, 119048, г. Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева» ДЗМ, 127247, г. Москва, Россия

Для корреспонденции: Самчук Петр Михайлович, д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства и гинекологии № 1 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, 119048, г. Москва; e-mail: dr_samchuk@mail.ru

Цель исследования — провести сравнительную характеристику показателей оксиметрии и электролитного баланса артериальной и венозной пуповинной крови в норме.

Материал и методы. Проведена оценка образцов крови из артерии ($n = 42$) и вены пуповины ($n = 42$) у 42 новорожденных после естественных родов, произошедших в срок при неосложненном течении беременности. Забор образцов крови проводили сразу после рождения ребенка, с использованием системы BD Preset™. Не позднее 10 мин после забора крови производилось исследование с использованием газового анализатора ABL 800 BASIC.

Результаты. Сравнение 18 средних показателей оксиметрии и электролитов позволило выявить статистически значимые различия в норме по шести из них: pH, pCO_2 , $p50$, Hct, FHbF, cK^+ ($p < 0,05$). В крови из артерии пуповины наблюдались повышенные концентрации pCO_2 , $p50$, Hct, cK^+ и пониженные — pH и FHbF по сравнению с показателями крови из вены пуповины ($p < 0,05$). Различий по показателям уровней pO_2 , ctHb, sO_2 , FO_2Hb , FCOHb, FHbB, FMetHb, cNa^+ , cCa^{2+} , cCl^- , mOsm, ctO₂ не отмечено ($p > 0,05$).

Заключение. Полученные данные показали, что между показателями оксиметрии и электролитного баланса крови из артерии и вены пуповины в случае самостоятельных родов в срок без осложнений имеются различия ($p < 0,05$), которые следует учитывать при оценке состояния новорожденного.

Ключевые слова: пуповинная кровь; газово-электролитный состав; оксиметрия пуповинной крови; газовый анализатор; анализ газов крови.

Для цитирования: Самчук П.М., Цароева И.Х., Ищенко А.И., Азоева Э.Л. Сравнительная характеристика показателей оксиметрии и электролитного баланса артериальной и венозной пуповинной крови в норме // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2020. Т. 7. № 4. С. 205–209. doi: 10.17816/2313-8726-2020-7-4-205-209

Samchuk P.M.¹, Tsaroyeva I.Kh.¹, Ishchenko A.I.¹, Azoyeva E.L.²

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF OXIMETRY AND ELECTROLYTE BALANCE OF ARTERIAL AND VENOUS CORD BLOOD IN NORMAL CONDITIONS

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119048, Moscow, Russian Federation;

²V.V. Veresaev Moscow State Clinical Hospital, 127247, Moscow, Russian Federation

Objective — to conduct a comparative characterization of oximetry indicators and electrolyte balance of arterial and venous umbilical cord blood in normal conditions.

Methods and patients. Evaluation of blood samples of the artery ($n = 42$) and umbilical vein ($n = 42$) from 42 newborns after natural birth in the term and uncomplicated course of pregnancy was performed. Blood samples were collected immediately after birth, using the BD Preset™ system. No later than 10 minutes after blood sampling, the study was performed using the ABL 800 BASIC gas analyzer.

Results. Comparison of 18 average indicators of oximetry and electrolytes revealed statistically significant differences in the norm for six of them: pH, pCO_2 , $p50$, Hct, FHbF, cK^+ ($p < 0.05$). In the blood from the umbilical artery, there were increased pCO_2 , $p50$, Hct, cK^+ and decreased pH, FHbF compared to the blood parameters of the umbilical vein ($p < 0.05$). There were no differences in the level indicators pO_2 , ctHb, sO_2 , FO_2Hb , FCOHb, FHbB, FMetHb, cNa^+ , cCa^{2+} , cCl^- , mOsm, ctO₂ ($p > 0.05$).

Conclusion. The obtained data showed that there are differences between the indicators of oximetry and the electrolyte balance of blood from the artery and vein of the umbilical cord in the case of independent delivery in time without complications ($p < 0.05$), which should be taken into account when assessing the condition of the newborn.

Key words: umbilical cord blood; gas-electrolyte composition; umbilical cord blood oximetry; gas analyzer; blood gas analysis.

For citation: Samchuk PM, Tsaroyeva IK, Ishchenko AI, Azoyeva EL. Comparative characteristics of oximetry and electrolyte balance of arterial and venous cord blood in normal conditions. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal*. 2020;7(4):205–209. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2020-7-4-205-209

For correspondence: Petr M. Samchuk, MD, PhD, professor at the Chair Obstetrics and Gynecology No. 1 of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) Ministry of Health of Russia, Moscow, 119048, Russian Federation, e-mail: dr_samchuk@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Information about authors:Samchuk P.M., <https://orcid.org/0000-0001-7882-89-8922>Tsaroyeva I.K., <https://orcid.org/0000-0003-1773-7474>Ishchenko A.I., <https://orcid.org/0000-0003-3338-1113>Azoyeva E.L., <https://orcid.org/0000-0002-3711-2423>

Received 02.10.2020

Accepted 27.10.2020

Введение

Важная задача современного акушерства, которая определяет рациональную тактику оказания медицинской помощи новорождённым, — это объективная оценка их состояния после родоразрешения, включающая в себя помимо клинической характеристики проведение исследования газов и электролитов пуповинной крови и оценку кислотно-щелочного баланса в момент рождения [1, 2].

Появляется все больше литературных данных в пользу исследования газового состава пуповинной крови после рождения ребёнка в родильных отделениях [3]. Существенным препятствием для его внедрения являются предполагаемые затраты и связанные с этим текущие расходы. Christopher R.H. White и соавт. (2016) провели анализ экономической эффективности внедрения метода исследования газового состава пуповинной крови и пришли к выводу, что оно связано со значительными начальными и текущими затратами, которые, однако, значительно ниже, чем последующие расходы на оказание медицинской помощи новорождённым [4]. Исследование австралийских учёных, проведённое в акушерском отделении III уровня, показало, что анализ газового состава пуповинной крови ассоциируется с улучшением перинатальных исходов в группе высокого риска, но существует меньше доказательств пользы данного исследования в случае родов низкого риска [5]. Предполагается, что анализ пуповинной крови даёт представление о кислотно-щелочном балансе ребёнка в момент рождения. Однако с этого момента пуповинная кровь, если она остаётся в связи с плацентой, будет демонстрировать прогрессирующее изменение кислотно-основного состояния вследствие продолжающегося плацентарного метаболизма и газообмена [6, 7]. Небольшие изменения pH крови пуповины происходят в течение 60 с после родов, а в течение 60 мин pH может упасть более чем на 0,2 единицы. Показано, что эти изменения не наблюдаются, если пуповину сразу после рождения дважды пережимают, изолируя сегмент пуповинной крови для забора образца, который остаётся относительно постоянным при комнатной температуре в течение 1 ч [8]. Показатели оксиметрии и электролитного состава пуповинной крови используются при оценке степени тяжести гипоксии плода, а буферные основания (BE) и pH, определённые в крови пупочной артерии, являются допустимыми параметрами для измерения метаболического ацидоза [9]. Респираторный ацидоз плода обычно является результатом кратковременного нарушения маточно-плацентарного или фетоплацентарного кровообращения и редко связан с не-

благоприятным исходом [10]. Буферные основания как показатель отражают более линейную меру степени накопления метаболической кислоты [11]. До сих пор во всём мире нет единого мнения относительно того, какой из этих двух параметров предпочтительнее использовать и какие пороговые значения следует применять [12]. Несмотря на продолжающиеся дискуссии, при оценке гипоксемии плода предлагается учитывать показатели анализа газов крови [13, 14]. Существует корреляция между насыщением кислородом, измеряемым с помощью инвазивной внутриутробной пульсоксиметрии, и pH крови плода, при этом сохраняется риск осложнений [15]. Многие авторы высказывают мнение, что изучение парных артериальных и венозных образцов крови может дать представление об этиологии ацидоза у новорождённого, а в сочетании с клинической информацией нормальные показатели парного исследования могут указывать на исключение у ребенка внутриутробного гипоксически-ишемического поражения [16, 17]. Определение уровней лактата и pH в пуповинной крови имеет высокую прогностическую значимость в отношении развития осложнений, таких как транзиторное тахипноэ новорождённых, метаболические нарушения, гипоксически-ишемическая энцефалопатия. У новорождённых, родившихся в удовлетворительном состоянии, и новорождённых с метаболическим ацидозом уровень pH и pO_2 выше в вене пуповины, а pCO_2 выше в артерии пуповины, что соответствует физиологическим процессам плодово-плацентарного кровообращения и газообмена [18]. При определении pH источник забора пуповинной крови является критически значимым, тогда как при определении лактата может быть использован любой сосуд пуповины. Уровни BE в артериальной и венозной пуповинной крови не различаются при нормальных значениях pH, однако при ацидозе отмечается их повышение в артерии пуповины в большей степени, чем в вене [19].

Цель исследования — провести сравнительную характеристику показателей оксиметрии и электролитного баланса артериальной и венозной пуповинной крови при нормальных родах.

Материал и методы

Проспективное исследование выполнено на базе филиала ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева» Департамента здравоохранения г. Москвы, являющейся клинической базой кафедры и Университетской клиники перинатального акушерства и гинекологии Сеченовского университета. Набор материала проводился в январе–марте 2020 г. Критериями

включения явились самостоятельные, неосложнённые роды при доношенном сроке беременности в головном предлежании и отсутствие признаков дистресса плода в родах. Критерии исключения: осложнённое течение беременности, тяжёлая соматическая патология у матери, беременность, наступившая после применения вспомогательных репродуктивных технологий, многоплодная беременность. Проведена лабораторная оценка 42 образцов крови из артерии пуповины — 1-я группа ($n = 42$) и 42 образцов крови из вены пуповины — 2-я группа ($n = 42$) у 42 новорождённых после естественных родов в срок при неосложнённом течении беременности. Забор образцов крови проводили сразу после рождения ребёнка. На пуповину накладывали 2 зажима на расстоянии около 15 см друг от друга. На выделенном сегменте пуповины между зажимами производили забор крови из артерии и вены пуповины. Забор производился в наборы BD Preset™ аспирационным способом. Данные шприцы содержат лиофильно-высушенный гепарин лития, сбалансированный кальцием, который нанесён на внутреннюю поверхность корпуса шприца путём напыления. Этот состав оказывает антикоагулянтное воздействие на образцы крови и минимизирует преаналитические ошибки. Не позднее 10 мин после забора крови производилось исследование образцов с использованием газового анализатора ABL 800 BASIC. От всех женщин получено письменное информированное согласие на участие в

исследовании. Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы R (версия 3.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Сравнение медиан групп проводилось с помощью критерия Вилкоксона для связанных выборок. Различия признавались статистически значимыми на уровне $p < 0,05$. Проверка данных на нормальность распределения выполнена с помощью теста Шапиро–Уилка.

Результаты и обсуждение

Возраст пациенток в исследуемой группе составил $29,6 \pm 4,3$ года, средний ИМТ — $25,9 \pm 1,5$ кг/м², что указывает на отсутствие ожирения. Из числа всех обследованных женщин 21 пациентке (50%) предстояли первые роды, 14 (33,3%) пациенткам — вторые, 7 (16,7%) пациенткам — третьи и четвёртые роды. При оценке анамнестических данных в группе выявлена соматическая патология: у 7 (16,7%) женщин — гипотиреоз, у 11 (27,8%) — миопия слабой степени, у 4 (11,1%) — пролапс митрального клапана, у 11 (27,8%) — варикозная болезнь, у 4 (11,1%) — хронический пиелонефрит. Соматические заболевания отсутствовали у 14 (33,7%) пациенток. В 16 (38,9%) случаях отмечался отягощённый гинекологический анамнез: у 9 (22,3%) пациенток — выкидыши, у 11 (27,8%) — аборт, у 11 (27,8%) — раздельное диагностическое выскабливание в анамнезе, у 4 (11,1%) — миома матки. Во время настоящей

Сравнение медиан показателей оксиметрии и электролитного баланса артериальной и венозной пуповинной крови

Показатель	Кровь из артерии пуповины			Кровь из вены пуповины		
	медиана	нижний квартиль	верхний квартиль	медиана	нижний квартиль	верхний квартиль
sO ₂ , %	52,1	48,9	53,2	53,3	52,4	72,5
pO ₂ , мм рт. ст.	27,6	27,1	28,4	31,0	26,3	33,1
pH	7,24	7,23	7,25	7,34*	7,32	7,37
pCO ₂ , мм рт. ст.	49,4*	48,8	51,1	37,6	33,9	39,1
p50, мм рт. ст.	26,2*	24,1	27,1	25,3	24,4	27,1
mOsm, ммоль/кг	270	266	272	271	266	273
Hct, %	48,4*	45,8	51,0	44,6	41,4	50,1
FO ₂ Hb, %	51,4	49,7	52,4	51,7	51,1	52,8
FMetHb, %	0,8	0,7	1,0	0,8	0,7	0,9
FHHb, %	47,7	45,5	49,7	47,1	45,8	48,1
FHbF, %	62	60	63	70*	68	72
FCOHb, %	0,4	0,2	0,5	0,45	0,4	0,5
ctO ₂ , vol%	10,9	10,4	11,5	10,4	9,8	12,7
ctHb, г/дл	156	150	167	154	145	165
cNa ⁺ , ммоль/л	132	131	133	132	131	134
cK ⁺ , ммоль/л	4,4*	4,1	4,5	4,1	3,8	4,4
cCl ⁻ , ммоль/л	107	105	108	107	105	108
cCa ²⁺ , ммоль/л	1,1	1,0	1,3	1,0	0,8	1,1

Примечание. * — различия между значениями показателей артериальной и венозной пуповинной крови статистически значимы ($p < 0,05$).

беременности у 9 (22,2%) пациенток выявлена анемия лёгкой степени, проведено лечение препаратами железа, у 2 (5,6%) – гестационный гипотиреоз, у 2 (5,6%) – ОРВИ во время беременности, у 10 (24,4%) — отёки, вызванные беременностью. У 19 (45,2%) женщин беременность протекала без осложнений. У всех 42 (100%) пациенток произошли самостоятельные роды при доношенном сроке (39 нед $\pm$ 5 дн) беременности. Средний вес новорождённых составил $3560,0 \pm 270,0$ г, оценка по шкале Апгар: $9,0 \pm 0,7$ балла. При выполнении исследования нами проведено сравнение 18 средних показателей оксиметрии и электролитов пуповинной крови. Среднее значение sO_2 крови из артерии пуповины составило $52,1 \pm 3,0\%$, из вены пуповины — $53,3 \pm 14,2\%$; pO_2 — $27,6 \pm 0,9$ и $31,0 \pm 4,8$ мм рт. ст. соответственно. Следующие показатели также представлены в сравнении: pH — $7,24 \pm 0,01$ и $7,34 \pm 0,04$; pCO_2 — $49,4 \pm 1,6$ и $37,6 \pm 3,7$ мм рт. ст.; $p50$ — $26,2 \pm 2,1$ и $25,3 \pm 1,9$ мм рт. ст.; $mOsm$ — 270 ± 4 и 271 ± 5 ммоль/кг; Hct — $48,4 \pm 3,7$ и $44,6 \pm 6,8\%$; FO_2Hb — $51,4 \pm 1,9$ и $51,7 \pm 1,2\%$; $FMetHb$ — $0,8 \pm 0,2$ и $0,8 \pm 0,1\%$; $FHHb$ — $47,7 \pm 3,0$ и $47,1 \pm 1,6\%$; $FHbF$ — 62 ± 2 и $70 \pm 3\%$; $FCOHb$ — $0,4 \pm 0,2$ и $0,5 \pm 0,1\%$; ctO_2 — $10,9 \pm 0,8$ и $10,4 \pm 2,1$ vol%; $ctHb$ — 156 ± 12 и 154 ± 14 г/дл; cNa^+ — 132 ± 1 и 132 ± 2 ммоль/л; cK^+ — $4,4 \pm 0,3$ и $4,1 \pm 0,4$ ммоль/л; cCl^- — 107 ± 2 и 107 ± 2 ммоль/л; cCa^{2+} — $1,1 \pm 0,2$ и $1,0 \pm 0,2$ ммоль/л соответственно (см. табл.).

По 6 показателям оксиметрии и электролитного баланса крови из артерии и вены пуповины выявлены статистически значимые различия: pH, pCO_2 , $p50$, Hct, $FHbF$, cK^+ ($p < 0,05$). При оценке показателей крови артерии пуповины (венозная кровь) наблюдались повышенные значения pCO_2 , $p50$, Hct, cK^+ и пониженные значения pH и $FHbF$ по сравнению с теми же показателями крови вены (артериальная кровь) пуповины. Различий по уровню pO_2 , $ctHb$, sO_2 , FO_2Hb , $FCOHb$, $FHHb$, $FMetHb$, cNa^+ , cCa^{2+} , cCl^- , $mOsm$, ctO_2 при проведении исследования крови из вены и артерии пуповины не выявлено ($p > 0,05$).

Заключение

В условиях перинатального акушерства объективная оценка состояния новорождённых необходима для оказания своевременной и рациональной медицинской помощи с целью улучшения перинатальных исходов. В настоящее время оценка оксиметрии и электролитного баланса пуповинной крови — наиболее объективный метод определения состояния плода и его реакции на родовой стресс.

Из полученных данных парного лабораторного исследования следует, что между некоторыми показателями оксиметрии и электролитного баланса крови из артерии и вены пуповины в случае самостоятельных родов в срок без осложнений имеются достоверные различия ($p < 0,05$), которые следует учитывать в клинической практике для объективной, дифференцированной оценки гипоксических повреждений плода.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Malin G.L., Morris R.K., Khan K.S. Strength of association between umbilical cord pH and perinatal and long term outcomes: systematic review and meta-analysis // BMJ. 2010. Vol. 340. P. c1471. doi: 10.1136/bmj.c1471
2. Uslu S., Bulbul A., Can E., Zubarioglu U., Salihoglu O., Nuhoglu A. Relationship between oxygen saturation and umbilical cord pH immediately after birth // Pediatr Neonatol. 2012. Vol. 53. N 6. P. 340–345. doi: 10.1016/j.pedneo.2012.08.005
3. Протопопова Н.В., Самчук П.М., Кравчук Н.В. Клинические протоколы. Иркутск: Оттиск, 2006.
4. Wiberg N., Källén K., Olofsson P. Delayed umbilical cord clamping at birth has effects on arterial and venous blood gases and lactate concentrations // BJOG. 2008. Vol. 115. N 6. P. 697–703. doi: 10.1111/j.1471-0528.2008.01708.x
5. White C.R., Doherty D.A., Newnham J.P., Pennell C.E. The impact of introducing universal umbilical cord blood gas analysis and lactate measurement at delivery // Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2014. Vol. 54. N 1. P. 71–78. doi: 10.1111/ajo.12132
6. Wiberg N., Källén K., Olofsson P. Delayed umbilical cord clamping at birth has effects on arterial and venous blood gases and lactate concentrations // BJOG. 2008. Vol. 115. N 6. P. 697–703. doi: 10.1111/j.1471-0528.2008.01708.x
7. Протопопова Н.В., Самчук П.М., Суховская В.В. Физиологические изменения в организме женщины при беременности. Иркутск: Иркутский гос. мед. университет, 2005.
8. Armstrong L., Stenson B. Effect of delayed sampling on umbilical cord arterial and venous lactate and blood gases in clamped and unclamped vessels // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2006. Vol. 91. P. F342–F345. doi: 10.1136/adc.2005.086744
9. Sykes G.S., Molloy P.M. Effect of delays in collection or analysis on the results of umbilical cord blood measurements // Br J Obstet Gynaecol. 1984. Vol. 91. P. 989–992. doi: 10.1111/j.1471-0528.1984.tb03676.x
10. Duerbeck N.B., Chaffin D.G., Seeds J.W. A practical approach to umbilical artery pH and blood gas determinations // Obstet Gynecol. 1992. Vol. 79. P. 959–962. PMID:1579322
11. Ferreira C.S., Melo A., Fachada A.H., Solheiro H., Nogueira Martins N. Umbilical cord blood gas analysis, obstetric performance and perinatal outcome // Rev Bras Ginecol Obstet. 2018. Vol. 40. N 12. P. 740–748. doi: 10.1055/s-0038-1675187
12. Armstrong L., Stenson B.J. Use of umbilical cord blood gas analysis in the assessment of the newborn // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2007. Vol. 92. N 6. P. F430–434. doi: 10.1136/adc.2006.099846
13. Приходько А.М., Баев О.Р. Определение кислотно-основного состояния пуповинной крови. Показания и техника // Акушерство и гинекология. 2018. Т. 5. С. 127–131. doi: 10.18565/aig.2018.5.127–131
14. Roemer V., Beyer B. Outcome measures in perinatal medicine — pH or BE. The thresholds of these parameters in term infants // Z Geburtshilfe Neonatol. 2008. Vol. 212. N 4. P. 136–146. doi: 10.1055/s-2008-1076931
15. ACOG Committee Opinion No. 348, November 2006. Umbilical cord blood gas and acid-base analysis. Obstet Gynecol. 2006. Vol. 108. N 5. P. 1319–1322. doi: 10.1097/00006250-200611000-00058
16. Goldaber K.G., Gilstrap L.C. 3rd. Correlations between clinical events and umbilical cord blood acid-base and blood gas values // Clin Obstet Gynecol. 1993. Vol. 36. P. 47–59. doi: 10.1097/00003081-199303000-00008
17. Linhartova L., Kurtansky A., Suska P. Correlation between fetal blood oxygen saturation and umbilical blood pH values // Bratisl Lek Listy. 2009. Vol. 110. N 11. P. 684–687.
18. Araujo O.R., Diegues A.R., Silva D.C., Albertoni A.C., Louzada M.E., Cabral E.A., et al. Agreement and correlation of pH, bicarbonate, base excess and lactate measurements in venous and arterial blood of premature and term infants // Rev Bras Ter Intensiva. 2007. Vol. 19. N 3. P. 322–326.
19. Приходько А.М., Романов А.Ю., Шуклина Д.А., Баев О.Р. Показатели кислотно-основного равновесия и газовый состав артериальной и венозной пуповинной крови в норме и при гипоксии плода // Акушерство и гинекология. 2019. № 2. С. 93–97. doi: 10.18565/aig.2019.2.93-97

REFERENCES

1. Malin GL, Morris RK, Khan KS. Strength of association between umbilical cord pH and perinatal and long term outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;340:c1471. doi: 10.1136/bmj.c1471
2. Uslu S, Bulbul A, Can E, Zubarioglu U, Salihoglu O, Nuhoglu A. Relationship between oxygen saturation and umbilical cord pH immediately after birth. *Pediatr Neonatol*. 2012;53(6):340–345. doi: 10.1016/j.pedneo.2012.08.005
3. Protopopova NV, Samchuk PM, Kravchuk NV. *Clinical protocols*. Irkutsk: Ottisk; 2006. (In Russ).
4. White CRH, Doherty DA, Cannon JW, Kohan R, Newnham JP, Pennell CE. Cost effectiveness of universal umbilical cord blood gas and lactate analysis in a tertiary level maternity unit. *J Perinat Med*. 2016;44(5):573–584. doi: 10.1515/jpm-2015-0398
5. White CR, Doherty DA, Newnham JP, Pennell CE. The impact of introducing universal umbilical cord blood gas analysis and lactate measurement at delivery. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2014;54(1):71–78. doi: 10.1111/ajo.12132
6. Wiberg N, Källén K, Olofsson P. Delayed umbilical cord clamping at birth has effects on arterial and venous blood gases and lactate concentrations. *BJOG*. 2008;115(6):697–703. doi: 10.1111/j.1471-0528.2008.01708.x
7. Protopopova NV, Samchuk PM, Sukhovskaya VV. Physiological changes in a woman's body during pregnancy. Irkutsk: Irkutsk State Medical University; 2005. (In Russ.)
8. Armstrong L, Stenson B. Effect of delayed sampling on umbilical cord arterial and venous lactate and blood gases in clamped and unclamped vessels. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006;91:F342–345. doi: 10.1136/adc.2005.086744
9. Sykes GS, Molloy PM. Effect of delays in collection or analysis on the results of umbilical cord blood measurements. *Br J Obstet Gynaecol*. 1984;91:989–992. doi: 10.1111/j.1471-0528.1984.tb03676.x
10. Duerbeck NB, Chaffin DG, Seeds JW. A practical approach to umbilical artery pH and blood gas determinations. *Obstet Gynecol*. 1992;79:959–962. PMID:1579322
11. Ferreira CS, Melo Â, Fachada AH, Solheiro H, Nogueira Martins N. Umbilical cord blood gas analysis, obstetric performance and perinatal outcome. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2018;40(12):740–748. doi: 10.1055/s-0038-1675187
12. Armstrong L, Stenson BJ. Use of umbilical cord blood gas analysis in the assessment of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007;92(6):F430–434. doi: 10.1136/adc.2006.099846
13. Prikhod'ko AM, Bayev OR. Determination of the acid-base state of the umbilical cord blood. Indications and technique. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2018;5:127–131. (In Russ). doi: 10.18565/aig.2018.5.127-131
14. Roemer V, Beyer B. Outcome measures in perinatal medicine — pH or BE. The thresholds of these parameters in term infants. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2008;212(4):136–146. doi: 10.1055/s-2008-1076931
15. ACOG Committee Opinion No. 348, November 2006. Umbilical cord blood gas and acid-base analysis. *Obstet Gynecol*. 2006;108(5):1319–1322. doi: 10.1097/00006250-200611000-00058
16. Goldaber KG, Gilstrap LC 3rd. Correlations between clinical events and umbilical cord blood acid-base and blood gas values. *Clin Obstet Gynecol*. 1993;36:47–59. doi: 10.1097/00003081-199303000-00008
17. Linhartova L, Kurtansky A, Suska P. Correlation between fetal blood oxygen saturation and umbilical blood pH values. *Bratisl Lek Listy*. 2009;110(11):684–687.
18. Araujo OR, Diegues AR, Silva DC, Albertoni AC, Louzada ME, Cabral EA, et al. Agreement and correlation of pH, bicarbonate, base excess and lactate measurements in venous and arterial blood of premature and term infants. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2007;19(3):322–326.
19. Prikhod'ko AM, Romanov AY, Shuklina DA, Bayev OR. Indicators of acid-base balance and gas composition of arterial and venous umbilical cord blood in normal conditions and during fetal hypoxia. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019;(2):93–97. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18565/aig.2019.2.93-97>

Поступила 02.10.2020

Принята к печати 27.10.2020

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Самчук Петр Михайлович, д.м.н., профессор [Petr M. Samchuk, MD, PhD, Professor], адрес: 119048, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, 8; [address: 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8, Russian Federation]; e-mail: dr_samchuk@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7882-89-8922>

Цароева Инна Хасановна [Inna Kh. Tsaroyeva], e-mail: tsaroevaina@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1773-7474>

Ищенко Анатолий Иванович, д.м.н., профессор [Anatoliy I. Ishchenko, MD, PhD, Professor], e-mail: 7205502@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3338-1113>

Азоева Эвелина Лазаревна [Evelina L. Azoyeva], e-mail: ewelina.azoeva@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3711-2423>

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Васильева В.В.¹, Боташева Т.Л.¹, Фабрикант А.Д.¹, Шаханова А.В.², Михельсон А.А.¹,
Заводнов О.П.¹, Железнякова Е.В.¹

ОСОБЕННОСТИ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИХ И ЭМОЦИОНАЛЬНО-ЛИЧНОСТНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК БЕРЕМЕННЫХ С ЧРЕЗМЕРНОЙ РВОТОЙ

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 344012, г. Ростов-на-Дону, Россия

²ФГБОУ ВО «Адыгейский государственный университет», 385000, Республика Адыгея, г. Майкоп, Россия

Для корреспонденции: Боташева Татьяна Леонидовна, д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотрудник отдела медико-биологических проблем в акушерстве, гинекологии и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: t_botasheva@mail.ru

Цель работы — сравнительная характеристика электроэнцефалографических и эмоционально-личностных особенностей беременных с чрезмерной рвотой и с физиологическим течением гестации.

Материал и методы. Выполнено электроэнцефалографическое и комплексное психологическое обследование 84 женщин со сроком гестации 7–13 нед. Основную группу составили 45 беременных с диагнозом «чрезмерная рвота беременных», а группу сравнения — 39 женщин с неосложнённым течением гестации.

Результаты. Доказано, что зарегистрированные параметры электроэнцефалограммы у женщин с осложнённой беременностью отражают их дисэнцефальную природу. Согласно данным психологического тестирования беременные с чрезмерной рвотой отличались высокой тревожностью, напряжённостью, эмоциональной неустойчивостью, сниженной адаптивностью к гестационным процессам, неготовностью к материнству.

Заключение. Предполагается, что патогенез чрезмерной рвоты беременных связан с нарушениями центропериферической интеграции, способствующими формированию дезадаптационных процессов в организме беременных.

Ключевые слова: физиологическая и осложнённая беременность; чрезмерная рвота беременных; биоэлектрическая активность мозга; центропериферическая интеграция; психологический статус.

Для цитирования: Васильева В.В., Боташева Т.Л., Фабрикант А.Д., Шаханова А.В., Михельсон А.А., Заводнов О.П., Железнякова Е.В. Особенности электроэнцефалографических и эмоционально-личностных характеристик беременных с чрезмерной рвотой // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2020. Т. 7. № 4. С. 210–215. doi: 10.17816/2313-8726-2020-7-4-210-215

Vasil'yeva V.V.¹, Botasheva T.L.¹, Fabrikant A.D.¹, Shakhanova A.V.², Mikhelson A.A.¹,
Zavodnov O.P.¹, Zheleznyakova E.V.¹

PECULIARITIES OF ELECTROENCEPHALOGRAPHIC AND EMOTIONAL AND PERSONAL CHARACTERISTICS OF PREGNANT WOMEN WITH EXCESSIVE VOMITING

¹Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 344012, Rostov-on-Don, Russian Federation;

²Adyge State University, 385000, Maykop, Republic of Adygea, Russian Federation

The aim of the study is to reveal comparative characteristics of electroencephalographic and emotional-personal characteristics of pregnant women with severe vomiting and with physiological gestation.

Material and methods. An electroencephalographic and complex psychological examination of 84 women with a gestation period of 7–13 weeks was performed. The main group consisted of 45 pregnant women with a diagnosis of “severe vomiting of pregnant women”, and the comparison group — 39 women with uncomplicated gestation.

Results. It has been proven that the recorded EEG parameters in women with a complicated pregnancy reflect their diencephalic nature. According to psychological testing, pregnant women with severe vomiting had high anxiety, tension, emotional instability, reduced adaptability to gestational processes, and lack of readiness for motherhood.

Conclusion. It is assumed that the pathogenesis of severe vomiting of pregnant women is associated with impaired central/peripheral integration, contributing to the formation of maladaptive processes in the body of pregnant women.

Key words: physiological and complicated pregnancy; severe vomiting of pregnant women; brain bioelectric activity; centroperepheral integration; psychological status.

For citation: Vasil'yeva VV, Botasheva TL, Fabrikant AD, Shakhanova AV, Mikhelson AA, Zavodnov OP, Zheleznyakova EV. Peculiarities of electroencephalographic and emotional and personal characteristics of pregnant women with excessive vomiting. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal.* 2020;7(4):210–215. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2020-7-4-210-215

For correspondence: Tatyana L. Botasheva, MD, DSci., Professor, Chief Researcher, Department of Biomedical Problems in Obstetrics, Gynecology and Pediatrics of Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: t_botasheva@mail.ru

Information about authors:

Vasil'yeva V.V., <https://orcid.org/0000-0001-5948-6605>

Botasheva T.L., <https://orcid.org/0000-0001-5136-1752>

Fabrikant A.D., <https://orcid.org/0000-0002-4376-8111>

Shakhanova A.V., <https://orcid.org/0000-0002-4640-1884>

Mikhelson A.A., <https://orcid.org/0000-0002-8282-2248>
Zavodnov O.P., <https://orcid.org/0000-0002-9555-2267>
Zheleznyakova E.V., <https://orcid.org/0000-0003-4496-6387>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 24.07.2020
Accepted 05.10.2020

Введение

В настоящих демографических и экономических условиях приоритетным направлением исследования репродуктивных процессов является междисциплинарный подход, рассматривающий осложнения беременности как мультифакторную патологию. Внимание некоторых исследователей привлекает проблема акушерских осложнений первой половины гестации, значительно влияющих на течение и исход беременности [1–6]. Чрезмерная рвота беременных (ЧРБ), наблюдающаяся в 1-й половине гестации, представляет сложный симптомокомплекс и характеризуется различными симптомами, наиболее выраженными из которых являются диспепсические расстройства, приводящие к нарушениям во всех видах обмена веществ и ухудшению функционирования всех систем организма женщины.

В отечественной физиологии состояние ранних токсикозов (рвоты беременных) оценивалось с позиций нейродинамического подхода, определяющего ЧРБ как кортиковисцеральную патологию, обусловленную нарушением функционирования лимбико-ретикулярного комплекса [7–9]. Согласно этим работам исследователей, имплантация плодного яйца создаёт исходное возбуждение рецепторного аппарата матки, регулирующегося соответствующими подкорковыми структурами, которые отрицательно индуцируют сопряжённые участки коры. При неадекватном функционировании структур диэнцефального уровня и связанных с ними отделов коры мозга, раздражение интерорецепторов обуславливает патологические реакции нервной системы, в том числе рвотный рефлекс, что приводит к нарушению процессов гормональной регуляции гестации.

Общезвестно, что в характеристиках биоэлектрической активности мозга отражаются изменения функционирования различных его подсистем, обеспечивающих адаптационные процессы, происходящие в организме. Перестройка базовых параметров биоэлектрической активности может возникать ещё до клинических симптомов различных осложнений беременности. Однако литературные данные, касающиеся гестационных трансформаций на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), противоречивы, а работы, изучающие корреляты ЭЭГ при ЧРБ, малочисленны [7, 8]. Вместе с тем не вызывает сомнения значение эмоционально-личностных характеристик в патогенезе этого осложнения беременности [10–14]. В работах ряда авторов [4, 11, 15] продемонстрирован психосоматический характер ЧРБ, где психический и соматический компоненты тесно

связаны друг с другом и часто взаимозаменяемы в роли ведущего этиологического фактора. Однако в проанализированных нами работах недостаточно чётко обозначены электрофизиологические и психологические особенности женщин с ЧРБ, что затрудняет разработку прогностических алгоритмов и психологической помощи этим женщинам. Очевидная актуальность данных исследований обусловлена также сроком гестации (I триместр), в котором возникает ЧРБ и при котором ограничена возможность медикаментозного лечения этого осложнения, а также повышается значимость психотерапевтической помощи.

Цель работы — сравнительная характеристика электроэнцефалографических и эмоционально-личностных особенностей беременных с чрезмерной рвотой и с физиологическим течением гестации.

Материал и методы

Выполнено электрофизиологическое и психологическое обследование 84 женщин со сроком гестации 7–13 нед. Первую (основную) группу составили 45 беременных с диагнозом «чрезмерная рвота беременных» (код O21.0 по МКБ-10), поступивших на лечение в акушерское отделение патологии беременности Ростовского государственного медицинского университета (Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии — НИИАП). Группу сравнения (2-я группа) составили 39 женщин с физиологическим течением беременности (ФТБ) на том же сроке, наблюдавшиеся в поликлинике НИИАП.

Клиническим критерием включения в основную группу (с ЧРБ) являлась рвота беременной в пределах 4–14 раз в сутки (лёгкая и среднетяжёлая степень), сопровождающаяся снижением массы тела.

Электроэнцефалографическое исследование проведено с использованием аппарата «Энцефалан 131-03» в частотном диапазоне 0,1–30 Гц в стандартных монополярных отведениях, в состоянии бодрствования с закрытыми и открытыми глазами. Анализ записи ЭЭГ предполагал визуальную и спектральную составляющие. Визуальный анализ включал в себя оценку основных ритмов (частота, амплитуда, региональное распределение, выраженность, устойчивость, форма колебаний), а также наличие эпилептиформной активности. Спектральный анализ основных ритмов проводили с помощью преобразования Фурье для участков записи длительностью 5 с и последующей log-трансформацией показателей. Сравнительный анализ спектров проводился при помощи многофакторного дисперсионного

анализа, при расчёте критерия Фишера (F) и статистической значимости (p).

В психологическом блоке обследования использовались следующие методики: исследование тревожности Спилбергера–Ханина, личностный опросник Айзенка, рисуночный тест «Я и мой ребенок» Филипповой, определение типа психологического компонента гестационной доминанты Добрякова, методика определения стрессоустойчивости и социальной адаптации Холмса–Рэя, опросник Кеттелла, опросник нервно-психического напряжения Немчина. Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

В настоящем исследовании оценивались значения среднего (M) и средние ошибки средней величины (m). Нулевая гипотеза отвергалась при уровне значимости меньше 0,05 (доверительной вероятности 95%). Для сравнения межгрупповых различий использовали t -критерий Стьюдента, а также F -критерий для дисперсионного анализа (ANOVA, MANOVA).

Обработку полученных данных проводили с использованием пакетов прикладных программ Statistica версии 12.5, MS EXCEL 2010, IBM SPSS 25.0.002, Deductor Studio 5.3.088.

Результаты

Анализ показателей ЭЭГ женщин с осложнённой беременностью позволил установить, что в диапазоне α -частот наблюдалось появление неустойчивого и более медленного по доминирующей частоте ритма (44,5% респонденток), отмечалось нарушение пространственного распределения, стирание региональных и билатеральных различий (55,8% женщин), повышение его амплитуды свыше 100 мкВ (32,2% пациенток). На фоне α -ритма у 64,6% женщин отмечались вспышки других ритмов, превышающие основной ритм и наиболее выраженные в лобно-центральных зонах. Для 51,2% пациенток 1-й группы были характерны высокоамплитудные острые волны в лобно-центральных областях. У 23,7% женщин наблюдалась редукция основного ритма с преобладанием высокочастотной составляющей спектра. У 3 пациенток наблюдались эпилептиформные комплексы. У одной из них патологические формы ЭЭГ были

выражены диффузно во всех отведениях, а у двух — преимущественно в передневисочных отделах мозга.

Для 95,3% беременных группы сравнения описанные особенности ЭЭГ не были характерны. Основные частотно-амплитудные и региональные параметры биоэлектрической активности мозга у женщин 2-й группы соответствовали возрастной норме без выраженных отклонений. Изучение показателей спектров мощности ЭЭГ также выявило ряд различий между клиническими группами. Обнаружено снижение мощности α -частот в затылочно-теменных зонах у беременных основной группы по сравнению с физиологической гестацией ($F = 3,28$; $p = 0,004$). Отмечались более высокие значения спектра мощности θ -ритма в лобно-центральных зонах у пациенток с осложнённым течением беременности, нежели у женщин группы сравнения ($F = 5,41$; $p = 0,003$). Показано увеличение мощности β -частот, достоверно более выраженное в передневисочных отведениях у беременных основной группы в сравнении с физиологической беременностью ($F = 5,15$; $p = 0,003$) (табл. 1).

Обследование психоэмоционального статуса беременных также обнаружило выраженные различия по показателям у женщин клинических групп. Изучение показателей тревожности, определяемых методикой Спилбергера–Ханина, выявило, что у всех беременных на момент тестирования наблюдался рост реактивной тревожности, и статистически значимых различий по этому показателю между группами обнаружено не было. Так, в группе с ЧРБ значения составляли $52,3 \pm 3,9$ балла, в то время как у женщин с ФТБ — $48,1 \pm 4,3$ балла ($p = 0,286$). В то же время показатели личностной тревожности у пациенток выделенных групп достоверно различались: у беременных 1-й группы — $51,1 \pm 1,6$ балла, а у пациенток 2-й группы — $37,3 \pm 1,5$ балла ($p = 0,0419$). Повышение реактивной тревожности у респонденток основной группы в I триместре гестации может быть обусловлено значимостью события, наличием страхов по поводу беременности и родов. Определение характеристик личности беременных при помощи опросника Айзенка выявило различие между группами по одной шкале — «нейротизм». Средний уровень нейротизма — $11,3 \pm 3,0$ был характерен для пациенток 2-й группы, в то время как у пациенток с ЧРБ отмечались повышенные значения этой шкалы — $17,5 \pm 2,2$, свидетельствовавшие о высоком уровне нейротизма. Согласно интерпретации теста, эта шкала отражает возможности личностной саморегуляции, в основе которой лежит эмоциональная стабильность и адаптивные способности психики при стрессовых ситуациях. Полученные результаты свидетельствуют об эмоциональной неустойчивости, плохой способности к адаптации у женщин с ЧРБ. Эти данные сигнализируют о том, что вегетативные изменения, характерные для клинической картины ЧРБ, связаны с эмоциональными расстройствами и образуют некий общий психовегетативный симптомокомплекс. При

Таблица 1

Представленность статистической значимости ритмов ЭЭГ в стандартных отведениях при различных функциональных состояниях

Состояние	Ритмы (диапазон) ЭЭГ			
	δ	θ	α	β
Закрытые глаза	—	F3*F4* C3**C4*	O1**O2** T3*T4*	F3* F4* F8**
Открытые глаза	—	F4* C3*C4*	O1**O2* T3*	F4*F7* F8*

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$. Статистический анализ осуществлялся с использованием F -критерия для дисперсионного анализа (MANOVA).

Таблица 2

Величины стенов значимых психоэмоциональных факторов (методика Кеттелла) при физиологическом и осложнённом течении беременности

Группы	Эмоциональная неустойчивость—эмоциональная устойчивость	Спокойствие—тревожность	Расслабленность—напряжённость	Уровень самоконтроля
Физиологическое течение беременности (стены)	6,8 ± 1,1*	3,2 ± 1,4*	3,7 ± 0,9*	3,1 ± 0,8*
Чрезмерная рвота беременных (стены)	3,1 ± 1,1	6,6 ± 0,7	7,2 ± 0,8	7,4 ± 0,7

Примечание. * — статистическая значимость отличий стенов групп с физиологической беременностью и чрезмерной рвотой беременных. Для сравнения межгрупповых различий использован *t*-критерий Стьюдента.

анализе рисунков беременных с помощью методики «Я и мой ребенок» выявлены существенные различия у пациенток двух групп. Суммируя особенности, проявляющиеся в тесте у 86,3% пациенток с ЧРБ, можно отметить неготовность к текущей беременности, высокую тревожность. В то же время 84,2% женщин группы сравнения отличались позитивным эмоциональным принятием своей новой роли и только 15,8% имели симптомы тревоги и неуверенности. Исследуя тип *психологического компонента гестационной доминанты* у беременных разных групп, мы выявили сочетания различных её типов. У 68,4% пациенток с физиологической беременностью доминировал оптимальный тип, у 5,3% — эйфорический, 2,7% — тревожный, 3,3% — гипогестогнозический, и 20,3% пациенток имели смешанный тип (тревожный, гипогестогнозический, эйфорический, оптимальный). В группе пациенток с ЧРБ получены другие значения: у 57,2% беременных доминировал тревожный тип, у 13,3% — гипогестогнозический, у 3,1% — депрессивный, у 4,5% — эйфорический, и 21,9% женщин имели смешанный тип. При исследовании *стрессоустойчивости* по методике Холмса-Рэя для 73,6% беременных с ЧРБ получены баллы выше 300, что указывает на развитие психосоматического заболевания и близости к фазе нервного истощения. У остальных женщин этой группы отмечена пороговая степень сопротивляемости стрессу. В группе сравнения высокая стрессоустойчивость отмечалась у 62,5% женщин, пороговая — у 23,3% и низкая — у 14,2%. Исследование беременных по методике Кеттелла выявило статистические различия между группами по шкалам: О ($t = 2,75$; $p \leq 0,05$) (спокойствие—тревожность), Q3 ($t = 2,16$; $p \leq 0,05$) (уровень самоконтроля), Q4 ($t = 4,15$; $p \leq 0,05$) (расслабленность—напряжённость), С ($t = 4,26$; $p \leq 0,05$) (эмоциональная неустойчивость—эмоциональная устойчивость). Величины показателей стенов значимых факторов отражены в таблице 2. Полученные результаты позволяют охарактеризовать психологический статус женщин с ЧРБ, для него характерна эмоциональная неустойчивость, высокая тревожность, напряжённость, при низкой толерантности по отношению к фрустрации.

Средний уровень нервно-психического напряжения по Немчину у женщин с ЧРБ составил $61,2 \pm 2,6$ балла, а в группе сравнения — $35,2 \pm 3,4$ балла, что указывает

на повышенное нервно-психическое напряжение у женщин основной группы. Анализ полученных нами данных позволил составить суммарный психологический портрет пациенток с ЧРБ.

Пациентки основной группы отличались высокой тревожностью, эмоциональной неустойчивостью, напряжённостью, плохой адаптивностью, неготовностью к материнству, в то время как основная часть пациенток группы сравнения демонстрировала высокую эмоциональную стабильность, хорошие адаптивные способности психики и высокий уровень самоконтроля при стрессовых ситуациях, принятие своего нового функционального состояния — беременности, оптимальный тип психологического компонента гестационной доминанты.

Заключение

Проведённые исследования свидетельствуют о том, что показатели биоэлектрической активности мозга отражают влияние на кору подкорковых активирующих и синхронизирующих систем. Известно, что в норме интегрирующие системы балансируют в реципрокных отношениях, обеспечивая адекватное состояние мозга и поведения. Нарушение центрo-пeриферической интеграции изменяет характер эфферентных импульсов и приводит к различным патологическим проявлениям. Такие нарушения определяют изменение параметров биоэлектрической активности, отмечающиеся преимущественно в передних и центральных зонах мозга, что указывает на значительную роль диэнцефальных образований в этих процессах [16, 17]. Патогенез нарушений при ЧРБ связан с влиянием неспецифической таламической системы, которая модулирует активность передних отделов коры. Однако первопричиной является лимбическая система, а именно гипоталамо-гипофизарные структуры, обеспечивающие гомеостатическое равновесие при гестации. Данные энцефалографических исследований показывают либо преобладание высокочастотной составляющей спектра и медленной активности при снижении индекса основного ритма, либо повышение синхронизирующих влияний и появление α -ритма с более низкой частотой. Диэнцефальную природу полученных изменений ЭЭГ при ЧРБ отражают также высокоамплитудные острые волны

и тета-активность в лобно-центральных зонах коры. Таким образом, изучение показателей ЭЭГ у женщин с ЧРБ позволило выявить основные особенности биоэлектрической активности их мозга, отражающие диэнцефальную природу полученных изменений. Одновременно формируются различные дисфункциональные отклонения в разноразмерных характеристиках психологического статуса женщин с ЧРБ, особенно в их материнской сфере, что также способствует нарушению формирования адекватных плод-материнских отношений и усугубляет уже имеющуюся центро-периферическую дезинтеграцию.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Давыдова Ю.В., Волошина Т.В., Лиманская А.Ю., Тудай В.Н., Девлит М.П., Баранова В.В. Ранний токсикоз беременности: оценка рисков тактика // Здоровье женщины. 2014. № 6. С. 62–66.
2. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Кутузова О.А., Приходько А.В., Фролова Н.А., Рябова С.А. Клинико-патогенетические дезадаптации беременных на ранних сроках гестации // Акушерство, гинекология и репродукция. 2017. Т. 11. № 1. С. 5–13.
3. Вишневская Е.Е. Влияние психического состояния беременной на развитие раннего токсикоза // Журнал акушерства и женских болезней. 2014. Т. 63. № 2. С. 78–83. doi: 10.17816/JOWD63278-83
4. Филиппова Г.Г. Репродуктивная психология в России: современные проблемы и тенденции развития // Психотерапия. 2015. № 4. С. 65–70.
5. King T.L., Murphy P.A. Evidence-based approaches to managing nausea and vomiting in early pregnancy // J Midwifery Womens Health. 2009. Vol. 54. N 6. P. 430–444.
6. Matthews A., Haas D.M., O'Mathúna D.P., Dowswell T. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy // Cochrane Database Syst Rev. 2014. Vol. 3. CD007575.
7. Смирнов А.Г. Отражение в ЭЭГ женщин процессов адаптации к беременности при осложненных формах протекания гестационного процесса // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 3. Биология. 2013. № 4. С. 92–101.
8. Васильева В.В. Механизмы формирования и функционирования репродуктивных доминант в спонтанных и стимулированных циклах // Физиология человека. 2010. Т. 36. № 3. С. 55–65.
9. Тибеккина Л.М., Чуканова Н.В. Психовегетативные нарушения у беременных с ранним токсикозом // Фундаментальные исследования. 2004. № 2. С. 100–101. <http://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=3083>
10. Вишневская Е.Е., Мозговая Е.В., Петрова Н.Н. Характеристика личностно-психологических особенностей и психического состояния беременных с ранним токсикозом // Журнал акушерства и женских болезней. 2014. Т. 63. № 5. С. 22–28.
11. Жук С.И., Щуревская О.Д. Гестоз с точки зрения перинатальной психологии // Здоровье женщины. 2017. № 5. С. 35–37. <https://doi.org/10.15574/HW.2017.121.35>
12. Костенко И.В. Личностные особенности у беременных с различной степенью тяжести гестоза // Фундаментальные исследования. 2013. Т. 3. № 2. С. 317–320. <http://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=31333>
13. Tuovinen S., Aalto-Viljakainen T., Eriksson J.G., Kajantie E., Lahti J., Pesonen A.K., et al. Maternal hypertensive disorders during pregnancy: adaptive functioning and psychiatric and psychological problems of the older offspring // BJOG. 2014. Vol. 121. N 12. P. 1482–1491. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12753>
14. Тагирова З.М., Умаханова М.М., Филиппова Г.Г., Цидзева М.М. Оценка психологического статуса беременных с невынашиванием // Проблемы репродукции. 2018. Т. 24. № 2. С. 108–111. <https://doi.org/10.17116/repro2018242108-111>
15. Egan S.J., Kane R.T., Winton K., Eliot C., McEvoy P.M. Longitudinal investigation of perfectionism and repetitive negative thinking in perinatal depression // Behav Res Ther. 2017. Vol. 27. N 97. P. 26–32.
16. Болдырева Г.Н. Нейрофизиологический анализ поражения лимбико-диэнцефальных структур человека. Изд. 2-е, доп. Краснодар: Экоинвест, 2009.
17. Васильева В.В., Боташева Т.Л., Фролов А.А., Железнякова Е.В. Особенности биоэлектрической активности мозга у женщин с физиологической беременностью и преэклампсией // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 3. <http://science-education.ru/ru/article/view?id=17518>

REFERENCES

1. Davydova YuV, Voloshina TV, Limanskaya AYU, Tuda V, Dvulit MP, Baranova VV. Morning sickness of pregnancy: evaluation of risks and tactics. *Zdorov'ye zhenshchiny*. 2014;6(92):62. (In Russ).
2. Lipatov IS, Tuzikov YuV, Kutuzova OA, Prihod'ko AV, Frolova NA, Ryabova SA. Clinical and pathogenetic variants of maladaptation of pregnant women in the early stages of gestation. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktiya*. 2017;11(1):5–13. (In Russ). doi: 10.17749/2313-7347.2017.11.1.005-013
3. Vishnevskaya EE. The value of the mental status of pregnant women in the development of early toxemia. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2014;63(2):78–83. (In Russ). doi: 10.17816/JOWD63278-83
4. Filippova GG. Reproductive psychology in Russia: current problems and development trends. *Psikhoterapiya*. 2015;4(148):65–70. (In Russ).
5. King TL, Murphy PA. Evidence-based approaches to managing nausea and vomiting in early pregnancy. *J Midwifery Womens Health*. 2009;54(6):430–444.
6. Matthews A, Haas DM, O'Mathúna DP, Dowswell T. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;3:CD007575.
7. Smirnov AG. The pregnancy adaptation processes reflection in the EEG of women with complicated forms of gestation process. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Seriya 3. Biologiya*. 2013;4:92–101. (In Russ).
8. Vasil'yeva VV. Mechanisms of formation and functioning of reproductive dominants in spontaneous and stimulated cycles. *Fiziologiya cheloveka*. 2010;36(3):55–65. (In Russ).
9. Tibekina LM, Chukanova NV. Psychovegetative disorders in pregnant women with early toxicosis. *Fundamental'nyye issledovaniya*. 2004;2:100–101. (In Russ). <http://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=3083>
10. Vishnevskaya EE, Mozgovaya EV, Petrova NN. The characteristics of personal and psychological factors and mental condition of pregnant women with early toxemia. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2014;63(5):22–28. (In Russ).
11. Zhuk SI, Shchurevskaya OD. Gestosis from a view of perinatal psychology. *Zdorov'ye zhenshchiny*. 2017;5(121):35–37. (In Russ). <https://doi.org/10.15574/HW.2017.121.35>
12. Kostenko IV. Personality characteristics of the pregnant women with varying degrees of severity of gestosis. *Fundamental'nyye issledovaniya*. 2013;3(2):317–320. (In Russ). <http://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=31333>
13. Tuovinen S, Aalto-Viljakainen T, Eriksson JG, Kajantie E, Lahti J, Pesonen AK, et al. Maternal hypertensive disorders during pregnancy: adaptive functioning and psychiatric and psychological problems of the older offspring. *BJOG*. 2014;121(12):1482–1491. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12753>
14. Tagirova ZM, Umahanova MM, Philippova GG, Tzidaeva MM. Assessment of the psychological status of pregnant women with miscarriage. *Problemy reproduktivnoy*. 2018;24(2):108–111. (In Russ). <https://doi.org/10.17116/repro2018242108-111>
15. Egan SJ, Kane RT, Winton K, Eliot C, McEvoy PM. Longitudinal investigation of perfectionism and repetitive negative thinking in perinatal depression. *Behav Res Ther*. 2017;27(97):26–32.
16. Boldyreva GN. Neurophysiological analysis of the lesion of the limbic-diencephalic structures of a person. Ed. 2nd, add. Krasnodar: Ecoinvest; 2009. (In Russ).
17. Vasil'yeva VV, Botasheva TL, Frolov AA, Zheleznyakova EV. Bioelectric brain activity in women with physiological pregnancy and preeclampsia. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015;(3). (In Russ). <http://science-education.ru/ru/article/view?id=17518>

Поступила 24.07.2020

Принята к печати 05.10.2020

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Васильева Валентина Валерьевна, д.м.н., доцент [Valentina V. Vasil'yeva, MD, PhD, Assistant Professor], адрес: 344012, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43; [address: 344012, Rostov-on-Don, st. Mechnikova, 43, Russian Federation]; e-mail: v.vasiljeva@rniiap.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5948-6605>

Боташева Татьяна Леонидовна, д.м.н., профессор [Tatyana L. Botasheva, MD, PhD, Professor], e-mail: t_botasheva@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5136-1752>

Фабрикант Анна Дмитриевна [Anna D. Fabrikant], e-mail: annutka944@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4376-8111>

Шаханова Ангелина Владимировна, д.м.н., профессор [Angelina V. Shakhanova, MD, PhD, Professor], e-mail: adsu@adygnet.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4640-1884>

Михельсон Артур Александрович, к.м.н., доцент [Artur A. Mikhelson, MD, PhD, Assistant Professor], e-mail: michelson.a.f@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8282-2248>

Заводнов Олег Павлович, к.м.н., науч. сотр. [Oleg P. Zavodnov, MD, PhD], e-mail: ozz2007@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9555-2267>

Железнякова Елена Васильевна, к.м.н., науч. сотр. [Zheleznyakova Elena V., MD, PhD], e-mail: elena.Gel.1961@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4496-6387>

Клинические наблюдения

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Шпилянский Э.М.¹, Мурашко А.В.², Сухарева Т.В.¹, Морозов К.М.³, Ларина Д.В.⁴,
Веселкова Ю.А.¹, Колесник Д.И.⁵, Кирьянова Е.Н.⁴

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АЛТЕПЛАЗЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ, РАЗВИВШИХСЯ У ЖЕНЩИН НА ФОНЕ ПРИЁМА ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ

¹ГБУЗ МО «Королёвская городская больница», 141070, Московская область, г. Королёв, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, г. Москва, Россия;

³ООО «Гута Клиник», 125047, г. Москва, Центр медицины и реабилитации, Россия;

⁴ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева Департамента здравоохранения г. Москвы», 127644, г. Москва, Россия;

⁵ГКУ «Центральный клинический госпиталь Федеральной таможенной службы России», 107143, г. Москва, Россия

Для корреспонденции: Морозов Константин Моисеевич, д-р мед. наук, врач-хирург, ООО «Гута Клиник», 125047, г. Москва, ул. Фадеева, 4а, стр.1, Российская Федерация; e-mail: morozovkonstantin@yandex.ru

Введение. Одна из актуальных проблем современной гемостазиологии — развитие тромбообразования в венах с последующим возникновением тромбоэмболии, в том числе вследствие приёма гормональных контрацептивных средств. В настоящее время огромное внимание уделяется методам лечения тромбоэмболии как средству первой помощи, направленной на спасение жизни больного. Все больший интерес вызывают методы терапевтического тромболизиса.

Цель исследования — обобщить собственный опыт применения тромболитической терапии у женщин с тромбоэмболией, развившейся на фоне приёма гормональных контрацептивных препаратов.

В статье представлены 3 клинических случая лечения больных женского пола в возрасте 20, 34 и 47 лет. У всех трёх женщин развилась тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА) на фоне приёма оральных контрацептивов.

Результаты. Всем пациенткам проведена тромболитическая терапия препаратом альтеплаза, 100 мг по схеме 10 мг внутривенно (в/в) струйно, 90 мг в/в через инфузомат. У всех пациенток получен хороший клинический результат.

Заключение. Наш опыт свидетельствует о высокой эффективности альтеплазы при тромбозе глубоких вен и ТЭЛА у женщин после спонтанных венозных тромбозов на фоне приёма гормональных контрацептивов.

Ключевые слова: гормональная контрацепция; венозный тромбоз; тромбоэмболия лёгочной артерии; тромболизис.

Для цитирования: Шпилянский Э.М., Мурашко А.В., Сухарева Т.В., Морозов К.М., Ларина Д.В., Веселкова Ю.А. и др. Первый опыт применения альтеплазы при лечении венозных тромбоэмболических осложнений, развившихся у женщин на фоне приёма оральных контрацептивов // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2020. Т. 7. № 4. С. 216–224. doi: 10.17816/2313-8726-2020-7-4-216-224

Shpilyanskiy E.M.¹, Murashko A.V.², Sukhareva T.V.¹, Morozov K.M.³, Larina D.V.⁴,
Veselkova Yu.A.¹, Kolesnik D.I.⁵, Kir'yanova E.N.⁴

THE FIRST EXPERIENCE OF USING ALTEPLASE IN THE TREATMENT OF VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN WOMEN WHILE TAKING ORAL CONTRACEPTIVES

¹Korolev city hospital, Moscow region, 141070, Russian Federation;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation;

³Guta Clinic, Russia, 125047, Moscow, Center of Medicine and Rehabilitation, Khimki (Premium Clinics), Russian Federation;

⁴V.V. Veresaev City Clinical Hospital of the Moscow City Health Department, 127644, Moscow, Russian Federation;

⁵Central Clinical Hospital of the Federal Customs Service of Russian Federation, 107143, Moscow, Russian Federation

Introduction. Pulmonary embolism (PE) is potentially life-threatening complication that could develop in hormonal contraceptive users. Therapeutic thrombolysis is safe, relatively modern and effective method of treatment.

Aim of the study — to summarize our own experience of thrombolytic therapy of PE in women OC users.

We presented three cases of PE developed in association with oral contraceptive use. Three female patients aged 20 years, 34 years, 47 years at admittance to hospital were diagnosed PE.

Result. All patients got thrombolytic therapy with alteplase 100 mg iv (10 mg bolus iv, then 90 mg continuous iv injection by infusomat). Good clinical outcomes were reached in all cases.

Conclusion. Our experience shows that alteplase is highly effective agent in PE treatment in women with TE after hormonal contraception.

Keywords: hormonal contraception; venous thrombosis; pulmonary embolism; thrombolysis.

For citation: Shpilyanskiy EM, Murashko AV, Sukhareva TV, Morozov KM, Larina DV, Veselkova YuA, et al. The first experience of using alteplase in the treatment of venous thromboembolic complications in women while taking oral contraceptives. V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal. 2020;7(4):216–224. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2020-7-4-216-224

For correspondence: Konstantin M. Morozov, MD, PhD, surgeon, LLC “Guta Clinic”, 125047, Moscow, st. Fadeeva, 4a, building 1, the Russian Federation; e-mail: morozovkonstantin@yandex.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Information about authors:

Murashko A.V., <https://orcid.org/0000-0003-0663-2909>

Sukhareva T.V., <https://orcid.org/0000-0002-0073-160X>

Morozov K.M., <https://orcid.org/0000-0002-4167-5261>

Kolesnik D.I., <https://orcid.org/0000-0002-6767-3002>

Received 23.07.2020

Accepted 22.10.2020

Введение

Гормональные препараты половых стероидов нашли широкое применение в акушерско-гинекологической практике: для стимуляции овуляции (при трудностях с беременностью), гормональной поддержки беременности, в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), контрацепции и т. д. Как и любое лекарственное средство, указанные группы имеют определённые неблагоприятные эффекты, наиболее грозными из которых являются тромбоэмболические осложнения. Особое внимание уделяют оральным контрацептивам, широко применяющимися для контрацепции и удобным в использовании. Однако, как уже указывалось выше, одним из самых серьёзных побочных эффектов оральных гормональных контрацептивов являются тромбоэмболические осложнения (ТЭО). Частота ТЭО для разных гормональных препаратов, их комбинаций, путей введения и даже длительности приёма различная. Влияние конкретных видов оральных контрацептивов на риск тромботических явлений остаётся самым важным вопросом безопасности для этих средств. Именно поэтому многие исследования выявляют связь между применением оральных контрацептивов и тромбоэмболией лёгочной артерии (ТЭЛА) [1–26].

Причиной ТЭЛА в 90% случаев служат тромбы, локализующиеся в глубоких венах нижних конечностей, тазовых и почечных венах из системы нижней полой вены. Тромботические поражения магистральных вен верхних конечностей крайне редко осложняются ТЭЛА [27–29].

При этом риск смерти в случае развития ТЭЛА возрастает многократно. В сосудистой хирургии широко применяется тромболитическая терапия [30–32]. Очевидно, что кроме оценки риска возникновения венозного тромбоза с исходом в ТЭЛА, крайне актуальной является оценка эффективности различных препаратов для её лечения [33].

Вместе с тем, несмотря на высокую эффективность, применение фибринолитических средств не всегда даёт необходимый клинический эффект, сопровождается высоким риском кровотечений и других побочных реакций [34, 35].

Одним из препаратов, используемых при проведении тромболитической терапии для лечения ТЭЛА, является препарат 2-го поколения альтеплаза (торговые названия: актилизе, альтеплаза, ревелиза; латинское

название альтеплазы — Alteplasm), это гликопротеид, состоящий из 527 аминокислот. Синтезирован по рекомбинантной ДНК-технологии. Активируется при соединении с фибрином и стимулирует превращение плазминогена в плазмин; $T_{1/2}$ составляет 4,5 мин, метаболизируется в печени. Способствует растворению сгустка фибрина.

В различных исследованиях показано, что альтеплаза может использоваться как эффективное средство лечения ТЭЛА [28, 29, 32, 36, 37].

Целью исследования явилось обобщение опыта применения тромболитической терапии препаратом альтеплаза у больных с массивной ТЭ, развившейся на фоне приёма оральных контрацептивов.

В статье рассмотрены 3 случая успешной тромболитической терапии массивной ТЭЛА (1 случай — в 2014 г., 2 случая — в 2020 г.) соответственно у 3 больных женского пола в возрасте 20, 34 и 47 лет, условно названных пациентками А, В и С. У всех пациенток ТЭО развились на фоне бесконтрольного приёма оральных контрацептивов (ципротерона ацетат — гормональный антиандрогенный препарат и прогестоген, и этинилэстрадиол — 17-альфа-этинилэстрадиол, искусственный эстроген). Все пациентки поступили в клинику в экстренном порядке в тяжёлом состоянии с признаками тромбоэмболии. Всем женщинам выполняли стандартные клинические исследования, в том числе клинический анализ крови, гемостазиологические тесты, ЭКГ, ЭхоКГ и мультиспиральную компьютерную томографию — МСКТ (как минимум дважды: при поступлении и после фибринолитической терапии).

Всем пациенткам при поступлении назначена терапия антикоагулянтами (низкомолекулярными гепаринами — НМГ) в лечебной дозе. После подтверждения диагноза массивной ТЭ в связи с тяжёлым состоянием и отсутствием противопоказаний всем трём женщинам проведена тромболитическая терапия альтеплазой — 100 мг по схеме 10 мг внутривенно (в/в) струйно, 90 мг в/в через инфузомат (в одном случае дважды); после этого продолжена терапия НМГ в лечебной дозе.

Все женщины тромболитическую терапию перенесли хорошо, осложнений не наблюдали. На фоне лечения состояние пациенток улучшилось, что было подтверждено лабораторными данными и специальными методами исследования (ЭхоКГ, МСКТ), и все женщины были выписаны в удовлетворительном состоянии.

Клинический случай 1

Пациентка А, 20 лет, госпитализирована в экстренном порядке в 2020 г.

Из анамнеза: несколько лет бесконтрольно принимала гормональные контрацептивные препараты (Диане-35). Перед госпитализацией больная была выписана из другого лечебного учреждения с диагнозом: вегето-сосудистая дистония (ВСД) по кардиальному типу, мидикаментозная гипотония, трахеобронхит.

При поступлении состояние тяжёлое. Диагноз при поступлении: двухсторонняя ТЭЛА высокого риска; двухсторонняя нижнедолевая инфарктная пневмония; аортолёгочный свищ; пролапс митрального клапана; нарушения ритма сердца; возможно тромбофилия (?), антифосфолипидный синдром (?).

Начата терапия НМГ в лечебной дозе (эноксапарин $10 \times 0,4$ мл (10 000 анти-Ха МЕ/мл) 2 раза в день подкожно), назначена эластическая компрессия. Дважды с интервалом 24 ч проведён тромболизис альтеплазой 100 мг (табл. 1).

Пациентка А выписана через 20 дней с улучшением общего состояния и позитивными изменениями по данным ЭхоКГ и МСКТ, с рекомендацией продолжения антикоагулянтной терапии.

Клинический случай 2

Пациентка В, 34 года, поступила в клинику в экстренном порядке в 2014 г.

Из анамнеза: хронический тонзиллит, ремиссия. Около 10 лет принимает различные контрацептивные препараты (последний год — ципротерона ацетат плюс этинилэстрадиол). Ухудшение самочувствия произошло за сутки до госпитализации, когда почувствовала тянущую боль в области правого бедра. Через 1 ч внезапно возникли одышка, общая слабость, сердцебиение, потливость. Пациентка была госпитализирована в участковую больницу, где сохранялись общая слабость и одышка при незначительной физической нагрузке. Через 24 ч вновь развился эпизод одышки в покое, после чего была переведена в клинику.



Рис. 1. МСКТ-пульмонангиография пациентки В, исходное состояние.

При госпитализации состояние больной средней тяжести, затем прогрессивно ухудшалось.

Начата терапия НМГ в лечебной дозе (эноксапарин $10 \times 0,4$ мл 2 раза в день подкожно), эластическая компрессия.

В первые сутки проведён системный тромболизис альтеплазой (рис. 1, 2; табл. 2), через 2-е суток выполнена кроссэктомия в связи с угрозой рецидива ТЭЛА.

Значимых изменений в биохимическом составе крови не выявлено. Наблюдалось некоторое снижение креатинина и мочевины, но в пределах референсных значений.

В коагулограмме отмечалось при поступлении повышение уровня D-димера, что может быть объяснено массивным тромбозом и ТЭЛА.

При дальнейшем обследовании выявлен неокклюзионный тромбоз нижней полой вены; первичный антифосфолипидный синдром (ВА+), серопозитивный вариант; носитель генетического маркера тромбофилии; МТГФР (hom).

Выписана в удовлетворительном состоянии с рекомендацией продолжить терапию НМГ, но в последующем самостоятельно отказалась от приёма антикоагулянтов и начала повторно бесконтрольный приём ципротерона ацетата плюс этинилэстрадиол. Произошёл рецидив ТЭЛА, в связи с чем имели место повторные госпитализации в клинику с развитием рецидивирующей тромбоэмболии лёгочной артерии, острого лёгочного сердца.

Клинический случай 3

Пациентка С, 47 лет, поступила в клинику в экстренном порядке в 2020 г. Состояние тяжёлое. Диагноз при поступлении: ТЭЛА высокого риска, рецидивирующее течение из неуточнённого источника. Клиническая смерть. Хроническая анемия средней тяжести неясного генеза. ТЭЛА развилась также на фоне бесконтрольного приёма гормональных контрацептивов.

Проведён тромболизис альтеплазой 100 мг (табл. 3).



Рис. 2. МСКТ-пульмонангиография пациентки В после тромболизиса.

Таблица 1

Данные ЭхоКГ и МСКТ пациентки А до и после тромболизиса

Исследование	Исходные данные	Перед выпиской
Эхокардиография	Гипертрофии миокарда нет. Незначительная дилатация обоих предсердий. ФВ 75%. Выпот в полости перикарда нет. КДР 38 мм, КСР 21 мм, правый желудочек не расширен, диаметр 31 мм. Ствол лёгочной артерии 21 мм	Размеры камер сердца в норме. ФВ 57%. Выпот в полости перикарда нет. КДР 39 мм, КСР 27 мм, КСО 27 мл. Правый желудочек не расширен, диаметр 26 мм. Ствол лёгочной артерии 19 мм, пиковый градиент давления 29 мм рт. ст.
Компьютерная томография грудной клетки	Пониженная пневматизация дорзальных отделов С1-С2 и нижней доли левого лёгкого с умеренно выраженными явлениями по типу «матового стекла». Ствол лёгочной артерии 33 мм, правая лёгочная артерия 22 мм, левая 29 мм. Субокклюзия левой лёгочной артерии с окклюзией А1-А2, субокклюзией А3, субокклюзия А4-А5, А7, А9, А10. Перфузия лёгкого снижена. В левой лёгочной артерии центрально и пристеночно расположены дефекты контрастирования (тромбы) с субокклюзией А1-А5, А-А10	В левом лёгком сохраняются участки снижения пневматизации по типу «матового стекла» и консолидации в S10 обоих лёгких. Ствол лёгочной артерии 21 мм, правая легочная артерия 14 мм, левая лёгочная артерия 15 мм. Сохраняется окклюзия А10, А3, А7. Левая ЛА без дефектов контрастирования, отмечается разрушение тромботических масс в верхней доле, сохраняются тромботические массы (пристеночные) в А6, А9, А10

Примечание. Здесь и далее: ФВ — фракция выброса; КДР — конечный диастолический размер; КСР — конечный систолический размер; КСО — конечный систолический объём; ЛА — лёгочная артерия.

Таблица 2

Данные ЭхоКГ и МСКТ пациентки В до и после тромболизиса

Исследование	Исходные данные	Перед выпиской
Эхокардиография	УЗ-картина острого лёгочного сердца с признаками перегрузки правых отделов сердца: дилатация полости ПЖ, парадоксальное движение МЖП, дилатация НПВ, умеренная лёгочная гипертензия (макс. СДЛА 45–50 мм рт. ст.). Аорта, створки аортального, митрального и трикуспидального клапанов не изменены. Размеры левых отделов сердца, толщина стенок в норме. Глобальная сократительная способность миокарда ЛЖ сохранена, зон нарушения локальной сократимости не выявлено	Гипертрофии миокарда нет. По сравнению с предыдущим исследованием — положительная динамика, уменьшение признаков перегрузки правых отделов сердца, несколько уменьшилась в размерах полость ПЖ, сохраняется парадоксальное движение МЖП, отмечено незначительное уменьшение диаметра НПВ, есть реакция на дыхание, лёгочная гипертензия снизилась до незначительной (макс. СДЛА 35–40 мм рт. ст.)
Компьютерная томография грудной клетки	Мультифазная МСКТ органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием: массивная тромбоэмболия в бассейне обеих лёгочных артерий без явных патологических изменений со стороны лёгочной ткани	Значительное уменьшение количества и выраженности дефектов наполнения артериального русла малого круга кровообращения; сохраняются значимые тромбозы обеих нижнедолевых артерий, больше слева. На этом фоне отмечается формирование воспалительных изменений в нижней доле левого лёгкого

Примечание. ПЖ — правый желудочек; МЖП — межжелудочковая перегородка; НПВ — нижняя полая вена; СДЛА — среднее давление в лёгочной артерии.

В отделении больная получала антикоагулянтную терапию: эноксапарин 10 × 0,4 мл 2 раза в день подкожно, эластическую компрессию.

Диагноз при выписке: двухсторонняя ТЭЛА высокого риска; двухсторонняя нижнедолевая инфарктная пневмония; аорталёгочный свищ; пролапс митрального клапана; нарушения ритма сердца; предположены тромбофилия (?), антифосфолипидный синдром (?). Состояние после клинической смерти.

Обсуждение

В ряде исследований продемонстрировано увеличение относительного риска ТЭО среди пользователей оральных контрацептивов, содержащих дезогестрел или гестоден, по сравнению с теми, которые содержат

левоноргестрел [17], однако в половине из исследований принципиальных различий не выявлено [17–19].

В других исследованиях показан более высокий риск ТЭО среди пользователей комбинированных оральных контрацептивов с дроспиреноном по сравнению с другими комбинациями, тогда как другие исследователи не выявили различий [21–24].

Наиболее высокий риск венозных тромбозов зафиксирован среди женщин, принимавших следующие комбинации препаратов: 50 мкг этинилэстрадиол плюс левоноргестрел; 30 мкг этинилэстрадиол плюс дроспиренон; 35 мкг этинилэстрадиол плюс ципротерона ацетат (препарат, который получали пациентки, включённые в исследование); 30 мкг этинилэстрадиол плюс дезогестрел [25].

Таблица 3

Данные ЭхоКГ и МСКТ пациентки С до и после тромболиза

Исследование	Исходные данные	Перед выпиской
Эхокардиография	Гипертрофии миокарда нет. Незначительная дилатация обоих предсердий. ФВ 57%. Выпота в полости перикарда нет. КДР 46 мм, КСР 32 мм, КДО 99 мл, КСО 41 мл. Правый желудочек не расширен, диаметр 33 мм. Градиент давления 23 мм рт. ст. Ствол лёгочной артерии 19 мм	Уменьшение размеров правых отделов сердца. ФВ 65%. Выпота в полости перикарда нет. КДР 46 мм, КСР 29 мм, КДО 96 мл, КСО 33 мл. Правый желудочек не расширен, диаметр 26 мм. Ствол лёгочной артерии 18 мм
Компьютерная томография грудной клетки	Пониженная пневматизация дорзальных отделов С1-С2 и нижней доли левого лёгкого с умеренно выраженными явлениями по типу «матового стекла». Трахея и крупные бронхи проходимы, не деформированы. Бронхи визуализируются до субсегментарных. Ствол лёгочной артерии 33 мм, правая лёгочная артерия 22 мм, левая 29 мм. Газа в плевральных полостях не выявлено. При контрастном усилении: правая лёгочная артерия — центрально и пристеночно расположенные дефекты контрастирования (тромбы) в левых долевыми ветвях с тотальной окклюзией верхнедолевой и нижнедолевой артерий. Субокклюзия среднедолевой артерии с окклюзией А1-А2, субокклюзией А3, субокклюзия А4-А5, А7, А9, А10. Перфузия лёгкого снижена. В левой лёгочной артерии центрально и пристеночно расположены дефекты контрастирования (тромбы) с субокклюзией А1-А5, А-А10. Перфузия лёгкого снижена	Положительная динамика. В лёгких очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. Свободного газа, жидкости в плевральных полостях не отмечается. Трахея и бронхи не деформированы, прослеживаются до субсегментарного уровня. Магистральные сосуды: лёгочный ствол 30 мм, правая легочная артерия 19 мм, левая 17 мм. При контрольном контрастном усилении определяются дефекты контрастирования (тромбы), уменьшенные в размерах. Справа в устье верхнедолевых артерий не определяются, в среднедолевых и нижнедолевых определяются фрагменты тромбов в виде уменьшенных в размерах тромботических масс

В 2016 г. опубликованы данные исследования, посвящённого изменению гемостаза у женщин, принимавших гормональную контрацепцию. Всех включённых в исследование поделили на несколько групп: 1-я группа — здоровые пациентки; 2-я и 3-я группы — пациентки, имеющие в анамнезе нарушения менструальной функции: во 2-ю группу включили пациенток, принимающих этинилэстрадиол плюс дезогестрел; в 3-ю группу — пациенток, принимающих этинилэстрадиол плюс гестоден; 4-я группа — пациентки с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, использующие препарат этинилэстрадиол плюс этоноргестрел. Анализ гемостазиограмм показал, что у пациенток 1-й группы отмечено достоверное увеличение активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) в первые 3 мес после начала использования контрацептивов с гормонами, с последующим снижением показателя в течение 9 мес приёма. Аналогичная ситуация наблюдалась и с остальными показателями, которые возрастали в течение 3–6 мес. Исключение составили антитромбин и протромбиновое время (ПТВ) по Квику, которые незначительно снизились через 3 мес, однако затем вновь выросли, даже выше первоначальных значений. Во 2-й группе не было значимых изменений ни по одному из изучаемых показателей. Но именно во 2-й группе отмечено наиболее значимое колебание показателей протромбинового индекса (ПТИ) по Квику через 3 мес после начала приёма контрацептивов. У пациенток 4-й группы отмечено значимое увеличение ПТВ по Квику. Общие тенденции изменения параметров гемостазиограммы характеризуются сравнительно незначительными изменениями показателей систе-

мы гемостаза в первые 3 мес использования гормональных контрацептивов с последующей нормализацией параметров к 6–9 месяцам приёма [26]. Аналогичные результаты наблюдали и мы в нашем исследовании.

Всего в России ежегодно ТЭЛА регистрируется у 600 тыс. пациентов, около трети из которых погибают. Согласно официальным патолого-анатомическим отчётам, при вскрытии у 20% больных, умерших после различных инвазивных вмешательств, выявляют, что причиной смерти послужила ТЭЛА [29, 30]. Летальность среди пациентов без какой либо терапии, по данным различных авторов, составляет 30% и более, а при массивной ТЭЛА может достигать 70% и более. При своевременно начатой терапии летальность колеблется в пределах 2–8% [38]. Наиболее часто исходом массивной ТЭЛА является гибель больного или формирование хронической посттромботической лёгочной гипертензии, что приводит к инвалидности. Это определяет основную цель лечения ТЭЛА — спасение жизни пациентов с помощью восстановления адекватного кровообращения в лёгких и предотвращение развития хронической лёгочной гипертензии [29, 30, 39–41].

Восстановление проходимости лёгочных артерий осуществляется двумя методами — консервативным методом — тромболитической терапией (ТЛТ) или хирургическим вмешательством (хирургическая эмболизация, катетерная эмболизация или фрагментация тромба). Преимуществом хирургического вмешательства является радикализм, но эти методы более дорогие и требуют специально оборудованной операционной. При этом они не показали существенного превосход-

ства в эффективности в сравнении с консервативными методами [29, 30]. Согласно литературным данным, ТЛТ является весьма эффективным способом восстановления перфузии в лёгочном артериальном русле у больных с ТЭЛА, в том числе и массивной [34, 35].

Однако при развитии массивной ТЭЛА вопрос о наиболее предпочтительном методе лечения пока до конца не решён [38, 42].

Играя ведущую роль в причинах смерти при многих патологических состояниях, ТЭЛА ставит перед врачом задачу выбора способа скорейшего восстановления кровотока по легочным артериям. Хирургические вмешательства на лёгочных артериях, что очевидно, хотя и отличаются радикализмом, но требуют дорогостоящего послеоперационного ведения больного и при этом, как указано выше, не демонстрируют существенного преимущества в результатах в сравнении с методами ТЛТ [43, 44]. Таким образом, ТЛТ служит высокоэффективным способом восстановления кровотока по лёгочному артериальному руслу у больных с массивной ТЭЛА [44, 45].

Многие авторы указывают на сравнимую эффективность тромболитических средств, акцентируя внимание на различной частоте возможных осложнений [46–53]. Снижение абсолютного и относительного рисков служит мотивационной основой выбора препарата [26, 34, 37, 53].

Всё вышеизложенное позволило некоторым исследователям прийти к выводу, что женщины с высоким риском ТЭО должны отказаться от приёма гормональной контрацепции и применять другие её виды [9].

Анализ материала позволяет также сделать вывод, что альтеплаза — высокоэффективное средство для лечения тромбозов в различных отделах сосудистого русла, в том числе при лечении тромбоза глубоких вен и ТЭЛА, развившихся на фоне приёма оральных контрацептивов [30–34].

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Martinez F., Ramirez I., Perez-Campos E., Latorre K., Lete I. Venous and pulmonary thromboembolism and combined hormonal contraceptives. Systematic review and meta-analysis // Eur J Contracept Reprod Health Care. 2012. Vol. 17. N 1. P. 7–29.
2. De Bastos M., Stegeman B.H., Rosendaal F.R., Van Hylckama Vlieg A., Helmerhorst F.M., Stijnen T., et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis // Cochrane Database Syst Rev. 2014. N 3. P. CD010813.
3. Dinger J.C., Heinemann L.A., Kuhl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142 475 women-years of observation // Contraception. 2007. Vol. 75. N 5. P. 344–354.
4. Bitzer J., Ahrendt H.J., Merkle E. Klinisch relevante pharmakologische Grundlagen der hormonellen Kontrazeption // Frauenarzt. 2009. Vol. 50. P. 348–354.
5. Bode H. Die Perspektive der 14-bis 25 2015. Available from: <https://www.forschung.sexualaufklaerung.de/forschungsthemen/jugendsexualitaet/projekt/jugendsexualitaet-2015-repraesentative-wiederholungsbefragungdie-perspektive-der-14-bis-25-jaehrige/>.
6. Schubert I. et al. Verordnungen hormonaler Kontrazeptiva an junge Frauen; Studie im Auftrag des BfArM vorgelegt im Februar 2017 von der PMV Forschungsgruppe an der Universität Köln, dem wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) Berlin und der Karls-Universität Prag. Februar 2017. Available from: <http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/2017/2-2017.pdf?blob=publicationFile&v=6>.
7. Blickpunkt I. Thromboembolie: Kontrazeptiva der 3. und 4. Generation seltener verordnet in Frankreich, leider nicht in Deutschland // Arznei-Telegramm. 2015. B. 46. S. 41–42. https://www.arznei-telegramm.de/html/sonder/1505041_02.html
8. Étude de l'impact de la modification récente des méthodes de contraception sur la survenue d'embolies pulmonaires chez les femmes de 15 à 49 ans. Point d'Information // ANSM. 2014. Available from: <http://www.a-turl.de/?k=oswi>
9. Lidegaard O., Nielsen L.H., Skovlund C.W., Skjeldestad F.E., Lokkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001–9 // BMJ. 2011. Vol. 343. P. d6423.
10. Kemmeren J.M., Algra A., Grobbee D.E. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis // BMJ. 2001. Vol. 323. N 7305. P. 131–134.
11. Stocco B., Fumagalli H.F., Franceschini S.A., Martinez E.Z., Marzocchi-Machado C.M., de Sa M.F., et al. Comparative study of the effects of combined oral contraceptives in hemostatic variables: an observational preliminary study // Medicine (Baltimore). 2015. Vol. 94. N 4. P. e385.
12. Van Vliet H.A., Bertina R.M., Dahm A.E., Rosendaal F.R., Rosing J., Sandset P.M., et al. Different effects of oral contraceptives containing different progestogens on protein S and tissue factor pathway inhibitor // J Thromb Haemost. 2008. Vol. 6. N 2. P. 346–351.
13. Fan X., Chen X., Wang C., Dai J., Lu Y., Wang K., et al. Drospirenone enhances GPIIb-IX-V-mediated platelet activation // J Thromb Haemost. 2015. Vol. 13. N 10. P. 1918–1924.
14. Ziller M., Ziller V., Haas G., Rex J., Kostev K. Risk of venous thrombosis in users of hormonal contraceptives in German gynaecological practices: a patient database analysis // Arch Gynecol Obstet. 2014. Vol. 289. N 2. P. 413–419.
15. Klipping C., Duijkers I., Parke S., Mellinger U., Serrani M., Junge W. Hemostatic effects of a novel estradiol-based oral contraceptive: an open-label, randomized, crossover study of estradiol valerate/dienogest versus ethinylestradiol/levonorgestrel // Drugs in R&D. 2011. Vol. 11. N 2. P. 159–170.
16. Gaussem P., Alhenc-Gelas M., Thomas J.L., Bachelot-Loza C., Remones V., Ali F.D., et al. Haemostatic effects of a new combined oral contraceptive, norgestrel acetate/17beta-estradiol, compared with those of levonorgestrel/ethinyl estradiol. A double-blind, randomised study // Thromb Haemost. 2011. Vol. 105. N 3. P. 560–567.
17. Foth D., Römer T., Ahrendt H.-J. Hormonelle Kontrazeption mit östradiolhaltigen Kombinationspräparaten // Gynäkologische Endokrinologie. 2013. Bd. 11. N 3. S. 162–167.
18. Lidegaard O., Nielsen L.H., Skovlund C.W., Lokkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001–10 // BMJ. 2012. Vol. 344. P. e2990.
19. Dore D.D., Norman H., Loughlin J., Seeger J.D. Extended case-control study results on thromboembolic outcomes among trans dermal contraceptive users // Contraception. 2010. Vol. 81. N 5. P. 408–413.
20. WHO. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 5th edition. World Health Organization, 2015. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/181468/9789241549158_eng.pdf;jsessionid=C382414CD818D52A35F64DFC7A3A95FC?sequence=1
21. (MMWR) MaMWR. U. S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2010. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr59e0528.pdf>
22. Healthcare FFSR, FSRH. UK Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use 2016. Create Space Independent Publishing Platform, 2016.
23. Tepper N.K., Whiteman M.K., Marchbanks P.A., James A.H., Curtis K.M. Progestin-only contraception and thromboembolism: A systematic review // Contraception. 2016. Vol. 94. N 6. P. 678–700.
24. Van Hylckama Vlieg A., Helmerhorst F.M., Rosendaal F.R. The risk of deep venous thrombosis associated with injectable epotmedroxyprogesterone acetate contraceptives or a levonorgestrel intrauterine device // Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010. Vol. 30. N 11. P. 2297–2300.
25. Beyer-Westendorf J., Bauersachs R., Hach-Wunderle V., Zotz R.B., Rott H. Sex hormones and venous thromboembolism — from con-

- trapection to hormone replacement therapy // *Vasa*. 2018. Vol. 47. N 6. P. 441–450.
26. Пруд В.А. Изменение показателей системы гемостаза у пациентов, применяющих гормональные контрацептивы // *Дальневосточный мед. журн.* 2016. № 4. С. 27–30.
 27. Stegeman B.H., de Bastos M., Rosendaal F.R., A van Hylckama Vlieg, Helmerhorst F.M., Stijnen T., Dekkers O.M. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis // *BMJ*. 2013. Vol. 347. P. f5298. doi:10.1136/bmj.f5298
 28. Heit J.A. Epidemiology of venous thromboembolism // *Nat Rev Cardiol.* 2015. Vol. 12. N 8. P. 464–474. doi:10.1038/nrcardio.2015.83
 29. Савельев В.С. Тромбоз легочных артерий // Савельев В.С., ред. *Флебология. Руководство для врачей*. М.: Медицина, 2001. с. 279–319.
 30. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И., Андрияшкин А.В., Андрияшкин В.В., Арутюнов Г.П., и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий // *Флебология*. 2015. Т. 9. № 4–2.
 31. Reed M., Kerndt C.C., Nicolas D. Alteplase. StatPearls Publishing, 2020.
 32. Jala S., O'Brien E. Treatment with intravenous alteplase for acute ischemic stroke after reversal of dabigatran with idarucizumab: a case study // *J Neurosci Nurs*. 2019. Vol. 51. N 1. P. 21–25.
 33. Mosimah C.I., Murray P.J., Simpkins J.W. Not all clots are created equal: a review of deficient thrombolysis with tissue plasminogen activator (tPA) in patients with metabolic syndrome // *Int J Neurosci*. 2019. Vol. 129. N 6. P. 612–618.
 34. Овчинников Ю.В., Линчак Р.М., Зеленов М.В. Сравнительная характеристика альтеплазы и проурокиназы при проведении тромболитической терапии тромбозов легочной артерии // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2015. Т. 4. № 52. С. 124–128.
 35. Agnelli G., Becattini C., Kirschstein T. Thrombolysis vs heparin in the treatment of pulmonary embolism: a clinical outcome-based metaanalysis // *Arch Int Med*. 2002. Vol. 162. P. 2537–2541.
 36. Stein P., Matta F., Steinberger D., Keyes D. Intracerebral hemorrhage with thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism // *Am J Med*. 2012. Vol. 125. Is.1.
 37. Кириенко А.И., Леонтьев С.Г., Каралкин А.В., Миронов А.В., Бардина Е.А., Бабакова Н.А., Устинов Ф.С. Возможности тромболитической терапии массивной эмболии легочных артерий: урокиназа и альтеплаза // *Флебология*. 2013. Т. 7. № 3. С. 27–33.
 38. Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A., Arcelus J.I., Bergqvist D., Brecht J.G., et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality // *Thrombol. Haemost.* 2007. Vol. 98. N 4. P. 756–764.
 39. Bonderman D., Wilkens H., Wakounig S., Schäfers H.-J., Jansa P., Lindner J., et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Eur Respir J*. 2009. Vol. 33. N 2. P. 325–331.
 40. Condliffe R., Kiely D.G., Gibbs J.S.R., Corris P.A., Peacock A.J., Jenkins D.P., et al. Prognostic and aetiological factors in chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension // *Eur Respir J*. 2009. Vol. 33. N 2. P. 332–338.
 41. Fanikos J., Piazza G., Zayazayazny M., Goldhaber S.Z. Long-term complications of medical patients with hospital-acquired venous thromboembolism // *Thromb Haemost.* 2009. Vol. 102. N 4. P. 688–693.
 42. Aujesky D., Jiménez D., Mor M.K., Geng M., Fine M.J., Ibrahim S.A. Weekend versus weekday admission and mortality after acute pulmonary embolism // *Circulation*. 2009. Vol. 119. N 7. P. 962–968.
 43. Aymard T., Kadner A., Widmer A., Basciani R., Tevaearai H., Weber A., et al. Massive pulmonary embolism: surgical embolectomy versus thrombolytic therapy — should surgical indications be revisited? // *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013. Vol. 43. N 1. P. 90–94.
 44. Lehnert P., Möller C.H., Carlsen J., Grande P., Steinbrüchel D.A. Surgical treatment of acute pulmonary embolism — a 12-year retrospective analysis // *Scand Cardiovasc J*. 2012. Vol. 46. N 3. P. 172–176.
 45. Guyatt G.H., Akl E.A., Crowther M., Gutterman D.D., Schünemann H.J. Antithrombotic Therapy Prevention of Thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *Chest*. 2012. Vol. 141. N 2. Suppl. P. 7S–47S. doi: 10.1378/chest.1412S3
 46. Clark W.M., Wissman S., Albers G.W., Jhamandas J.H., Madan K.P., Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS study: a randomized controlled trial // *JAMA*. 1999. Vol. 282. P. 2019–2026.
 47. Kanter D.S., Mikkola K.M. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism: frequency of intracranial hemorrhage and associated risk factors // *Chest*. 1997. Vol. 111. P. 1241–1245.
 48. Gürbüz Ö.Z., Öner F.A., Akyay A.I., Coşkun Yu., Mecdi E. The results of streptokinase therapy in acute pulmonary embolism with intermediate and high risk // *Turk Thorac J*. 2012. Vol. 13. P. 6–10.
 49. The UKEP study: Multicentre clinical trial on two local regimens of urokinase in massive pulmonary embolism // *Eur Heart J*. 1987. Vol. 8. N 1. P. 2–10.
 50. Marini C., Di Ricco G., Rossi G., Rindi M., Palla R., Giuntini C. Fibrinolytic effects of urokinase and heparin in acute pulmonary embolism: a randomized clinical trial // *Respiration*. 1988. Vol. 54. P. 162–173.
 51. Tibbitt D.A., Davies J.A., Anderson J.A., Fletcher E.W., Hamill J., Holt J.M., et al. Comparison by controlled clinical trial of streptokinase and heparin in treatment of life-threatening pulmonary embolism // *Br Med J*. 1974. Vol. 1. P. 343–347.
 52. De Gregorio M.A., Laborda A., de Blas L., Medrano J., Mainar A., Oribe M. Endovascular Treatment of a Haemodynamically Unstable Massive Pulmonary Embolism using Fibrinolysis and Fragmentation. Experience with 111 Patients in a Single Centre. Why don't we follow ACCP Recommendations? // *Arch Bronconeumol*. 2011. Vol. 47. N 1. P. 17–24.
 53. Zhang Y., Sun T., He B., Wang L. Thrombolytic therapy with urokinase for pulmonary embolism in patients with stable hemodynamics // *Med Sci Monit*. 2007. Vol. 13. N 1. P. CR20–23.

REFERENCES

1. Martinez F, Ramirez I, Perez-Campos E, Latorre K, Lete I. Venous and pulmonary thromboembolism and combined hormonal contraceptives. Systematic review and meta-analysis. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2012;17(1):7–29.
2. De Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(3):CD010813.
3. Dinger JC, Heinemann LA, Kuhl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142 475 women-years of observation. *Contraception*. 2007;75(5):344–354.
4. Bitzer J, Ahrendt HJ, Merkle E. Klinisch relevante pharmakologische Grundlagen der hormonellen Kontrazeption. *Frauenarzt*. 2009;50:348–354.
5. Bode H. Die Perspektive der 14-bis 25 2015. Available from: <https://www.forschung.sexualaufklaerung.de/forschungsthemen/jugendsexualitaet/projekt/jugendsexualitaet-2015-representative-wiederholungsbefragungdie-perspektive-der-14-bis-25-jaehrige/>.
6. Schubert I et al. *Verordnungen hormonaler Kontrazeptiva an junge Frauen; Studie im Auftrag des BfArM vorgelegt im Februar 2017 von der PMV Forschungsgruppe an der Universität Köln, dem wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) Berlin und der Karls-Universität Prag*. Februar 2017. Available from: <http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/2017/2-2017.pdf?blob=publicationFile&v=6>.
7. Blickpunkt I. Thromboembolie: Kontrazeptiva der 3. und 4. Generation seltener verordnet... in Frankreich, leider nicht in Deutschland. *Arznei-Telegramm*. 2015;46:41–42. https://www.arznei-telegramm.de/html/sonder/1505041_02.html
8. Etude de l'impact de la modification récente des méthodes de contraception sur la survenue d'embolies pulmonaires chez les femmes de 15 à 49 ans. Point d'Information. *ANSM*. 2014. Available from: <http://www.a-turl.de/?k=oswi>
9. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Lokkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001–9. *BMJ*. 2011;343:d6423.
10. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ*. 2001;323(7305):131–134.
11. Stocco B, Fumagalli HF, Franceschini SA, Martinez EZ, Marzocchi-Machado CM, de Sa MF, et al. Comparative study of the effects of

- combined oral contraceptives in hemostatic variables: an observational preliminary study. *Medicine* (Baltimore). 2015;94(4):e385.
12. Van Vliet HA, Bertina RM, Dahm AE, Rosendaal FR, Rosing J, Sandset PM, et al. Different effects of oral contraceptives containing different progestogens on protein S and tissue factor pathway inhibitor. *J Thromb Haemost*. 2008;6(2):346–351.
13. Fan X, Chen X, Wang C, Dai J, Lu Y, Wang K, et al. Drospirenone enhances GPIIb-IX-V-mediated platelet activation. *J Thromb Haemost*. 2015;13(10):1918–1924.
14. Ziller M, Ziller V, Haas G, Rex J, Kostev K. Risk of venous thrombosis in users of hormonal contraceptives in German gynaecological practices: a patient database analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;289(2):413–419.
15. Klipping C, Duijkers I, Parke S, Mellinger U, Serrani M, Junge W. Hemostatic effects of a novel estradiol-based oral contraceptive: an open-label, randomized, crossover study of estradiol valerate/dienogest versus ethinylestradiol/levonorgestrel. *Drugs in R&D*. 2011;11(2):159–170.
16. Gaussem P, Alhenc-Gelas M, Thomas JL, Bachelot-Loza C, Remones V, Ali FD, et al. Haemostatic effects of a new combined oral contraceptive, nomegestrol acetate/17beta-estradiol, compared with those of levonorgestrel/ethinyl estradiol. A double-blind, randomised study. *Thromb Haemost*. 2011;105(3):560–567.
17. Foth D, Römer T, Ahrendt H-J. Hormonelle Kontrazeption mit östadiolhaltigen Kombinationspräparaten. *Gynäkologische Endokrinologie*. 2013;11(3):162–167.
18. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Lokkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001–10. *BMJ*. 2012;344:e2990.
19. Dore DD, Norman H, Loughlin J, Seeger JD. Extended case-control study results on thromboembolic outcomes among trans dermal contraceptive users. *Contraception*. 2010;81(5):408–413.
20. WHO. *Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 5th edition*. World Health Organization; 2015. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/181468/9789241549158_eng.pdf;jsessionid=C382414CD818D52A35_F64DFC7A3A95FC?sequence=1
21. (MMWR) MaMWR. *U. S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2010*. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr59e0528.pdf>
22. Healthcare FFSR, FSRH. *UK Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use 2016*. CreateSpace Independent Publishing Platform; 2016.
23. Tepper NK, Whiteman MK, Marchbanks PA, James AH, Curtis KM. Progestin-only contraception and thromboembolism: A systematic review. *Contraception*. 2016;94(6):678–700.
24. Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. The risk of deep venous thrombosis associated with injectable epotmedroxyprogesterone acetate contraceptives or a levonorgestrel intrauterine device. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(11):2297–2300.
25. Beyer-Westendorf J, Bauersachs R, Hach-Wunderle V, Zotz RB, Rott H. Sex hormones and venous thromboembolism — from contraception to hormone replacement therapy. *Vasa*. 2018;47(6):441–450.
26. Prud VA. Changes in the parameters of the hemostasis system in patients using hormonal contraceptives. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal*. 2016;(4):27–30. (In Russ).
27. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, A van Hylckama Vlieg, Helmerhorst FM, Stijnen T, Dekkers OM. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:f5298. doi: 10.1136/bmj.f5298
28. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(8):464–474. doi: 10.1038/nrcardio.2015.83
29. Savel'yev VS. *Thromboembolism of the pulmonary arteries*. In: Savel'yev VS, ed. *Flebologiya. Rukovodstvo dlya vrachey*. Moscow: Meditsina; 2001:279–319. (In Russ).
30. Bokeriya LA, Zatevakhin II, Kiriyeiko AI, Andriyashkin AV, Andriyashkin VV, Arutyunov GP, et al. Russian Clinical Guidelines for the Diagnosis, Treatment and Prevention of Venous Thromboembolic Complications. *Flebologiya*. 2015;9(4–2). (In Russ).
31. Reed M, Kerndt CC, Nicolas D. *Alteplase*. StatPearls Publishing; 2020.
32. Jala S, O'Brien E. Treatment with intravenous alteplase for acute ischemic stroke after reversal of dabigatran with idarucizumab: a case study. *J Neurosci Nurs*. 2019;51(1):21–25.
33. Mosimah CI, Murray PJ, Simpkins JW. Not all clots are created equal: a review of deficient thrombolysis with tissue plasminogen activator (tPA) in patients with metabolic syndrome. *Int J Neurosci*. 2019;129(6):612–618.
34. Ovchinnikov YuV, Linchak RM, Zelenov MV. Comparative characteristics of alteplase and prourokinase during thrombolysis of massive pulmonary embolism. *Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii*. 2015;4(52):124–128. (In Russ).
35. Agnelli G, Becattini C, Kirschstein T. Thrombolysis vs heparin in the treatment of pulmonary embolism: a clinical outcome-based meta-analysis. *Arch Int Med*. 2002;162:2537–2541.
36. Stein P, Matta F, Steinberger D, Keyes D. Intracerebral hemorrhage with thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism. *Am J Med*. 2012;125(1s.1).
37. Kiriyeiko AI, Leont'yev SG, Karalkin AV, Mironov AV, Bardina EA, Babakova NA, Ustinov FS. Possibilities of thrombolytic therapy for massive pulmonary embolism: urokinase and alteplase. *Flebologiya*. 2013;7(3):27–33. (In Russ).
38. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JJ, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*. 2007;98(4):756–764.
39. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schäfers H-J, Jansa P, Lindner J, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009;33(2):325–331.
40. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JSR, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP, et al. Prognostic and aetiological factors in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009;33(2):332–338.
41. Fanikos J, Piazza G, Zayaruzny M, Goldhaber SZ. Long-term complications of medical patients with hospital-acquired venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2009;102(4):688–693.
42. Aujesky D, Jiménez D, Mor MK, Geng M, Fine MJ, Ibrahim SA. Weekend versus weekday admission and mortality after acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2009;119:7:962–968.
43. Aymard T, Kadner A, Widmer A, Basciani R, Tevaearai H, Weber A, et al. Massive pulmonary embolism: surgical embolectomy versus thrombolytic therapy — should surgical indications be revisited? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;43(1):90–94.
44. Lehnert P, Möller CH, Carlsen J, Grande P, Steinbrüchel DA. Surgical treatment of acute pulmonary embolism — a 12-year retrospective analysis. *Scand Cardiovasc J*. 2012;46(3):172–176.
45. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ. Antithrombotic Therapy Prevention of Thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl.):7S–47S. doi: 10.1378/chest.1412S3
46. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999;282:2019–2026.
47. Kanter DS, Mikkola KM. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism: frequency of intracranial hemorrhage and associated risk factors. *Chest*. 1997;111:1241–1245.
48. Gürbüz ÖZ, Öner FA, Akyay AI, Coşkun Yu, Mecdi E. The results of streptokinase therapy in acute pulmonary embolism with intermediate and high risk. *Türk Thorac J*. 2012;13:6–10.
49. The UKEP study Research Group. The UKEP study: Multicentre clinical trial on two local regimens of urokinase in massive pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 1987;8(1):2–10.
50. Marini C, Di Ricco G, Rossi G, Rindi M, Palla R, Giuntini C. Fibrinolytic effects of urokinase and heparin in acute pulmonary embolism a randomized clinical trial. *Respiration*. 1988;54:162–173.
51. Tibbitt DA, Davies JA, Anderson JA, Fletcher EW, Hamill J, Holt JM, et al. Comparison by controlled clinical trial of streptokinase and heparin in treatment of life-threatening pulmonary embolism. *Br Med J*. 1974;1:343–347.
52. De Gregorio MA, Laborda A, de Blas I, Medrano J, Mainar A, Oribe M. Endovascular Treatment of a Haemodynamically Unstable Massive Pulmonary Embolism using Fibrinolysis and Fragmentation. Experience with 111 Patients in a Single Centre. Why don't we follow ACCP Recommendations? *Arch Bronconeumol*. 2011;47(1):17–24.
53. Zhang Y, Sun T, He B, Wang L. Thrombolytic therapy with urokinase for pulmonary embolism in patients with stable hemodynamics. *Med Sci Monit*. 2007;13:1:CR20–23.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Морозов Константин Моисеевич, д.м.н. [Konstantin M. Morozov, MD, PhD], адрес: ООО "Гута Клиник", 125047, г. Москва, ул. Фадеева, 4а, стр. 1 [address: LLC "Guta Clinic", 125047, Moscow, st. Fadeeva, 4a, bld. 1, Russian Federation]; e-mail: morozovkonstantin@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4167-5261>

Шпилянский Эдуард Маркович, д.м.н., профессор [Eduard M. Shpilyanskiy, MD, PhD, Professor]; e-mail: shp1961@inbox.ru

Мурашко Андрей Владимирович, д.м.н., профессор [Andrey V. Murashko, MD, PhD, Professor], e-mail: murashkoa@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0663-2909>

Сухарева Татьяна Викторовна, к.м.н. [Tat'yana V. Sukhareva, MD, PhD], e-mail: suharewa.tatiana@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0073-160X>

Ларина Диля Виуловна [Dilya V. Larina], e-mail: idilya@inbox.ru

Веселкова Юлия Алексеевна [Yuliya A. Veselkova], тел. 8(495)511-58-25

Колесник Дмитрий Иванович [Dmitriy I. Kolesnik], e-mail: xrey@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6767-3002>

Кирыанова Екатерина Николаевна, к.м.н. [Ekaterina N. Kir'yanova, MD, PhD], e-mail: kirieshkak@list.ru