

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

№ 7-8 (268-269) Июль-Август 2017

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 7-8 (268-269) 2017

Published in cooperation with and under the patronage
of the Tbilisi State Medical University

Издается в сотрудничестве и под патронажем
Тбилисского государственного медицинского университета

გამოიცემა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტთან
თანამშრომლობითა და მისი პატრონაჟით

The present journal issue is devoted to the II International Congress of Obstetricians, Gynecologists
and Perinatologists of the Southern Caucasus
Guest Editor – Nukri Kintraia

Данный номер журнала посвящается II Международному конгрессу акушеров, гинекологов
и перинатологов Южного Кавказа
Приглашенный редактор – Нукри Кинтрая

ჟურნალის ეს ნომერი ეძღვნება სამხრეთ კავკასიის მეან-გინეკოლოგების
და პერინატოლოგების II საერთაშორისო კონგრესს
მოწვეული რედაქტორი – ნუკრი კინტრაია

**ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ
ТБИЛИСИ - НЬЮ-ЙОРК**

GMN: Georgian Medical News is peer-reviewed, published monthly journal committed to promoting the science and art of medicine and the betterment of public health, published by the GMN Editorial Board and The International Academy of Sciences, Education, Industry and Arts (U.S.A.) since 1994. **GMN** carries original scientific articles on medicine, biology and pharmacy, which are of experimental, theoretical and practical character; publishes original research, reviews, commentaries, editorials, essays, medical news, and correspondence in English and Russian.

GMN is indexed in MEDLINE, SCOPUS, PubMed and VINITI Russian Academy of Sciences. The full text content is available through EBSCO databases.

GMN: Медицинские новости Грузии - ежемесячный рецензируемый научный журнал, издаётся Редакционной коллегией и Международной академией наук, образования, искусств и естествознания (IASEIA) США с 1994 года на русском и английском языках в целях поддержки медицинской науки и улучшения здравоохранения. В журнале публикуются оригинальные научные статьи в области медицины, биологии и фармации, статьи обзорного характера, рецензии, научные сообщения, новости медицины и здравоохранения.

Журнал индексируется в MEDLINE, отражён в базе данных SCOPUS, PubMed и ВИНТИ РАН. Полнотекстовые статьи журнала доступны через БД EBSCO.

GMN: Georgian Medical News – საქართველოს სამედიცინო სიახლენი – არის ყოველთვიური სამეცნიერო სამედიცინო რეცენზირებადი ჟურნალი, გამოიცემა 1994 წლიდან, წარმოადგენს სარედაქციო კოლეგიისა და აშშ-ის მეცნიერების, განათლების, ინდუსტრიის, ხელოვნებისა და ბუნებისმეტყველების საერთაშორისო აკადემიის ერთობლივ გამოცემას. GMN-ში რუსულ და ინგლისურ ენებზე ქვეყნდება ექსპერიმენტული, თეორიული და პრაქტიკული ხასიათის ორიგინალური სამეცნიერო სტატიები მედიცინის, ბიოლოგიისა და ფარმაციის სფეროში, მიმოხილვითი ხასიათის სტატიები, რეცენზიები.

ჟურნალი ინდექსირებულია MEDLINE-ის საერთაშორისო სისტემაში, ასახულია SCOPUS-ის, PubMed-ის და ВИНТИ РАН-ის მონაცემთა ბაზებში. სტატიების სრული ტექსტი ხელმისაწვდომია EBSCO-ს მონაცემთა ბაზებშიდან.

МЕДИЦИНСКИЕ НОВОСТИ ГРУЗИИ

Ежемесячный совместный грузино-американский научный электронно-печатный журнал
Агентства медицинской информации Ассоциации деловой прессы Грузии,
Академии медицинских наук Грузии, Международной академии наук, индустрии,
образования и искусств США.
Издается с 1994 г., распространяется в СНГ, ЕС и США

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Лаури Манагадзе

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Нино Микаберидзе

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Зураб Вадачкориа - председатель Научно-редакционного совета

Михаил Бахмутский (США), Александр Геннинг (Германия), Амиран Гамкрелидзе (Грузия),
Константин Кипиани (Грузия), Георгий Кавтарадзе (Грузия), Георгий Камкамидзе (Грузия),
Паата Куртанидзе (Грузия), Вахтанг Масхулия (Грузия), Тамара Микаберидзе (Грузия),
Тенгиз Ризнис (США), Реваз Сепиашвили (Грузия), Дэвид Элуа (США)

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Лаури Манагадзе - председатель Научно-редакционной коллегии

Архимандрит Адам - Вахтанг Ахаладзе, Амиран Антадзе, Нелли Антелава,
Рима Бериашвили, Лео Бокерия, Отар Герзмава, Лиана Гогиашвили, Нодар Гогебашвили,
Николай Гонгадзе, Манана Жвания, Ирина Квачадзе, Нана Квирквелия, Зураб Кеванишвили,
Гурам Кикнадзе, Палико Кинтраиа, Теймураз Лежава, Джанлуиджи Мелотти, Караман Пагава,
Николай Пирцхалаишвили, Мамука Пирцхалаишвили, Фридон Тодуа,
Кеннет Уолкер, Рамаз Хецуриани, Рудольф Хохенфеллнер, Кахабер Челидзе,
Тинатин Чиковани, Арчил Чхотуа, Рамаз Шенгелия

Website:

www.geomednews.org

The International Academy of Sciences, Education, Industry & Arts. P.O.Box 390177,
Mountain View, CA, 94039-0177, USA. Tel/Fax: (650) 967-4733

Версия: печатная. **Цена:** свободная.

Условия подписки: подписка принимается на 6 и 12 месяцев.

По вопросам подписки обращаться по тел.: 293 66 78.

Контактный адрес: Грузия, 0177, Тбилиси, ул. Асатиани 7, III этаж, комната 313
тел.: 995(32) 254 24 91, 995(32) 222 54 18, 995(32) 253 70 58

Fax: +995(32) 253 70 58, e-mail: ninomikaber@hotmail.com; nikopir@dgmholding.com

По вопросам размещения рекламы обращаться по тел.: 5(99) 97 95 93

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

© 2001. The International Academy of Sciences,
Education, Industry & Arts (USA)

GEORGIAN MEDICAL NEWS

Monthly Georgia-US joint scientific journal published both in electronic and paper formats of the Agency of Medical Information of the Georgian Association of Business Press; Georgian Academy of Medical Sciences; International Academy of Sciences, Education, Industry and Arts (USA).

Published since 1994. Distributed in NIS, EU and USA.

SCIENTIFIC EDITOR

Lauri Managadze

EDITOR IN CHIEF

Nino Mikaberidze

SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL

Zurab Vadachkoria - Head of Editorial council

Michael Bakhmutsky (USA), Alexander Gënning (Germany), Amiran Gamkrelidze (Georgia), David Elua (USA), Konstantin Kipiani (Georgia), Giorgi Kavtaradze (Georgia), Giorgi Kamkamidze (Georgia), Paata Kurtanidze (Georgia), Vakhtang Maskhulia (Georgia), Tamara Mikaberidze (Georgia), Tengiz Riznis (USA), Revaz Sepiashvili (Georgia)

SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD

Lauri Managadze - Head of Editorial board

Archimandrite Adam - Vakhtang Akhaladze, Amiran Antadze, Nelly Antelava, Rima Beriashvili, Leo Bokeria, Kakhaber Chelidze, Tinatin Chikovani, Archil Chkhotua, Otar Gerzmava, Liana Gogiashvili, Nodar Gogebashvili, Nicholas Gongadze, Rudolf Hohenfellner, Zurab Kevanishvili, Ramaz Khetsuriani, Guram Kiknadze, Paliko Kintraia, Irina Kvachadze, Nana Kvirkvelia, Teymuraz Lezhava, Gianluigi Melotti, Kharaman Pagava, Nicholas Pirtskhalaishvili, Mamuka Pirtskhalaishvili, Ramaz Shengelia, Pridon Todua, Kenneth Walker, Manana Zhvania

CONTACT ADDRESS IN TBILISI

GMN Editorial Board
7 Asatiani Street, 3th Floor
Tbilisi, Georgia 0177

Phone: 995 (32) 254-24-91
995 (32) 222-54-18
995 (32) 253-70-58
Fax: 995 (32) 253-70-58

CONTACT ADDRESS IN NEW YORK

NINITEX INTERNATIONAL, INC.
3 PINE DRIVE SOUTH
ROSLYN, NY 11576 U.S.A.

Phone: +1 (917) 327-7732

WEBSITE

www.geomednews.org

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

1. Статья должна быть представлена в двух экземплярах, на русском или английском языках, напечатанная через **полтора интервала на одной стороне стандартного листа с шириной левого поля в три сантиметра**. Используемый компьютерный шрифт для текста на русском и английском языках - **Times New Roman (Кириллица)**, для текста на грузинском языке следует использовать **AcadNusx**. Размер шрифта - **12**. К рукописи, напечатанной на компьютере, должен быть приложен CD со статьей.

2. Размер статьи должен быть не менее десяти и не более двадцати страниц машинописи, включая указатель литературы и резюме на английском, русском и грузинском языках.

3. В статье должны быть освещены актуальность данного материала, методы и результаты исследования и их обсуждение.

При представлении в печать научных экспериментальных работ авторы должны указывать вид и количество экспериментальных животных, применявшиеся методы обезболивания и усыпления (в ходе острых опытов).

4. К статье должны быть приложены краткое (на полстраницы) резюме на английском, русском и грузинском языках (включающее следующие разделы: цель исследования, материал и методы, результаты и заключение) и список ключевых слов (key words).

5. Таблицы необходимо представлять в печатной форме. Фотокопии не принимаются. **Все цифровые, итоговые и процентные данные в таблицах должны соответствовать таковым в тексте статьи**. Таблицы и графики должны быть озаглавлены.

6. Фотографии должны быть контрастными, фотокопии с рентгенограмм - в позитивном изображении. Рисунки, чертежи и диаграммы следует озаглавить, пронумеровать и вставить в соответствующее место текста **в tiff формате**.

В подписях к микрофотографиям следует указывать степень увеличения через окуляр или объектив и метод окраски или импрегнации срезов.

7. Фамилии отечественных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

8. При оформлении и направлении статей в журнал МНГ просим авторов соблюдать правила, изложенные в «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», принятых Международным комитетом редакторов медицинских журналов - <http://www.spinesurgery.ru/files/publish.pdf> и http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html В конце каждой оригинальной статьи приводится библиографический список. В список литературы включаются все материалы, на которые имеются ссылки в тексте. Список составляется в алфавитном порядке и нумеруется. Библиографическое описание литературы составляется на языке текста документа. В списке литературы сначала приводятся работы, написанные знаками грузинского алфавита, затем кириллицей и латиницей. Ссылки на цитируемые работы в тексте статьи даются в квадратных скобках в виде номера, соответствующему номеру данной работы в списке литературы.

9. Для получения права на публикацию статья должна иметь от руководителя работы или учреждения визу и сопроводительное отношение, написанные или напечатанные на бланке и заверенные подписью и печатью.

10. В конце статьи должны быть подписи всех авторов, полностью приведены их фамилии, имена и отчества, указаны служебный и домашний номера телефонов и адреса или иные координаты. Количество авторов (соавторов) не должно превышать пяти человек.

11. Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи. Корректур авторам не высылаются, вся работа и сверка проводится по авторскому оригиналу.

12. Недопустимо направление в редакцию работ, представленных к печати в иных издательствах или опубликованных в других изданиях.

При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.

REQUIREMENTS

Please note, materials submitted to the Editorial Office Staff are supposed to meet the following requirements:

1. Articles must be provided with a double copy, in English or Russian languages and typed or computer-printed on a single side of standard typing paper, with the left margin of **3** centimeters width, and **1.5** spacing between the lines, typeface - **Times New Roman (Cyrillic)**, print size - **12** (referring to Georgian and Russian materials). With computer-printed texts please enclose a CD carrying the same file titled with Latin symbols.

2. Size of the article, including index and resume in English, Russian and Georgian languages must be at least 10 pages and not exceed the limit of 20 pages of typed or computer-printed text.

3. Submitted material must include a coverage of a topical subject, research methods, results, and review.

Authors of the scientific-research works must indicate the number of experimental biological species drawn in, list the employed methods of anesthetization and soporific means used during acute tests.

4. Articles must have a short (half page) abstract in English, Russian and Georgian (including the following sections: aim of study, material and methods, results and conclusions) and a list of key words.

5. Tables must be presented in an original typed or computer-printed form, instead of a photocopied version. **Numbers, totals, percentile data on the tables must coincide with those in the texts of the articles.** Tables and graphs must be headed.

6. Photographs are required to be contrasted and must be submitted with doubles. Please number each photograph with a pencil on its back, indicate author's name, title of the article (short version), and mark out its top and bottom parts. Drawings must be accurate, drafts and diagrams drawn in Indian ink (or black ink). Photocopies of the X-ray photographs must be presented in a positive image in **tiff format**.

Accurately numbered subtitles for each illustration must be listed on a separate sheet of paper. In the subtitles for the microphotographs please indicate the ocular and objective lens magnification power, method of coloring or impregnation of the microscopic sections (preparations).

7. Please indicate last names, first and middle initials of the native authors, present names and initials of the foreign authors in the transcription of the original language, enclose in parenthesis corresponding number under which the author is listed in the reference materials.

8. Please follow guidance offered to authors by The International Committee of Medical Journal Editors guidance in its Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals publication available online at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html
http://www.icmje.org/urm_full.pdf

In GMN style for each work cited in the text, a bibliographic reference is given, and this is located at the end of the article under the title "References". All references cited in the text must be listed. The list of references should be arranged alphabetically and then numbered. References are numbered in the text [numbers in square brackets] and in the reference list and numbers are repeated throughout the text as needed. The bibliographic description is given in the language of publication (citations in Georgian script are followed by Cyrillic and Latin).

9. To obtain the rights of publication articles must be accompanied by a visa from the project instructor or the establishment, where the work has been performed, and a reference letter, both written or typed on a special signed form, certified by a stamp or a seal.

10. Articles must be signed by all of the authors at the end, and they must be provided with a list of full names, office and home phone numbers and addresses or other non-office locations where the authors could be reached. The number of the authors (co-authors) must not exceed the limit of 5 people.

11. Editorial Staff reserves the rights to cut down in size and correct the articles. Proof-sheets are not sent out to the authors. The entire editorial and collation work is performed according to the author's original text.

12. Sending in the works that have already been assigned to the press by other Editorial Staffs or have been printed by other publishers is not permissible.

**Articles that Fail to Meet the Aforementioned
Requirements are not Assigned to be Reviewed.**

ავტორთა საქურაღებო!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაიცვათ შემდეგი წესები:

1. სტატია უნდა წარმოადგინოთ 2 ცალად, რუსულ ან ინგლისურ ენებზე დაბეჭდილი სტანდარტული ფურცლის 1 გვერდზე, 3 სმ სიგანის მარცხენა ველისა და სტრიქონებს შორის 1,5 ინტერვალის დაცვით. გამოყენებული კომპიუტერული შრიფტი რუსულ და ინგლისურენოვან ტექსტებში - **Times New Roman (Кириллица)**, ხოლო ქართულენოვან ტექსტში საჭიროა გამოვიყენოთ **AcadNusx**. შრიფტის ზომა – 12. სტატიას თან უნდა ახლდეს CD სტატიით.

2. სტატიის მოცულობა არ უნდა შეადგენდეს 10 გვერდზე ნაკლებს და 20 გვერდზე მეტს ლიტერატურის სიის და რეზიუმეების (ინგლისურ, რუსულ და ქართულ ენებზე) ჩათვლით.

3. სტატიაში საჭიროა გაშუქდეს: საკითხის აქტუალობა; კვლევის მიზანი; საკვლევი მასალა და გამოყენებული მეთოდები; მიღებული შედეგები და მათი განსჯა. ექსპერიმენტული ხასიათის სტატიების წარმოდგენისას ავტორებმა უნდა მიუთითონ საექსპერიმენტო ცხოველების სახეობა და რაოდენობა; გაუტკივარებისა და დაძინების მეთოდები (მწვავე ცდების პირობებში).

4. სტატიას თან უნდა ახლდეს რეზიუმე ინგლისურ, რუსულ და ქართულ ენებზე არანაკლებ ნახევარი გვერდის მოცულობისა (სათაურის, ავტორების, დაწესებულების მითითებით და უნდა შეიცავდეს შემდეგ განყოფილებებს: მიზანი, მასალა და მეთოდები, შედეგები და დასკვნები; ტექსტუალური ნაწილი არ უნდა იყოს 15 სტრიქონზე ნაკლები) და საკვანძო სიტყვების ჩამონათვალი (key words).

5. ცხრილები საჭიროა წარმოადგინოთ ნაბეჭდი სახით. ყველა ციფრული, შემაჯამებელი და პროცენტული მონაცემები უნდა შეესაბამებოდეს ტექსტში მოყვანილს.

6. ფოტოსურათები უნდა იყოს კონტრასტული; სურათები, ნახაზები, დიაგრამები - დასათაურებული, დანომრილი და სათანადო ადგილას ჩასმული. რენტგენოგრამების ფოტოასლები წარმოადგინეთ პოზიტიური გამოსახულებით **tiff** ფორმატში. მიკროფოტოსურათების წარწერებში საჭიროა მიუთითოთ ოკულარის ან ობიექტივის საშუალებით გადიდების ხარისხი, ანათალებების შედეგების ან იმპრეგნაციის მეთოდი და აღნიშნოთ სურათის ზედა და ქვედა ნაწილები.

7. სამამულო ავტორების გვარები სტატიაში აღინიშნება ინიციალების თანდართვით, უცხოურისა – უცხოური ტრანსკრიპციით.

8. სტატიას თან უნდა ახლდეს ავტორის მიერ გამოყენებული სამამულო და უცხოური შრომების ბიბლიოგრაფიული სია (ბოლო 5-8 წლის სიღრმით). ანბანური წყობით წარმოდგენილ ბიბლიოგრაფიულ სიაში მიუთითეთ ჯერ სამამულო, შემდეგ უცხოელი ავტორები (გვარი, ინიციალები, სტატიის სათაური, ჟურნალის დასახელება, გამოცემის ადგილი, წელი, ჟურნალის №, პირველი და ბოლო გვერდები). მონოგრაფიის შემთხვევაში მიუთითეთ გამოცემის წელი, ადგილი და გვერდების საერთო რაოდენობა. ტექსტში კვადრატულ ფხილავებში უნდა მიუთითოთ ავტორის შესაბამისი N ლიტერატურის სიის მიხედვით.

9. სტატიას თან უნდა ახლდეს: ა) დაწესებულების ან სამეცნიერო ხელმძღვანელის წარდგინება, დამოწმებული ხელმოწერითა და ბეჭდით; ბ) დარგის სპეციალისტის დამოწმებული რეცენზია, რომელშიც მითითებული იქნება საკითხის აქტუალობა, მასალის საკმაობა, მეთოდის სანდოობა, შედეგების სამეცნიერო-პრაქტიკული მნიშვნელობა.

10. სტატიის ბოლოს საჭიროა ყველა ავტორის ხელმოწერა, რომელთა რაოდენობა არ უნდა აღემატებოდეს 5-ს.

11. რედაქცია იტოვებს უფლებას შეასწოროს სტატია. ტექსტზე მუშაობა და შეჯერება ხდება საავტორო ორიგინალის მიხედვით.

12. დაუშვებელია რედაქციაში ისეთი სტატიის წარდგენა, რომელიც დასაბეჭდად წარდგენილი იყო სხვა რედაქციაში ან გამოქვეყნებული იყო სხვა გამოცემებში.

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.

Содержание:

Chervenak F., McCullough L. RESPONDING PROFESSIONALLY TO REQUESTS FOR CESAREAN DELIVERY	7
Bibulyan A., Martirosyan A., Petrek M., Navratilova Z., Manukyan G. ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AND MONOCYTES: NEW ASPECTS.....	12
Абрамян Г.Р. ПОДГОТОВКА И ПРОВЕДЕНИЕ ПРОГРАММЫ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ У ПАЦИЕНТОК С ТРОМБОФИЛИЕЙ И АНАМНЕЗОМ НЕУДАЧНОГО ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ.....	17
Рзакулиева Л.М., Эфендиева Г.М., Меликгасымова Н.А. ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ ГЕМОСТАЗА В ТРЕТЬЕМ ТРИМЕСТРЕ У БЕРЕМЕННЫХ С ВРОЖДЕННЫМИ ГЕМОМРАГИЧЕСКИМИ ДИАТЕЗАМИ	24
Абрамян Г.Р. ТРОМБОФИЛИЧЕСКИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МУТАЦИИ И ПОЛИМОРФИЗМЫ У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ И НЕУДАЧАМИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ	28
Тагиева И.А., Алиева С.А., Багирова С.К., Шамсадинская Н.М., Агаева К.В РОЛЬ АНГИОГЕННЫХ ФАКТОРОВ В ДИАГНОСТИКЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ БЕРЕМЕННОСТИ	35
Мамедова С.Н. ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МЕРТВорождаемости ПРИ РАЗНЫХ МЕТОДАХ ЕЁ УЧЕТА	39
Сарыева Э.Г., Салахова С.Ш., Байрамов Н.Ю. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДА СДВИГОВОВОЛНОВОЙ ЭЛАСТОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ БЕРЕМЕННЫХ.....	43
Рзакулиева Л.М., Османлы З.М., Акпербекова С.А., Мейбализаде Н.М. РОЛЬ ИНФЕКЦИОННОГО ФАКТОРА В ГЕНЕЗЕ УГРОЖАЮЩЕГО ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РАЗВИТИЯ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ.....	47
Окоев Г.Г., Гомцяи Г.А., Манукян Л.К. ИНФЕКЦИОННЫЕ ПРИЧИНЫ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ	53
Гоциридзе К.Э., Кинтрая Н.П., Паилодзе М.В., Гогия Т.Э. Цавава Ф.Д. ПРИЧИНЫ РАННЕГО ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ - ДАННЫЕ ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	58
Алексанян А.К. ЧАСТОТА И ХАРАКТЕР ОСЛОЖНЕНИЙ ИНДУЦИРОВАННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ	63
Саядян А.Г., Тотоян Э.С. ОВАРИАЛЬНЫЙ РЕЗЕРВ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ У ЖЕНЩИН РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП.....	67
Гаспарян А.А. ЗАВИСИМОСТЬ НЕЙРОСОНОГРАФИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ ПРОВЕДЕНИЯ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ	72

Sulukhia R., Melia L., Pirtskhalava N., Sukhiashvili A. PATHOLOGICAL ADHERENCE OF PLACENTA - CASE REPORTS	76
Арустамян К.К., Тотоян Э.С., Карапетян А.Г., Гаспарян А.А. СОСТОЯНИЕ МАТОЧНЫХ ТРУБ У ЖЕНЩИН С УРОГЕНИТАЛЬНЫМ ХЛАМИДИОЗОМ И БЕСПЛОДИЕМ	80
Sharashenidze A., Panchulidze L., Sanikidze T. ALTERATIONS IN PLACENTA REDOX-STATUS DURING EXPERIMENTAL MODEL OF HYPOXIA-INDUCED PREECLAMPSIA	86
Муслимова С.А. РОЛЬ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В РАЗВИТИИ ФОНОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ.....	90
Ахмедов Ф.Т. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСНОВНЫХ ФАКТОРОВ, СПОСОБСТВУЮЩИХ ОБРАЗОВАНИЮ СПАЕЧНОГО ПРОЦЕССА В БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ У ЖЕНЩИН	94
Лорткипанидзе Г.Г., Кинтрая Н.П., Вачарадзе К.В., Цаава Ф.Д. ФАКТОРЫ РИСКА И ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ГЕНИТАЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА.....	98

HAYKA

RESPONDING PROFESSIONALLY TO REQUESTS FOR CESAREAN DELIVERY

Chervenak F, McCullough L.

Weill Medical College of Cornell University, Department of Obstetrics and Gynecology, New York, USA

Patients' requests for non-indicated cesarean delivery challenge the professionalism of obstetricians. This is because physicians should not provide clinical management in the absence of an evidence-based indication for it. The ethics of responding professionally to requests for non-indicated cesarean delivery would appear to be simple: just say "No." In this paper, we will present an ethically and clinically more nuanced approach that better reflects careful ethical analysis and its clinical application. The ethical framework of this paper is based on the professional responsibility model of obstetric ethics [4] and emphasizes a preventive ethics approach [5]. Preventive ethics deploys the informed consent process to minimize ethical conflict in clinical practice. This process should focus on when to recommend against cesarean delivery – rather than simply saying no.

The professional responsibility model of obstetric ethics

The professional responsibility model of obstetric ethics provides a powerful, clinically applicable antidote to the rights-based absolutism that characterizes some of the literature on obstetrics ethics [6]. Rights-based absolutism means that the overriding ethical consideration is the rights of the pregnant woman or the rights of the fetus.

Consider the abortion controversy. One extreme asserts that the rights of the fetus are absolute, i.e., there are no exceptions to the right to life. This is fetal-rights absolutism. If the fetus has an absolute right to life, termination of pregnancy at any gestational age or for any reason is ethically impermissible. Whether the pregnancy is voluntary or viable is irrelevant. The patient's or the physician's religious or other moral beliefs are irrelevant. The other extreme asserts that the rights of the pregnant woman always override the rights of the fetus. This is women's-rights absolutism. In women's-rights absolutism, termination of pregnancy is ethically permissible at any gestational age and for any, many, or no reasons [10]. The only ethically and clinically relevant consideration is the pregnant woman's informed decision to terminate her pregnancy.

Both forms of rights-based absolutism are initially appealing, because of a simple dichotomy: one either has absolute rights or one does not and, if one does, others must respect one's absolute rights without exception. This simple dichotomy does not withstand close scrutiny, because it results in irresolvable ethical controversy

about the nature and limits of both fetal and women's rights. Consider the pregnant woman's absolute right to control what happens to her body. This simplistic approach to obstetric ethics ignores the professional virtue of integrity, which sets justified limits on the preferences of pregnant women [5]. For example, a distraught woman who is thirty-four weeks pregnant reports that her husband has deserted her and insists on induced abortion immediately. The professional responsibility model creates the ethical obligation not to implement her request. Feticide is not compatible in such a case with the obstetrician's professional obligation to protect the life of this fetal patient. The obstetrician should recommend against feticide and explain that no conscientious obstetrician should implement her request, contrary to what women's rights-based reductionism would require.

Consider next the claim that the fetus has an absolute right to life and therefore to complete gestation. The presence of a fetal anomaly incompatible with life means that such claims lack scientific and clinical foundation, for the unavoidable reason that medicine has no capacity to correct such anomalies. There is no professional responsibility to attempt the impossible [5]. An absolute right to life or to complete gestation has no place in professional obstetric ethics that takes clinical reality seriously.

Women's-rights absolutism appears in the literature on ethics of cesarean delivery: "... the moral and legal primacy of the competent, informed pregnant woman in decision making is overwhelming [2]". Some expressions of women's-rights absolutism are more subtle. For example, it is acknowledged that patient safety is a "first-order issue" [13] that supports "restrictive guidelines" based on protecting the life and health of pregnant women [13]. However, women's rights-based absolutism quickly asserts itself: "Crucially, even when restrictive guidelines are warranted the rights of pregnant women to bodily integrity must be maintained" [13]. Some express this approach explicitly, e.g., that "women have fully endowed rights that do not diminish with conception, nor progressively degrade as pregnancy advances to viability and birth [15]". Women's rights-based absolutism has been invoked to support the request of pregnant women to have a clinically non-indicated cesarean delivery [3,9]. Another example is the assertion of the pregnant woman's autonomy as an "unrestricted negative right," i.e., an unconditional right to non-interference

with refusal of cesarean delivery: “autonomy is an inter-relational right – ultimately there is no circumstance in which someone should be brought to an operating room against their will” [16].

The professional responsibility model rejects absolutist views and, instead, focuses on the professional obligations of the obstetrician to maternal, fetal, and neonatal patients. These obligations originate in the ethical concept of medicine as a profession. Drs. John Gregory (1724-1773) of Scotland and Thomas Percival (1740-1804) of England first formulated this concept. This concept requires three commitments from physicians: (1) to become and remain scientifically and clinically competent; (2) to protect and promote the health-related and other interests of the patient as the physician’s primary concern and motivation; and (3) to preserve and strengthen medicine as “public trust” (the phrase originates with Percival). Medicine should be considered a social institution that exists primarily for the benefit of society not its members. Medicine should not be, as it had been for centuries, considered a merchant guild primarily concerned to protect group self-interests rather than the interests of patients [14].

In the professional responsibility model obstetricians and perinatologists have ethical obligations to both pregnant, fetal, and neonatal patients. These physicians have beneficence-based and autonomy-based obligations to the pregnant patient. Physicians have beneficence-based obligations to the fetal patient [4,5,7]. Beneficence is an ethical principle that obligates the physician to provide clinical management for which there is an evidence base of net clinical benefit [4,5,7]. These beneficence-based ethical obligations are grounded on evidence-based clinical judgment about diagnostic and therapeutic measures that are reliably expected to result in a greater balance of clinical goods over clinical harms. The pregnant woman’s autonomy is empowered by identifying medically reasonable alternatives (clinical management supported in beneficence-based clinical judgment), explaining them to the pregnant woman, supporting her in her evaluation of them, and eliciting her informed and voluntary (i.e., free from controlling influences) decision.

Implications for responding to requests for cesarean delivery

Patient-choice cesarean delivery (also known as maternal-choice cesarean delivery and cesarean delivery on demand) has become controversial throughout the world. In the United States the American College of Obstetrics and Gynecologists (ACOG) stated in a committee opinion in 2013 that physicians should recommend vaginal delivery but is silent on recommending against non-indicated cesarean delivery [1]. The committee concluded that the evidence to support the benefit of cesarean is still incomplete and that there are not extensive morbidity and mortality data to compare cesarean delivery with planned vaginal delivery. In addition, the United States National Institutes of

Health (NIH) convened a 2006 conference regarding this issue that concluded that there is insufficient evidence to evaluate fully the benefits and risks of primary cesarean delivery as compared to vaginal delivery, and that more research is needed [20]. The NIH conference concluded: “The magnitude of cesarean delivery on maternal request is difficult to quantify. There is insufficient evidence to evaluate fully the benefits and risks of cesarean delivery on maternal request compared with planned vaginal delivery. Any decision to perform a cesarean delivery on maternal request should be carefully individualized and consistent with ethical principles” [20].

In the United Kingdom the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2011 report notes the increasing rates of “maternal request for cesarean delivery.” One common reason for such requests is the pregnant woman’s concern for the safety of her baby. The report also notes that obstetricians implement as much as half of the requests for cesarean section (CS) that they receive. The report provides guidance for obstetricians in response to maternal request for cesarean delivery: “When a woman requests a CS the first response should be to determine the reason for the request and the factors that are contributing to the request. This can then be followed by the provision of information that compares the risks and benefits of planned CS and vaginal birth.”¹⁵ The report makes the following recommendation: “For women requesting a CS, if after discussion and offer of support (including perinatal mental health support for women with anxiety about childbirth), a vaginal birth is still not an acceptable option, offer a planned CS” [19]. Obstetricians unwilling to perform cesarean delivery on maternal request “should refer the woman to an obstetrician who will perform CS [20].”

These statements, from a professional association of physicians and from a government agency, emphasize clinical benefits and risks and the communication of these to the pregnant woman in the informed consent process. Ethics is thus essential, but often implicit, component of patient-choice cesarean delivery [5,17]. This component needs to be made explicit in ethically justified, practical guidance for obstetricians in responding to requests for non-indicated cesarean delivery based on the professional responsibility model of obstetric ethics rather than simplistically just saying no.

Beneficence-Based Considerations.

Cesarean delivery has become safer over time with the advancement in surgical techniques, anesthetic options, antimicrobial availability and blood banking techniques. There are several potential maternal and fetal benefits of undergoing cesarean delivery versus planned vaginal delivery. Comprehensive beneficence-based clinical judgment requires that the potential benefits of cesarean delivery be balanced against the benefits of planned vaginal delivery and the risks of cesarean delivery.

In beneficence-based clinical judgment this balancing favors vaginal delivery [18]. Counseling should therefore be directive, as opposed to non-directive counseling: the obstetrician should clearly recommending vaginal delivery where appropriate [8]. The professional responsibility model of obstetric ethics therefore does not support the NICE report's purely non-directive approach or shared decision making. This is especially the case when a pregnant woman is early in her reproductive history and is planning more pregnancies. For such women, the risk of placenta accreta increases with each subsequent pregnancy.

Autonomy-Based Considerations.

Respect for patient autonomy is the only rationale for patient-request cesarean delivery. To be sure, respect for patient autonomy is a core ethical obligation. Maternal-rights-based absolutism is unique in creating an absolute obligation to implement the requests of pregnant women with no exceptions. The professional responsibility model rejects this account, because it is incompatible with the equally important professional virtue of integrity. As a consequence, autonomy-based ethical obligations must always be balanced against beneficence-based obligations to both the pregnant and fetal patient. The result is that no obstetrician should simply fulfill a request for a cesarean delivery.

Respect for autonomy is implemented by adherence to the informed consent process. This process includes the obstetrician's professional, beneficence-based clinical judgment and making clinical recommendations. The patient should exercise her right to accept or refuse intervention only after she has considered such recommendations. Respect for patient autonomy therefore does not support routine offering of cesarean delivery in a shared decision making process.

Beneficence and Autonomy Considered Together.

Considering beneficence-based and autonomy-based obligations together, in the professional responsibility model of obstetric ethics there is no ethical obligation to offer non-indicated cesarean delivery in the informed consent process. Offering cesarean delivery, i.e., making shared decision making a universal approach with all patients, does not promote their health-related interests. As a matter of professional integrity, obstetricians should rigorously prevent potential bias from influencing physician's discussion with the patient, especially bias originating in economic gain or other forms of self-interest. The NICE report's indications for offering planned cesarean delivery do not include routine offering of cesarean delivery and therefore reflect this ethical position.

In the decision-making process about cesarean delivery, it is essential not to abuse the ethical principle of respect for patient autonomy. Respect for patients' autonomy should not be used as an excuse to persuade more women to un-

dergo cesarean delivery for reasons such as the physician's convenience or desire to reduce professional liability. To prevent such abuse of patient autonomy, obstetricians -in their capacity as patients' advocates - must guide patients through the labyrinth of medical information toward a decision that respects both the patient's autonomy and the physician's beneficence-based obligation to optimize maternal, fetal, and neonatal health. Providing evidence-based information about the clinical benefits and risks of non-indicated cesarean delivery, as called for in the NICE report, meets this important autonomy-enhancing goal.

Responding Professionally to Requests for Cesarean Delivery.

Although the risk-benefit paradigm for cesarean delivery has evolved, vaginal delivery as a rule is still considered the safest mode of delivery. Both the short-term and long-term safety issues of cesarean delivery need further study. Serious consideration to changing the professional standard should occur only on the basis of evidence from such scientific research.

To implement preventive ethics when a woman requests a non-indicated cesarean delivery, the obstetrician is ethically obligated to take the time to provide the pregnant woman with information and advice, elicit her values, explore her concerns and emotional and social needs and work with her to make a thoughtful decision. While the obstetrician is obligated to offer this guidance and outline available clinically reasonable choices, the decision should ultimately come from the patient who will live with the consequences of her choice. And, if the patient persists in her request for cesarean delivery after this counseling, it meets the test of being well supported in autonomy-based clinical judgment. In fact, current evidence supports a physician's decision to accede to a patient's request for such a delivery but only after a thorough informed consent process and sustained attempts to persuade her to accept vaginal delivery [11,12]. Spontaneous and uninformed requests do not meet this ethical standard.

Obstetricians are not ethically obligated to perform cesarean deliveries if they morally disagree, as the NICE report emphasizes. In this case, the physician should arrange for a second-opinion or arrange for the woman's care to be transferred to a physician willing to respect her request.

Conclusion Patient-choice cesarean delivery is ethically challenging in obstetrics, ruling out simply saying no. Pregnant women have a justifiably limited, not absolute, right to obligate an obstetrician provide a mode of delivery regardless of an accepted medical indication. To respect this limited right, obstetricians should adhere to the professional responsibility model of obstetric ethics and its clinically nuanced approach to informed decision making with pregnant women.

REFERENCES

1. American College of Obstetrics and Gynecology. ACOG committee opinion no. 559: Cesarean delivery on maternal request. *Obstet Gynecol* 2013;121: 904-907.
2. Annas GJ. Protecting the liberty of pregnant patient. *N Engl J Med* 1988; 316: 1213-1214.
3. Buckley S. Reclaiming every woman's birthright. *Midwifery Today Int Midwife* 2010; 94: 40-41.
4. Chervenak FA, McCullough LB, Brent RL. The professional responsibility model of obstetric ethics: avoiding the perils of clashing rights. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205: 315.e1-5.
5. Chervenak FA, McCullough LB. *The Professional Responsibility Model of Perinatal Ethics*. Berlin: Walter de Gruyter, 2014.
6. Chervenak FA, McCullough LB. The unlimited-rights model of obstetric ethics threatens professionalism: a commentary. *BJOG* 2017 [Epub ahead of print].
7. Chervenak FA, McCullough LB. The moral foundation of medical leadership: the professional virtues of the physician as fiduciary of the patient. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 875-879.
8. Chervenak FA, McCullough LB. An ethically justified algorithm for offering, recommending, and performing cesarean delivery and its application in managed care practice. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 302-305.
9. Högberg U, Lynöe N, Wulff M. Cesarean by choice? Empirical study of public attitudes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87: 1301-1308.
10. Johnson LSM. Abortion: II. Contemporary ethical and legal aspects: A. ethical perspectives. In Post SG, ed. *Encyclopedia of Bioethics*, pp. 7-18. New York: Macmillan References USA, 2004.
11. Kalish RB, McCullough LB, Gupta M, Thaler HT, Chervenak FA. Intrapartum elective cesarean delivery: a previously unrecognized clinical entity. *Obstet Gynecol* 2004;103:1137-1141
12. Kalish RB, McCullough LB, Chervenak FA. Decision-making about cesarean delivery. *Lancet* 2006;367:883-845.
13. Lyerly AD, Little MO. Toward an ethically responsible approach to vaginal birth after cesarean. *Semin Perinatol* 2010; 34: 337-344.
14. McCullough LB. The ethical concept of medicine as a profession: its origins in modern medical ethics and implications for physicians. In Kenny N, Shelton W, eds. *Lost Virtue: Professional Character Development in Medical Education*, pp. 17-27. New York: Elsevier, 2006.
15. Minkoff H, Paltrow L. Obstetricians and the rights of pregnant women. *Womens Health (Lond Engl)* 2007; 3: 315-319.
16. Minkoff H. NIH Vaginal Birth after Cesarean: New Insights. National Institutes of Health Consensus Development Conference, March 10-13, 2010. Page 6, Day 2 Discussion, available at <http://videocast.nih.gov/summary.asp?Live=8408>, accessed June 1, 2017.
17. Minkoff H, Powderly KR, Chervenak FA, McCullough LB. Ethical dimensions of elective primary cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 387-392.
18. Minkoff H, Chervenak FA. Elective primary cesarean delivery. *N Engl J Med* 2003; 348: 946-950.
19. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence. Cesarean section. November 2011 NICE Clinical Guideline. London, UK: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2011.
20. [No authors listed]. NIOH State-of-the Science Conference Statement on Cesarean Delivery on Maternal Request. NIH Consens State Sci Statement 2006 Mar 27-29;23(1):1-29.

SUMMARY

RESPONDING PROFESSIONALLY TO REQUESTS FOR CESAREAN DELIVERY

Chervenak F., McCullough L.

Weill Medical College of Cornell University, Department of Obstetrics and Gynecology, New York, USA

Patients' requests for non-indicated cesarean delivery challenge the professionalism of obstetricians. This is because physicians should not provide clinical management in the absence of an evidence-based indication for it. The ethics of responding professionally to requests for non-indicated cesarean delivery would appear to be simple: just say "No." This paper presents an ethically and clinically more nuanced approach, on the basis of the professional responsibility model of obstetric ethics, emphasizing a preventive ethics approach. Preventive ethics deploys the informed consent process to minimize ethical conflict in clinical

practice. This process should focus on when to recommend against cesarean delivery – rather than simply saying no. There is no evidence of net clinical benefit for pregnant, fetal, and neonatal patients from non-indicated cesarean delivery. Obstetricians should therefore respond to such requests by recommending against cesarean delivery, recommending vaginal delivery, and explaining the evidence base for these recommendations.

Keywords: cesarean delivery, ethics, professional responsibility model of obstetric ethics.

РЕЗЮМЕ

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ПРОСЬБАМ ПАЦИЕНТОК
О ПРОВЕДЕНИИ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ БЕЗ ПОКАЗАНИЙ

Червенак Ф.А., МакКалой Л.Б.

*Медицинский колледж Вайля, Корнельский университет,
отдел акушерства и гинекологии, Нью Йорк, США*

Запросы пациенток провести elective кесарево сечение бросают вызов профессиональной этике акушеров. Это связано с тем, что врачи не должны оказывать лечение при отсутствии показаний, основанных на фактических данных. Этика профессионального ответа на просьбы провести кесарево сечение без показаний представляется простой: скажите «нет». В данной статье авторы представляют более гибкий подход на основе модели профессиональной ответственности акушерской этики, учитывающей вопросы профилактической этики. Профилактическая этика, с целью минимизации этических конфликтов в клинической практике, включает в себя

процесс информированного согласия. Этот процесс должен быть сосредоточен на том, когда давать рекомендацию против кесарева сечения, а не просто отказывать в его проведении. На сегодняшний день в акушерской практике не существует доказательств какой-либо клинической пользы для беременных, зародышей или новорожденных, исходящей из родов посредством кесарева сечения, проведенного без клинических показаний. Поэтому, акушеры должны реагировать на подобные просьбы, предоставляя рекомендации против кесарева сечения, и в пользу физиологических родов, также объясняя фактическую базу этих рекомендаций.

რეზიუმე

პროფესიული მიდგომა საკეისრო კვეთის ჩატარების შესახებ ჩვენებების გარეშე

ფ. ჩერვენაკი, ლ. მაკკალოუ

კორნელის უნივერსიტეტი, სამედიცინო კოლეჯი,
მეანობის და გინეკოლოგიის განყოფილება, ნიუ-იორკი, აშშ

პაციენტების მოთხოვნა საკეისრო კვეთის ჩატარების შესახებ წარმოადგენს გამოწვევას მეანების პროფესიული ეთიკისადმი, რაც გულისხმობს იმას, რომ ექიმებმა არ უნდა ჩაატარონ მკურნალობა იმ ჩვენებების გარეშე, რომლებიც არ ეყრდნობა ფაქტურ მონაცემებს. თხოვნაზე - ჩატარდეს საკეისრო კვეთა ჩვენებების გარეშე, პროფესიული ეთიკის პასუხი უნდა იყოს მარტივი: არა! მოცემულ სტატიაში ავტორების მიერ შემოთავაზებულია მოქნილი მიდგომა სამეანო ეთიკის პროფესიული პასუხისმგებლობის მოდელის საფუძველზე, რომელიც ითვალისწინებს პროფილაქტიკური ეთიკის საკითხებს. პროფილაქტიკური ეთიკა ეთიკური კონფლიქტების მინიმიზაციის მიზნით

თავის თავში მოიცავს ინფორმირებული თანხმობის პროცესს. ეს პროცესი გამახვილებული უნდა იყოს იმ საკითხზე, რა შემთხვევაში არის მიზანშეწონილი საკეისრო კვეთის გაკეთება და არა უბრალოდ უარის თქმაზე მის ჩატარებაზე. დღესდღეობით სამეანო პრაქტიკაში არ არსებობს მტკიცებულება აღნიშნული მეთოდის კლინიკური სარგებლობის შესახებ ორსულების, ნაყოფის და ახალშობილებისათვის, თუ იგი ტარდება კლინიკური ჩვენებების გარეშე. აქედან გამომდინარე, მეანებმა რეაგირება ამდგავარ თხოვნაზე უნდა მოახდინონ საკეისრო კვეთის წინააღმდეგ დასაბუთებული უარით და რეკომენდაციებით ფიზიოლოგიური მშობიარობის სასარგებლოდ.

ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AND MONOCYTES: NEW ASPECTS

³Bibulyan A., ^{1,2}Martirosyan A., ¹Petrek M., ¹Navratilova Z., ^{1,2}Manukyan G.

¹ Palacky University, Faculty of Medicine and Dentistry, Department of Pathological Physiology, Czech Republic;

²Institute of Molecular Biology, National Academy of Sciences, Group of Molecular and Cellular Immunology,

Yerevan; ³Institute of Perinatology, Obstetrics and Gynecology, Department of Obstetrics, Yerevan, Armenia

Antiphospholipid antibody syndrome (APS) is an autoimmune multisystemic disorder, characterized by recurrent thrombosis and pregnancy morbidity [1]. Antiphospholipid antibodies (aPL) are a heterogeneous group of antibodies that react with myriad of phospholipids (PLs), DL-protein complexes and PL-binding proteins. Pathogenetically, effects from the action of aPL may be categorized into thrombotic and non-thrombotic ones. Thrombotic effects are now explained by introduction of tissue factor (TF) expressed by endothelial cells, platelets and monocytes [2], where the latter are crucial players. In blood TF is associated with microparticles [3]. Monocytes are unique cells, which have different combination of functions, including phagocytosis, inflammatory responses, and antigen-presenting properties [4]. According to W. Solbach, H. Moll and M. Röllinghoff (1991) “Lymphocytes play the music, but the macrophage calls the tune”.

We assume that biological role not only of immunity, but also of inflammation and hemostasis, is elimination. The mechanisms of elimination are presented on all levels of biological constructions from cellular to systemic.

The toll family of receptors, a family that is conserved throughout evolution from flies to humans, plays a central role in the initiation of cellular immune responses. They are responsible for the self and non-self-recognition of evolutionarily conserved structures on pathogens, such as lipopolysaccharides (LPS) [5]. Bacterial products including LPS, induce intracellular signaling that results in modulation of cytokine production.

IL-1 β is produced by activated macrophages and is an important mediator of the inflammatory response, and is involved in a variety of cellular activities, including cell proliferation, differentiation and apoptosis. IL-1 β lacks a secretory signal peptide and is secreted through a non-classical pathway and there is a need for secondary stimulus, such as endogenous adenosine triphosphate (ATP), to promote posttranslational processing of IL-1 β [6]. Besides well studied mechanisms of monocyte activation by aPL, other mechanisms are likely to contribute to the process of abnormal monocyte activation. Altered sensing of the monocyte to bacterial products and/or “danger” signals may contribute to the ongoing inflammation in APS [7].

Therefore, the aim of the present study was to evaluate the effects of LPS and LPS+ATP on pro-inflammatory

signaling in monocytes from non-pregnant women with the history of recurrent pregnancy loss and healthy subjects in vitro.

Material and methods. The study was conducted at the Republican Institute of Reproductive Health, Perinatology, Obstetrics and Gynecology. Our study included 11 women suffering from recurrent miscarriages and APS (mean age 30 \pm 5,6 years). Nine healthy women (mean age of 29 \pm 8,5 years) without a positive family history of APS, autoimmune diseases and thrombosis were chosen as a control group. Monocytes (1 x 10⁶ cells/mL) were cultured separately. Total RNA was isolated from all samples using High Pure miRNA Isolation Kit (Roche). Enzyme – linked immunosorbent assay (ELISA) kits were used to measure the levels of IL-1 β and IL-10 (BioLegend, UK) in the culture supernatants.

Statistical analyses were performed using statistical software Graph Pad Prism 5.01 (Graph Pad Software, USA). Data were compared using paired (unstimulated versus stimulated) and unpaired (all other comparisons) Student’s *t*-test or a Mann-Whitney *U* test if data were not normally distributed. A *P* value less than 0,05 was considered as statistically significant.

Results and their discussion. Baseline Gene Expression in Monocytes: Baseline gene expression was evaluated in peripheral blood monocytes from healthy subjects and APS patients using qRT-PCR. Freshly isolated monocytes from APS patients exhibited downregulated expression of investigated genes. Expression of TLR2 (controls versus APS (mean \pm SD); 0.107 \pm 0.033 versus 0.026 \pm 0.014, *P*=0.03), IL-1 β (1.690 \pm 0.467 versus 0.394 \pm 0.09, *P*=0.002), IL-6 (0.107 \pm 0.046 versus 0.004 \pm 0.001, *P*=0.020), IL-23 (0.125 \pm 0.068 versus 0.017 \pm 0.005, *P*=0.030), CCL2 (0.076 \pm 0.027 versus 0.008 \pm 0.002, *P*=0.018), and STAT3 (0.164 \pm 0.072 versus 0.029 \pm 0.018, *P*=0.028) was significantly higher in monocytes from healthy subjects compared with APS patients. The only exception was CXCL10, with mRNA levels being higher in APS monocytes than in healthy ones (0.1788 \pm 0.163 versus 0.96 \pm 0.258, *P*=0.02). No significant differences were observed in mRNA levels for the NLRP3 and P2X7 genes in freshly isolated monocytes from both groups (data not shown).

LPS-Induced Expression: LPS is the principal component of the outer membrane of Gram-negative bacteria and

classic activator for immune cells. To investigate the effects of endotoxin administration on in vitro expression of a range of inflammation-related genes, monocytes were incubated with LPS for a period of 4 hours. In monocytes isolated from healthy donors, LPS induced expression of IL-6 (untreated versus LPS-treated; 0.004 ± 0.003 versus 0.055 ± 0.010 , $P = 0.010$) and STAT3 (0.040 ± 0.010 versus 0.085 ± 0.017 , $P = 0.040$). IL-1 β , IL-23, TNF- α , CXCL10, CCL2, NLRP3, TLR2, and P2X7 gene expressions in monocytes from healthy donors were not induced by LPS (Fig. 1).

Upon 4-hour treatment of APS monocytes with LPS, the transcriptional levels of TLR2 (untreated versus LPS-treated; 0.017 ± 0.008 versus 0.113 ± 0.017 , $P = 0.0007$), IL-23 (0.016 ± 0.006 versus 0.374 ± 0.138 , $P = 0.02$), CCL2 (0.058 ± 0.012 versus 0.183 ± 0.048 , $P = 0.02$), CXCL10 (0.009 ± 0.003 versus 1.645 ± 0.409 , $P = 0.0009$), IL-1 β (0.702 ± 0.15 versus 1.543 ± 0.271 , $P = 0.015$) and IL-6 (0.028 ± 0.009 versus 0.098 ± 0.021 , $P = 0.03$) were elevated as compared with untreated cells. No effect of LPS on NLRP3, STAT3, and P2X7 expression was observed in APS monocytes (Fig. 1).

Subsequently, differences in LPS-induced gene expression were determined between both healthy and diseased groups. After LPS stimulation, monocytes from healthy subjects produced higher amounts of STAT3 (healthy versus APS; 0.085 ± 0.017 versus 0.017 ± 0.003 , $P = 0.0007$) compared to APS cells, while CCL2 mRNAs (0.05 ± 0.01 versus 0.183 ± 0.048 , $P = 0.03$) were higher in monocytes isolated from APS patients. For the remaining genes, significant changes were not detected ($P > 0.05$) (Fig. 1).

LPS+ATP-Induced Expression: Several studies showed that LPS-activated monocytes/macrophages require a second stimulus, such as ATP, which acts as an agonist of IL-1 post-translational processing to produce ultimate amounts of IL-1. Monocytes from both investigated groups were routinely primed with combination of 10 ng/mL LPS and 1 μ M ATP for 4 hours. In the healthy group, double stimulation by LPS and ATP increased mRNA levels of IL-6 (untreated versus LPS + ATP-treated; 0.004 ± 0.003 versus 0.163 ± 0.059 , $P = 0.02$). The opposite effect of combined stimulation was observed for NLRP3 (0.779 ± 0.317 versus 0.076 ± 0.026 , $P = 0.034$). For the remaining genes, significant changes were not detected (Fig. 1).

In APS monocytes, double stimulation decrease mRNAs of CCL2 (0.058 ± 0.012 versus 0.023 ± 0.008 , $P = 0.03$) and IL-1 β (0.702 ± 0.150 versus 0.224 ± 0.066 , $P = 0.006$) compared to those in control culture with media. By contrast, ATP + LPS increased expression of TLR2 (0.017 ± 0.008 versus 0.122 ± 0.034 , $P = 0.03$) whose levels only tended to be significantly increased. For the remaining genes, significant changes were not detected ($P > 0.05$) (Fig. 1).

The differences in LPS + ATP-induced mRNAs between monocytes isolated from healthy and APS subjects were analyzed. In cells isolated from healthy donors, the expression of CCL2 (healthy versus APS; 0.136 ± 0.052 versus 0.023 ± 0.008 , $P = 0.03$), IL-1 β (1.239 ± 0.147 versus 0.224 ± 0.066 , $P = 0.0001$) and IL-6 (0.163 ± 0.059 versus 0.033 ± 0.008 , $P = 0.03$) was higher than in APS monocytes. **ATP Input:** The addition of low concentrations of ATP markedly reduced the mRNA levels of a number of genes in APS patients in comparison to those cells cultured only with LPS: IL-1 β (1.543 ± 0.271 versus 0.224 ± 0.066 , $P = 0.0001$), IL-6 (0.098 ± 0.02 versus 0.033 ± 0.008 , $P = 0.017$), NLRP3 (0.207 ± 0.073 versus 0.064 ± 0.035 , $P = 0.014$), IL-23 (LPS versus LPS+ATP; 0.374 ± 0.138 versus 0.030 ± 0.015 , $P = 0.04$) and CCL2 (0.183 ± 0.048 versus 0.023 ± 0.008 , $P = 0.002$). The opposite effect was detected for CXCL10 (1.645 ± 0.409 versus 0.204 ± 0.110 , $P = 0.002$) whose mRNAs were higher in LPS-induced cells. In monocytes from healthy subjects, STAT3 (0.085 ± 0.017 versus 0.031 ± 0.014 , $P = 0.03$) was lower in LPS + ATP-induced cells compared with LPS-induced ones (Fig. 1).

Production of IL-1 β and IL-10 in Supernatants: To investigate the capacity of monocytes isolated from healthy and diseased subjects to translate pro-IL-1 β into its mature form IL-1 β , its content in the culture media was measured using ELISA. In APS monocytes, LPS increased production of IL-1 β (33.88 ± 18.49 versus 65.26 ± 10.70 pg/mL, $P = 0.048$) compared with control culture. By contrast, double stimulation decreased production of IL-1 β (65.26 ± 10.07 versus 38.08 ± 5.213 pg/mL, $P = 0.041$) in APS monocytes when compared to LPS stimulation. In the healthy group, production of IL-1 β by monocytes was not affected by administration of LPS and LPS + ATP (Fig. 2).

To test whether ATP exerted its anti-inflammatory effect on LPS-activated cells, we measured IL-10 protein in supernatants. Monocytes secreted high amounts of IL-10 after exposure of the cells with LPS + ATP in both investigated groups. In APS monocytes double stimulation increased production of IL-10 (143.7 ± 38.76 pg/mL versus 111.2 ± 39.62 , $P = 0.008$) compared with LPS cultivation; in monocytes from healthy donors double stimulation resulted in increased production of IL-10 (114.4 ± 27.31 versus 2.988 ± 2.988 , $P = 0.008$) compared with control cultivation (Fig. 2).

APS is a typical autoimmune disease. It means that aPLs usually play the scavenging role, thereby being one of the mechanisms of elimination. We assume that Nature created some universal mechanisms to support living organisms, including immunity inflammation and hemostasis which are systemic ones. But, there are a lot of cellular and subcellular mechanisms too (autophagia, apoptosis etc.) and monocytes are crucial players in adaptation [8]. So, exo-(infection) and endogen antigens could trigger universal mechanisms

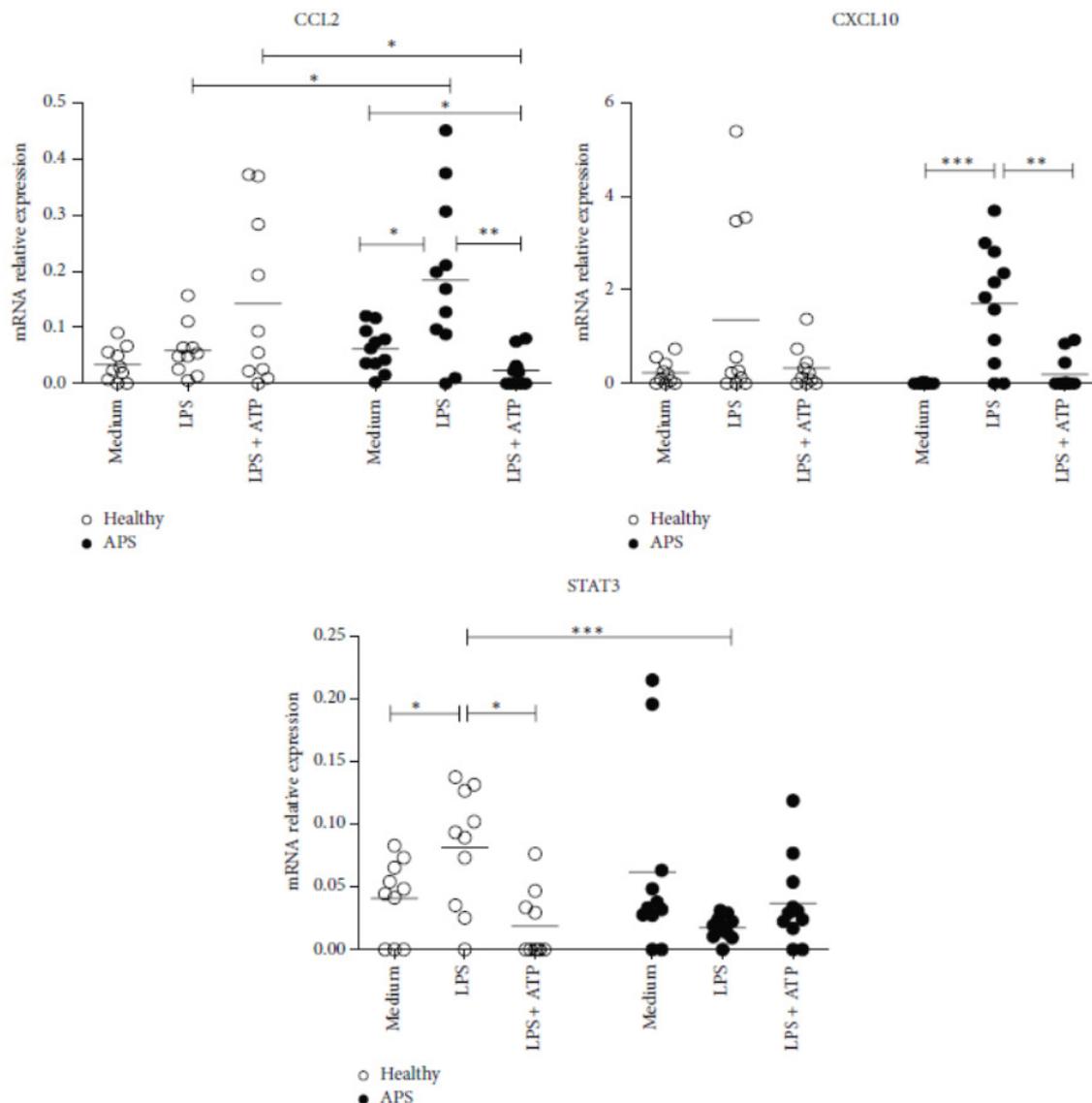


Fig. 1. Relative mRNA levels of candidate genes in monocytes from healthy control subjects (healthy) and patients with APS (APS) after 4-hour culture with media alone as a control (media), LPS (10ng/mL), or LPS + ATP (100µM) measured by quantitative RT-PCR. All gene expression is relative to RPL32. Data are represented as scatterplots. Horizontal bars represent the mean values for each group (* - $P < 0.05$, ** - $P < 0.01$ and *** - $P < 0.001$)

of elimination. Our experiments showed increased proinflammatory potential of APS cells. Incubation of APS cells with LPS leads to increase of the following genes: IL-1 β , IL-6, IL-23, TLR2, CCL2 and CXCL10, while the healthy cells were less responsive (Figure 1). Monocyte derived cytokines are able to attract and activate Th-lymphocytes, for example Th17, which requires IL-1 β , IL-6, IL-23 presence. Activation of Th17 plays important role in general pathology particularly autoimmune tissue injury [9].

ATP is a classic intracellular metabolite which is product and active regulator simultaneously. In recent years it has been recognized that ATP is released from intracellular stores in response to cellular stress or inflammation, may be as a “danger” signal to activate innate immune system

[10]. There is suggestion that ATP is a “negative feedback signal” to protect the cell from detrimental inflammation and destruction. According to our results stimulation with ATP failed to trigger further increase in expression of LPS-stimulated IL-1 β . ATP induced reduction of IL-1 β was observed only in APS monocytes, but not in the healthy ones. According to our results reduction in IL-1 β expression occurs via the NLRP3 protein expression.

IL-10 is a potent Th2-driving anti-inflammatory cytokine with immunomodulatory activity [11], which regulates IL-1 β secretion and inflammasome activity by suppressing gene expression of inflammasome components. Therefore, we assumed that IL-10 would also be able to provide a degree of immunomodulation capability.

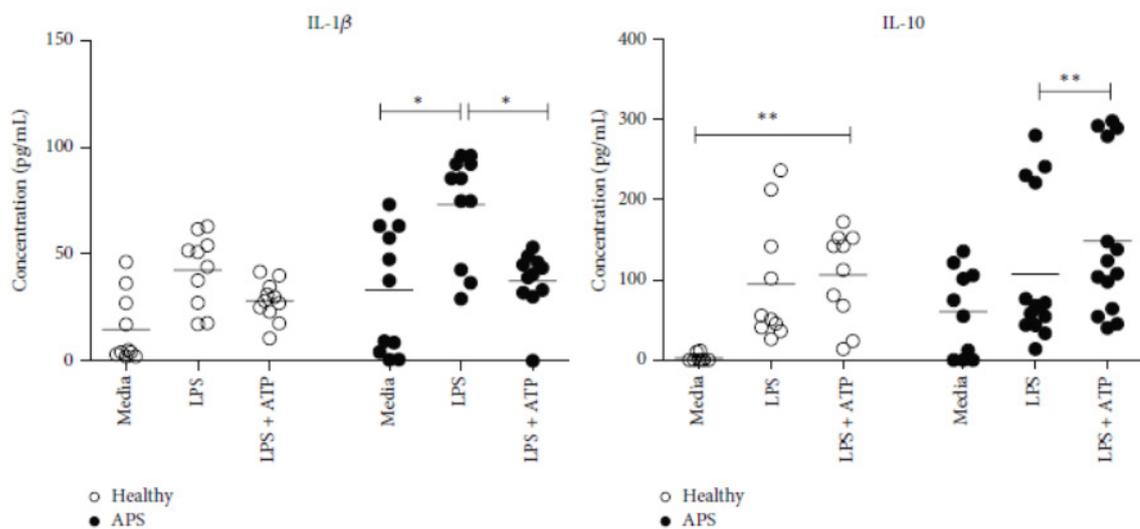


Fig. 2. Secreted levels of cytokines IL-1 β and IL-10 from healthy control subjects (healthy) and patients with APS after 4-hour culture with media alone as a control (media), LPS (10ng/mL), or LPS + ATP (100 μ M) measured by ELISA. Data are represented as scatterplots. Horizontal bars represent the mean values for each group (* - $P < 0.05$, * - $P < 0.01$ and *** - $P < 0.001$)

Conclusion. In conclusion, we provided evidence of enhanced ability of monocytes from APS patients to alter their phenotype in the presence of low concentrations of endogenous and exogenous ligands. APS monocytes are overactivated in the presence of LPS, and this overactivation is suppressed by ATP, which supports the hypothesis that extracellular ATP is a crucial immunomodulating agent. Our results suggest that ATP blocks as yet unknown signal induced by LPS that contributes to antiinflammatory ATP-mediated suppression of inflammasome-dependent IL-1 expression and elevated IL-10 production.

Conflict of Interests. The authors declare that they have no conflict of interests.

REFERENCES

- de Jesus G.R., Agmon-Levin N., Andrade C.A. et al., 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force report on obstetric anti phospholipid syndrome // *Autoimmunity Reviews* 2014; vol. 13, no. 8: 795–813.
- Boles J., Mackwan N. Role of tissue factor in thrombosis in antiphospholipid antibody syndrome // *Lupus* 2010; 19(4) : 370-378.
- Willemze R, et al. Plasma microparticle tissue factor activity in patients with antiphospholipid antibodies with and without clinical complications // *Thromb Res* 2014; 132(2): 187-9.
- Serbina N. V., Jia T., Hohl T. M., Pamer E. G. Monocyte-mediated defense against microbial pathogens // *Annual Review of Immunology* 2008; vol. 26: 421–452.
- Takeuchi O., Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* 2010; vol. 140, no. 6: 805–820.
- Lopez-Castejou G., Brough D. Understanding the mechanism of IL-1 β secretion // *Cytokine and Growth Factor Reviews* 2011; V. 22(4):189-195.

- Nicholson L. B., Raveney B. J. E., Munder M. Monocyte dependent regulation of autoimmune inflammation // *Current Molecular Medicine* 2009; V.9, №1: 23–29.
- Iwasaki A., Medzhitov R. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. *Science* 2010; 327(5963): 291–295.
- Evans H.G., Gullick N.J., Kelly S. et al. In vivo activated monocytes from the site of inflammation in humans specifically promote Th17 responses // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2009; V.106, №15: 6232–6237.
- Bours M.J.L., Swennen E.L.R., di Virgilio F., Dagnelie P.C., Adenosine 5'-triphosphate and adenosine a sendogenous signal in molecules in immunity and inflammation // *Pharmacology and Therapeutics* 2006; V.112, №2: 358–404.
- Williams L., Jarai G., Smith A., Finan P. IL-10 expression profiling in human monocytes // *Journal of Leukocyte Biology* 2002; V.72, №4: 800–809.

SUMMARY

ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AND MONOCYTES: NEW ASPECTS

³Bibulyan A., ^{1,2}Martirosyan A., ¹Petrek M.,
¹Navratilova Z., ^{1,2}Manukyan G.

¹ Palacky University, Faculty of Medicine and Dentistry, Department of Pathological Physiology, Czech Republic;
²Institute of Molecular Biology, National Academy of Sciences, Group of Molecular and Cellular Immunology, Yerevan;
³Institute of Perinatology, Obstetrics and Gynecology, Department of Obstetrics, Yerevan, Armenia

After discovery of antiphospholipid syndrome (APS) our understanding of molecular mechanisms of living matter

has become more sophisticated and on this way monocytes has become crucial player, particularly in pathogenesis of APS. Thrombotic and non-thrombotic complications of APS could be explained by monocytes' activation too. But mechanisms underlying their activation are poorly investigated. So we aimed to determine transcriptional activity of monocytes after exposing them to low concentrations of lipopolysaccharide (LPS) and LPS+ATP using comparative of RT-PCR.

Our study included eleven women suffering from recurrent miscarriages and APS (mean age 30±5,6 years). Nine healthy women (mean age of 29±8,5 years) without a positive family history of APS, autoimmune diseases and thrombosis were chosen as a control group.

The results showed increasing levels of TLR2, IL-23, CCL2, CXCL10, IL-1β and IL-6 in APS cells, while in healthy cells LPS resulted in IL-6 and STAT3 elevated mRNAs. Double stimulation of APS cells resulted in decreased mRNA levels of CCL-2, IL-1β, and mRNA NLRP3 in healthy cells. At the same time TLR2 mRNAs were elevated in both groups after double stimulation.

Thus increased sensitivity of APS cells to LPS may contribute to thrombus formation. Low concentration of ATP diminishes LPS-induced inflammatory state of APS monocytes, which might be one of potential regulatory mechanisms.

Keywords antiphospholipid syndrome, monocytes, lipopolysaccharide, recurrent miscarriages.

РЕЗЮМЕ

АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ И МОНОЦИТЫ: НОВЫЕ АСПЕКТЫ

³Блбулян А.К., ^{1,2}Мартirosян А.А., ¹Петрек М.,
¹Навратилова З., ^{1,2}Манукян Г.П.

¹Университет Палацкого, факультет медицины и стоматологии, отделение патологической психологии, Оломоуц, Чехия; ²Институт биологии, Национальная академия наук Армении, Группа молекулярной и клеточной иммунологии, Ереван; ³Институт перинатологии, акушерства и гинекологии, отделение акушерства, Ереван, Армения

Открытие антифосфолипидного синдрома (АФС) углубило понимание молекулярных механизмов живой материи и позволило признать значимую роль моноцитов в этих механизмах, особенно в патогенезе АФС. Тромботические и нетромботические осложнения АФС предположительно объясняются активацией моноцитов. Однако, механизмы, лежащие в основе их активации плохо изучены.

Исходя из вышеизложенного, целью исследования явилось определение транскрипционной активности моноцитов после воздействия на них липополисахаридов низкой концентрации и липополисахаридов+аденозин трифосфата с применением метода сравнительной полимеразной цепной реакции в реальном времени.

В исследовании участвовали 11 женщин, страдающих самопроизвольным выкидышем и АФС, средний возраст 30±5,6 лет. Контрольную группу составили 9 здоровых женщин, средний возраст 29±8,5 лет без отягощенного семейного анамнеза АФС, аутоиммунных заболеваний и тромбозов. Выявлено повышение уровней TLR2, IL-23, CCL2, CXCL10, IL-1β и IL-6 в АФС клетках, в то время как в здоровых клетках липополисахаридов (ЛПС) вызывали повышение уровня mRNA в IL-6 и STAT3. Двойная стимуляция АФС клеток в здоровых клетках привела к снижению уровней mRNA CCL-2, IL-1β, и mRNA NLRP3. В то же время после двойной стимуляции в обеих группах уровни TLR2 mRNAs были повышены. Делается вывод, что повышенная чувствительность АФС клеток к ЛПС может привести к образованию тромба. Низкая концентрация аденозин трифосфата снижает вызванное ЛПС воспаление АФС моноцитов, которые возможно также являются потенциальными регулятивными механизмами.

რეზიუმე

ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომი და მონოციტები: ახალი ასპექტები

³ა. ბლბულიანი, ^{1,2}ა. მარტიროსიანი, ¹მ. პეტრეკი,
¹ზ. ნავრათილოვა, ^{1,2}გ. მანუკიანი

¹პალაცკის უნივერსიტეტი, მედიცინის და სტომატოლოგიის ფაკულტეტი, პათოლოგიური ფსიქოლოგიის განყოფილება, ოლომოუცი, ჩეხეთი; ²ბიოლოგიის ინსტიტუტი, სომხეთის ეროვნული აკადემია, მოლეკულური და უჯრედული იმუნოლოგიის ჯგუფი, ერევანი; ³პერინატოლოგიის ინსტიტუტი, მეანობა და გინეკოლოგია, მეანობის განყოფილება, ერევანი, სომხეთი

ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომის (აფს) აღმოჩენამ გააღრმავა ცოცხალმატერიათა მოლეკულური მექანიზმების შესახებ ცოდნა და ამ მექანიზმებში ლიმფოციტებს მიანიჭა მნიშვნელოვანი როლი, განსაკუთრებით აფს პათოგენეზში. ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომის თრომბოზული და არათრომბოზული გართულებები, სავარაუდოდ, გამოწვეულია მონოციტების გააქტიურებით. თუმცა, შესწავლელია რა მექანიზმები უდევს საფუძვლად მათ გააქტიურებას.

ზემოაღნიშნულიდან გამომდინარე, კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მონოციტების ტრანსკრიპცი-

პციული აქტივობის განსაზღვრა მათზე დაბალი კონცენტრაციის ლიპოპოლისაქარიდების და ლიპოპოლისაქარიდები + ადენოზინ ტრიფოსფატის ზემოქმედების დროს რეალურ დროში შედარებითი პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციის მეთოდის გამოყენებით.

კვლევაში მონაწილეობდა ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომით ორსულობა შეწყვეტილი 11 საშუალო ასაკის $30 \pm 5,6$ წ. ქალი. საკონტროლო ჯგუფში შედიოდა 9 ჯანმრთელი ქალი საშუალო ასაკის $29 \pm 8,5$ წ. და მემკვიდრეობით ანამნეზში არ ჰქონდათ აფს, აუტოიმუნური დაავადება და თრომბოზი. ანტიფოსფოლიპიდურ უჯრედებში გამოვლინდა TLR2, IL-23, CCL2, CXCL10, IL-1 β და IL-6 დონის მატება იმ

დროს, როცა ლიპოპოლისაქარიდების ჯანმრთელ უჯრედებში მოიმატა mRNA IL-6 და STAT3 დონემ.

ჯანმრთელ უჯრედებში აფს უჯრედების ორმაგმა სტიმულაციამ გამოიწვია mRNA CCL-2, IL-1 β , და mRNA NLRP3 დონის კლება. იმავდროულად, ორმაგი სტიმულაციის შემდეგ ორივე ჯგუფში TLR2 mRNA დონე მომატებული იყო. დადგენილია, რომ აფს უჯრედების ლიპოპოლისაქარიდებისადმი მაღალი მგრძობელობის გამო შეიძლება განვითარდეს თრომბი. ადენოზინ ტრიფოსფატის დაბალი კონცენტრაცია ამცირებს აფს მონოციტების ლიპოპოლისაქარიდებით გამოწვეულ ანთებას, რაც შეიძლება ასევე პოტენციური რეგულატორული მექანიზმები აღმოჩნდეს.

ПОДГОТОВКА И ПРОВЕДЕНИЕ ПРОГРАММЫ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ У ПАЦИЕНТОК С ТРОМБОФИЛИЕЙ И АНАМНЕЗОМ НЕУДАЧНОГО ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

Абрамян Г.Р.

Республиканский институт Репродуктивного здоровья, перинатологии, акушерства и гинекологии, Ереван, Армения

Проблема бесплодия и репродуктивных потерь по сей день сохраняет свою актуальность и медико-социальную значимость. Частота бесплодия в общей популяции по данным различных авторов колеблется в пределах от 9 до 18% [4,6,9].

Методы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) открыли новую эру в коррекции бесплодного брака. В результате все больше семейных пар прибегают к решению этой проблемы с использованием ВРТ: экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбрионов (ЛЭ).

Несмотря на все достижения, частота развития беременности по сей день остается сравнительно низкой и составляет 25-30% на цикл лечения, причем за последние 10 лет этот показатель почти не изменился [5,7,10].

Анализ литературных источников показал, что одной из основных причин неудач ЭКО являются генетические, приобретенные или комбинированные формы тромбофилии, которые часто становятся причиной тяжелых осложнений при ВРТ [1,2 3, 8, 11].

Целью исследования явилось разработать и внедрить основные принципы профилактики повторных неудач экстракорпорального оплодотворения у женщин с тромбофилией и неудачами экстракорпорального оплодотворения в анамнезе.

Материал и методы. Обследовано 80 (основная группа) женщин с неудачными попытками ЭКО, страдающих тромбофилией; контрольную группу составили 80 здоровых женщин с самопроизвольно наступившей беременностью с неосложненным течением, группу сравнения – 80 женщин с наступившей после ЭКО беременностью, с мужским фактором бесплодия.

Генетические формы тромбофилии определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), приобретенные формы - методом иммуноферментного анализа (ИФА), Показатели системы гвмстаза определяли коагулометрическим методом, рассчитывали агрегационную способность тромбоцитов и проводили тромбоэластографию сгустка.

Выявление тромбофилии на этапе планирования ЭКО подразумевает проведение подготовки к программе ВРТ с профилактическим применением противотромботических препаратов с целью предупреждения выраженных сдвигов в показателях гемостазиограммы у пациенток с генетически обусловленной или приобретенной готовностью к гиперкоагуляции.

Всем пациенткам, перед началом противотромботической профилактики, проводилось гемостазиологическое исследование, позволяющее диагностировать форму тромбофилии и подобрать исходно адекватную дозу антикоагулянта и антиагреганта.

Результаты и их обсуждение. Анализ полученных данных гемостазиологического исследования повышенной геморрагической наклонности ни в одном случае не выявил. Количество тромбоцитов находилось в пределах нормы, результаты общеоценочных тестов в группе обследуемых не отличались от таковых в кон-

трольной и группе сравнения. Результаты исследования представлены в таблице 1.

Отмечена высокая агрегационная активность тромбоцитов в среднем по группе, что, вероятно, обусловлено наличием антифосфолипидного синдрома и высокой распространенностью полиморфизма тромбоцитарных гликопротеиновых рецепторов (таблица 1).

У пациенток с неудачами ЭКО и тромбофилией более высоким в сравнении с контрольной и группой сравнения был уровень PAI-I. Его среднее значение составило $5,75 \pm 0,25$ ($p < 0,001$), в контрольной группе и группе сравнения - $4,24 \pm 0,22$ и $4,19 \pm 0,19$, соответственно. Повышение уровня PAI-I, очевидно, связано с высоким процентом полиморфизма гена PAI-I, в частности с аллелем 40.

В основной группе по данным теста глобальной оценки системы протеина («Парус»-тест. Технология-Стандарт) отмечена его дисфункция, о чем свидетель-

Таблица 1. Показатели гемостазиограммы у пациенток основной группы до начала антикоагулянтной терапии

Показатели	Основная группа, n=80	Контрольная группа, n=80	Группа сравнения, n=80
Количество тромбоцитов 1×10^9 /л	315 ± 35 ($p > 0,05$)	$325 \pm 24,0$	$324 \pm 25,2$
АЧТВ (сек)	$31,6 \pm 4,3$ ($p < 0,05$)	$34,3 \pm 5,5$	$33,8 \pm 2,9$
АВР (сек)	$67,1 \pm 3,5$ ($p < 0,05$)	$65,3 \pm 5,2$	$65,4 \pm 4,7$
Концентрация фибриногена (г/л)	$3,4 \pm 1,8$ ($p > 0,05$)	$3,2 \pm 1,1$	$3,3 \pm 1,9$
Тромбоэластограмма			
r+k (мин)	$14,2 \pm 3,5$ ($p > 0,05$)	$17,8 \pm 3,2$	$17,4 \pm 3,7$
ma (мин)	$61,2 \pm 2,2$ ($p > 0,05$)	$58,6 \pm 3,8$	$57,7 \pm 2,9$
ИТП у.е.	$29,3 \pm 5,7$ ($p > 0,05$)	$26,4 \pm 4,2$	$25,9 \pm 3,7$
АТ III (%)	$96,1 \pm 6,2$ ($p < 0,05$)	$98,4 \pm 8,4$	$98,2 \pm 7,8$
АТ III (г/л)	$0,275 \pm 0,048$ ($p < 0,05$)	$0,280 \pm 0,051$	$0,279 \pm 0,045$
Протеин С (%)	$105,6 \pm 3,2$ ($p > 0,05$)	$105,4 \pm 2,8$	$105,6 \pm 2,5$
«Парус»-тест, (НО)	$0,67 \pm 0,25$ ($p < 0,05$)	$0,80 \pm 0,15$	$0,81 \pm 0,26$
ТАГ 1×10^{-6} г/л	$8,50 \pm 2,32$ ($p < 0,05$)	$4,20 \pm 1,37$	$4,30 \pm 1,46$
Д-димер (мкг/мл)	$1,1 \pm 1,9$	$0,4 \pm 0,3$	$0,5 \pm 0,2$
PAI-I (мкМ)	$5,75 \pm 0,25^*$	$4,24 \pm 0,22$	$4,19 \pm 0,19$
Агрегатограмма (Тма)			
АДФ 1×10^{-3} М (%)	$52,3 \pm 12,8$ ($p < 0,05$)	$40,3 \pm 2,6$	$42,1 \pm 1,9$
АДФ 1×10^{-5} М (%)	$40,4 \pm 3,8$ ($p > 0,05$)	$35,5 \pm 3,1$	$36,1 \pm 3,2$
АДФ 1×10^{-7} М (%)	$32,5 \pm 4,4$ ($p > 0,05$)	$30,1 \pm 2,8$	$30,3 \pm 2,4$
Адреналин 1×10^{-4} М	$52,2 \pm 2,6$ ($p < 0,05$)	$41,4 \pm 3,6$	$41,7 \pm 2,9$
Ристоцетинарахидоновая кислота 1×10^{-4} М	$75,5 \pm 8,5$ ($p > 0,05$)	$50,1 \pm 5,5$	$52,0 \pm 3,4$
Коллаген (%)	$42,8 \pm 2,4$ ($p > 0,05$)	$43,3 \pm 3,6$	$43,1 \pm 3,7$
	$52,1 \pm 3,2$ ($p < 0,05$)	$37,7 \pm 2,8$	$37,5 \pm 2,6$

* $p < 0,001$

АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое типовое время;

АВР - активированное время рекальцификации; ИТП - идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура;

АТ III - антитромбин III; ТАГ - комплекс тромбин-антитромбин;

PAI - I ингибитор активатора плазминогена тип I; АДФ - аденозиндифосфат

Таблица 2. Структура тромбофилических нарушений у пациенток основной группы (до начала антикоагулянтной терапии)

Показатели	Количество пациентов, n=80	
	абс.	%
ТАТ ↑	37	46,3
Д-димер	28	35
Гомоцистеин ↑	30	37,5
ВА (+)	24	30,0
Анти β2-GpI антитела ↑	37	46,3
Антитела к аннексину V, IgG, IgM	29	36,3
Анти-протромбиновые антитела ↑	17	21,3
АКА ↑	11	13,8
РАI-1 ↑	34	42,5
Агрегационная активность ↑	43	53,8

АКА - антикератиновые антитела

ствует пониженный коэффициент нормализованного отношения (НО) - $0,67 \pm 0,25$ в сравнении с $0,79 \pm 0,14$ и $0,80 \pm 0,15$ в контрольной и группе сравнения, соответственно ($p < 0,001$).

Выявлено значительное повышение уровней молекулярных маркеров тромбофилии (ТАТ и Д-Димер), средние значения которых в 2 и более раз превышали таковые в контрольной и группе сравнения. Д-Димер составил, в среднем, $1,1 \pm 1,9$ мкг/мл (норма 0,5 мкг/мл), ТАТ - $8,50 \pm 2,32$ г/л. В контрольной группе и группе сравнения указанные показатели составили: $0,4 \pm 0,3$ мкг/мл и $0,5 \pm 0,2$ мкг/мл, $4,23 \pm 1,28$ г/л и $4,20 \pm 1,36$ г/л, соответственно. Структура тромбофилических нарушений отражена в таблице 2.

Уровень комплексов ТАТ повышен у 37 (46,3%) пациенток, уровень Д-димера - у 28 (35,0%), высокая агрегационная активность тромбоцитов выявлена у 43 (53,8%) пациенток, повышенный уровень РАМ - 34 (42,5%) женщины.

Таким образом, результаты гемостазиологического исследования указывают на повышенную активность системы гемостаза тромбофилического характера: уровни ТАТ, Д-димера, агрегационной активности тромбоцитов.

С учетом данных гемостазиологического исследования, пациенткам основной группы проводилась патогенетически обоснованная подготовка к планируемой процедуре ЭКО.

Базисной являлась терапия противотромботическими препаратами. Назначались аспирин в дозе 75 мг и низкомолекулярный гепарин (НМГ). Доза препарата подбиралась индивидуально с учетом уровней маркеров

тромбофилии, агрегационной активности тромбоцитов и веса женщины. Терапию НМГ получали, начиная с фертильного цикла, в рамках подготовки к программе ЭКО, в частности в процессе стимуляции овуляции. За сутки до планируемой пункции препарат отменяли с последующим продолжением терапии спустя 12 часов после подсадки эмбрионов.

Контроль эффективности и коррекция дозы препарата осуществлялись 1 раз в 2 недели и подразумевали определение уровня молекулярных маркеров тромбофилии комплексов ТАТ и Д-димера.

Дополнительная терапия включала витамины для беременных; фолиевую кислоту (у пациенток с гипергомоцистеинемией не менее 4 г/сутки в качестве базисной терапии + витамины В₆, В₁₂); полиненасыщенные жирные кислоты (омега-3, омега-6).

Кроме того, применялся метод гирудотерапии (1,5 месяца до программы ЭКО). Метод использовался у женщин в фертильном цикле в сочетании с противотромботическими препаратами и витаминами.

Противотромботическая профилактика с применением низкомолекулярного гепарина (наряду с витаминотерапией и аспирином) способствовала улучшению гемостазиологических показателей. Назначение НМГ и антиагрегантов нормализовало уровень молекулярных маркеров тромбофилии (ТАТ, Д-Димер) и агрегационной активности тромбоцитов (таблица 3).

Отмечалась положительная динамика в функционировании системы протеина С по данным теста-глобальной оценки системы протеина С, о чем свидетельствует увеличение коэффициента НО с $0,67 \pm 0,25$ до $0,78 \pm 0,14$ ($p < 0,001$).

Таблица 3. Показатели гемостазиограммы у пациенток основной группы на фоне антикоагулянтной терапии

Показатели	Первая группа, n=80	Контрольная группа, n=50	Группа сравнения, n=50
Количество тромбоцитов $1 \times 10^9/\text{л}$	320±23 (p>0,05)	325±24,0	324±25,2
АЧТВ (сек)	33,8±2,2 (p<0,05)	34,3±5,5	33,8±2,9
АВР (сек)	68,1±5,3 (p<0,05)	65,3±5,2	65,4±4,7
Концентрация фибриногена (г/л)	2,9±0,5 (p>0,05)	3,2±1,1	3,3±1,9
Тромбоэластограмма			
r+k (мин)	17,9±2,5 (p>0,05)	17,8±3,2	17,4±3,7
ma (мин)	55,6±3,4 (p>0,05)	58,6±3,8	57,7±2,9
ИТП у.е.	23,4±3,1 (p>0,05)	26,4±4,2	25,9±3,7
АТ III (%)	97,7±5,7(p<0,05)	98,4±8,4	98,2±7,8
АТ III (г/л)	0,278±0,045 (p<0,05)	0,280±0,051	0,279±0,045
Протеин С (%)	105,4±3,2 (p>0,05)	105,4±2,8	105,6±2,5
«Парус»-тест, (НО)	0,78±0,14 (p<0,05)	0,80±0,15	0,81±0,26
ТАТ 1×10^{-6} г/л	2,80±1,11 (p<0,05)	4,20±1,37	4,30±1,46
Д-димер (мкг/мл)	0,5±0,4	0,4±0,3	0,5±0,2
Агрегатограмма (Тма)			
АДФ 1×10^{-3} М (%)	40,5±3,8 (p<0,05)	40,3±2,6	42,1±1,9
АДФ 1×10^{-5} М (%)	35,9±2,4 (p>0,05)	35,5±3,1	36,1±3,2
АДФ 1×10^{-7} М (%)	32,2±4,5 (p>0,05)	30,1±2,8	30,3±2,4
Адреналин 1×10^{-4} М	43,2±4,4 (p<0,05)	41,4±3,6	41,7±2,9
Ристоцетинарахидоновая кислота 1×10^{-4} М	50,4±8,3 (p>0,05)	50,1±5,5	52,0±3,4
Коллаген (%)	45,5±3,4 (p<0,05)	43,3±3,6	43,1±3,7
	41,7±2,3 (p<0,05)	37,7±2,8	37,5±2,6

Уровень РАІ-І на фоне терапии низкомолекулярным гепарином достоверно не снижался, составляя $5,25 \pm 0,15$ (p<0,001).

Дозу препарата корректировали в зависимости от уровня маркеров тромбофилии, агрегационной активности тромбоцитов, веса женщины.

Проведение противотромботической терапии в рамках подготовки к программе ЭКО пациенток с неудачами ЭКО в анамнезе позволило улучшить показатель эффективности программы ЭКО, который рассчитывался по количеству наступивших беременностей из расчета на одну попытку.

Частота наступления беременности у женщин оценивалась а первом цикле ЭКО, проведенном непосредственно после нормализации показателей гемостазиограммы.

Частота наступления беременности у пациенток с неудачами ЭКО в анамнезе после проведенной терапии составила 31,3% в первом цикле стимуляции (25 женщин), 20,0% - во втором цикле (16 женщин) и 11,3% (9 женщин) в третьем цикле. Всего получено 50 (62,5%) беременностей

Таким образом, проведение патогенетически обоснованной противотромботической профилактики у пациенток с тромбофилией и неудачами ЭКО в анамнезе позволило улучшить показатели гемостазиограммы и результативность ЭКО.

Все женщины, с наступившей в результате процедуры ЭКО беременностью в дальнейшем находились под наблюдением.

Во всех случаях положительного результата, проводимой программы ЭКО (наступление беременности), контроль эффективности и безопасности проводимой терапии на протяжении наступившей беременности подразумевал анализ лабораторных данных (определение уровня молекулярных маркеров тромбофилии комплексов ТАТ и Д-димера и оценку клинических тестов, в том числе функциональных (таблица 4).

Перед назначением НМГ и в дальнейшем накануне родоразрешения проводились глобальные общеоценочные тесты, такие как АЧТВ, тиреотропный гормон, протромбиновое время с целью исключения геморрагической склонности. Кроме того, перед назначением НМ1 обязательно производилось УЗИ с целью уточнения маточной локализации плодного яйца и отсутствия участков отслойки хориона (особенно при скудных

Таблица 4. Критерии эффективности и безопасности противотромботической профилактики у беременных с тромбофилией после программы ЭКО

Критерии эффективности и безопасности	
Клинические	Лабораторные
1. Купирование угрозы прерывания беременности	1. Снижение уровня маркеров тромбофилии: ТАТ, Д-димер
2. УЗИ-контроль	2. Нормализация агрегации тромбоцитов
3. Допплерометрия маточно-плацентарного кровотока	3. Нормализация количества тромбоцитов или отсутствие снижения их количества (при исходно нормальных значениях)
4. Отсутствие тромботических осложнений	

мажущих кровянистых выделениях из половых путей).

Наличие кровянистых выделений из половых путей, признаки отслойки участка плаценты или ворсин хориона по данным УЗИ, а также тромбоцитопения на 5-7 день применения НМГ рассматривались как противопоказание (временное) к его применению.

Наблюдение пациенток после 20 недель беременности ориентировано на максимально раннее выявление возможных осложнений второй половины беременности; преэклампсии, синдрома развития внутриутробной задержки развития плода, плацентарной недостаточности. С этой целью, наряду с результатами клинического осмотра и гемостазиологического исследования, оценивались данные доплерометрии маточно-плацентарного кровотока, УЗИ, кардиотокографии.

В зависимости от показателей гемостазиологического исследования (уровни ТАТ, Д-димер, агрегационная активность тромбоцитов) доза НМГ корректировалась. В большинстве случаев после 20 недель требовалось увеличение дозы, что закономерно связано с прогрессированием беременности.

Проведение длительной терапии с применением противотромботических препаратов и витаминов в постоянном режиме способствует благоприятному течению беременности, наступившей в результате ЭКО у пациенток с неудачами ЭКО в анамнезе.

Выводы:

1. Одной из основных причин неудач ЭКО является генетическая, приобретенная или комбинированная тромбофилия.
2. Проведение патогенетически обоснованной противотромботической профилактики (аспирин в дозе 75 мг и низкомолекулярный гепарин - эконсапарин) у пациенток с тромбофилией и неудачами ЭКО в анамнезе позволило улучшить показатели гемостазиограммы и результативность ЭКО.
3. Частота наступления беременности у пациенток с неудачами ЭКО в анамнезе после проведенной терапии составила 31,3%, в первом цикле стимуляции (25 женщин), 20,0 % во втором цикле (16 женщин) и 11,3%

(9 женщин) в третьем цикле. Благодаря обоснованной противотромботической профилактики зарегистрировано 50 (62,5%) случаев беременности.

4. Проведение длительной терапии с применением противотромботических препаратов и витаминов в постоянном режиме способствует благоприятному течению беременности, наступившей в результате ЭКО у пациенток с неудачами ЭКО в анамнезе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акиншина С.В., Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Патогенез и профилактика тромбоэмболических осложнений, связанных с использованием вспомогательных репродуктивных технологий // *Remedium. ru. Акушерство и гинекология* 30.11. 2015.
2. Бицадзе В.О., Акиншина С.В., Андреева М.Д., Макацария А.Д. Тромбоэмболические осложнения, связанные с использованием вспомогательных репродуктивных технологий. Синдром гиперстимуляции яичников // *Журнал Казанской гос. мед. академии*, -2014, -N5.
3. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Баймурадова С.М., Долгушина Н.В., и соавт. Антифосфолипидный синдром-иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии. М.: «Триада-Х»; 2007: 456.
4. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению: руководство. Под ред. Г.Т. Сухих, Т.А. Назаренко. 2-е изд. испр. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010: 784.
5. Вартаиян Э.В. Преодоление повторных неудач ВРТ. Автореферат диссертации на соискание ученой степени. М.: 2012.
6. Даржаев З.Ю. Распространенность бесплодия в браке в основных этнических группах городского и сельского населения республики Бурятия. // *Бюллетень ВСНЦ СРО РАМН* 2013: N4 (92).
7. Ермоленко К.С., Бондаренко К.В., Гагаева Ч.Г. и соавт. Результативность ЭКО у женщин старшего репродуктивного возраста: оценка факторов риска. // *Вест. РУДН, акуш. и генек.* 2012; 5.
8. Системные синдромы в акушерско-гинекологической клинике. Руководство для врачей. Под ред. А.Д. Макацария. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010; 888.
9. Bushnik T, Cook J.L., Yuzpe A.A. et al. Estimating the

prevalence of infertility in Canada. // Hum. Reprod. – 2012; 27(3): 28-74.

10. Ghumman Sorveen. Principles and practice of controlled ovarian stimulation in ART. // Springer India: 2015; 218.

11. Hitkari J.A., Rowe T.P., von Dadelszen P. Activated protein C and the ovarian hyperstimulation syndrome: Possible therapeutic implications. // Medical Hypotheses 2006; vol. 66, no. 5: 929-933.

SUMMARY

RESULTS OF PREPARATION AND IMPLEMENTATION OF IVF PROGRAM IN PATIENTS WITH THROMBOPHILIA AND HISTORY OF FAILED IVF

Abrahamyan G.

Republican Institute of Reproductive Health, Perinatology, Obstetrics and Gynecology, Yerevan, Armenia

The problem of infertility and reproductive losses maintains its urgency, as well as medical and social significance. Frequency of infertility in overall population, according to the data from different authors, varies from 9 to 18 per cent. Methods of aided reproductive technologies (ART) opened a new era in the field of correction of infertile marriage. As a result, more and more couples choose to solve this problem by means of aided reproductive technologies (ART): in-vitro fertilization (IVF) and embryo transfer (ET). However, despite of all achievements, the frequency of pregnancy development remains relatively low and makes 25-30% per treatment cycle, furthermore, during the last decade this value did not change to any significant extent.

Analysis of literature sources revealed that genetic, acquired and combined forms of thrombophilia, which often cause severe complications at ART, are among main causes of IVF failures.

The aim of the research was to develop and to introduce main principles of prophylaxis of repeated IVF failures in women with thrombophilia and history of failed IVF. In order to achieve the goal we have examined 80 patients (main group) with genetic, acquired or combined thrombophilia, identified on the first stage of standard examination.

One of the main reasons of IVF failure is genetic, acquired or combined thrombophilia. Delivery of pathogenetically justified antithrombotic prophylaxis (75mg. of aspirin and low molecular heparin – enoxaparinum) in patients with thrombophilia and history of failed IVFs allowed improvement of hemostasiogram profile and efficiency of IVF. Frequency of pregnancy in patients with history of failed IVF after the therapy made 31,3% in the first cycle

of simulation (in 25 women), 20,0% in the second cycle of simulation (in 16 women) and 11,3% (9 women) in the third cycle. Due to justified antithrombotic prophylaxis 50 cases of pregnancy was registered (62,5%). Introduction of long-term therapy with application of antithrombotic preparations and vitamins in continuous mode promoted successful course of pregnancy, occurred as a result of IVF in patients with history of failed IVF.

Keywords: infertility, failed IVF, antithrombotic therapy, thrombophilia.

РЕЗЮМЕ

ПОДГОТОВКА И ПРОВЕДЕНИЕ ПРОГРАММЫ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ У ПАЦИЕНТОК С ТРОМБОФИЛИЕЙ И АНАМНЕЗОМ НЕУДАЧНОГО ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

Абрамян Г.Р.

Республиканский институт Репродуктивного здоровья, перинатологии, акушерства и гинекологии, Ереван, Армения

Методы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) открыли новую эру в коррекции бесплодного брака.

Однако, несмотря на все достижения, частота развития беременности все еще сравнительно низкая, составляя 25-30% на цикл лечения, причем за последние 10 лет этот показатель значительно не изменился.

Анализ литературных источников показал, что одними из основных причин неудач экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) являются генетические, приобретенные или комбинированные формы тромбофилии, которые часто становятся причиной тяжелых осложнений при ВРТ.

Целью исследования явилось разработать и внедрить основные принципы профилактики повторных неудач экстракорпорального оплодотворения у женщин с тромбофилией и неудачами экстракорпорального оплодотворения в анамнезе.

Обследованы 80 пациенток (основная группа) с выявленной на первом этапе стандартного обследования ЭКО генетической, приобретенной или комбинированной тромбофилией.

Проведение патогенетически обоснованной противотромботической профилактики (аспирин в дозе 75 мг и низкомолекулярный гепарин - эноксапарин) у пациенток с тромбофилией и неудачами ЭКО в анамнезе

позволило улучшить показатели гемостазиограммы и результативность ЭКО.

Частота наступления беременности у пациенток с неудачами ЭКО в анамнезе после проведенной терапии составила 31,3% в первом цикле стимуляции (25 женщин), 20,0% во втором цикле (16 женщин) и 11,3% (9 женщин) в третьем цикле. Благодаря обоснованной противотромботической профилактике зарегистрировано 50 (62,5%) случаев беременности.

Проведение длительной терапии с применением противотромботических препаратов и витаминов в постоянном режиме способствует благоприятному течению беременности, наступившей в результате ЭКО, у пациенток с неудачами ЭКО в анамнезе.

რეზიუმე

ექსტრაკორპორული განაყოფიერების პროგრამის მომზადება და ჩატარება პაციენტებში თრომბოფილიით და წარუმატებელი ექსტრაკორპორული განაყოფიერებით ანამნეზში

გ. აბრამიანი

რეპროდუქციული ჯანმრთელობის, პერინატოლოგიის, მეანობისა და გინეკოლოგიის ინსტიტუტი, ერევანი, სომხეთის რესპუბლიკა

დამხმარე რეპროდუქციულმა ტექნოლოგიებმა (დრტ) დაიწყო ახალი ერა უნაყოფო ქორწინებათა კორექციაში.

არსებული მიღწევების მიუხედავად, ორსულობის განვითარების სიხშირე მაინც შედარებით ნაკლებია, შეადგენს რა 25-30%-ს მკურნალობის ციკლზე; ეს მაჩვენებელი ბოლო 10 წლის მანძილზე მნიშვნელოვნად არ შეცვლილა.

ლიტერატურის წყაროების ანალიზი მიუთითებს, რომ წარუმატებელი ექსტრაკორპორული გა-

ნაყოფიერების ძირითად მიზეზებს წარმოადგენს თრომბოფილიის გენეტიკური, შექენილი ან კომბინირებული ფორმები.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა განმეორებითი წარუმატებელი ექსტრაკორპორული განაყოფიერების პროფილაქტიკის ძირითადი პრინციპების შემუშავება და დანერგვა ქალებში თრომბოფილიით და წარუმატებელი ექსტრაკორპორული განაყოფიერებით ანამნეზში.

გამოკვლეულია 80 პაციენტი (ძირითადი ჯგუფი) ექსტრაკორპორული განაყოფიერების სტანდარტული კვლევის პირველ ეტაპზე გამოვლენილი გენეტიკური, შექენილი ან კომბინირებული თრომბოფილიით.

პათოგენეზურად დასაბუთებულმა ანტირომბულმა მკურნალობამ (ასპირინი -75 მგ და დაბალმოლეკულური ჰეპარინი –ენოქსაპარინი) ქალებში თრომბოფილიით და წარუმატებელი ექსტრაკორპორული განაყოფიერებით ანამნეზში გააუმჯობესა ჰემოსტაზიოგრამის მაჩვენებლები და ექსტრაკორპორული განაყოფიერების შედეგები.

ორსულობის დადგომის სიხშირემ ასეთ პაციენტებში ჩატარებული თერაპიის შემდგომ შეადგინა: სტიმულაციის პირველი ციკლის განმავლობაში - 25 (31,3%) ქალი, მეორე ციკლის განმავლობაში - 16 (20,0%) ქალი, მესამე ციკლის განმავლობაში - 9 (11,3%). დასაბუთებული ანტირომბული პროფილაქტიკის შედეგად დარეგისტრირდა ორსულობის 50 (62,5%) შემთხვევა.

ხანგრძლივი მკურნალობა ანტირომბული პრეპარატების და ვიტამინების მუდმივ რეჟიმში გამოყენებით ხელს უწყობს ექსტრაკორპორული განაყოფიერებით მიღწეული ორსულობის კეთილსაიმედო მიმდინარეობას ანამნეზში წარუმატებელი ექსტრაკორპორული განაყოფიერების მქონე პაციენტებში.

ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ ГЕМОСТАЗА В ТРЕТЬЕМ ТРИМЕСТРЕ У БЕРЕМЕННЫХ С ВРОЖДЕННЫМИ ГЕМОМРАГИЧЕСКИМИ ДИАТЕЗАМИ

Рзакулиева Л.М., Эфендиева Г.М., Меликгасымова Н.А.

*Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева,
кафедра акушерства и гинекологии, Баку*

Влияние наследственности на развитие патологии репродуктивной функции женщин до конца не изучено, однако предполагают, что достигает 83,6% [6,8,10]. Важным показателем здоровья беременной является состояние свертывающей системы крови. Адаптация системы гемостаза, развивающаяся у беременных и достигающая максимальной выраженности перед родами, способствует снижению частоты проявлений наследственных дефектов системы гемостаза, связанных со снижением свертываемости крови. В то же время, при осложненной беременности у женщин с врожденной коагулопатией возможна фатальная гипокоагуляция [11,14]. Известно, что в процессе инвазии трофобласта, имплантации и дальнейшего формирования плаценты взаимодействуют различные факторы свертывания крови, ее форменных элементов, эндотелиоцитов и трофобласта. Наличие генетических дефектов системы гемостаза приводит к гиперагрегации и гиперкоагуляции, что является причиной нарушения имплантации и плацентации, способствует отложению фибрина и иммунных комплексов на мембране синцитиотрофобласта [4,6]. Нарушение инвазии трофобласта в спиральные артерии приводит к невынашиванию беременности, хронической плацентарной недостаточности, задержке роста плода, преэклампсии, преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты [4,6].

Сочетания беременности с различными формами заболеваний системы крови встречается нередко - в большинстве случаев у женщин, страдающих гематологическим заболеванием и прошедших соответствующее лечение [7,13]. За исключением изменений уровня фибриногена и фактора XIII, в настоящее время неясно, относятся ли женщины с наследственными нарушениями свертываемости крови к группе повышенного риска выкидыша или дородового кровотечения.

Вышеизложенное диктует необходимость дальнейшего проведения исследований по состоянию системы гемостаза у беременных с наследственными заболеваниями крови.

Целью исследования явилось определение особенностей системы гемостаза крови в III триместре беременности у женщин с гемофилией и болезнью Виллебранда.

Материал и методы. Обследовано 27 беременных с наследственными коагулопатиями легкой и умеренной

формы в возрасте от 22 до 36 лет (средний возраст - $27,9 \pm 3,3$ лет) в III триместре беременности. Из обследованных женщин 12 являлись больными гемофилией А и В, 15 - болезнью Виллебранда (БВ). Беременные были госпитализированы в отделение патологии Республиканской клинической больницы им. Акад. А. Мир-Касимова МЗ Азербайджанской Республики в период 2011-2016 гг. Контрольную группу составили 20 беременных того же возраста (средний возраст - $26,93 \pm 4,12$ лет) без наследственных и гестационных коагулопатий.

Всем обследованным проводилось клиничко-лабораторное обследование, включающее анализ информации индивидуальных карт беременных, анамнестических, а также клинических и биохимических данных крови.

Коагулологическое исследование выполнено по 17 параметрам: протромбиновое время; протромбиновый индекс; международное нормализованное отношение (МНО, International Normalized Ratio); активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ); фактор активности фибриноген (фактор I); фактор II (протромбин); фактор V (проалекрин); фактор VII (проконвертин); фактор VIII (антигемофильный фактор А); фактор IX (антигемофильный фактор В); фактор X (фактор Стюарта-Прауэра); фактор XI (предшественник плазменного тромбопластина); фактор XII (фактор Хагемана); vWF Rco (ристоцетин кофакторная активность фактора фон Виллебранда); время свертывания по Ли Уайту, ретракция кровяного сгустка; длительность кровотечения по Dike [1,2]. Определение проводили на полуавтоматическом коагулометре Sysmex CA-50 фирмы Sysmex Corporation (Япония). vWF:Rco определяли турбидиметрическим методом на коагулометре ACL-9000 (USA) тест-наборами фирмы Instrumentation Laboratory.

Обследуемые беременные были разделены на 2 группы: I группа - 12 беременных с гемофилией в возрасте от 24 до 32 лет, средний возраст - $27,5 \pm 2,6$ лет; II группа - 15 беременных с болезнью Виллебранда (БВ) в возрасте от 22 до 36 лет, средний возраст - $28,78 \pm 3,61$ лет. У 9 беременных в I группе диагностирована гемофилия А (у всех отмечался дефицит фактора VIII), у 3 - дефицит фактора IX (гемофилия В). Согласно анамнестическим данным, 25,9% обследованных женщин с коагулопатией отмечали аллергические заболевания, 40,7% - кровотечения, 29,6% - анемию, 25,9% - заболевания ЖКТ, 11,1% - пиелонефрит. Возраст менархе колебался

в пределах от 12 до 14 лет (средний возраст - 12,4±1,12 лет). Регулярный менструальный цикл наблюдался у 22 (81,5%) пациенток, в контрольной группе – у 18 (90,0%). 11 (40,7%) женщин отмечали меноррагию, а 14 (51,8%) - дисменорею. Из гинекологических заболеваний чаще встречались хронический эндометрит у 18 (66,7%), вагинит - у 7 (25,9%), полип цервикального канала - у 2 (7,4%) женщин. Первобеременных и первородящих было 9 (33,3%) женщин с коагулопатиями и 6 (30,0%) женщин контрольной группы; повторно беременных, первородящих - 13 (48,1%) и 2 (10,0%) женщины, повторнородящих было, соответственно, 5 (18,5%) и 12 (60,0%) обследованных. Медицинские аборт и самопроизвольные выкидыши в анамнезе пациенток с геморрагическими диатезами отмечены в 7,4 и 70,4% случаев, соответственно, в контрольной группе - в 25,0 (p<0,01) и 10,0% (p<0,001).

Средний срок гестации составил 38,5±1,04 недель. При беременности в 22 (81,5%) случаях определялось головное, в 5 (18,5%) - тазовое предлежание. Беременность осложнилась плацентарной недостаточностью в 14 (51,8%) случаях, в 4 (14,8%) - отмечалось отставание в развитии плода, в 3 (11,1%) - при УЗИ в околоплодных водах визуализировались гиперэхогенные включения. При этом у 1 (3,7%) пациентки, носительницы гемофилии А, наблюдались многочисленные гиперэхогенные включения, что было вызвано хронической инфекцией.

Полученные в процессе исследования данные стати-

стически обработаны с использованием программной системы STATISTICA for Windows (версия 6.0).

Результаты и их обсуждение. Известно, что беременность сама по себе оказывает влияние на показатели свертывающей системы, что выражается значительными изменениями коагулограммы и фибринолиза. Средний уровень тромбоцитов в контрольной группе составил 256,0±18,0x10⁹/л, в I и II группах их количество находилось в пределах контрольных показателей и составило, в среднем, 280,6±38,0 x10⁹/л и 298,2±22,4 x10⁹/л, соответственно.

При исследовании состояния системы свертывания у беременных женщин с наследственной коагулопатией перед родоразрешением выявлено, что у беременных с геморрагическим диатезом в сравнении с показателем контрольной группы протромбиновое время повышено: на 18,9% у беременных с гемофилией и на 8,8% - у женщин с БВ (таблица).

Показатель протромбинового индекса в обследованных группах существенно не различался. Величина МНО, по которой, как известно, можно точно определить функционирование системы гемостаза, у пациенток I и II групп относительно контрольной группы была незначительно снижена, что соответственно составило 11,4% и 13,3%. Величина АЧТВ, напротив, в обеих группах женщин с наследственной коагулопатией в сравнении с контрольной была достоверно высокой.

Таблица. Показатели коагулограммы в обследуемых группах

Показатели	I группа (n=12)	II группа (n=15)	Контрольная группа (n=20)
Протромбиновое время, сек	17,6±0,50	16,1±0,18	14,8±0,15
Протромбиновый индекс по Квику, %	112,0±1,05	114,0±1,60	110,0±2,8
МНО (INR)	0,93±0,22	0,91±0,16	1,05±0,20
АЧТВ, сек	56,7±0,54*	62,6±0,44*	31,53±0,83
Фактор I фибриноген, г/л	4,09±0,70	5,13±0,35	4,44±0,22
II фактор активности, %	102,0±5,40	100,8±4,82	98,9±2,04
V фактор, %	96,5±2,0	98,2±1,10	99,0±1,20
VII фактор, %	103,6±1,0	101,8±0,90	98,8±1,04
VIII фактор, %	45,6±1,12*	100,4±1,10	108,1±1,01
IX фактор, %	99,0±1,52	101,6±0,92	100,3±1,47
X фактор, %	106,2±1,17	101,5±1,22	98,6±1,50
XI фактор, %	99,5±1,09	98,9±1,0	100,6±1,70
XII фактор, %	108,8±1,02	107,1±1,21	110,4±1,48
vWF: RCo, %	122,6±14,26	106,8±17,88	118,0±10,20
Время свертывания по Ли Уайту, мин	16,88±7,81*	10,02±0,30	9,22±0,44
Ретракция кровяного сгустка, %	56,2±2,26	57,0±1,80	55,0±4,0
Длительность кровотечения по Дике, мин	3,70±1,06*	3,62±0,72*	2,0±0,8

примечание: * - статистическая достоверность различий с контрольной группой (p<0,05-0,01)

У беременных - носительниц гемофилии, разница с контрольным показателем составила, в среднем, 2,6 раза больше ($p < 0,01$), у беременных с БВ - 2,0 раза ($p < 0,05$). В III триместре различия в концентрации фибриногена у беременных с гемофилией и БВ относительно контрольной величины, в среднем, были незначительные, однако имели разнонаправленный характер: у беременных I группы в сравнении с контрольной концентрация была понижена, в среднем, на 7,9%, во II группе - повышена на 15,5%. Предполагается, что такое различие в показателях I и II групп вызвано нарушением режима питания женщин I группы, в частности с недостаточным потреблением продуктов, содержащих витамин С. Анализ полученных данных показал, что в III триместре при сравнении уровней II-XII факторов активности между группами обследования относительно контрольной группы заметных различий не выявлено. В тоже время, характерная для больных гемофилией А пониженная активность фактора VIII, у беременных с гемофилией в этот период беременности в сравнении с контрольной группой на нашем материале понижена на 9,7%. Показатель ристоцетин-кофакторной активности у пациенток I группы практически находился на уровне контрольной величины, а у женщин II группы этот показатель был понижен, в среднем, на 9,5%. У беременных I группы отмечалось удлиненное время свертывания по Ли Уайту, что в 1,8 раза ($p < 0,05$) превышало контрольную величину. Во II группе обследования существенной разницы данного показателя с контрольным показателем не наблюдалось. Ретракция кровяного сгустка у пациенток с врожденными геморрагическими диатезами практически не отличалась от контрольной величины. Сравнительный анализ показал удлинение времени кровотечения по Dike у пациенток с БВ.

Таким образом, в III триместре у беременных обеих анализируемых групп с геморрагическими диатезами (гемофилия А и В и БВ) отмечалось снижение протромбинового времени, достоверное повышение АЧТВ, длительности кровотечения (по Dike), а также удлинение времени свертывания по Ли Уайту у беременных с гемофилией. Полученные результаты подтверждаются данными литературы [3,4,6,9].

В заключение следует отметить, что своевременное выявление возникших изменений в показателях коагулограммы и их анализ позволит предупредить осложнения беременности, провести коррекцию ее течения, что обеспечит беспроблемные роды. В период беременности у женщин происходит образование третьего круга кровообращения, в котором принимает участие матка и плацента, исходя из этого, авторы рекомендуют определять уровни показателей гемостаза в III триместре беременности (32-34 нед.), когда они самые высокие. Если таковые низкие, то во время родов, с

целью снижения риска чрезмерного кровотечения, необходимо предпринять особые меры предосторожности, вплоть до переливания крови, на что указывают и другие авторы [5,12].

У беременных с врожденными геморрагическими диатезами определение параметров коагулограммы целесообразно проводить в каждом триместре.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балуда В.П., Баркаган З.С., Гольдберг Е.Д. др. Лабораторные методы исследования системы гемостаза, Томск, 1980, 310 с.
2. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Виллебранда. Под ред. В.Г. Савченко. Москва, 2014, 28 с.
3. Колосков А.В., Столица А.А., Филиппова О.И. Болезнь Виллебранда у женщин // Гематология, 2013, Том 14, с. 113-134.
4. Лищенко Н.В., Прокашева О.Ю., Широкова Т.М. Течение и исход беременности у женщины с болезнью Виллебранда / Геморрагические диатезы, тромбозы, тромбофилии: сборник научных трудов научно-практической конференции с международным участием 7-8 октября 2014 года г. Киров / ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России. Киров: Аверс, 2014, 274 с.
5. Носительницы и женщины с гемофилией. Всемирная Федерация Гемофилии, 2012, 19 с.
6. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. 6-е изд. Москва: Триада-Х, 2013, 896 с.
7. Azza A.G. Tantawy Molecular genetics of hemophilia A: Clinical perspectives // Egyptian Journal of Medical Human Genetics, 2010, vol.11, Issue 2, p.105-114.
8. Franchini M., Mannucci P.M. Past, present and future of hemophilia: a narrative review // Orphanet J Rare Dis., 2012, vol.2, No7, p.24.
9. Funnell A.P., Crossley M. Hemophilia B Leyden and once mysterious cis-regulatory mutations // Trends Genet., 2014, vol.30, No1, p.18-23.
10. Hermans C., de Moerloose P., Fischer K. et al.; European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations // Haemophilia, 2011, vol.17, No3, p.383-392.
11. James P.D., Goodeve A.C. von Willebrand Disease // Genet Med., 2011, vol.13, p. 365-376.
12. Kasper C.K., Lin J.C. How many carriers are there? // Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia, 2010, vol.16, No5, p.842.
13. Lipe B.C., Dumas M.A., Ornstein Deborah L. Von Willebrand Disease in Pregnancy // Hematology/Oncol/Clinics Am.N.J., 2011, vol.25, Issue 2, p. 335-358.
14. Othman M., McLintock C., Kadir R. Thrombosis and Hemostasis Related Issues in Women and Pregnancy // Semin Thromb Hemost., 2016, vol.42, No7, p. 693-695.

SUMMARY

EVALUATION OF PARAMETERS OF HEMOSTASIS IN THE THIRD TRIMESTER IN PREGNANT WOMEN WITH CONGENITAL HEMORRHAGIC DIATHESIS

Rzaguliyeva L., Afandiyeva G., Malikqasimova N.

*Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A. Aliyev,
Department of Obstetrics and Gynecology, Baku*

The aim is to study the coagulogram indices in the III trimester of pregnancy in women with hemophilia and von Willebrand disease.

Twenty-seven pregnant women with hereditary coagulopathies of mild and moderate form (mean age 27.9 ± 3.3 years) in the third trimester of pregnancy were examined. Of the examined 12 women - carriers of hemophilia A and B, 15 - with Willebrand disease (BV). Clinico-laboratory examination, clinical and biochemical blood tests were carried out. Coagulologic examination was performed on 17 parameters.

The mean gestation period was 38.5 ± 1.04 weeks. In 81.5% of cases, the headache was determined, in 18.5% - the pelvic presentation. Pregnancy was complicated by

placental insufficiency in 51.8% of cases, in 14.8% of cases there was a lag in the development of the fetus. In pregnant women with hemophilia prothrombin time was increased: by 18.9% and by 8.8% - in women with BV. In the third trimester of pregnancy, a significant increase in APTT, the duration of bleeding (according to Dike), and the prolongation of Lee White's coagulation time in pregnant women with hemophilia are noted in both groups of women under analysis.

In pregnant women with congenital hemorrhagic diathesis, coagulogram parameters should be determined in each trimester.

Keywords: hemophilia, von Willebrand's disease, coagulogram, pregnancy, III trimester.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ ГЕМОСТАЗА В ТРЕТЬЕМ ТРИМЕСТРЕ У БЕРЕМЕННЫХ С ВРОЖДЕННЫМИ ГЕМОРРАГИЧЕСКИМИ ДИАТЕЗАМИ

Рзакулиева Л.М., Эфендиева Г.М., Меликгасымова Н.А.

*Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева,
кафедра акушерства и гинекологии, Баку*

Целью исследования явилось определение особенностей системы гемостаза крови в III триместре беременности у женщин с гемофилией и болезнью Виллебранда.

Обследовано 27 беременных с наследственными коагулопатиями легкой и умеренной формы (средний возраст - $27,9 \pm 3,3$ лет) в III триместре беременности. Из обследованных женщин 12 были носительницы гемофилии А и В, 15 - с болезнью Виллебранда (БВ). Проведено клиничко-лабораторное обследование, клинический и биохимический анализы крови. Коагулологическое исследование выполнено по 17 параметрам.

Средний срок гестации составил $38,5 \pm 1,04$ недель. В 22 (81,5%) случаев определялось головное, в 5 (18,5%) - тазовое предлежание. Беременность осложнилась плацентарной недостаточностью в 14 (51,8%) случаях, в 4 (14,8%) случаях отмечалось отставание в развитии плода. У беременных с гемофилией протромбиновое время было повышено на 18,9%, у женщин с БВ - на

8,8%. В III триместре беременности в обеих анализируемых группах женщин отмечалось достоверное повышение активированного частичного тромбопластинового времени и длительности кровотечения (по Dike), а также удлинение времени свертывания по Ли Уайту у беременных с гемофилией.

В заключение следует отметить, что своевременное выявление возникших изменений в показателях коагуллограммы и анализ их изменений позволит предупредить осложнения беременности, провести коррекцию ее течения, что обеспечит беспроблемные роды. В период беременности у женщин происходит образование третьего круга кровообращения, в котором принимает участие матка и плацента, исходя из этого, авторы рекомендуют определять уровни показателей гемостаза в III триместре беременности (32-34 нед.), когда они самые высокие. Если таковые низкие, то во время родов, с целью снижения риска чрезмерного кровотечения, необходимо предпринять особые меры предосторожности, вплоть до

переливания крови. У женщин с врожденными геморагическими диатезами определение параметров

коагулограммы целесообразно проводить в каждом триместре.

რეზიუმე

ორსულობის მესამე ტრიმესტრში ჰემოსტაზის პარამეტრების შეფასება თანდაყოლილი ჰემორაგიული დიათეზით დაავადებულ ქალებში

ლ. რზაკულიევა, გ. ეფენდიევა, ნ. მედიქასიმოვა

ა. აღიევის სახ. აზერბაიჯანის ექიმთა დახელოვნების სახელმწიფო ინსტიტუტი, მეანობის და გინეკოლოგიის კათედრა, ბაქო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ფეხმძიმობის III ტრიმესტრში კოაგულოგრამის მონაცემთა შესწავლის საფუძველზე სისხლის ჰემოსტაზის სისტემის თავისებურებათა გამოვლენა ორსულ ქალებში ჰემოფილიით და ვილბრანდის დაავადებით.

ორსულობის მესამე ტრიმესტრში შესწავლილ იქნა მსუბუქი და ზომიერი ფორმის მემკვიდრეობითი კოაგულოპათიით დაავადებული ოცდაშვიდი ორსული ქალი (საშუალო ასაკი 27.9 ± 3.3 წელი). გამოკვლეულთაგან 12 ქალი ჰემოფილიით და 15 - ვილბრანდის დაავადებით. ჩატარდა სისხლის კლინიკურ-ლაბორატორიული გამოკვლევები და კლინიკური და ბიოქიმიური ანალიზები. კოაგულოლოგიური გამოკვლევა ჩატარდა 17 პარამეტრის გათვალისწინებით.

გესტაციის საშუალო პერიოდი იყო 38.5 ± 1.04 კვირა. 22 (81.5%) შემთხვევაში აღინიშნა თავით

წინ მდებარეობა, ხოლო 5 (18.5%) შემთხვევაში კი მენჯით წინ მდებარეობა. 14 (51.8%) შემთხვევაში ორსულობა გართულდა პლაცენტური უკმარისობის განვითარებით, 4 (14.8%) შემთხვევაში ნაყოფის განვითარებაში ჩამორჩენა აღინიშნა. ჰემოფილიით დაავადებულ ორსულ ქალებში პროთრომბინის დრო 18.9%-ით, ხოლო, ვილბრანდით დაავადებით 8.8%-ით გაიზარდა. ორსულობის III ტრიმესტრში ორივე გამოკვლეულ ჯგუფს აღინიშნა აქტივირებული ნაწილობრივი თრომბოპლასტინის დროის მნიშვნელოვანი მატება და სისხლდენის გახანგრძლივება (Dike), ასევე, ლი უაიტის მეთოდით შედეგების დროის მატება ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებში.

სტატის ავტორებს მიაჩნიათ, რომ ქალებში თანდაყოლილი ჰემორაგიული დიათეზით კოაგულოგრამის პარამეტრების დადგენა მიზანშეწონილია ყოველ ტრიმესტრში.

ТРОМБОФИЛИЧЕСКИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МУТАЦИИ И ПОЛИМОРФИЗМЫ У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ И НЕУДАЧАМИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

Абрамян Г.Р.

Республиканский институт Репродуктивного здоровья, перинатологии,
акушерства и гинекологии, Ереван, Армения

Наступление беременности при экстракорпоральном оплодотворении зависит от двух составляющих: функциональной полноценности эмбриона на стадии бластоцисты и рецептивности эндометрия, которые по современным представлениям являются определяющими

ми в достижении оптимальных условий имплантации [2,8,10,13]. Сточки зрения возникновения беременности и последующего ее развития, имплантация - наиболее значимый этап программы экстракорпорального оплодотворения/интрацитоплазматической инъекции

сперматозоида (ЭКО/ИКСИ) и переноса эмбриона (ПЭ). В то же время этот этап наиболее уязвимый.

В последнее десятилетие активно изучается роль системы гемостаза в развитии акушерских осложнений. Наиболее широко в этом аспекте обсуждается проблема репродуктивных потерь, невынашивания беременности [3,7]. Показана также связь с такими распространенными формами акушерской патологии как преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, пре-эклампсия, синдром задержки внутриутробного роста плода, антенатальная гибель плода [4,5]. Генетически детерминированная патология системы гемостаза, по данным ряда исследователей [6,7,12], является ведущей самостоятельной причиной ранних эмбрионических потерь, что ставит перед необходимостью уделять особое внимание определению ее роли на ранних этапах процесса репродукции.

Многие вопросы о связи тромбофилических нарушений и осложнений беременности, изучены [3,5,7], однако в отношении этой проблемы в контексте программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) предстоит многое детализировать [1,6,11],

Эндотелиально-гемостазиологические взаимодействия, определяющие инвазию трофобласта, имплантацию, формирование плаценты и ее дальнейшее функционирование объективно нарушаются при тромботической тенденции и в случае генетических дефектов свертывания. К таким дефектам относятся дефициты протеина С, протеина S, АТ III, мутация фактора V Leiden, мутация протромбина, дефицит гепарин-кофактора II, дефицит протромбина, плазминогена, фактора XII, дисфибриногенемия, синдром липких тромбоцитов [3,6,9].

Целью данного исследования явилось повышение эффективности экстракорпорального оплодотворения и определение причин неудач экстракорпорального оплодотворения, связанных с тромбофилическими генетическими мутациями и полиморфизмом у женщин с бесплодием.

Материал и методы. Для достижения поставленной цели изучались частота и спектр генетической тромбофилии у пациенток с бесплодием и неудачами ЭКО. Из них у 228 женщин (I группа) программа ЭКО проводилась впервые. II группа включала 126 пациенток, которые уже имели неудачные попытки ЭКО в анамнезе. Группа сравнения - 50 пациенток, у которых показанием к ЭКО был мужской фактор бесплодия. Контрольная группа (50 пациенток) с самопроизвольно наступившей беременностью с неосложненным течением беременности. Обследованы 354 пациентки с бесплодием, обратившиеся в отделение ВРТ для лечения бесплодия методом ЭКО.

Бесплодие было первичным у 237 (66,9%) женщин, вторичным - у 117 (33,1%). У 228 из этих женщин программа ЭКО проводилась впервые (I исследуемая группа), 126 пациенток уже имели неудачные попытки экстракорпорального оплодотворения в анамнезе (от 1 до 9 неудачных попыток). Возраст пациенток составил от 23 до 45 лет.

Оценивалась зависимость результатов ЭКО от наличия у женщины тромбофилических генетических мутаций и полиморфизмов.

Спектр определяемых мутаций и полиморфизмов включал:

Мутации: FV Leiden (G1691 A); протромбина G20210A; MTHFR (C677T) и полиморфизмы: PAI-1 («675 4G/4G», «675 4G/5G»); фибриногена «455 G/A»; тромбоцитарных рецепторов GP 1a «807 C/T» и GP IIIa «1565 T/C»; ангиотензин-превращающего фактора «1/D»; «D/D»; рецептора к ангиотензину II «1166A/C»; тканевого активатора плазминогена «1/D».

Всем пациенткам I группы перед началом стимуляции овуляции проводилось стандартное клиничко-лабораторное обследование, обязательным компонентом которого было исследование состояния системы гемостаза. Результаты гемостазиологического исследования отклонений показателей гемостазиограммы не выявили.

Процент первого эффективного цикла ВРТ (ЭКО/ИКСИ) составил 12,3%. Беременность наступила у 28 пациенток из 228. Низкий процент наступления беременности явился показанием для обследования пациенток I группы на наличие генетической тромбофилии. Показанием для выявления генетических тромбофилических мутаций и полиморфизмов у пациенток II группы явилось наличие в анамнезе одной или нескольких неудачных попыток ЭКО.

Полученные результаты оценивались в сравнении с данными обследования 50 здоровых женщин с самопроизвольно наступившей беременностью с неосложненным течением (контрольная группа) и 50 пациенток с наступившей после ЭКО беременностью (группа сравнения). Показанием для ЭКО в группе сравнения служил мужской фактор бесплодия. Результаты представлены в таблице.

Результаты и их обсуждение. Проанализированы частота генетических тромбофилических мутаций и полиморфизмов у всех пациенток с бесплодием, поступивших на программу ЭКО и у женщин, у которых беременность после ЭКО не наступила.

Полученные данные показали высокую распространенность выявляемых дефектов системы гемостаза в обеих

группах пациенток. В ряде случаев пациентки имели более 1-2 мутаций и полиморфизмов, что позволяет судить о генетически обусловленной тромбофилии.

Критериями генетической тромбофилии были:

- наличие мутаций FV Leiden, протромбина, их комбинации или комбинации с полиморфизмами генов;
- 3 или более гомозиготных форм полиморфизма генов;
- 5 или более гетерозиготных полиморфизмов генов.

В I группе пациенток наиболее распространенной формой генетической мутации оказался полиморфизм гена PAI-1. Он был диагностирован у 154 пациенток, что составило 67,5%. Гетерозиготная форма полиморфизма «675 4G/5G» присутствовала у 78 (34,2%) женщин, гомозиготная форма («675 4G/4G») - у 76 (33,3%), т.е. встречались одинаково часто.

Другой весьма распространенной формой генетической мутации у пациенток этой группы была мутация гена MTHFR C677T, которая была выявлена у 136 (59,7%) женщин. Гетерозиготные формы этой мутации обнаруживались чаще - у 87 (38,2%) женщин. Частота гомозиготных форм составила 49 (21,5%).

Высокую распространённость имел полиморфизм «I/D» в гене тканевого активатора плазминогена — у 132 (57,9%) женщин, из них гомозиготная форма присутствовала у 52 (22,8%), гетерозиготная - у 80 (35,1%).

Полиморфизм гена фибриногена «455 G/A» выявлен у 67 (29,4%) пациенток, представлен только гетерозиготными формами.

Полиморфизмы тромбоцитарных гликопротеинов также оказались достаточно распространенными среди пациенток с бесплодием. Полиморфизм тромбоцитарного гликопротеина GP Ia «807 G/T» выявлен в 98 (42,9%) случаях, преимущественно в гетерозиготной форме - у 86 (37,7%) женщин. Гомозиготная форма полиморфизма отмечена только у 12 (5,3%) пациенток.

Полиморфизм тромбоцитарного гликопротеина GP Ша «1565 T/C» встречался реже. Его распространенность составила 47 (20,6%), во всех случаях в гетерозиготной форме.

У 4 (1,8%) пациенток обнаружена мутация FV Leiden. Мутация протромбина G20210A - у 2 (0,8%) пациенток. Во всех случаях мутации представлены гетерозиготными формами.

У 48 (21,1%) пациенток обнаружен полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фактора «I/D», из них чаще встречалась гомозиготная форма — у 22 (9,7%), гетерозиготная форма - у 26 (11,4%) пациенток. Полиморфизм рецептора к ангиотензину II «1166 A/C»

встречался относительно редко: 26 (11,4%) пациенток оказались носителями указанного полиморфизма гетерозиготной формы. Гомозиготные формы не выявлены.

Во II группе полиморфизмы гена ингибитора активатора плазминогена I типа PAI-1 были выявлены у 89 (70,6%) женщин. Оба варианта полиморфизма: гомозиготная форма «675 4G/4G» и гетерозиготная форма «675 4G/5G» встречались практически одинаково часто - 45 (35,7%) и 44 (34,9%) соответственно.

Мутация гена MTHFR C677T диагностирована у 84 (66,7%) пациенток, из них гомозиготная форма - у 20 (15,9%), а гетерозиготная - у 64 (50,8%).

У 6 (4,8%) пациенток обнаружена гетерозиготная форма мутации FV Leiden. Мутаций протромбина G20210A не выявлено.

У 29 (24,3%) пациенток обнаружен полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) «I/D», у 17 (13,5%) - гомозиготная форма, у 12 (9,5%) пациенток - гетерозиготная.

У 26 (20,6%) пациенток - полиморфизм рецептора к ангиотензину II «1166 A/C», у 5 (4,0%) - гомозиготная, у 21 (16,7%) - гетерозиготная форма.

Полиморфизмы тромбоцитарных гликопротеинов GP Ia «807 C/T» и GP Ша «1565 T/C» обнаружены в 64 (50,8%) и 43 (34,1%) случаях, соответственно, при этом гомозиготные формы составили 7 (5,6%) и 4 (3,2%), гетерозиготные - 57 (45,2%) и 39 (30,9%), соответственно.

Полиморфизм «I/D» в гене тканевого активатора плазминогена выявлен у 77 (61,1%) женщин, из них гомозиготная форма - у 28 (22,2%), гетерозиготная - у 49 (38,9%).

Полиморфизм гена фибриногена «455 G/A» выявлен у 57 (45,2%), из них гетерозиготный - у 38 (30,2%), гомозиготный - у 19 (15,1%).

В контрольной группе и группе сравнения указанные генетические мутации и полиморфизмы выявлялись достоверно реже.

В группе сравнения из выявляемых мутаций и полиморфизмов обнаружены полиморфизм гена PAI-1 (только гетерозиготная форма полиморфизма «675 4G/5G») у 3 (6%) пациенток, мутация гена MTHFR C677T также у 3 (6%) женщин, из них у 2 (4%) была гетерозиготная, у 1 - гомозиготная форма мутации (2%).

Полиморфизм гена фибриногена «455 G/A» выявлен у 2 (4%) пациенток, у обеих в гетерозиготной форме.

Таблица. Распространенность генетических тромбофилических мутаций и полиморфизмов у пациенток с неудачами ЭКО

Генетические мутации	I группа n=228		II группа, n=126		группа сравнения, n=50		контрольная группа, n=50	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
FV Leiden	4	1,8	6	4,8	-	-	1	2
гомозиготная	-	-	-	-	-	-	-	-
гетерозиготная	4	1,8	6	4,8	-	-	1	2
Мутация протромбина G20210A	2	0,8	-	-	-	-	-	-
гомозиготная	-	-	-	-	-	-	-	-
гетерозиготная	2	0,8	-	-	-	-	-	-
MTHFR C677T	136	59,7	84	66,7	3	6	4	8
гомозиготная	49	21,5	20	15,9	1	2	1	2
гетерозиготная	87	38,2	64	50,8	2	4	3	6
Полиморфизм PAI-1	154	67,5	89	70,6	3	6	4	8
гомозиготная «675 4G/4G»	76	33,3	45	35,7	0	0	1	2
гетерозиготная «675 4G/5G»	78	34,2	44	34,9	3	6	3	6
Полиморфизм «807 G/T тромбоцитарного рецептора Gr Ia	98	42,9	64	50,8	1	2	3	6
гомозиготная	12	5,3	7	5,6	-	-	1	2
гетерозиготная	86	37,7	57	45,2	1	2	2	4
Полиморфизм «1565 T/C тромбоцитарного рецептора Gr IIIa	47	20,6	43	34,1	2	4	2	4
гомозиготная	0	0	4	3,2	1	2	1	2
гетерозиготная	47	20,6	39	30,9	1	2	1	2
Полиморфизм «1166 A/C» в гене рецептора ангиотензина II 1-го типа (ATGR1)	26	11,4	26	20,6	-	-	2	4
гомозиготная	-	-	5	4,0	-	-	1	2
гетерозиготная	26	11,4	21	16,7	-	-	1	2
Полиморфизм «I/D» в гене ангиотензинпревращающего фермента	48	21,1	29	24,3	2	4	3	6
гомозиготная	22	9,7	17	13,5	-	-	1	2
гетерозиготная	26	11,4	12	9,5	2	4	2	4
Полиморфизм «-455G/A» в гене фибриногена	67	29,4	57	45,2	2	4	1	2
гомозиготная	-	-	19	15,1	-	-	-	-
гетерозиготная	67	29,4	38	30,2	2	4	1	2
Полиморфизм «I/D» в гене тканевого активатора плазминогена	132	57,9	77	61,1	-	-	2	2
гомозиготная	52	22,8	28	22,2	-	-	-	-
гетерозиготная	80	35,1	49	38,9	-	-	2	2

У пациентки выявлен полиморфизм тромбоцитарного гликопротеина GP Iа «807 G/T» гетерозиготной формы, у 2 (4%) - полиморфизм тромбоцитарного гликопротеина GP IIIа «1565 T/C» (в одном случае (2%) гомозиготный, в 1 (2%) - гетерозиготный). Из других мутаций и полиморфизмов гетерозиготный полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фактора «I/D» выявлен у 2 (4%) пациенток.

В контрольной группе частота выявляемых мутаций и полиморфизмов оказалась также небольшой. Статистически значимых различий между контрольной группой и группой сравнения не выявлено. 4 (8%) пациентки имели мутацию гена MTHFR C677T. У 3 (6%) мутация была в гетерозиготной форме, у 1 (2%) - в гомозиготной.

Полиморфизм гена PAI-1 был обнаружен также у 4 (8%) женщин; у 3 (6%) из них гетерозиготный «675 4G/5G».

Полиморфизм тромбоцитарного гликопротеина GP Iа «807 G/T» выявлен у 3 (6%) пациенток, у 2 (4%) из них гетерозиготной формы, у 1 (2%) - гомозиготный. Полиморфизм тромбоцитарного гликопротеина GP IIIа «1565 T/C» присутствовал у 2 (4%), в одном (2%) случае гомозиготный, в 1 (2%) - гетерозиготный. Полиморфизм гена фибриногена «455 G/A» выявлен только у 1 (2%) пациентки в гетерозиготной форме.

Из других мутаций и полиморфизмов выявлены: гетерозиготный полиморфизм «I/D» в гене тканевого активатора плазминогена у 2 (4%) женщин, полиморфизм гена АПФ «I/D» у 3 (6%) пациенток, в одном (2%) случае гомозиготный, в 2 (4%) – гетерозиготный; полиморфизм «1166 A/C» в гене рецептора ангиотензина II 1-го типа (ATGR1) у 2 (4%) женщин (гомозиготный и гетерозиготный, соответственно). У 1 женщины имелась мутация FV Leiden (2%), в гетерозиготной форме.

Особенностями генетической тромбофилии, выявленной у пациенток I, и II групп были высокая распространенность дефектов системы фибринолиза (полиморфизмы «675 4G/4G» и «675 4G/5G» гена PAI-1, полиморфизм «I/D» в гене тканевого активатора плазминогена и полиморфизм гена фибриногена «455 G/A») и частое их сочетание, что вероятно, обуславливало более выраженные нарушения в системе гемостаза, препятствующие процессам имплантации эмбриона при экстракорпоральном оплодотворении, возможно, и при естественном процессе зачатия, что приводило к неудачному исходу ЭКО, клинически проявляющиеся презембрионическими потерями.

Наступление беременности после I цикла стимуляции овуляции произошло у 14 (22,6%) женщин без генетических тромбофилических полиморфизмов и гиперкоагуляции, у 14 (8,4%) женщин с генетическими

тромбофилическими мутациями, полиморфизмами и гиперкоагуляцией.

Полученные результаты подтверждают наличие связи между дефектами гемостаза, изменением активности системы гемостаза и результативностью ЭКО.

Сравнительный анализ структуры генетической тромбофилии у пациенток I группы с неудачей после первого цикла стимуляции, суперовуляции в рамках ЭКО показал соответствие таковой у пациенток II группы ($p < 0,05$).

Таким образом, нарушения системы гемостаза тромбофилического характера, обусловленные генетическими мутациями и полиморфизмами, оказывают влияние на результат программы ЭКО. Полученные данные позволяют заключить, что при наличии генетических дефектов в системе гемостаза тромбофилического характера риск неудач в программе ВРТ выше в 2 и более раза.

Выводы

1. Одной из причин неудач ЭКО и, вероятно бесплодия, является нарушение системы гемостаза тромбофилического характера.
2. Установлена высокая корреляционная связь между нарушениями системы гемостаза тромбофилического характера, обусловленными генетическими мутациями и полиморфизмами, а также неудачными исходами экстракорпорального оплодотворения.
3. Неудача экстракорпорального оплодотворения является показанием для расширенного обследования генетически детерминированных факторов системы гемостаза.
4. При наличии генетических дефектов в системе гемостаза тромбофилического характера риск неудач в программе ВРТ повышается в 2 и более раз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бицадзе В.О., Акинъшина С.В., Макацария А.Д., Андреева М.Д. вспомогательные репродуктивные технологии и ятрогенные тромботические осложнения. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2014; 1:49-59.
2. Вартамян Э.В. Преодоление повторных неудач ВРТ. Автореферат диссертации на соискание ученой степени д.м.н. М.: 2012.
3. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Смирнова Л.М., Акинъшина С.В., Баймурадова С.М. и соавт. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике. Руководство для врачей. М.: ООО «Медицинское информационное агенство»; 2011: 1056 с.
4. Макацария А.Д., Акинъшина С.В., Бицадзе В.О. Преэклампсия и Hellp-синдром как проявление тромботической микроангиопатии. Акушерство и гинекология 2014; 4: 4-10.

5. Макацария А.Д., Акиншина С.В., Бицадзе В.О., Андреева М.Д. Тяжелые акушерские осложнения как проявление тромботической микроангиопатии. Журнал акушерства и женских болезней 2015; 5: 6-15.
6. Момот А.П., Лыдина И.В., Молчанова И.В. Факторы риска неудач экстракорпорального оплодотворения при нарушениях гемостаза и их коррекция. Гематол. и трансфуз. 2013;2: 18-22.
7. Сидельникова В.М., Кирющенков П.А. Гемостаз и беременность. М.:-Триада-Х;-2004.
8. Edwards R.G. Human implantation: the last barrier in assisted reproduction technologies? *Reprod. Biomed. Online.* 2006; 13: 887-904.
9. Erkan D, Salmon JE. The Role of Complement Inhibition in Thrombotic Angiopathies and Antiphospholipid Syndrome. *Turk J Haematol.* 2016;33(1):1-7.
10. Liang Yu, Han Junyan, Chanwei Jia, Wang Shuyu. Effect of Endometrial Injury on Secretion of Endometrial Cytokines and IVF Outcomes in Women with Unexplained Subfertility. *Clinical Study.* Hindawi Publishing Corporation 2015; Article ID 757184: 9.
11. Salamonsen LA, Evans J, Nguyen HP, Edgell TA. The Microenvironment of Human Implantation: Determinant of Reproductive Success. *Am J Reprod. Immunol.* 2015; 12.
12. Simon C., Bellver J. Scratching beneath 'The Scratching Case': systematic reviews and meta analyses, the back door for evidence based medicine. *Hum. Reprod.* 2014;- 29(8): 1618 –1621.
13. Tracy Wing Yee Yeung, Joyce Chai, Raymond Hang Wun Li, Vivian Chi Yan Lee, Pak Chung Ho, and Ernest Hung Yu Ng. The effect of endometrial injury on ongoing pregnancy rate in unselected subfertile women undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2014; 29(11): 2474-2481.

SUMMARY

THROMBOPHILIC GENETIC MUTATIONS AND POLYMORPHISMS IN WOMEN WITH INFERTILITY AND FAILED IN VITRO FERTILIZATION

Abrahamyan G.

Republican Institute of Reproductive Health, Perinatology, Obstetrics and Gynecology, Yerevan, Armenia

Occurrence of pregnancy after in vitro fertilization depends of two components: functional adequacy of the embryo at the blastocyst stage and receptivity of endometrium, which, according to modern perception, are determinate in achieving optimal conditions of implantation. From the pregnancy occurrence point of view, as well as in regard to its further development, implantation is the most crucial phase of IVF/ICSI and ET. As the same time, this phase is also the most vulnerable. Multiple researches have proven

the role of mother thrombophilia for genesis of gestation complications and early embryo losses, but in relation to this problem in the context of IVF there is still a lot to be detailed.

The objective of this work was to increase the efficiency of IVF and to research the causes of IVF failures, related to thrombophilic genetic mutations and polymorphisms.

In order to achieve the set goal 354 women with infertility, who turned to the department of aided reproductive technologies (ART) for infertility treatment by means of IVF, were examined. 237 (66,9%) of women had primary infertility, 117 (33,1%) – secondary infertility. To 228 of these women the IVF (in vitro fertilization) program was introduced for the first time (study group 1), 126 patients had failed IVF history (1 to 9 failed attempts). Patients were 23 to 43 years of age.

Obtained results confirm the relation between hemostasis defects, change of hemostasis system activity and efficiency of IVF.

Conclusions. One of the main reason of IVF failure and, probably, of infertility is the hemostasis system disturbance of thrombophilic nature. High correlation is established between the hemostasis system disturbance of thrombophilic nature, preconditioned by genetic mutations and polymorphisms, as well as failed IVFs. Failure of IVF is the indication for expanded examination of genetically determined factors of hemostasis system. In case of presence of genetic defects of thrombophilic nature in hemostasis system the risk of failure in IVF program is 2 and more times higher.

Keywords: infertility, in-vitro fertilization, thrombophilic genetic mutations, IVF failure, polymorphisms.

РЕЗЮМЕ

ТРОМБОФИЛИЧЕСКИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МУТАЦИИ И ПОЛИМОРФИЗМЫ У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ И НЕУДАЧАМИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

Абрамян Г.Р.

Республиканский институт Репродуктивного здоровья, перинатологии, акушерства и гинекологии, Ереван, Армения

Целью данного исследования явилось повышение эффективности экстракорпорального оплодотворения и изучение причин неудач экстракорпорального оплодотворения, связанных с тромбофилическими генетическими мутациями и полиморфизмом у женщин с бесплодием.

Для достижения поставленной цели обследованы 354 пациентки с бесплодием, обратившихся в отделение ВРТ для лечения бесплодия методом ЭКО. Бесплодие было первичным у 237 (66,9%) женщин, вторичным - у 117 (33,1%). У 228 из этих женщин программа ЭКО проводилась впервые (I исследуемая группа), 126 пациенток уже имели неудачные попытки экстракорпорального оплодотворения в анамнезе (от 1 до 9 неудачных попыток). Возраст пациенток составил от 23 до 45 лет. Оценена зависимость результатов экстракорпорального оплодотворения от наличия у женщины тромбофилических генетических мутаций и полиморфизмов.

Спектр определяемых мутаций и полиморфизмов включал: мутации: FV Leiden (G1691A); протромбина

G20210A; MTHFR (C677T) и полиморфизмы: PAI-1 («675 4G/4G», «675 4G/5G»); фибриногена «455 G/A»; тромбоцитарных рецепторов GP 1a «807 C/T» и GP IIIa «1565 T/C»; ангиотензин-превращающего фактора «I/D»; «D/D»; рецептора к ангиотензину II «1166A/C»; тканевого активатора плазминогена «I/D».

Таким образом, нарушения системы гемостаза тромбофилического характера, обусловленные генетическими мутациями и полиморфизмами, оказывают влияние на результат программы ЭКО. Полученные данные позволяют заключить, что при наличии генетических дефектов в системе гемостаза тромбофилического характера риск неудач в программе ВРТ выше в 2 и более раза.

რეზიუმე

თრომბოფილიური გენეტიკური მუტაციები და პოლიმორფიზმი ქალებში უნაყოფობით და წარუმატებელი ექსტრაკორპორული განაყოფიერებით

გ. აბრამიანი

რეპროდუქციული ჯანმრთელობის, პერინატოლოგიის, მეანობისა და გინეკოლოგიის ინსტიტუტი, ერევანი, სომხეთის რესპუბლიკა; მოსკოვის ი. სეჩენოვის სახეობის სამედიცინო უნივერსიტეტი, მოსკოვი, რუსეთის ფედერაცია

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ექსტრაკორპორული განაყოფიერების ეფექტურობის ამაღლება და თრომბოფილიურ გენეტიკურ მუტაციებთან და პოლიმორფიზმთან დაკავშირებულ წარუმატებელ ექსტრაკორპორულ განაყოფიერებათა მიზეზების შესწავლა უნაყოფობის მქონე ქალებში.

გამოკვლეულია 23-45 წლის ასაკის 354 პაციენტი ქალი, ვინც მიმართა უნაყოფობის მკურნალობას ექსტრაკორპორული განაყოფიერების მეთოდით. პირველადი უნაყოფობა აღენიშნა 237 (66,9%) ქალს, მეორადი - 117 (33,1%). ამ პაციენტთაგან 228-ს ექსტრაკორპორული განაყოფიერება ჩაუტარდა პირველად (ძირითადი ჯგუფი), 126-ს კი ჰქონდა ექსტრაკორპორული განაყოფიერების წარუმატებელი შემთხვევები (1-9 წარუმატებელი მცდელობა).

შესწავლილი მუტაციებისა და პოლიმორფიზმის სპექტრი მოიცავდა: მუტაციებს: FV Leiden

(G1691A), პროთრომბინის - G20210A, MTHFR (C677T); პოლიმორფიზმებს: PAI-1 (675 4G/4G, 675 4G/5G), ფიბრინოგენის - 455 G/A, თრომბოციტური რეცეპტორების - GP 1a 807 C/T» и GP IIIa 1565 T/C, ანგიოტენზინ-გარდამქმნელი ფაქტორის - I/D, D/D, რეცეპტორისა ანგიოტენზინის II მიმართ -1166A/C, პლაზმინოგენის ქსოვილური აქტივატორის - I/D.

დადგენილია, რომ ჰემოსტაზის სისტემის თრომბოფილიური ხასიათის დარღვევები, განპირობებული გენეტიკური მუტაციებით და პოლიმორფიზმით, გავლენას ახდენს ექსტრაკორპორული განაყოფიერების პროგრამის ეფექტურობაზე. ჰემოსტაზის სისტემაში თრომბოფილიური ტიპის გენეტიკური დეფექტების არსებობის შემთხვევაში დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიების პროგრამაში წარუმატებლობის რისკი იზრდება 2-ჯერ და მეტად.

РОЛЬ АНГИОГЕННЫХ ФАКТОРОВ В ДИАГНОСТИКЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Тагиева И.А., Алиева С.А., Багирова С.К., Шамсадинская Н.М., Агаева К.В

Азербайджанский медицинский университет, кафедра акушерства-гинекологии II, Баку

Преэклампсия относится к наиболее распространенным и тяжелым осложнениям беременности. Преэклампсия патогенетически взаимосвязана с плацентарной недостаточностью, которая при данной патологии встречается с частотой от 30-60% [1-3,5,8]. В настоящее время не вызывает сомнения, что одним из ключевых механизмов развития преэклампсии являются недостаточная инвазия трофобласта в спиральные артерии и их неполноценная гестационная трансформация, что приводит к циркуляторно-гипоксическим изменениям плаценты. Следовательно, качество имплантации и плацентации взаимосвязано с процессом ангиогенеза, который запускается и контролируется системой ангиогенных факторов. Ангиогенез – это процесс образования новых кровеносных сосудов в органах и тканях. Нарушение функций ангиогенных факторов является основой развития недостаточного ангиогенеза и, в конечном счете, развития плацентарной недостаточности [4,6,7,9,11,13].

Большой интерес представляет определение роли факторов ангиогенеза в формировании и обеспечении компенсаторно-приспособительных реакций сосудов фетоплацентарного комплекса, включая гестационную трансформацию спиральных артерий, ангиогенез плаценты. Наибольшее внимание уделяется сосудисто – эндотелиальному фактору роста (VEGF) и плацентарному фактору PIGF. Первоначально изученной формой роста VEGF является VEGF-A. Плацентарный фактор роста и сосудистый фактор роста принимают участие в нормальной пролиферации и имплантации трофобласта, стабилизируют клетки эндотелия в зрелых сосудах матери. Растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1) секретируется в материнский кровоток прежде всего синцитиотрофобластом и является антагонистом PIGF и VEGF, связывая последние в циркулирующей крови, блокируя их взаимодействие с рецепторами, что приводит к вазоконстрикции и развитию эндотелиальной дисфункции. Несмотря на значительное количество исследований и публикаций о преэклампсии, ее патогенетические аспекты не до конца изучены. Требуется дополнительная разработка маркеров прогрессирования патологических изменений, в частности, определение ангиогенных и антиангиогенных факторов, контролирующих развитие и функционирование нормальной плаценты и маточно-плацентарного кровотока. В настоящее время отсутствует единая точка зрения на характер изменения уровня VEGF в сыворотке крови беременных при различных степенях тяжести преэклампсии.

Целью настоящего исследования явилось определение роли ангиогенных факторов (VEGF, PIGF, sFlt-1) в прогнозировании осложнений беременности преэклампсией.

Материал и методы. Обследованы 45 женщин с различной степенью тяжести преэклампсии при сроке беременности от 28 до 41 недель. Возраст беременных колебался в пределах 21-35 лет. Обследованные женщины были подразделены на 2 группы: I группу составили 34 (75,6%) беременные с легкой степенью преэклампсии, II группу - 11 (42,4%) беременных с тяжелой степенью преэклампсии. Контрольная группа включала 20 здоровых беременных, которые по числу беременностей и родов по данным анамнеза были сопоставимы. Степень тяжести преэклампсии оценивали путем использования классификации Goeke в модификации Г.М. Савельевой и соавт. [7]. Для вычисления среднего артериального давления (СрАД) применялась формула

$$\text{СрАД} = \frac{\text{АДсис} + 2\text{АДдиас}}{3},$$
где АДсис – систолическое артериальное давление; АДдиас – диастолическое артериальное давление.

Содержание белка в моче определяли колориметрическим методом с пирогалловым красным. В плазме крови, которую забирали из локтевой вены иммуноферментным методом (ИФА), определяли концентрации VEGF-A, PIGF и sFlt-1.

Результаты и их обсуждение. В процессе исследования определяли концентрации PIGF, VEGF и sFlt-1 растворимой тирозинкиназы у беременных с преэклампсией легкой и тяжелой степени.

У беременных с физиологическим течением беременности содержание ангиогенных факторов оценивали в динамике.

PIGF по структуре гомологичен VEGF-A и является мощным ангиогенным фактором роста, который усиливает передачу сигнала от VEGF-A к его рецептору. PIGF стимулирует ангиогенез в условиях ишемии, восполнения и репарации. Блокада PIGF и VEGF-A у экспериментальных животных способствует развитию синдрома подобного преэклампсии, что свидетельствует о значимости этих факторов в патогенезе sFlt-1 индуцированной эндотелиальной дисфункции [6,7,10,12].

Таблица 1. Показатели уровня ангиогенных факторов (пг/мл) при физиологической беременности и преэклампсии легкой степени

Факторы роста	Здоровые беременные, n=20	Преэклампсия легкой степени, n=34
sFlt-1	1126±48 пг/мл	1673±51 пг/мл
VEGF-A	269±26 пг/мл	269±26 пг/мл
PlGF	651±19 пг/мл	486±12 пг/мл

$p < 0,05$ при сравнении изучаемых показателей легкой степени преэклампсии

В таблице 1 представлены показатели уровня ангиогенных факторов (пг/мл) при физиологической беременности и преэклампсии легкой степени.

Из таблицы 1 явствует, что при физиологической беременности содержание VEGF-A составило 269±26 пг/мл, PlGF - 651±19 пг/мл и sFlt-1 - 1126±48 пг/мл. При преэклампсии отмечалось достоверное снижение концентрации PlGF до 486±12 пг/мл, повышение концентрации sFlt-1 до 1673±51 пг/мл. Концентрация VEGF-A достоверно не изменялась, составляя в среднем 269±26 пг/мл.

Заметные изменения концентрации факторов ангиогенеза выявлены у беременных с преэклампсией различной степени тяжести. Из таблицы 2 видно, что с нарастанием тяжести преэклампсии снижается концентрация VEGF-A с 269±26 пг/мл в контрольной группе до 184±24 пг/мл в группе с тяжелой преэклампсией. У беременных с тяжелой степенью преэклампсии кроме резкого снижения уровня VEGF-A, отмечено также снижение уровня PlGF (289±16 пг/мл). С нарастанием тяжести преэклампсии концентрация sFlt-1 достоверно нарастала, до 1879±62 пг/мл. У беременных с тяжелой степенью преэклампсии параллельно с подъемом СрАД (среднее артериальное давление) и нарастанием протеинурии увеличивалась концентрация sFlt-1 и снижался уровень PlGF в крови.

В таблице 2 представлены показатели уровня ангиогенных факторов (пг/мл) при физиологической беременности и преэклампсии тяжелой степени при сроке беременности 28-41 неделя.

Выявлено, что концентрация маркеров эндотелиальной дисфункции меняется в зависимости от степени тяжести преэклампсии. У беременных с тяжелой формой преэклампсии, которая выражается высоким артериальным давлением (СрАД превышает 130 мм.рт.ст) и выраженной протеинурией, наблюдаются увеличение концентрации sFlt-1 и снижение PlGF и VEGF-A.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что в III триместре у беременных с физиологическим течением беременности, а также при преэклампсии различной степени тяжести, отмечаются изменения уровня факторов ангиогенеза. При физиологическом течении беременности в III триместре происходит закономерное снижение активности факторов ангиогенеза, так как sFlt-1 является ингибитором ангиогенных факторов, синтез которых подавляется.

При преэклампсии, развитой в результате морфофункциональных нарушений в плаценте усиливается синтез sFlt-1, который приводит к активному связыванию ангиогенных факторов VEGF-A и PlGF.

Увеличение концентрации sFlt-1 приводит к дефициту факторов ангиогенеза, что является причиной дисфункции эндотелия жизненно важных органов и способствует усугублению тяжести течения преэклампсии. Концентрация факторов ангиогенеза находится в зависимости от степени тяжести преэклампсии. Чем выше sFlt-1, тем ниже VEGF-A и PlGF. Максимальное повышение концентрации sFlt-1 и снижение PlGF и

Таблица 2. Уровень ангиогенных факторов (пг/мл) при физиологической беременности и преэклампсии тяжелой степени при сроке беременности 28-41 неделя

Факторы риска	Здоровые беременные, n=20	Преэклампсия тяжелой степени n=11 (42,4%)
sFlt-1	1126±48 пг/мл	1879±62 пг/мл
VEGF-A	269±26 пг/мл	184±24 пг/мл
PlGF	651±19 пг/мл	289±16 пг/мл

$p < 0,05$ при сравнении показателей тяжелой степени преэклампсии

VEGF-A наблюдалось при величине СрАД 130 мм/рт.ст, т.е. при тяжелом течении преэклампсии. Выявлено, что у 8 (17,7%) беременных с тяжелым течением преэклампсии СрАД было в пределах 110-120 мм рт.ст. У 37 (82,2%) беременных с легким течением преэклампсии СрАД составило 105 мм.рт.ст. Следовательно, высокое артериальное давление сопряжено с высоким уровнем sFlt-1 и низким содержанием как PIGF, так и VEGF-A. При выраженной протеинурии и обширных отеках содержание вышеуказанных ангиогенных факторов резко меняется, значительно возрастает концентрация sFlt-1, снижается PIGF. При легкой степени преэклампсии, т.е. при незначительном подъеме артериального давления и протеинурии, концентрация ангиогенных факторов меняется незначительно.

Результаты проведенного исследования показали, что определение уровня ангиогенных факторов PIGF, VEGF-A и sFlt-1 при преэклампсии различной степени тяжести имеет важное значение для прогнозирования осложнений беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сидорова И.С. Гестоз – М. 2003.
2. Стрижаков А.Н., Мусаев З.М., Меликова Н.Л., Мельников В.А. // Акуш. и гин. – 2000. - 3- 14-21.
3. Бурлев В.А., Зайдиева З.С., Тютюнник В.П.// пробл. Репр. – 2001. - №7. – с. 31-34

4. Сухих Г.Т., Мурашко Л.Е. Преэклампсия. – М: ГЭ-ОТАР – Медиа.2010.
5. Сухих Г.Т., Вихляева Е.М., Ванько Л.В. и др. Эндотелиальные дисфункции в генезе перинатальной патологии // Акуш. и гин.- 2008. -№5. – с. 3-7
6. Шофман Е.М. Преэклампсия, эклампсия, HEELP-синдром. - Петрозаводск: Интел.тек., 2003.
7. Сидорова И.С. Никитина Н.А. //Акуш.игин. -2014.- №6. - 4-9.
8. Косова А.С., Степанова Р.Н., Тарасова Л.П. Предсказание преэклампсии по величине среднего артериального давления (САД) в первой половине беременности //матер.ХII Всероссийского научного форума «Мать и дитя».М., 2011.с.96
9. Серов В.Н., Ветров В.В., Воинов В.А. Преэклампсия СПб. 2011.310 с.
10. Долгушина В.Ф., Сяндюкова Е.Г., Особенности плацентарного апоптоза и клеточной пролиферации при преэклампсии // Акуш. и гин. -2009. - 2. - 28-34.
11. Кижиков С.В., Пестряева Л.А., Макаров Р.А., Давыдова Н.С. Дифференциальная диагностика гипертензивных расстройств при беременности. // Акуш. и гин. - 2015 -11-36-41.
12. Martin Y.N.Yr. Milestone in the quest for best management of patients with HEELP – syndrome (microangiopathic hemolytic anemia, hepatic dysfunction, thrombocytopenia). Ynt. Y. Gynaecol. Obstet. 2013; 121(3):202-7//
13. Beucher Q., Simonel T., Dreyfus M. management of the HEELP syndrome 2015; 644-8

SUMMARY

THE ROLE OF ANGIOGENIC FACTORS IN THE DIAGNOSTICS OF PREGNANCY COMPLICATED WITH PREECLAMPSIA

Tagiyeva I., Aliyeva S., Bagirova S., Shamsadinskaya N., Agaeva K..

Azerbaijan Medical University, Obstetrics-Gynecology Department II, Baku

The pathophysiology of preeclampsia remains largely unknown. It has been hypothesized that placental ischemia is an early event, leading to placental production of a soluble factor or factors that cause maternal endothelial dysfunction, resulting in the clinical findings of hypertension, proteinuria, and edema. Here, we confirm that placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1), an antagonist of vascular growth factor (VEGF) and placental growth factor (PIGF), is upregulated in preeclampsia, leading to increased systemic levels of sFlt1. Our research demonstrate that increased circulating sFlt1 in III trimester in patients with preeclampsia is associated with decreased circulating levels of free VEGF and PIGF, resulting in endothelial dysfunction, comparing with control group. These observations suggest that excess circulating sFlt1 contributes to the pathogenesis of preeclampsia.

45 pregnant women with preeclampsia of different severity degrees were under observation. Control group included 20 healthy pregnant.

Pregnant women with preeclampsia were subdivided into 2 groups. There were 11 (24,4%) pregnant with severe degree of preeclampsia (I group), the II group included 34 pregnant with mild degree of preeclampsia. Increased expression of soluble tyrosine kinase-1 (sFlt-1), together with decreased PIGF and VEGF signaling, were first abnormalities described.

Thus, determination of levels angiogenic factors: PIGF, VEGF and sFlt-1 is very important for prediction severity of preeclampsia.

Keywords: preeclampsia, circulating sFlt1, PIGF, VEGF.

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ АНГИОГЕННЫХ ФАКТОРОВ В ДИАГНОСТИКЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Тагиева И.А., Алиева С.А., Багирова С.К.,
Шамсадинская Н.М., Агаева К.В

Азербайджанский медицинский университет, кафедра акушерства-гинекологии II, Баку

Целью настоящего исследования явилось определение роли ангиогенных факторов (VEGF, PlGF, sFlt-1) в прогнозировании осложнений беременности преэклампсией.

Обследованы 45 женщин с различной степенью тяжести преэклампсии при сроке беременности 28-41 неделя. Обследованные женщины были подразделены на 2 группы: I группу составили 34 (75,6%) беременных с легкой степенью преэклампсии, II группу - 11 (42,4%) беременных с тяжелой степенью преэклампсии. Контрольная группа включала 20 здоровых беременных, которые по числу беременностей и родов согласно данным анамнеза были сопоставимы.

Содержание белка в моче определяли колориметрическим методом с пирогалловым красным. В плазме крови, забор которой производился из локтевой вены иммуноферментным методом, определяли концентрации VEGF-A, PlGF и sFlt-1.

Результаты исследования показали, что с нарастанием тяжести преэклампсии снижается концентрация VEGF-A в сравнении с контрольной группой - 269 ± 26 пг/мл и 184 ± 24 пг/мл, соответственно. У беременных с тяжелой степенью преэклампсии отмечено также снижение уровня PlGF (289 ± 16 пг/мл).

Параллельно с подъемом среднего артериального давления и нарастанием протеинурии увеличивалась концентрация sFlt-1 и снижался уровень PlGF в крови.

Результаты проведенного исследования показали, что определение уровня ангиогенных факторов PlGF, VEGF-A и sFlt-1 при преэклампсии различной степени тяжести имеет важное значение для прогнозирования осложнений беременности.

რეზიუმე

ანგიოგენური ფაქტორების როლი პრეეკლამპსიით გართულებული ორსულობის დიაგნოსტიკაში

ი. ტაგიევა, ს. ალიევა, ს. ბაგიროვა,
ნ. შამსადინსკაია, კ. აგაევა

აზერბაიჯანის სამედიცინო უნივერსიტეტი, მეანობა-გინეკოლოგიის კათედრა II, ბაქო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ანგიოგენური ფაქტორების (VEGF, PlGF, sFlt-1) როლის განსაზღვრა პრეეკლამპსიით გართულებული ორსულობის დიაგნოსტიკაში.

შესწავლილია 45 ქალი პრეეკლამპსიის სიმძიმის სხვადასხვა ხარისხით ორსულობის 28-41 კვირის ვადებზე. ორსულები გაყოფილი იყო 2 ჯგუფად: I ჯგუფი შეადგინა 34 (75,6%) ორსულმა პრეეკლამპსიის მსუბუქი ხარისხით; II ჯგუფი - 11 (42,4%) პრეეკლამპსიის მძიმე ხარისხით. საკონტროლო ჯგუფი შეადგინა 20 პრაქტიკულად ჯანმრთელმა ორსულმა. ანამნეზში ორსულობის და მშობიარობის მონაცემების მიხედვით ორივე ჯგუფი იყო თანაბარი.

შარდში ცილის შემცველობა განისაზღვრა კოლორიმეტრიული მეთოდით პიროგალური წითლით. იდაყვის ვენიდან მიღებული სისხლის პლაზმაში იმუნოფერმენტული მეთოდით განისაზღვრა VEGF, PlGF, sFlt-1 კონცენტრაცია.

კვლევის შედეგებმა გამოავლინა, რომ პრეეკლამპსიის სიმძიმის ზრდასთან ერთად დაქვეითდა VEGF-A კონცენტრაცია შედარებით საკონტროლო ჯგუფთან - 269 ± 26 პგ/მლ და 184 ± 24 პგ/მლ, შესაბამისად. ორსულებს მძიმე ხარისხის პრეეკლამპსიით აღენიშნათ ასევე PlGF დონის დაქვეითება (289 ± 16 პგ/მლ). საშუალო არტერიული წნევის მატების და პროტეინურიის ზრდის პარალელურად მოიმატა sFlt-1 კონცენტრაციამ და დაქვეითდა PlGF დონე.

ჩატარებული კვლევის შედეგებმა გამოავლინა, რომ ანგიოგენური ფაქტორების (VEGF, PlGF, sFlt-1) დონის განსაზღვრას სხვადასხვა სიმძიმის პრეეკლამპსიის დროს დიდი მნიშვნელობა აქვს ორსულობის გართულების პროგნოზირებაში.

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МЕРТВороЖДАЕМОСТИ ПРИ РАЗНЫХ МЕТОДАХ ЕЁ УЧЕТА

Мамедова С.Н.

Азербайджанский медицинский университет, Баку

Профилактика мертворождаемости является важнейшей задачей современных служб охраны материнства и детства. Уровень мертворождаемости имеет тесную связь как с социально-экономическим развитием общества, так и социально-демографическим статусом беременных женщин [1-4,7,8]. Определение мертворождаемости, одобренное ВОЗ [5], во многих странах по сей день не принято, что ограничивает возможности сравнительного анализа данных. Вместе с тем, статистические показатели, отражающие уровень мертворождаемости в различных странах значительно разнятся, что не позволяет объективно оценить существующую ситуацию в глобальном масштабе, ограничивает возможности сравнительного анализа данных и в конечном итоге - разработать единую стратегию, направленную на ее снижение. Одной из причин создавшегося положения является несовпадение позиции ВОЗ и отдельных (в первую очередь развивающихся) стран в части определения сущности термина «мертворождаемость». В Азербайджанской Республике на протяжении длительного времени государственному учету подлежали случаи мертворождения не после 22 (как это предусматривают рекомендации ВОЗ) а 28 полных недель гестации (масса тела новорожденного 1000 грамм и более, зарегистрированная сразу после его рождения). Начиная с 2015 года по решению Правительства Республики введен обязательный учет мертворождения при сроке гестации 22 полные недели и более (масса плода 500 грамм и более). Вместе с тем, в официальных отчетных документах родовспомогательных учреждений зарегистрированы все случаи рождения мертвого плода независимо от срока гестации. Учитывая данное обстоятельство имеется возможность по данным архивов родовспомогательных учреждений изучить распространенность мертворождения с любого срока гестации.

Целью исследования явилось определение связи между уровнем и факторами риска мертворождаемости при разных вариантах (после 22 и 28 полных недель гестации) ее учета.

Материал и методы. Данное исследование проводилось на базе регионального перинатального центра, расположенного в г. Ленкорань и предназначенного для родовспомогательной помощи населению южных районов (Астара, Лерик, Ярдымлы, Масаллы, Ленкорань) Азербайджанской Республики. Наблюдение проводилось ретроспективно со сплошным охватом всех случаев завершения беременности после 22 полных

недель гестации. Коэффициент мертворождаемости вычислялся с учетом массы тела (500 грамм и более – I вариант; 1000 грамм и более – II вариант) в расчете на 100 родившихся (соответственно, с массой тела 500 грамм и более и 1000 грамм и более). Доверительный интервал (ДИ) коэффициента мертворождаемости определялся при $t=2$ (95% ДИ). Эти показатели рассчитывали по данным каждого календарного года (2012, 2013 и 2014) и суммы данных за 3 года.

Беременные с учетом данных, представленных в регистрационных документах перинатального центра распределены по возрасту (до 20, 20-24, 25-29, 30-34, 35 лет и более), паритету (первые роды, вторые роды, третьи и более роды), индексу массы тела (рекомендуемый – до 25 кг/м² и избыточный - >25 кг/м²), по наличию артериальной гипертензии и сахарного диабета. Для групп с выделенными градациями определялся коэффициент мертворождаемости и его 95% ДИ. При сравнении двух (парных) групп использован Z критерий, а 3 и более групп - χ^2 [6]. Связь риска мертворождаемости с массой тела при рождении оценивалась регрессионным анализом с помощью пакета «анализа данных» программы Excel.

Результаты и их обсуждение. Данные о мертворождаемости в Ленкоранском перинатальном центре за 2012-2014 гг. приведены в таблице 1. Коэффициент мертворождаемости после 22 и 28 полных недель гестации друг от друга существенно отличается, их соотношение составило 6,3 в 2012, 10,9 в 2013 и 5,91 в 2014 гг. Коэффициент мертворождаемости после 22 полных недель гестации максимальный был в 2013 г. (6,87%), который статистически значимо не отличался от коэффициента за 2014 г. (5,85%), однако существенно превышал коэффициент 2012 г. (3,35%). Коэффициент мертворождаемости после 28 полных недель был существенно выше в 2014 г. (95% ДИ: 0,67-1,31%), а в 2012 и 2013 гг. друг от друга существенно не отличался 0,29-0,77 и 0,37-0,89%, соответственно (95% ДИ).

Мертворождаемость среди плодов 500-999 грамм составляла 100%, при массе тела 1000-1499 грамм её уровень снижался 2,5 раза (39,0%), а при массе тела плодов 3000-3499 грамм риск мертворождения был минимальный (0,1%). Связь массы тела (x) плодов с уровнем мертворождаемости (y) хорошо определяется 6-степенным полиномиальным уравнением регрессии:

$$y = -8E - 18x^6 + 1E - 13x^5 - 7E - 10x^4 + 2E - 0,6x^3 - 0,0027x^2 + 1,7778x - 319,17 \quad (R^2 = 1,0)$$

Данные мертворождаемости в зависимости от социо-демографических факторов приведены в таблице 2.

Таблица 1. Мертворождаемость в Ленкоранском перинатальном центре

Годы рождения	Гестационный возраст	Все новорожденные	Мертворожденные	Мертворождаемость (на 100 новорожденных)	95% доверительный интервал мертворождаемости (на 100 новорожденных)
2012	22 полных недель и более	3696	124	3,35	2,77 – 3,94
	28 полных недель и более	3591	19	0,53	0,29 – 0,77
2013	22 полных недель и более	4074	280	6,87	6,09 – 7,65
	28 полных недель и более	3818	24	0,63	0,37 – 0,89
2014	22 полных недель и более	4123	241	5,85	5,13 – 6,56
	28 полных недель и более	3921	39	0,99	0,67 – 1,31
2012-2014	22 полных недель и более	11893	645	5,42	5,02 – 5,82
	28 полных недель и более	11330	82	0,72	0,66 – 0,78

Таблица 2. Мертворождаемость в зависимости от социо-демографических факторов

Факторы	Градация факторов	Гестационный возраст (полные недели)	Все новорожденные	Мертворождения	Мертворождаемость (на 100 новорожденных)	95% доверительный интервал
Возраст матери, годы	<20	22+	1442	22	1,53	0,88-2,18
		28+	1442	22	1,53	0,88-2,18
	20-24	22+	4091	52	1,27	0,92-1,62
		28+	4066	27	0,66	0,41-0,91
	25-29	22+	3837	220	5,73	4,98-6,48
		28+	2522	16	0,44	0,22-0,66
	30-34	22+	2141	297	13,87	12,38-15,36
		28+	1858	14	0,75	0,35-1,15
35+	22+	382	54	14,14	10,57-17,71	
	28+	331	3	0,91	0,13-1,95	
Паритет	первые роды	22+	5821	261	4,48	3,94-5,02
		28+	5542	33	0,60	0,39-0,81
	вторые роды	22+	3456	137	3,96	3,30-4,62
		28+	3296	17	0,52	0,27-0,77
	3 и более	22+	2616	247	9,44	8,30-10,58
		28+	2492	32	1,28	0,83-1,73
Индекс массы тела (BMI)	рекомендуемый	22+	7132	270	3,78	3,33-4,23
		28+	6758	34	0,50	0,33-0,67
	избыточный	22+	4761	375	7,87	7,09-8,65
		28+	4572	48	1,05	0,75-1,35
Артериальная гипертензия	имеется	22+	805	81	10,06	7,94-12,18
		28+	752	15	1,99	0,97-3,01
	не имеется	22+	11088	564	5,09	4,67-5,51
		28+	10578	67	0,63	0,48-0,78
Сахарный диабет	имеется	22+	121	18	14,88	8,41-21,35
		28+	114	3	2,63	0,37-6,23
	не имеется	22+	11772	627	5,33	4,92-5,74
		28+	11216	79	0,70	0,54-0,86

Мертворождаемость после 22 полных недель гестации в возрасте до 20, 20-24 лет относительно небольшая, однако (95% ДИ: 0,88-2,18 и 0,92-1,62%) с возрастом матери многократно увеличивается (95% ДИ в возрастах 25-29, 30-34, 35 и более: 4,98-6,48; 12,38-15,36 и 10,57-17,71%). Связь риска мертворождаемости после 22 полных недель (у) с возрастом матери (х) выражается следующим уравнением регрессии:
 $y = -0,0007x^4 + 0,0682x^3 - 2,3732x^2 + 35,264x - 188,78$ ($R^2 = 1,0$)

Мертворождаемость после 28 полных недель гестации была максимальной в возрасте до 20 лет (95% ДИ: 0,88-2,18%), которая по мере увеличения возраста матери снизилась до минимума в возрасте 25-29 лет, после чего с возрастом наметился ее рост (таблица 2). Связь риска мертворождаемости после 28 полных недель гестации (у) с возрастом матери (х) выражается нижеприведенным уравнением регрессии:
 $y = -0,0006x^3 + 0,0614x^2 - 1,8916x + 19,449$ ($R^2 = 0,9966$)

Паритет также оказывает влияние на риск мертворождаемости. Уровень мертворождаемости после 22 и 28 полных недель гестации относительно меньше при вторых родах (95% ДИ: 3,30-4,62 и 0,27-0,77%) и существенно увеличивается при третьих и последующих родах (95% ДИ: 8,30-10,58 и 0,83-1,73%).

Избыточная масса тела женщин во время беременности также ассоциируется с высоким риском мертворождаемости, после 22 (95% ДИ: 7,09-8,65%; относительный риск: 2,04-2,10) и 28 (95% ДИ: 0,75-1,35%; относительный риск: 2,0-2,3) полных недель гестации.

Риск мертворождаемости наибольший при артериальной гипертензии (95% ДИ: для случаев после 22 и 28 недель гестации: 7,94-12,18% и 0,97-3,01%) и при сахарном диабете (соответственно: 8,41-21,35 и 0,37-6,23%).

Таким образом, возраст матери, ее масса тела паритет и сопутствующие патологии являются факторами риска мертворождаемости.

Современный анализ мертворождаемости опубликовали Репп и соавт. [8] по данным Лондонского госпиталя. Авторами показано, что уровень мертворождаемости (после 24 полных недель гестации в соответствии с принятым в стране национальным критерием мертворождения) за 2004-2012 годы вначале поднялся с 6,2 до 7,3% в 2009 году и затем, после принятия соответствующих организационных мер, снизился до 5,1%. Если сравнить наши данные с данными этих авторов, даже при явной неадекватности критериев мертворождения, убедительно можно констатировать, что в Ленкоранском регионе мертворождаемость выше (после 28 полных недель 7,2% за 2012-2014 годы), чем в Лондоне (после 24 полных недель 5,1% за 2010-2012 годы).

Что же касается оценки социо-демографическим факторов риска мертворождаемости между нашими данными и данными Репп и соавторов имеется сходство. В частности, автор показывает, что минимальный риск мертворождаемости после 24 полных недель гестации наблюдается в возрасте 25-29 лет. Это подтверждено в нашей работе. Однако, авторы у молодых женщин не наблюдали повышение риска мертворождаемости, которое было отмечено в нашей работе. Очевидно, что возрастной риск мертворождаемости в азербайджанской (Ленкорань) и английской (Лондон) популяциях имеет отличительные особенности.

Соответствие наших данных с данными Репп и соавторов выявлено при сравнении роли паритета в повышение риска мертворождаемости (вторые роды оптимальные, 3 и более роды ассоциируются с риском мертворождаемости). Сходность имеется в данных о роли индекса массы тела матери, наличие у женщин артериальной гипертензии и сахарного диабета. Наблюдение, проведенное в Южной Африке [7], показало, что мертворождаемость после 22 и 28 полных недель гестации (масса плодов более 500 и 1000 грамм) в 2000-2014 годах не превышала соответственно 25 и 22%. По данным Ленкоранского перинатального центра, показатели были 54,2 и 7,9%. Следует учесть, что при мертворождаемости после 28 полных недель гестации учет ведется путем составления врачебного свидетельства о перинатальной смертности. Случаи мертворождения в интервале 22-28 недель гестации до 2015 года в Азербайджане не регистрировались составлением такого документа и в истории родов указывали диагноз - спонтанный аборт. Поэтому после 2015 года с момента введения учета мертворождаемости с 22 недель беременности ожидаем реальный ее рост.

Выводы

1. По данным Ленкоранского регионального перинатального центра 5,42% новорожденных (95% доверительный интервал: 5,02-5,82) родившихся с массой тела 500 грамм и более (гестационный возраст 22 полных недель и более) рождаются мертвыми.
2. Факторами риска мертворождаемости является возраст матери 25 лет и старше, первые, третьи и более высокие порядковые номера родов, избыточная масса тела беременной женщины, наличие у нее артериальной гипертензии и сахарного диабета.
3. Запланированный переход медицинских учреждений Азербайджана на стандарты, предложенные ВОЗ на первом этапе, безусловно, приведет к росту показателя мертворождаемости, однако внедрение новых стратегий, направленных на профилактику и организацию адекватной родовспомогательной помощи женскому населению приведет к положительным результатам.
4. Предотвращение роста риска мертворождаемости возможно улучшением качества дородовой акушерско-гинекологической помощи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаев Ф.Б., Алиева П.М. Методические подходы к изучению факторов риска врожденных аномалий // Врач-аспирант, 2011, Т.46, №3-4, с. 546-549
2. Агаев Ф.Б., Нагдалиев А.С., Алиева К.Д. Критерияльная значимость перинатальных потерь при оценке эффективности медицинской помощи // Общественное здоровье и здравоохранения 2013, №1. с.24-32.
3. Мамедова С.Н. Перинатальные потери в зависимости от срока гестации в регионах с разным потенциалом родовспомогательной службы (на примере Бардинского и Бейлаганского районов) // Общественное здоровье и здравоохранения, 2016, №2, с.27-30
4. Мамедова С.Н. Распространенность и сочетаемость факторов высокого риска перинатальных потерь в городах Азербайджана // Казанский медицинский журнал, 2016, Т.97, №4, с. 634-637
5. Международная статистическая классификация болезней и проблем связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. Том 2. ВОЗ, Женева. 1995 – 179 с.
6. Стентон Г. Медико-биологическая статистика. Москва. Практика. 1999. 459 с.
7. Michalov I., Chola L., McGee S. et al. Triple return on investment: the cost and impact of 13 interventions that could prevent stillbirth and save the lives of mothers and babies in South Africa // BMC Pregnancy and Childbirth. 2015 15:39
8. Penn N., Oteng-Ntim E., Oakley L. and Doyle P. Ethnic variation in stillbirth risk and the role of maternal obesity: analysis of routine data from a London maternity unit // BMC Pregnancy and Childbirth. 2014, 14:404

SUMMARY

CHANGING OF STILLBIRTH RISKS IN DIFFERENT OPTIONS OF ITS REGISTRATION

Mamedova S.

Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Purpose of the study - comparing of stillbirth rates and some of its risk factors in different options (after 22 and 28 completed weeks of gestation) of its registration.

This study was conducted on the basis of a regional prenatal centre. Monitoring was conducted retrospectively with continuous coverage of all cases of completed pregnancy after 22 completed weeks of gestation. Stillbirth coefficient was calculated based on body weight (500 grams or more - I option, and a 1000 grams - II option) based on 100 of all birth cases (corresponding to 500 grams body weight or more, and 1,000 grams or more).

According to data of Lenkoran Prenatal Centre 5,42% (95% confidence interval: 5,02-5,82) of born with body mass 500 grams and more (22 and more completed gestation weeks) are stillborns. Stillbirth factors are mother's age (25 years and more), the first, third and more birth, excess body weight of the mother, maternal hypertension and diabetes.

Planned transfer to registration of alive birth cases after 22 completed weeks of gestation (weight 500 grams or more) will be associated with multiple growth of officially registered cases of stillbirth. Preventing the risk of growth of stillbirth may be gained by prenatal obstetric care.

Keywords: stillbirth, risk, registration, change.

РЕЗЮМЕ

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МЕРТВОРЖДАЕМОСТИ ПРИ РАЗНЫХ МЕТОДАХ ЕЁ УЧЕТА

Мамедова С.Н.

Азербайджанский медицинский университет, Баку

Целью исследования явилось определение связи между уровнем и факторами риска мертворождаемости при разных вариантах (после 22 и 28 полных недель гестации) ее учета.

Исследование проводилось на базе регионального перинатального центра. Наблюдение проводилось ретроспективно со сплошным охватом всех случаев завершения беременности после 22 полных недель гестации. Коэффициент мертворождаемости вычислялся с учетом массы тела в расчете на 100 родившихся (соответственно с массой тела 500 грамм и более и 1000 грамм и более).

По данным Ленкоранского регионального перинатального центра 5,42% новорожденных (95% доверительный интервал: 5,02-5,82) родившихся с массой тела 500 грамм и более (гестационный возраст 22 полных недель и более) рождаются мертвыми. Факторами риска мертворождаемости является возраст матери 25 лет и старше, первые, третьи и более высокие порядковые номера родов, избыточная масса тела беременной женщины, наличие у нее артериальной гипертензии и сахарного диабета. Планируемый переход на учет живорождения после 22 полных недель гестации (масса тела 500 грамм и более) ассоциируется с многократным ростом официально зарегистрированных случаев мертворождаемости. Предотвращение роста риска мертворождаемости возможно улучшением качества дородовой акушерско-гинекологической помощи.

რეზიუმე

მკვლად შობადობის მაჩვენებლის ვარიაბელობა აღრიცხვის სხვადასხვა მეთოდების გამოყენების დროს

ს. მამედოვა

აზერბაიჯანის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ბაქო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მკვლად შობადობის დონის და მისი რისკ-ფაქტორების შედარება აღრიცხვის სხვადასხვა მეთოდების (გესტაციის 22 და 28 სრული კვირის შემდეგ) გამოყენების შემთხვევაში. რეტროსპექტული კვლევა, რომელიც მოიცავდა პესტაციის 22 სრული კვირის შემდეგ დასრულებულ ფეხმძიმობის ყველა შემთხვევას, შესრულებულია ლენკორანის რეგიონალური პერინატალური ცენტრის ბაზაზე. მკვლად შობა-

დობის კოეფიციენტი გამოთვლილი იყო სხეულის მასის გათვალისწინებით 100 ახალშობილზე (შესაბამოსად, სხეულის მასით 500 გრამი და მეტი და 1000 გრამი და მეტი).

ლენკორანის რეგიონალური პერინატალური ცენტრის მონაცემების მიხედვით, ახალშობილთა 5,42%, სხეულის მასით ≥ 500 გრამი და გესტაციური ასაკით 22 სრული კვირა და მეტი მკვლად შობილებია. მკვლად შობადობის რისკ-ფაქტორებია დედის ასაკი ≥ 25 წელი, მშობიარობის მაღალი რიგითობა, ორსულის სხეულის ჭარბი წონა, ჰიპერტენზიის და შაქრიანი დიაბეტის არსებობა. პესტაციის 22 სრული კვირის შემდეგ ახალშობილების (სხეულის მასა 500 გრამი და მეტი) გეგმიური აღრიცხვა ასოცირებულია ოფიციალურად დარეგისტრირებული მკვლად შობადობის შემთხვევების ზრდასთან. მკვლად შობადობის მაჩვენებლის ზრდის არიდება შესაძლებელია მეან-გინეკოლოგიური დახმარების ხარისხის გაუმჯობესებით.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДА СДВИГОВОВОЛНОВОЙ ЭЛАСТОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ БЕРЕМЕННЫХ

Сарыева Э.Г., Салахова С.Ш., Байрамов Н.Ю.

*Азербайджанский медицинский университет, кафедра акушерства-гинекологии II
и кафедра хирургических болезней I, Баку*

В последние годы в центре внимания исследователей находятся технологии, отражающие механические свойства тканей. Развитие диагностической радиологии, наряду с исследованием у беременных женщин плотности паренхимы печени, позволяет изучить диффузные изменения фиброз, очаговые доброкачественные или злокачественные новообразования, что способствует ранней их диагностике. Повышение функциональной активности печени во время беременности направлено на нейтрализацию продуктов жизнедеятельности плода и его обеспечение пластическим материалом. В частности, по окончании II триместра беременности рост эстрогенов и уровня прогестерона приводит к повышению некоторых печеночных ферментов - холестерина, желчных кислот, что сопровождается снижением альбумина и мочевины. Традиционное ультразвуковое исследование не отражает полностью состояние ткани печени. В последние годы

ведущим методом обследования является эластография печени, основанная на определении эластичности ткани, и позволяющая выявить начальные стадии фиброза печени. С точки зрения прогноза и лечения заболеваний печени различной этиологии эластография является значимым критерием оценки стадии фиброза печени [1]. Первые сведения об использовании эластографии в медицине приводятся 20 лет тому назад. Однако в современной литературе нет достоверных сведений о результатах проведения эластографии печени среди здоровых беременных женщин. Первым аппаратом для определения степени жесткости паренхимы печени явился аппарат FibroScan (Echosense, Франция). Впервые авторы данного устройства выявили тесную корреляцию между показателями жесткости паренхимы печени и фиброза по шкале METAVIR. Роль транзитной эластографии в выявлении фиброза печени подтверждена метаанализами [2]. В современных на-

учных источниках имеются сведения о значимой роли акустических радиационных импульсов (ARFI) в изучении диффузных заболеваний печени [3,4]. Существует ряд ограничений в применении аппарата Fibroscan в клинической практике: невозможность визуализации обследуемой области, трудности в проведении исследования у пациентов с избыточной массой тела и асцитом. Известно, что биопсия является «золотым стандартом» в диагностике стадии фиброза печени, однако ввиду инвазивности данной процедуры она не подходит для мониторинга скрининговых исследований, в частности, у беременных. Сдвигово-волновая эластография печени (Shear Wave - SWE), являясь неинвазивным методом, позволяет свободно проводить визуализацию печени, обладает широкими возможностями изучения качественных и количественных показателей эластичности ткани. Режим SWE- «real time» позволяет определять не только жесткость ткани печени, выраженную в цвете, но и полностью отражает стадии фиброза [5]. Ранняя диагностика начальных стадий фиброза печени предотвращает развитие цирроза в будущем [6]. В последние годы наиболее распространенным методом является SWE, которая занимает значимое место в диагностике фиброза печени. Суть метода сдвигово-волновой эластографии состоит в следующем: в область печени посылается ударная волна, амплитуда и скорость распространения которой в печени в поперечном направлении измеряется с помощью ультразвука. Известно, что при повышении плотности ткани амплитуда волны сокращается, а скорость проникновения увеличивается. Оценка этих двух параметров дает информацию о параметре жесткости. Примером этому служит распространение волн на поверхности жидкости от падающих капель в стоячую воду [7].

Целью исследования явилась оценка эффективности метода сдвигово-волновой эластографии в диагностике фиброза печени у практически здоровых беременных.

Материал и методы Объектом исследования являлись 50 практически здоровых беременных женщин в возрасте 18-45 лет, средний возраст - $27,7 \pm 0,7$ лет. Беременные с генитальными и экстрагенитальными заболеваниями в исследование не включались. Работа выполнена на II кафедре акушерства-гинекологии Азербайджанского медицинского университета (АМУ). Определение SWE печени у беременных женщин проводилось на кафедре хирургических болезней I АМУ на аппарате Aixplorer Multi Wave (SuperSonic, Франция), представленном Фондом развития науки при президен-

те Азербайджанской Республики. Обследование проводится в положении лежа на спине со сдвигом влево. Эластографию печени проводили, как минимум, в 10 зонах, датчик устанавливали в VIII-IX межреберье по правой передней и задней подмышечной линии. Жесткость определялась в бессосудистой зоне паренхимы, в правой доле печени, на 2 см глубже капсулы, результаты приведены в кПа. Полученные результаты жесткости ткани оценивали по шкале METAVIR (таблица).

Полученные результаты обработаны с использованием методов вариационного (степенные средние, процентильные распределения) и корреляционного (ρ -Спирмена) анализов и статистического пакета SPSS v.20.

Результаты и их обсуждение. Полученные результаты показали, что у практически здоровых беременных женщин размеры печени находятся в норме, край печени гладкий, эхогенность в норме, эхоструктура паренхимы гомогенная, жесткость согласно шкале METAVIR - F0-F1 (нормальная), фиброз не отмечается.

Статистическое изучение показателей распределения плотности печени у здоровых женщин показало, что средняя ее плотность составила $4,43 \pm 0,01$ с 95% доверительным интервалом (4,23-4,63). Гистограмма распределения показателей плотности печени у практически здоровых женщин относится к семейству нормальных распределений с показателями коэффициента вариации (16,3%), асимметрии ($-0,861 \pm 0,337$) и эксцесса ($-0,068 \pm 0,662$) (рис. 1).

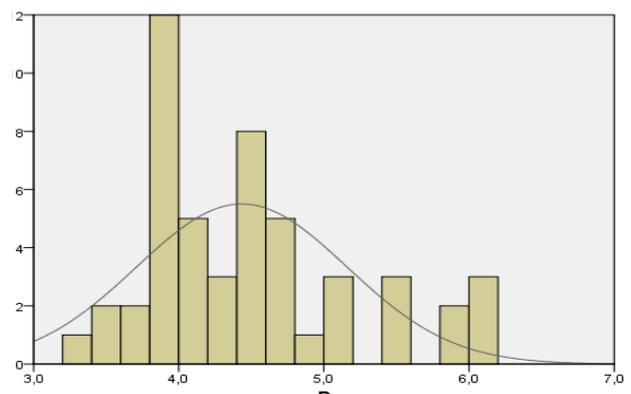


Рис. 1. Гистограмма распределения показателей плотности печени у практически здоровых женщин

Корреляционный анализ у здоровых женщин не обнаружил достоверную связь между возрастом и плотностью печени ($\rho = 0,082$; $p = 0,571$), однако обнаружена

Таблица. Показатели жесткости ткани по данным шкалы METAVIR

METAVIR stage	F0-F1	$\geq F2$	$\geq F3$	$\geq F4$
SWE Cut-off (kPa)	$\leq 7,1$	7,1-7,9	7,9-10,4	$\geq 10,4$

достоверная обратная корреляционная связь между индексом массы тела (ИМТ) и плотностью печени ($\rho = -0,317$; $p = 0,025$) (рис. 2).

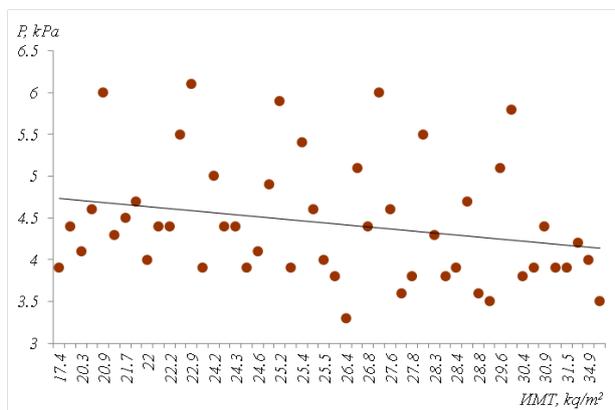


Рис. 2. Показатели корреляционной связи между ИМТ и плотностью печени

Проведенные исследования доказали, что метод эластографии печени Shear Wave обладает максимальной точностью, удобен в использовании, неинвазивный, проводится в режиме реального времени. Процедура может повторяться несколько раз, безопасна для плода, что позволяет применять данный метод исследования у беременных женщин. Изучение степени эластичности ткани печени, оценка стадий фиброза позволяют дифференцировать заболевания печени у беременных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Woo K.J., Hyo K.L., Hyoung Ki L. et al. Principles and clinical application of ultrasound elastography for diffuse liver disease. *J. List Ultrasonography* 2014; 33(3): 149-160.
2. Stebbing J., Farouk L., Panos G. et al. A meta-analysis of transient elastography for the detection of hepatic fibrosis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2010; 44 (3): 214-219.
3. Mirko D.O., Stefano C., Riccardo De R. et al. Acoustic radiation force impulse of the liver. *World J. Gastroenterol* 2013; 19 (30): 4841-4849.
4. Thomas K., Cornelia P., Johannes W. et al. Acoustic radiation force impulse imaging for non-invasive detection of liver fibrosis: examination standards and evaluation on interlobe differences in healthy subjects and chronic liver disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2011; 46 (12): 1458-1467.
5. Zaleska-Dorobisz U., Pawlus A., Kucharska M. et al. SWE elastography in assessment of liver fibrosis. *J. Postepy Hig. Med. Dosw. (on line)* 2015; 69: 221-226.
6. Joyce S., Suleman V., Sudhir V. et al. Ultrasound shear wave elastography and liver fibrosis: A Prospective Multisenter Study. *World J. of Hepatology* 2017; 9(1): 38-47.
7. Байрамов Н.Ю., Салахова С.Ш., Омаров Т., Зейналов Н.А. Способы оценки фиброза печени. *Жур. Хирургия, Баку*: 2015; 1 (41): 39-44.

SUMMARY

IMPORTANCE OF SHEAR WAVE ELASTOGRAPHY OF LIVERS IN PRACTICALLY HEALTHY PREGNANT WOMEN

Sariyeva E., Salahova S., Bayramov N.

Azerbaijan Medical University, I Department of Surgical Diseases; II Department of Obstetrics and Gynecology, Baku

Pulse-wave elastography (SWE) that is one of the mostly used methods in the recent years holds important place in assessment of liver fibrosis. However there is no exact information on the results of liver elastography in healthy pregnant women in the world literature.

The aim of the study was to investigate the SWE parameters of liver elastography in practically healthy pregnant women.

The subject of the research was 50 practically healthy pregnant women within 18-45 years old (mean age 27.7 ± 0.7). The pregnant women with genital and extra-genital diseases were not included to the research. The research work was executed in the II Department of Obstetrics and Gynecology of Azerbaijan Medical University. SWE of liver in pregnant women was conducted in the I Department of Surgical Diseases of Azerbaijan Medical University through Supersonic Aixplorer Multi Wave device presented by the Scientific Development Foundation under the President of the Azerbaijan Republic. The obtained tissue hardness indicators are assessed under METAVIR scale.

The results of the research showed that the measures of liver in practically healthy pregnant women are normal, edges flat, its echogenicity mainly normal, echostructure of its parenchyma homogenous, hardness was F0-F1 (normal) under METAVIR scale, fibrosis not observed. The obtained results were processed by variational (power average, percentile distribution) and correlation (ρ -Spearman) analyzes using the statistical package SPSS-20. A statistical study of the distribution of liver density in healthy women showed that the average density was $4,43 \pm 0,01$ with 95% confidence interval (4,23 - 4,63). The histogram of distribution of liver density in practically healthy women belongs to the family of normal distributions with coefficients of variation coefficient (16.3%), asymmetry ($-0,861 \pm 0,337$) and excess ($-0,068 \pm 0,662$). Correlation analysis in healthy women did not reveal a reliable relationship between age and liver density ($\rho = 0,082$, $p = 0,571$), but a significant inverse correlation was found between the body mass index (BMI) and liver density ($\rho = -0,317$; $p = 0,025$).

Easy application, non-invasiveness, maximum exactness within the real time, repeatedly application of procedure and no risk to fetus by Shear Wave elastography of liver allow applying this method in pregnant women. Study of liver elasticity in pregnant women allows assessing the grades of hepatic fibrosis and differentiating liver disease.

Keywords: SWE of livers, parameters, practically healthy pregnant women.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДА СДВИГОВОЛНОВОЙ ЭЛАСТОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ БЕРЕМЕННЫХ

Сарыева Э.Г., Салахова С.Ш., Байрамов Н.Ю.

Азербайджанский медицинский университет, кафедра акушерства-гинекологии II и кафедра хирургических болезней I, Баку

На сегодняшний день ведущим методом обследования является эластография печени, основанная на определении эластичности ткани и позволяющая выявить начальные стадии фиброза печени.

Целью исследования явилась оценка эффективности метода сдвиговолновой эластографии в диагностике фиброза печени у практически здоровых беременных.

Исследованы 50 практически здоровых беременных женщин в возрасте 18-45 лет, средний возраст - 27,7±0,7 лет. Эластография печени у беременных женщин проводилась на кафедре хирургических болезней I Азербайджанского медицинского университета на аппарате Aixplorer Multi Wave («SuperSonic», Франция). Жесткость печени определялась в безсосудистой зоне паренхимы в правой доле печени, глубже капсулы на 2 см, результаты приведены в значениях kPa. Полученные данные жесткости ткани оценивали по шкале METAVIR и обработаны с использованием методов вариационного (степенные средние, процентильные распределения) и корреляционного (ρ-Спирмена) анализов и статистического пакета SPSS v.20.

Полученные в результате исследования данные выявили, что у практически здоровых беременных женщин размеры печени находятся в норме, край печени гладкий, эхогенность в норме, эхоструктура паренхимы гомогенная, жесткость согласно шкале METAVIR - F0-F1 (нормальная), фиброз не отмечается. Статистическое изучение распределения плотности печени у здоровых женщин показало, что, средняя плотность составила - 4,43±0,01 с 95% доверительным интервалом (4,23-4,63). Гистограмма распределения

показателей плотности печени у практически здоровых женщин относится к семейству нормальных распределений с показателями коэффициента вариации (16,3%), асимметрии (-0,861±0,337) и эксцесса (-0,068±0,662). Корреляционный анализ у здоровых женщин достоверную связь между возрастом и плотностью печени (ρ=0,082; p=0,571) не обнаружил, однако обнаружена достоверная обратная корреляционная связь между индексом массы тела (ИМТ) и плотностью печени (ρ=-0,317; p=0,025)

Результаты исследования доказали, что сдвиговолновой метод эластографии печени обладает максимальной точностью, отличается простотой в применении, неинвазивен, проводится в режиме реального времени, процедуру можно повторять несколько раз, она безопасна для плода, что позволяет применять данный метод исследования у беременных. Изучение степени эластичности ткани печени, оценка стадий фиброза позволяют дифференцировать заболевания печени у беременных.

რეზიუმე

ღვიძლის ფიბროზის დიაგნოსტიკაში ელასტოგრაფიის გამოყენების ეფექტურობის შეფასება პრაქტიკულად ჯანმრთელ ორსულ ქალებში

ე. სარიევა, ს. სალახოვა, ნ. ბაირამოვი

აზერბაიჯანის სამედიცინო უნივერსიტეტი, მეან-გინეკოლოგიის კათედრა II და ქირურგიულ დაავადებათა კათედრა I, ბაქო

დღესდღეობით კვლევის წარმატებულ მეთოდს წარმოადგენს ღვიძლის ელასტოგრაფია, რომლის საშუალებით განისაზღვრება ღვიძლის ქსოვილების ელასტიურობა და შესაძლებელია ღვიძლის ფიბროზის გამოვლენა ადრეულ სტადიაზე.

კვლევის მიზანი იყო პრაქტიკულად ჯანმრთელ ორსულ ქალებში ღვიძლის ფიბროზის დიაგნოსტიკაში დარტყმით-ტალღური ელასტოგრაფიის მეთოდის გამოყენების ეფექტურობის შეფასება. გამოიკვლიეს 18-45 წლამდე 50 პრაქტიკულად ჯანმრთელი ორსული ქალი, რომელთა საშუალო ასაკი 27,7±0,7 წელი იყო. აზერბაიჯანის სამედიცინო უნივერსიტეტის ქირურგიულ დაავადებათა კათედრაზე ფესმდომე ქალებს ღვიძლის ელასტოგრაფია ჩაუტარდათ Aixplorer Multi Wave (SuperSonic, საფრანგეთი) აპარატით.

ღვიძლის ქსოვილების სიმკვრივე გამოკვლეულ იქნა ღვიძლის მარჯვენა ნაწილში, უსისხლძარღვო პარენქიმის ზონაში, 2 სმ სიღრმეზე და განისაზღვრა კილოპასკალებით. ქსოვილების სიმკვრივის მიღებული მონაცემები შეჯამდა Metavir-ის სკალით და დამუშავდა ვარიაციული (საშუალო ძალა, პროცენტული განაწილება) და კორელა-

ციური (სპირმენის რანგული) ანალიზებით და სტატისტიკური SPSS v.20 პაკეტით. კვლევით მიღებულმა შედეგებმა აჩვენა, რომ პრაქტიკულად ჯანმრთელ ორსულ ქალებს ღვიძლის ზომები ნორმაში აქვთ, კიდები - ბლავი, ექოგენობა ნორმაში, პარენქიმის ექოსტრუქტურა ჰომოგენური, სიმკვრივე მეტაირის შკალის მიხედვით - F0-F1 (ნორმალური), ფიბროზი არ აღინიშნება. ჯანმრთელ ქალებში ღვიძლის სიმკვრივის განაწილების სტატისტიკურმა შესწავლამ აჩვენა, რომ ქსოვილების საშუალო სიმკვრივე შეადგენს $4,43 \pm 0,01$ 95%-იანი სანდოობის ინტერვალით ($4,23-4,63$). პრაქტიკულად ჯანმრთელ ორსულებში ღვიძლის სიმკვრივის მონაცემების განაწილების პისტოგრამა მიეკუთვნება ნორმალური განაწილების ჯგუფს შემდეგი კოეფიციენტებით: ვარიაციის - (16,3%), ასიმეტრიის - ($-0,861 \pm 0,337$) და ექსცესის - ($-0,068 \pm 0,662$). კორელაციურმა

ანალიზმა ჯანმრთელ ქალებში არ გამოავლინა მნიშვნელოვანი კავშირი ასაკსა და ღვიძლის სიმკვრივეს ($p=0,082$; $p=0,571$) შორის, თუმცა, აღმოჩნდა უკუკორელაციური კავშირი სხეულის მასის ინდექსსა (BMI) და ღვიძლის სიმკვრივეს ($\rho=-0,317$; $p=0,025$) შორის.

კვლევის შედეგებმა დაადასტურა, რომ ღვიძლის კვლევა დარტყმით-ტალღური ელასტოგრაფიის მეთოდით მაქსიმალური სიზუსტით ხასიათდება, გამოირჩევა სიმარტივით, არაინვაზიური, ტარდება რეალური დროის რეჟიმში, პროცედურა შეიძლება განმეორდეს რამდენიმეჯერ, უსაფრთხოა ნაყოფისთვის, რაც საშუალებას იძლევა კვლევის აღნიშნული მეთოდი გამოყენებულ იქნას ორსულებში. ღვიძლის ქსოვილების ელასტიურობის ხარისხის შესწავლა და ფიბროზის სტადიის დადგენა ორსულებში ღვიძლის დაავადების დიფერენცირების საშუალებას იძლევა.

РОЛЬ ИНФЕКЦИОННОГО ФАКТОРА В ГЕНЕЗЕ УГРОЖАЮЩЕГО ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РАЗВИТИЯ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Рзакулиева Л.М., Османлы З.М., Акпербекова С.А., Мейбализаде Н.М.

Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева, кафедра акушерства и гинекологии, Баку

Одной из основных причин осложненного течения беременности и родов, а также перинатальной заболеваемости и смертности является нарушение функции плаценты - основного органа периода беременности, разнообразные физиологические функции которой направлены на поддержание полноценного плодово-материнского обмена, включающего как доставку плоду энергетических веществ и выведение продуктов обмена, так и защиту его от вредных влияний матери и внешней среды [1,2,11,15].

Естественно, нормальное функционирование плаценты - основа нормального развития плода. Нарушение морфо-функционального состояния плаценты является одной из основных причин осложненного течения беременности, что проявляется в плацентарной недостаточности (ПН).

Целью исследования явилось определение роли инфекционного фактора в генезе угрожающего прерывания беременности и развитии плацентарной недостаточности.

Материал и методы. На базе кафедры акушерства и гинекологии АзГИУВ им. А. Алиева обследовано 250 беременных и родильниц за период 2008-2014 гг.

© GMN

Учитывая известную роль инфекционного фактора в формировании плацентарной недостаточности нами проведены исследования по детекции бактериальной флоры у 35 беременных женщин в возрасте $20,4 \pm 0,8$ лет с угрозой прерывания беременности с раннего срока гестации, с длительной персистирующей инфекцией гениталий и бактериальным вагинозом.

Кроме клинического обследования проведена изоляция и детекция бактериальной флоры из вагины обследуемого контингента беременных культуральным методом [6], методом ионной хроматографии (ИХ) [10,16] и методом газожидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ГЖХ-МС) [5,7,4,8]. С целью определения инфицированности плаценты исследована суспензия из плацентарной ткани родильницы с ПН. Детекция бактериальной флоры в вагине и плаценте у пациенток с ПН осуществлялась с применением метода хроматомасс-спектрометрии на хроматомасс-спектрометр газовом аппарате GCMS-QP 2010SE, Shimadzu (Япония).

Результаты и их обсуждение. Наличие плацентарной недостаточности установлено в 80 (32,0%) случаях. Исследование спектра патогенных микроорганизмов в вагине и плаценте выявило довольно широкий спектр: в вагине - *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*

(культуральный метод), в вагине и плаценте - бактерии рода *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* (метод ИХ); *Propionibacterium*, *Bacteroides Afipia*, *Helocobacter musteloe*, *Actinomyces*, *Candida albicans*. Данные исследования представлены в таблицах 1-3.

Результат ИХ пробы вагинального мазка выявил совпадение времени выхода маркеров двух кислот: уксусной и муравьиной из исследуемого образца со временем выхода отмеченных кислот из контрольных (стандартных образцов). Наличие в образце пула вагинальной жидкости уксусной и муравьиной кислот указывает на присутствие факультативных (условно-патогенных) микроорганизмов, таких как *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*.

Количественные показатели детектированных и стандартных образцов кислот представлены в таблицах 2,3.

Следует отметить, что метод ИХ прост в применении, экономичен во времени (45-90 мин.), результат информативен. В отличие от трудоемкого и длительного классического исследования (культуральный) метод является экспрессивным и презентативным, дающим информацию о наличии летучих жирных кислот (ЛЖК) - маркеров, соответствующих определенным видам микроорганизмов. Учитывая, что дородовая диагностика заболеваний плода и новорожденного является одной из приоритетных проблем акушерской практики, возможна рекомендация применения метода ионной хроматографии в качестве экспресс-диагностики аэробной и анаэробной инфекции.

Таблица 1. Показатели бактериологического исследования материала от беременных женщин с фетоплацентарной недостаточностью (ФПН) культуральным и методом ионной хроматографии

Кол-во обследован. беременных с ФПН	Период гестации	Материал исследования	Результат бактериологического исследования	
			культуральным методом	методом ИХ
35	II-III триместры	пул содержимого вагины	<i>Staphylococcus epidermidis</i> - 10 ³ <i>Escherichia coli</i> - 10 ⁴	
		пул содержимого вагины и суспензии плаценты		<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> (по наличию в образце пула уксусной, муравьиной кислот)

Таблица 2. Количественные показатели детектированных кислот из исследуемого образца

№	Ret.Time Peak name min	Height μS	Area μS min	Rel.area %	Amount ppm	Type
1	12.12 n.a.	1.706	0.320	70.98	n.a.	BMb
2	12.47 acetate	0.655	0.120	26.67	1.156	bMB
3	13.63 formate	0.063	0.011	2.35	0.045	BMB*^
Total:		2.424	0.451	100.00	1.200	

примечание: n.a. - not aviable (неизвестное)

Таблица 3. Количественные показатели стандартных (контрольных) образцов кислот

№	Ret.Time Peak name min	Height μS	Area μS min	Rel.area %	Amount ppm	Type
1	12.41 acetate	3.616	1.000	23.72	10.253	BMB^
2	13.20 propionate	2.127	0.427	10.14	7.205	BMb
3	13.65 formate	9.752	1.864	44.23	8.247	bMB
4	14.22 butyrate	1.617	0.474	11.26	8.359	BMB
5	16.31 valerate	0.948	0.448	10.64	7.375	BMB*^
Total:		18.060	4.214	100.00	41.438	

примечание: n.a. - not aviable (неизвестное)

Наряду с отмеченным методом с той же целью, т.е. для расширения спектра детектируемых патогенов, применен метод ГЖХ-МС при изучении внутриутробной инфицированности плода у беременных с ФПН. В содержимом вагины обследуемой беременной с ФПН выявлено наличие маркеров: пентадекановая кислота, 14 – methyl, methyl ester; метилметакрилат, Octadecanoic acid, methyl ester; 11- Octadecenoic acid, methyl ester; 9-12- Octadecadienoic acid, methyl ester (EE) (рис. 1). Выявленные маркеры сопоставлены по времени удерживания (tr) по смеси стандартов метиловых эфиров жирных кислот фирмы Supelco (США) - 37 компонентов (Mix Standart Fat 37 component).

Методом хроматомасс-спектрометрии в суспензии плаценты обследуемой беременной с ПН выявлено наличие маркеров, представленных на рис. 2. В таблице 4 представлен спектр жирных кислот и соответствующих им микроорганизмов, детектированных в вагине. Результаты исследования суспензии плаценты обследуемой родильницы с ПН выявили наличие маркеров: Pentadecanoic acid, 14-methyl, methyl ester, Octadecanoic acid, methyl ester, 9-Octadecanoic acid, methyl ester (E), 9-Octadecanoic acid, methyl ester (Z), 9-12 Octadecanoic acid, methyl ester (EE), Eicosanoic acid, methyl ester, 12,15 Octadecanoic acid, methyl ester (ZZZ) (рис. 3,4,5).

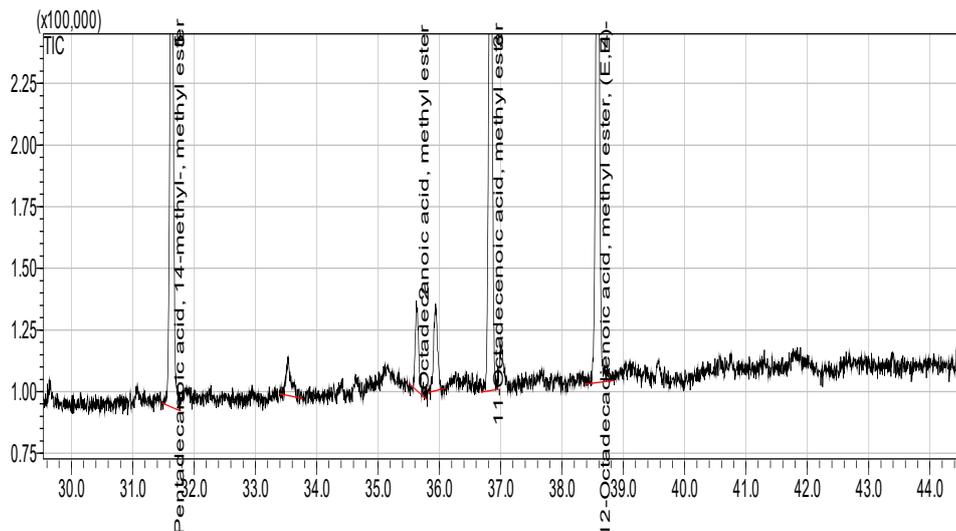
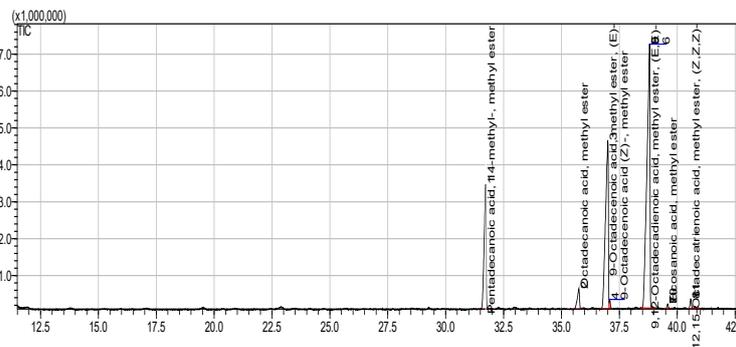


Рис. 1. Спектр маркеров микроорганизмов, детектированных в вагинальной жидкости беременной с ФПН



Name	Ret.time	Area
Pentadecanoic acid, 14 - methyl,	31.726	4177908
Octadecanoic acid, methyl ester	35.752	612794
9-Octadecenoic acid, methyl ester,	37.003	3697742
9-Octadecenoic acid (Z)-, methyl ester	37.087	84273
9,12-Octadecadienoic acid, methyl ester,	38.803	6524308
Eicosanoic acid, methyl ester	39.584	84153
12,15-Octadecatrienoic acid, methyl ester,	40.580	112574

Рис. 2. Спектр маркеров микроорганизмов, детектированных в плаценте у родильницы с ФПН

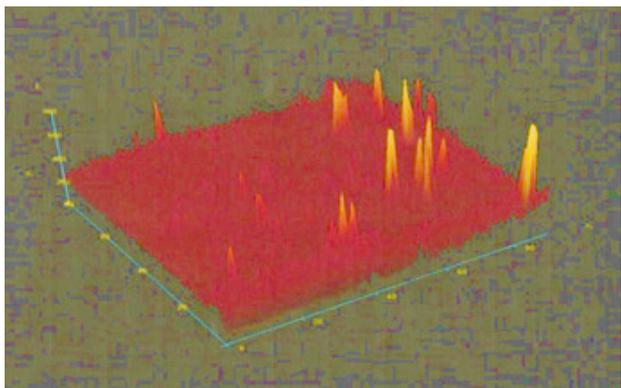


Рис. 3. Плацента. Видны единичные безсосудистые «оголенные» ворсины, что согласуется с критериями V.Salvatierre et al. (1979) по оценке плацентарной недостаточности.

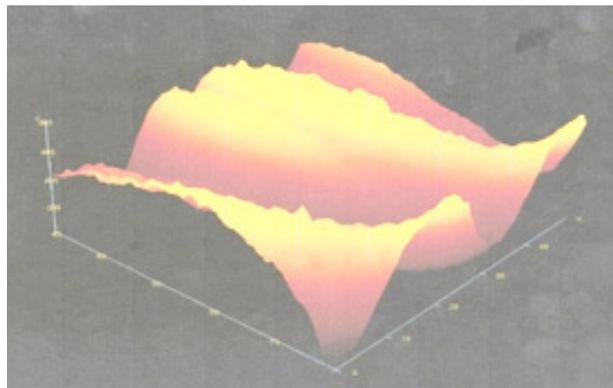


Рис. 4. Плацента. Участок плаценты с пластинами «стертых» и «укороченных» ворсин

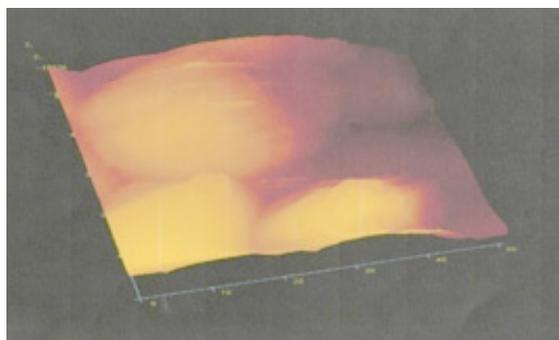


Рис. 5. Плацента. Участок плаценты с совершенно «стертой» поверхностью без ворсин

Таблица 4. Спектр жирных кислот в клеточной стенке с отношением их к микроорганизмам, выявленным в вагине беременных женщин с ФПН

Обозначение	Название кислот	Микроорганизмы
C 15:0	Pentadecanoic acid, 14-methyl, methyl ester (изопентадекановая)	Propionibacterium, Bacteroides
C 18:0	Octadecanoic acid, methyl ester (стеариновая)	многие организмы
C 18:1	11-Octadecanoic acid, methyl ester (11-метилоктадеценная кислота)	Afipia, Helicobacter mustekae
C 18:2	9-12-Octadecanoic acid, methyl ester (ЕЕ) (линолеаидиновая)	Грибы, дрожжи

Таблица 5. Спектр жирных кислот в клеточной стенке с отношением их к микроорганизмам, выявленным в плаценте у родильниц с ФПН

Обозначение	Название кислот	Микроорганизмы
C 15:0	Pentadecanoic acid, 14-methyl, methyl ester (изопентадекановая)	Propionibacterium, Bacteroides
C 18:0	Octadecanoic acid, methyl ester (стеариновая)	Многие организмы
C 18:1	11-Octadecanoic acid, methyl ester (Е) (олеиновая)	Все организмы
C 18:1	9-Octadecanoic acid (Z)-, methyl ester (элаидиновая)	Грибы, дрожжи
C 18:2	9-12-Octadecanoic acid, methyl ester (ЕЕ) (линолеаидиновая)	Грибы, дрожжи, простейшие
C 20:0	Eicosanoic acid, methyl ester (эйкозановая)	Actinomyces
C 18:3	12,15 - Octadecanoic acid, methyl ester (Z,Z,Z)	Грибы, дрожжи, простейшие

В таблице 5 представлен спектр жирных кислот и соответствующих им микроорганизмов, детектированных в плаценте.

Таким образом, при исследовании беременных с угрозой прерывания и наличием ПН выявлена инфекция в вагине и инфицированность плаценты, что указывает на восходящий и гематогенный пути внутриутробного инфицирования [3,9,13,14].

Использование хроматомассспектрометрии позволяет выявить не только аэробы, но и факультативные анаэробы, капсульные бактерии, факультативные внутриклеточные паразиты.

Детекцией ряда бактериальных патогенов из плацентарной суспензии методом ИХ и ГЖХ-МС и морфотопографическим подтверждением патологии в плаценте методом АСМ, выявившим различную степень изменений ворсин на различных участках плаценты, доказывает роль инфекционного фактора в развитии плацентарной недостаточности и внутриутробной инфекции плода

ЛИТЕРАТУРА

1. Анкирская А.С. Бактериальный вагиноз // Акуш. и гинекология, 2005, №3, 10-13.
2. Бубнова Н.И., Тютюнник В.Л., Михайлова О.И. Репродуктивные потери при декомпенсированной плацентарной недостаточности вызванной инфекцией // Акуш. и гинекология, 2010, №4, 55-58
3. Гриневич В.Н., Забозлаев Ф.Г. Сравнительный анализ перестройки спиральных артерий эндометрия в I триместре при нормальной и неразвивающейся беременности // Акуш. и гинекология, 2010, №4, 58-61
4. Зайцева Н.В., Уланова Т.С., Нурисламова Т.В., Попова Н.А. Разработка газохроматографического метода определения высокотоксичных N-нитрозаминов (N-нитрозодиметиламин N-нитрозодиэтиламин) в биологических средах (моча) // Гигиена и санитария, 2014, №3, 88-92
5. Зеленин К.Н. Газовая хроматография в медицине // Соровский образовательный журнал, 1996, №11, 20-25
6. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. Под ред. А.А. Воробьева. Москва: Медицинское Информационное Агентство, 2008, 14-695
7. Осипов Г.А., Демина А.В. Хроматомасс-спектрометрическая индикация микроорганизмов в анаэробных инфекционных процессах // Вестник РАМН, 1996, Т13, №2, 15-27
8. Османлы З.М. Хроматомасс-спектрометрическое определение внутриутробной инфицированности плода по материалам беременных с фетоплацентарной недостаточностью // Биомедицина (Баку), 2012, №3, 18-22
9. Османлы З.М., Сафарзаде А.А., Мусаев Дж.С. Использование методов атомно-силовой микроскопии для

изучения структуры плаценты родильниц при фетоплацентарной недостаточности и инфекций // Azarbaijan Tibb Journal, 2013, N1, 93-97

10. Садыхова Ф.Э., Османлы З.М., Бабаева Э.М. К вопросу экспресс-диагностики инфекционного фактора методом ионной хроматографии при плацентарной недостаточности беременных / Azarbaijanin tababatinin muasir nailiyyatlari, 2012, N3, 137-140

11. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Актуальные проблемы невынашивания беременности. Руководство для врачей. Москва, 2009 561

12. Струкова Е.Г., Ефремов А.А., Гонтова А.А. и др. Определение микроэкологического статуса и диагностика инфекций организма человека с использованием метода хроматомасс-спектрометрии // J. of Siberian Federal University, Chemistry, 2009, 4, 351-358

13. Тютюнник В.Л., Буряев В.А., Зайцева З.С. Морфофункциональное состояние системы мать-плацента-плод при плацентарной недостаточности и инфекции // Акуш. и гинекология, 2003, №6, 11-16

14. Binning G., Quate C.F., Gerber H. Atomic force microscope // Phys. Rev. Lett., 1986, v.56, N9, 930-933

15. Bricker L., Farquhasson R.C. Types of pregnancy loss in recurrent miscarige implication for research and clinical practice // Human Reproduction, 2002, v.17, No5, 1345-1350

16. Dionex Ионная хроматографическая сисчтема ICS-2000. Инструкция по эксплуатации // Dionex Corporation, USA, N031857, 2003, N01

SUMMARY

TO THE STATE OF THE FETOPLACENTAL COMPLEX IN WOMEN WITH THE THREAT OF ABORTION

Rzaguliyeva L., Osmanli Z., Akperbekova S., Meybalizade. N.

Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A. Aliyev, Department of Obstetrics and Gynecology, Baku

The goal is a comprehensive study of the morphofunctional state of the mother-placenta-fetus system in placental insufficiency and infection.

250 pregnant and puerperas for the period 2008-2014 were examined. Detection of bacterial flora was carried out in 35 pregnant women aged 20.4±0.8 years with the threat of abortion from an early gestation period and a prolonged persistent infection of the genitals, bacterial vaginosis. Methods are applied: culture, ion chromatography, gas-liquid chromatography with mass spectrometry.

The presence of placental insufficiency was found in 32.0% of patients. In the vagina, Staphylococcus epidermidis,

Escherichia coli (culture method), in the vagina and placenta of the bacteria of the genus Staphylococcus aureus, Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae (IC method) were detected; Proponibacterium, Bacteroides Afipia, Helocobacter musteloe, Actinomyces, Candida albicans. In the placental suspension, Pentadecanoic acid, 14-methyl, methyl ester, Octadecanoic acid, methyl ester, 9-Octadecanoic acid, methyl ester (E), 9-Octadecanoic acid, methyl ester (Z), 9-12 Octadecanoic acid, methyl Ester (EE), Eicosanoic acid, methyl ester, 12,15 Octadecanoic acid, methyl ester (ZZZ).

Conclusions. 1. The spectrum of detected microorganisms indicates the possibility of detecting not only aerosols, but also facultative anaerobes, capsular bacteria, facultative intracellular parasites using chromatomass spectrometry. 2. The detected infectious factor, which causes placental insufficiency, is confirmed by morphotopographic diagnosis.

Keywords: fetoplacental insufficiency, pregnant women, puerperas, infection, placenta, vagina.

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ ИНФЕКЦИОННОГО ФАКТОРА В ГЕНЕЗЕ УГРОЖАЮЩЕГО ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РАЗВИТИЯ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Рзакулиева Л.М., Османлы З.М., Акпербекова С.А., Мейбализаде Н.М.

Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева, кафедра акушерства и гинекологии, Баку

Цель исследования - выявление роли инфекционного фактора в генезе угрожающего прерывания беременности и развитии плацентарной недостаточности.

Обследовано 250 беременных и родильниц за период 2008-2014 гг. Детекция бактериальной флоры проведена у 35 беременных женщин в возрасте 20,4±0,8 лет с угрозой прерывания беременности с раннего срока гестации и длительной персистирующей инфекцией гениталий, бактериальным вагинозом.

Применены методы: культуральный, ионной хроматографии (ИХ), газожидкостной хроматографии с масс-спектрометрией.

Наличие плацентарной недостаточности установлено у 32,0% пациенток. В вагине выявлены: Staphylococcus epidermidis, Escherichia coli (культуральный метод), в вагине и в плаценте бактерии рода - Staphylococcus aureus, Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae (метод ИХ); Proponibacterium, Bacteroides Afipia,

Helocobacter musteloe, Actinomyces, Candida albicans. В суспензии плаценты выявлены: Pentadecanoic acid, 14-methyl, methyl ester, Octadecanoic acid, methyl ester, 9-Octadecanoic acid, methyl ester (E), 9-Octadecanoic acid, methyl ester (Z), 9-12 Octadecanoic acid, methyl ester (EE), Eicosanoic acid, methyl ester, 12,15 Octadecanoic acid, methyl ester (ZZZ).

Выводы. 1. Спектр детектированных микроорганизмов свидетельствует о возможности выявления не только аэробов, но и факультативных анаэробов, капсульных бактерий, факультативных внутриклеточных паразитов при использовании хроматомасс-спектрометрии. 2. Выявленный инфекционный фактор, обуславливающий плацентарную недостаточность, подтверждается морфотопографической диагностикой.

რეზიუმე

ინფექციური ფაქტორის როლი ორსულობის შეწყვეტის და პლაცენტის უკმარისობის განვითარების გენეზში

ლ. რზაკულიევა, ზ. ოსმანლი, ს. აკპერბეკოვა, ნ. მეიბალიზადე

ა. ალიევის სახ. აზერბაიჯანის ექიმთა დახელოვნების სახელმწიფო ინსტიტუტი, მკან-გინეკოლოგიის კათედრა, ბაქო

კვლევის მიზანია გენეზისში იმ ინფექციური ფაქტორების როლის გამოვლენა, რომლებიც ორსულობის შეწყვეტის და პლაცენტის უკმარისობის განვითარების საფრთხეს ქმნიან.

2008-2014 წწ. გამოიკვლეული იყო 250 ორსული და ნაშობიარები ქალი. 20,4±0,8 წ. ასაკის 35 ორსულს, რომელთაც გესტაციის ადრეულ ეტაპზე ემუქრებოდათ ორსულობის შეწყვეტა და აღენიშნებოდა გენიტალიების არეში მუდმივი ინფექციები და ბაქტერიული ვაგინოზი, ჩატარდა ბაქტერიული ფლორის დეტექცია.

გამოყენებული იყო შემდეგი მეთოდები: კულტურალური, იონური ქრომატოგრაფია, აირ-სითხური ქრომატოგრაფია მასს-სპექტრომეტრიით.

პლაცენტარული უკმარისობის არსებობა დადასტურდა პაციენტთა 32,0%-ში. საშოში გამოვლინდა: Staphylococcus epidermidis, Escherichia coli (კულტურალური მეთოდი), საშოში და პლაცენტაში შემდეგი ბაქტერიები - Staphylococcus aureus, Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae (იონური ქრომატოგრაფია); Proponibacterium, Bacteroides Afipia, Helocobacter musteloe, Actinomyces, Candida albicans. პლაცენტის სუსპენზიაში აღმოჩნდა: Pentadecanoic acid, 14-methyl, methyl ester, Octadecanoic acid, methyl ester,

9-Octadecanoic acid, methyl ester (E), 9-Octadecanoic acid, methyl ester (Z), 9-12 Octadecanoic acid, methyl ester (EE), Eicosanoic acid, methyl ester, 12,15 Octadecanoic acid, methyl ester (ZZZ).

1. დეტექტირებული მიკროორგანიზმების სპექტრი მოწმობს არა მარტო აერობების გამოვლენის შესაძლებლობაზე, არამედ, ქრო-

მატომასსსპექტრომეტრიის მეთოდით ფაკულტატური ანაერობების, კაფსულური ბაქტერიების და ფაკულტატური უჯრედშიდა პარაზიტების გამოვლენის შესაძლებლობაზეც.

2. გამოვლენილი ინფექციური ფაქტორი, რომელიც განპირობებს პლაცენტარულ უკმარისობას დასტურდება მორფო-ტოპოგრაფიული დიაგნოსტიკით.

ИНФЕКЦИОННЫЕ ПРИЧИНЫ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Окоев Г.Г., Гомцян Г.А., Манукян Л.К.

Научно-исследовательский центр охраны здоровья матери и ребенка, Ереван, Республика Армения

Несмотря на существенный прогресс, достигнутый за последние десятилетия в научном и практическом акушерстве и гинекологии, проблема невынашивания беременности (НБ) остается далекой от своего решения [6,8]. Из множества факторов, приводящих к невынашиванию, в последние годы инфекционный выделяется как один из основных причин спонтанного и привычного выкидыша [11]. Персистенция вирусной и бактериальной инфекции в эндометрии приводит к развитию хронического эндометрита (ХЭ), что является одним из основных факторов прерывания беременности [4, 10].

Наиболее часто причиной инфицирования эндометрия является восходящая инфекция [4,9,10,12], которая в основном распространяется каналикулярно (через цервикальный канал) на фоне нарушений баланса микрофлоры влагалища и цервикального канала [7,9]. Известно, что нормальная бактериальная микрофлора влагалища выполняет антагонистическую роль, препятствуя инвазии патогенных микроорганизмов. Нормальный микробиоценоз и факторы локального иммунитета на уровне влагалища и шейки матки являются первой линией противoinфекционной защиты, которые предупреждают или ограничивают размножение микроорганизмов и препятствуют их проникновению в верхние отделы половых путей. Однако, при обследовании женщин с НБ и ХЭ, в основном, оценивается наличие возбудителей инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), некоторых вирусов, однако не учитывается роль условно-патогенной микрофлоры и состояние биоценоза нижних отделов полового тракта.

Целью исследования явилось определение инфекционных причин и оценка видового состава микрофлоры влагалища и цервикального канала у женщин, страдающих невынашиванием беременности и хроническим эндометритом для определения тактики адекватной предгравидарной терапии.

Материал и методы. Проведено исследование 66 женщин с НБ и гистологическими критериями хронического эндометрита (основная группа). Контрольную группу составили 20 здоровых женщин репродуктивного возраста. Возраст обследованных женщин колебался в пределах от 18 до 40 лет, составляя, в среднем, $28,1 \pm 6,9$ лет.

Проведено комплексное обследование пациенток с НБ, включающее общеклиническое, гинекологическое, гормональное, гистологическое, бактериологическое, медико-генетическое, гемостазиологическое и УЗИ исследования органов малого таза.

Оценка состояния микрофлоры влагалища проведена по классификации микроскопической характеристики биоценоза влагалища, предложенной Е.Ф. Киroy [2].

Исследование на ИППП проведено методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Статистическая обработка полученных данных проведена методом вариационной статистики с вычислением достоверности различий по критерию Стьюдента. Оценка достоверности проводилась согласно общепринятому в медицине и биологии критерию $p < 0,05$ [9].

Результаты и их обсуждение. Наиболее часто у обследованных женщин наблюдались 2-3 самопроизвольных выкидышей: 31 (46,9%) и 13 (19,7%), соответственно. 15 (22,7%) пациенток имели от 1 до 3 случаев неразвивающейся беременности (НРБ). У 7 (10,6 %) пациенток наблюдалось сочетание самопроизвольных выкидышей и НРБ.

На перенесенные заболевания органов малого таза в виде правостороннего и двустороннего аднексита указали всего 7 (10,6%) пациенток, тогда как 25 (37,9%) в

прошлом получали противовоспалительное лечение. 3 (4,5%) пациентки отмечали кисты яичников в прошлом.

Анализ данных о перенесенных ИППП позволил установить, что пациентки болели цитомегаловирусной 15 (22,7%), герпес-вирусной инфекциями 9 (13,6%) и уреоплазмозом 9 (13,6%). Хламидиоз перенесли 6 (9,1%), токсоплазмоз – 2 (3,0%) и трихомониаз – 2 (3,0%) пациенток. Среди ИППП, по поводу которых женщины с НБ на фоне ХЭ получали лечение, доминировала вирусная инфекция: 15,2% получали лечение по поводу цитомегаловирусной и 9 (13,6%) - герпес-вирусной инфекции. Бактериальный вагиноз (БВ) перенесли 6 (9,1%), кандидоз – 5 (7,6%) обследованных пациенток.

У пациенток с НБ на фоне ХЭ выявлен трихомониаз в 2 (3%) случаях, у пациенток контрольной группы данная патология не выявлена. Большое количество лейкоцитов во влагалищном отделяемом зарегистрировано только у пациенток с НБ (20-40,9%), ($p<0,001$). У пациенток основной группы кандидоз и бактериальный вагиноз зарегистрированы в 2 и 1,9 раз чаще, соответственно, чем у женщин контрольной группы: кандидоз выявлен у 20 (30,3%) пациенток с НБ и у 10 (15%) женщин контрольной группы. Бактериальный вагиноз зарегистрирован в 26 (39,4%) и 13 (20%) случаях в основной и контрольной группах, соответственно.

Показатели инфекций, выявленных методом ПЦР, у обследованных женщин с НБ и ХЭ представлены в таблице 1.

Как видно из приведенных в таблице 1 данных, у пациенток с НБ и ХЭ в сравнении с женщинами контрольной группы статистически достоверно чаще выявлены *Ur. urealyticum* (39,4%, $p<0,02$), *Ch.trachomatis* (24,2%, $p<0,001$) и цитомегаловирусная инфекция (15,2%, $p<0,05$).

Показатели оценки состояния микрофлоры влагалища у обследованных женщин, проведенной по классификации микроскопической характеристики биоценоза влагалища, приведены в таблице 2.

Биоценоз влагалища, классифицируемый как нормоценоз (доминирование лактобацилл, отсутствие грамотрицательной микрофлоры, спор, мицелл, псевдогифов, наличие единичных лейкоцитов и “чистых” эпителиальных клеток) статистически достоверно чаще наблюдался у пациенток контрольной группы ($p<0,001$) у 12 (60%) против 3 (4,5%) в основной группе.

Частота промежуточного типа мазка (умеренное или незначительное количество лактобацилл, наличие грамположительных кокков, грамотрицательных палочек, обнаружение лейкоцитов, моноцитов, макрофагов, эпителиальных клеток), составила 12% и 5% у пациенток основной и контрольной групп соответственно, разница статистически не достоверна (таблица 2).

Полученные данные свидетельствуют, что у женщин с НБ наблюдается тенденция к увеличению частоты дисбиоза влагалища (соответствует микробиологиче-

Таблица 1. Показатели инфекций у обследованных женщин, выявленных методом ПЦР

Инфекции	Основная группа (n=66)		Контрольная группа (n=20)		P
	абс.	%	абс.	%	
Ur. Urealyticum	26	39,4	3	15	<0,02
Ch.trachomatis	18	24,2	1	5	<0,001
Cytomegalovirus	10	15,2	1	5	<0,05
Herpes virus 1-2	6	9,1	1	5	нд
Toxoplasma gondii	2	3,0	-	-	<0,001

примечание:нд - не достоверно

Таблица 2. Микроскопическая характеристика биоценоза влагалища у обследованных женщин

Тип биоценоза	Основная группа (n=66)		Контрольная группа (n=20)		p
	абс.	%	абс.	%	
Нормоценоз	3	4,5	12	60	<0,001
Промежуточный тип	8	12,1	1	5	нд
Дисбиоз влагалища	26	39,4	4	20	нд
Вагинит (воспалительный тип мазка)	29	43,9	3	15	<0,001

примечание: нд - не достоверно

ской картине бактериального вагиноза). Так, дисбиоз влагалища наблюдался у 26 (39,4%) женщин основной группы и у 4 (20%) - контрольной.

Воспалительный тип мазка (большое количество лейкоцитов, макрофагов, эпителиальных клеток, выраженный фагоцитоз) статистически достоверно чаще зарегистрирован у пациенток с НБ - 29 (43,9%) в сравнении с пациентками контрольной группы - 3 (15%), ($p < 0,001$).

У здоровых женщин репродуктивного возраста во влагалищной среде доминируют лактобациллы, составляющие 95-98% биотопа. Эстрогензависимая способность лактобацилл к адгезии на эпителиальных клетках влагалища, продукция перекиси водорода и антибиотикоподобных веществ препятствуют размножению кислотофильных бактерий и росту условнопатогенных микроорганизмов. Содержимое цервикального канала в физиологических условиях стерильно [3,7]. Однако у наружного зева шейки матки могут высеваться микроорганизмы, видовой состав которых соответствует вагинальному, с некоторым преобладанием анаэробов. Известно, что снижение количества лактобацилл сопровождается изменением состава микрофлоры не только влагалища, но и цервикального канала, что способствует восхождению инфекции из нижнего отдела полового тракта в верхние, и увеличивает риск воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) [3,7]. Шейка матки является второй линией защиты репродуктивной системы от инфекций. Слизь, выделяемая шейкой матки, служит биологическим фильтром, препятствующим проникновению бактериальной флоры из влагалища в верхние отделы полового тракта. Защитные свойства слизистой пробки обусловлены бактериоцидностью, протеолитической и иммунологической активностью. Доказано, что восходящая инфекция чаще распространяется через цервикальный канал. Исходя из вышеизложенного, проведена оценка частоты выделения лактобацилл, видовой состава микрофлоры влагалища и цервикального канала у женщин с НБ на фоне ХЭ.

Частота выделения лактобацилл из влагалища у женщин основной группы составила 20%, тогда как у женщин контрольной группы - 75% ($p < 0,001$).

Лактобациллы из цервикальной слизи выделены у 7,5% и 60% женщин основной и контрольной групп, соответственно ($p < 0,001$). Полученные данные свидетельствуют, что у пациенток с НБ наблюдается статистически достоверное уменьшение частоты высеваемости лактобацилл как во влагалищной микрофлоре, так и в цервикальной слизи. Данные бактериологического исследования влагалищной микрофлоры обследованных женщин представлены в таблице 3.

Из приведенных в таблице 3 данных следует, что у женщин с НБ во влагалищной микрофлоре преобладают *Corinobacter* (20 - 50%), *St. epidermidis* (18 - 45%) и *Enterococcus* (13 - 32,5%). В 3 (7,5%) случаях высеяны *Proteus spp.* Во влагалищном отделяемом у женщин с НБ зарегистрирован рост *E.coli* и *St.aureus* в 13 (32,5%) и 2 (5%) случаях, соответственно.

Таким образом, видовой состав вагинального микробиоценоза женщин с НБ на фоне ХЭ характеризуется низкой частотой выделения лактобацилл (20%), высокой частотой высеваемости *St. epidermidis* (45%), *Enterococcus* (32,5%) и *E. coli* (32,5%). Снижение количества лактобацилл и увеличение удельного веса условно-патогенной микрофлоры во влагалище, очевидно, приводит к снижению естественной защитной функции влагалища, повышая риск развития ВЗОМТ.

Проведена оценка видовой состава микрофлоры цервикальной слизи у женщин с НБ (таблица 4). У женщин с НБ на фоне ХЭ из цервикальной слизи наиболее часто высевались *St.epidermidis* (14 - 36%), *Corinobacter* (12 - 30%), *Enterococcus* (15 - 37,5%). В 2 (5%) случаях зарегистрирован рост *Proteus spp.* *E.coli* и *St.aureus* высевались у 9 (22,5%) и у 1 (2,5%) женщины с НБ соответственно (таблица 4).

Таблица 3. Результаты бактериологического исследования влагалищной микрофлоры у обследованных женщин

Выявленные микроорганизмы	Основная группа (n=40)		Контрольная группа (n=20)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
<i>St. aureus</i>	2	5	1	5	нд
<i>St. epidermidis</i>	18	45	7	35	нд
<i>Enterococcus</i>	13	32,5	3	15	нд
<i>Proteus spp.</i>	3	7,5	1	5	нд
<i>E. coli</i>	13	32,5	2	10	< 0,05
<i>Corinobacter</i>	20	50	5	20	< 0,05

примечание:нд - не достоверно

Таблица 4. Результаты бактериологического исследования цервикальной слизи у обследованных женщин

Выявленные микроорганизмы	Основная группа (n=40)		Контрольная группа (n=20)		p
	абс.	%	абс.	%	
St. aureus	1	2,5	-	-	0,001
St. epidermidis	14	36	3	15	0,1
Enterococcus	15	37,5	3	15	0,05
Proteus spp.	2	5	-	-	0,001
E. coli	9	22,5	-	-	0,001
Corinobacter	12	30	3	15	нд

примечание:нд - не достоверно

В контрольной группе рост показателей E.coli и St. aureus в цервикальной слизи не наблюдался.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что у женщин с НБ на фоне ХЭ наблюдаются выраженные изменения в биоптатах репродуктивного тракта, что проявляется в уменьшении количества лактобацилл, увеличении числа условно-патогенных микроорганизмов. Вышеописанное приводит к нарушению баланса микрофлоры влагалища и цервикального канала, способствуя тем самым восхождению инфекции из нижнего отдела половового тракта в верхние. Патологические изменения репродуктивной системы, вызванные персистенцией инфекционных агентов в эндометрии, с развитием ХЭ, а также сопутствующие этому эндокринопатии, аутоиммунные нарушения, приводят к нарушению развития плода и прерыванию беременности. Полученные данные о нарушении микробиоценоза влагалища и цервикального канала у женщин с НБ и ХЭ свидетельствуют о его патогенетической роли в развитии НБ на фоне ХЭ.

Доказано, что персистенция в эндометрии условно-патогенных микроорганизмов и вирусов приводит к активации иммунопатологических процессов, дисбалансу в системе цитокинового статуса, связанного с увеличением провоспалительных цитокинов, а также продукции специфического белка, снижающих имплантационный потенциал эндометрия. В свою очередь, увеличение провоспалительных цитокинов может приводить к нарушению формирования гестационной иммуносупрессии, обусловленной усилением продукции Т-хелперов 1 типа и сопровождающейся патологией процессов имплантации, роста и развития эмбриона [1,4,5].

Исходя из полученных в результате проведенного исследования данных, авторы статьи рекомендуют проводить оценку состояния микрофлоры влагалища и цервикального канала у женщин с НБ на фоне ХЭ для разработки адекватной предгравидарной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Доброхотова Ю.Э., Сухих Г.Т., Озерова Р.И. Инфекционно-иммунологические аспекты неразвивающейся беременности: возможности цитокинотерапии в программе реабилитации в раннем послеабортном периоде. // Проблемы репрод. - 2006. - № 1.-с.15-20.
2. Кира Е.М. Бактериальный вагиноз (клиника, диагностика, лечение). Автореф. дист. док-ра мед наук, Л., 1995. 45.
3. Назарова Е.К., Гиммельфарб Е.И., Созаева Л.Г. Микробиоценоз влагалища и его нарушения. // Клиническая диагностика. - 2003.- № 2. - 25-32.
4. Побединская О.С. Хронический эндометрит в генезе невынашивания беременности (спонтанные и неразвивающиеся беременности). Автореферат канд. дисс., 2011,ст 21.
5. Савченко Т. Н. Микробиологические аспекты и факторы противомикробной защиты в генезе невынашивания беременности в I триместре. Автореферат дисс докт., 2008, 45с.
6. Сидельникова В. М.Невынашивание беременности - современный взгляд. // Гинекология - 2009 - 6(50) - 42-46.
7. Сидорова И.С., Воробьев А.А., Боровкова Е.И.Микробиоценоз половых путей женщин репродуктивного возраста. // Акуш и гинекол. - 2005. - 2. - 7-9.
8. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Игнатенко И.В., Белоцерковцева Л.Д.. Невынашивание беременности: патогенез, диагностика, лечение. //Клиническое руководство. - М.: 2011, - 72.
9. Шуршалина А.В. Оптимизация тактики ведения пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза. Гинекология. 2012; 2: 32-35.
10. Cicinelli E., Matteo M., Tinelli R et al. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. Repr. Sci., 2014 ;21(5), 640-647.
11. Giakoumelou S,Wheelhouse N,Cuschieri K.et al.The role of infection in miscarriage. // Human Reproduction Update, 2016 - Vol. 22, No.1 - 116-133,

12. Park HJ, Kim YS, Yoon T. et al. Chronic endometritis and infertility. // Clin Exp Reprod Med. 2016 Dec; 43(4):185-192.

SUMMARY

INFECTIOUS CAUSES OF MISCARRIAGE

Okoev G., Gomcuyan G., Manukyan L.

Research Center of Maternal and Child Health Protection, Yerevan, Republic of Armenia

The aim of this work was to find out the infection causes and to assess the species composition of microflora of the vagina and cervix in women with miscarriage and chronic endometritis.

The investigation of 66 women with miscarriage (MC) with histological criteria of chronic endometritis (CE) has been done (main group). The control group consists of 20 healthy women of reproductive age. The marked changes in the vagina and cervical canal microflora in women with MC and CE are registered. The latter is expressed in quantitative reduction of lactobacilli (20% and 75% in vagina, 7.5% and 60% in cervical canal in main and control groups correspondingly) and increase in the number of opportunistic pathogens. All the above leads to imbalance of microflora of the vagina and cervical canal thus contributing to the ascent of infection from the lower part to the upper part of reproductive tract.

These data regarding the disorders of vaginal and cervical microflora in women of the group indicates its pathogenic role in the development of miscarriage on the bases of chronic endometritis.

The data obtained allow to recommend the assessment of the microflora of the vagina and cervix in women with MC and CE for the development of adequate pregravidar therapy.

Keywords: pregnancy loss, miscarriage, chronic endometritis, vaginal microflora, cervical microflora, lactobacilli.

РЕЗЮМЕ

ИНФЕКЦИОННЫЕ ПРИЧИНЫ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Окоев Г.Г., Гомцяян Г.А., Манукян Л.К.

Научно-исследовательский центр охраны здоровья матери и ребенка, Ереван, Республика Армения

Целью исследования явилось определение инфекционных причин и оценка видового состава микрофлоры влагалища и цервикального канала у женщин, страда-

ющих невынашиванием беременности и хроническим эндометритом для определения тактики адекватной предгравидарной терапии.

Проведено исследование 66 женщин с невынашиванием беременности (НБ) и гистологическими признаками хронического эндометрита (ХЭ) (основная группа). Контрольную группу составили 20 здоровых женщин репродуктивного возраста.

У женщин с НБ на фоне ХЭ выявлены выраженные изменения микрофлоры влагалища и цервикального канала, что проявлялось в снижении количества лактобацилл на 20% и 75% во влагалище и 7,5% и 60% - в цервикальном канале у женщин основной и контрольной групп, соответственно, и увеличении удельного веса условно-патогенной микрофлоры. Вышеизложенное приводит к нарушению баланса микрофлоры влагалища и цервикального канала, способствуя тем самым восхождению инфекции из нижнего отдела полового тракта в верхние. Полученные данные о нарушении микробиоценоза влагалища и цервикального канала у женщин с НБ и ХЭ свидетельствуют о его патогенетической роли в развитии НБ на фоне ХЭ.

Исходя из полученных в результате проведенного исследования данных, авторы статьи рекомендуют проводить оценку состояния микрофлоры влагалища и цервикального канала у женщин с НБ на фоне ХЭ для разработки адекватной предгравидарной терапии.

რეზიუმე

ორსულობის მოშლის ინფექციური მიზეზები

გ. ოკოევი, გ. გომციაანი, ლ. მანუკიანი

დედათა და ბავშვთა ჯანმრთელობის დაცვის სამეცნიერო-კვლევითი ცენტრი, ერევანი, სომხეთის რესპუბლიკა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ქალებში ქრონიკული ენდომეტრიტით და მუცლის მოშლის საშიშროებით საშოს და ცერვიკალური არხის მიკროფლორის სახეობის განსაზღვრა.

დაკვირვების ქვეშ იმყოფებოდა 66 ქალი მუცლის მოშლის საშიშროებით და ქრონიკული ენდომეტრიტის ჰისტოლოგიური ნიშნებით (ძირითადი ჯგუფი), საკონტროლო ჯგუფი შედგებოდა რეპროდუქციული ასაკის 20 ქალისგან.

ფეხმძიმობის მოშლის საშიშროებით ქალებს ენდომეტრიტის ფონზე აღმოაჩნდა საშოს და ცერვიკალური არხის მიკროფლორის გამოხატული ცვლილებები, რაც გამოვლინდა ლაქტობაცილების რიცხვის დაქვეითებით, როგორც ძირითადი ჯგუ-

ფის ქალებში (20% და 75%), ასევე საკონტროლო ჯგუფში (7,5% და 60%) და პირობით პათოგენური მიკროფლორის სვედრითი წონის მატებით. ზემოაღწერილი იწვევს საშოს და ცერვიკალური არხის მიკროფლორის ბალანსის დარღვევას, რითაც ხელს უწყობს აღმავალი ინფექციის გავრცელებას სასქესო ტრაქტის ქვედა ნაწილიდან ზემო ნაწილში. საშოსა და ცერვიკალური არხის მიკროცენოზის დარღვევის მაჩვენებლები მიუთითებენ მის პათოგენურ როლზე ფეს-

მიმობის მოშლის განვითარებაში ქრონიკული ენდომეტრიტის ფონზე.

ყოველივე ზემოაღწერილზე დაყრდნობით ავტორებს მიზანშეწონილად მიაჩნიათ ფესმიმობის მოშლის საშიშროებით ქალებში ენდომეტრიტის ფონზე საშოს და ცერვიკალური არხის მიკროფლორის მდგომარეობის შეფასება შემდგომი პრეგრაფიკული ადექვატური თერაპიის შემუშავებისათვის.

ПРИЧИНЫ РАННЕГО ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ - ДАННЫЕ ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Гоциридзе К.Э., Кинтрая Н.П., Паилодзе М.В., Гогия Т.Э. Цаава Ф.Д.

АО «Клиника К.М. Чачава», Тбилиси, Грузия

Проблема невынашивания беременности остается одной из актуальных в акушерстве и гинекологии. Популяционная частота этой патологии на протяжении многих лет остается стабильной, составляя 5-15%, причем 30-40% всех самопроизвольных прерываний беременности приходится на I триместр [2,4,6,7,8,9].

Данная проблема особенно актуальна в Грузии, где за последние десятилетия наблюдается неблагоприятная демографическая ситуация: в том числе резкое снижение естественного прироста населения, особенно в высокогорных районах, где прироста населения практически не имеется. В период с 2008 г. по 2015 г. абсолютное количество беременных, взятых на учет, колеблется в пределах от 59 174 до 58 424, из этого контингента беременность прервалась в I триместре у 2 195 в 2008 году (3,7%), в 2013 г. отмечено повышение числа прерванной беременности – 4 862 (8,8%) случая, а в 2015 г. этот показатель достиг 6500 (11,1%) случаев из 58 042 взятых на учет беременных, т.е. отмечается постепенное повышение случаев прерывания беременности по причине невынашивания в I триместре (диаграмма).

В связи с этим, сохранение каждой беременности и выявление причин спонтанного прерывания беременности становится все более актуальной медико-социальной проблемой для Грузии.

Целью данного исследования явилось определение ведущих причин спонтанного прерывания беременно-

сти в I триместре, на основании гистопатологического исследования соскобов из полости матки.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ 486 случаев раннего прерывания беременности в I триместре. В зависимости от срока невынашивания все случаи были распределены на три группы: I группа - 104 (21,4%) женщины, у которых беременность прервалась на 5-6 неделе, II группа - 217 (44,7%) женщин - на 7-9 неделе и III группа - 165 (33,9%) - на 10-12 неделе.

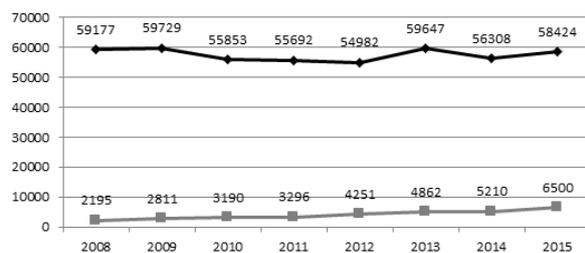


Диаграмма. Показатели случаев прерванной беременности в I триместре из общего числа взятых на учет

Объект исследования - биологический материал - соскоб полости матки помещали в 12% раствор формалина; после обезвоживания в спиртах тканевые образцы заклеивали в парафиновые блоки толщиной в 3-4 мм, окрашивали гематоксилином и эозином по Ван-Гизону.

В каждом случае для сравнения причин невынашивания беременности и их достоверности применяли четырехпольные таблицы, в которые вносили отношение шансов

OR, атрибутивный риск AR с 95% доверительным интервалом (SI). Статистическая достоверность полученных данных установлена по критерию χ^2 и значению P.

Результаты и их обсуждение. Из 486 беременных первая беременность была в 128 (26,3%), повторная - в 358 (73,7%) случаях. Прерванная беременность в анамнезе отмечалась один раз у 71 (14,6%) пациентки, два раза - у 32 (6,5%), три и более раз - у 15 (3,1%). В одном случае беременность прерывалась спонтанно 6 раз. Распределение по возрасту было следующим: до 20 лет - 53 (11%) беременные, от 21 до 25 - 128 (26%), от 26 до 30 лет - 130 (27%), от 31 до 35 - 80 (16%), старше 36 лет - 95 (20%). По социальному статусу 248 (51%) женщин были домохозяйки, 191 (39%) - служащие и 47 (10%) - студентки.

Детальный анализ данных анамнеза показал наличие экстрагенитальной патологии у 27 (5,6%) беременных. Из них тиреоидная патология выявлена у 9 (1,8%) беременных, хронический пиелонефрит - у 4 (0,8%), гепатит С - у 3 (0,6%), болезнь Верльгофа выявлена у 2 (0,4%), болезнь Такаиси - у 1 (0,2%). Хроническая цитомегаловирусная и герпетическая инфекция отмечена в 7 (1,4%) случаях. При данной беременности грипп с высокой температурой перенесли 6 (1,2%) женщин, в одном (0,2%) случае выявлена ветрянка.

Что касается гинекологической патологии: нарушения менструального цикла отмечались у 6 (1,2%) женщин, гиперпролактинемия - у 1 (0,2%), полипоз эндометрия с последующей гистерорезектоскопией отмечался в анамнезе у 2 (0,4%) пациентов. Миома матки диагностирована у 12 (2,5%) беременных, из них в одном случае произведена консервативная миомэктомия. Киста яичников с последующей операцией в анамнезе отмечалась у 11 (2,3%) беременных, воспалительные заболевания органов репродуктивной системы - у 25 (5,2%) женщин.

Гистопатологическое исследование образцов соскобов в полости матки в 108 (22,2%) случаях из 486 определено наличие инволюционно-регрессивных изменений; в 378 (77,8%) случаях выявлены различные патологиче-

ские изменения, в том числе воспаление децидуальной и хориальной оболочек в 302 (80,0%) случаях, патологическая незрелость плаценты - в 48 (12,6%) случаях, пузырный занос - в 28(7,4%) случаях. В зависимости от срока беременности, патологические изменения на 5-6 неделе выявлены в 71 (19,8%) случаев, на 7-9 неделе - в 172 (48,1%) случаях и на 10-12 неделе - 135 (37,7%), т.е. наиболее часто прерывание беременности имело место на 7-9 неделе гестации, а именно в критической фазе плацентации.

Детальное морфологическое исследование выявило, что наиболее частая причина прерывания беременности заключалась в воспалительных процессах - 302 (80,16%) случая, в том числе, при сроке 5-6 недель - 53 (17,5%) случая, при сроке 7-9 недель - 135 (44,9%) случаев и при 10-12 недель - 114 (37,6%).

При данной патологии в структуре плаценты присутствуют морфологические изменения - острые дисциркуляторные сдвиги с кровоизлияниями и дистрофически-некротические изменения тканей, диффузное воспаление с массивной лейкоцитарной инфильтрацией и фибриноидным некрозом в базальном слое децидуальной ткани, слабо выраженная пролиферация трофобласта в зоне нидации, а также дистрофически-некротические деформации ворсин хориона, местами в виде многоветвистых комплексов с лейкоцитарной инфильтрацией. Отмечались очаги полного «склеивания», obturации интервиллезного пространства с нарушением ангиогенеза, местами с неодинаково выраженным фиброзом В интервиллезном пространстве имелось большое количество фибриноида, особенно вокруг ворсин хориона с их некрозом (Рис.1). В единичных случаях выявлена компенсаторная реакция компонентов трофобласта в виде васкуляризации и пролиферации. Следует также отметить, что в 74 (24,4%) случаях выявлена морфологическая картина, характерная для децидуита, в 29 (9,6%) случаях - децидуит в сочетании с виллюзитом и в 15 (4,9%) случаях - виллюзит. На преобладание воспалительных процессов при раннем прерывании беременности указывают и другие авторы [1,3,5].

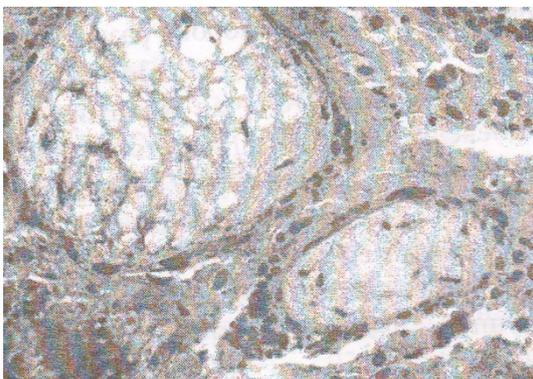


Рис. 1. Изменения воспалительного характера



Рис.2. Патологическая незрелость

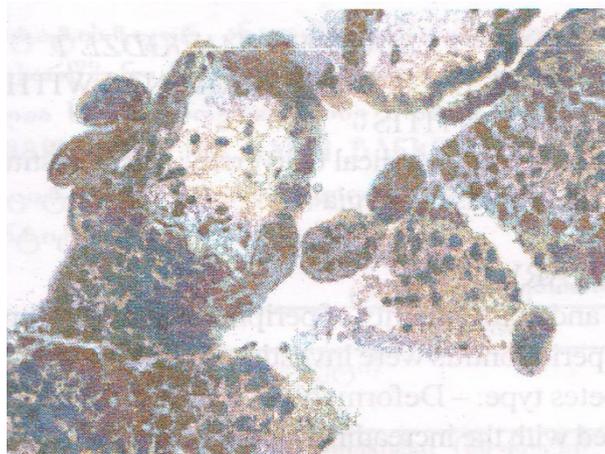


Рис. 3. Пузырный занос Zeissaxioscip 40. 10x20

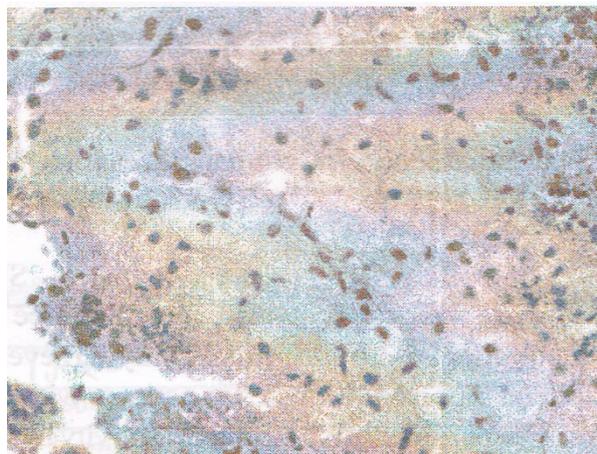


Рис. 4. Инволюционно-регрессивные изменения Zeissaxioscip 40. 10x20

На втором месте среди причин прерывания беременности находится патологическая незрелость ворсин хориона (12,4%), что, очевидно, связано с гипофункцией яичников. На 5-6 неделе она отмечалась в 11 (23,4%) случаях, на 7-9 неделе – в 22 (47%) и на 10-12 неделе - в 14 (29,8%) случаях. При данной патологии преобладали острые дисциркуляционные сдвиги децидуальной ткани с диффузными кровоизлияниями и дистрофически-некротическими изменениями, включая нарушение ангиогенеза с задержкой формирования кровеносных сосудов вторичных и третичных ворсин хориона, с гипо- и аваскулярными ворсинами и с их дистрофически-некротическими изменениями (рис. 2). Местами в сочетании со слабо выраженной отечностью. Локально выявлена пролиферативная активность трофобласта в виде синцитиальных разрастаний.

При морфологическом исследовании в 7,4% случаев выявлен пузырьный занос (рис. 3), в том числе, на 5-6 неделе - 7 (25%) случаев, на 7-9 неделе - 14 (50%), на 10-12 неделе – 7 (25%) случаев.

Как было отмечено, в 108 случаях прерванной беременности выявлены сдвиги лишь инволюционно-регрессивной направленности, в том числе, при сроке беременности 5-6 недель - 33 (30,5%) случая, при сроке 7-9 недель - 45 (41,7%), при сроке 10-12 недель - 30 (27,8%) случаев. В данной группе наблюдали некроз децидуальных клеток, который определялся в виде небольших светлых очагов, «светлые железы» Овербека, в единичных случаях имелась атипичная трансформация ядер эпителия и Ариас-Стеллы феномен (рис. 4).

Ввиду того, что наиболее часто беременность прерывалась при сроке 7-9 недель (217 случаев), сравнивались морфологические изменения на 7-9 неделе с изменениями на 5-6 неделе гестационного срока (104 случая) и 10-12 неделе - 165 случаев. Выявлено, что при сравнении данных, полученных на 7-9 и 5-6 неделях, отношение шансов прерывания беременности $OR=1,77$, что статистически достоверно $P=0,044$, т.е. $P<0,05$; атрибутивный риск - $AR=0,3$ указывает на предположительную причину прерывания 130 беременностей - наличие патологических изменений.

Таблица 1. Сравнение данных морфологического исследования в период 7-9 и 5-6 неделях беременности

Морфологические изменения	Срок беременности		OR	CI	AR	χ^2	P
	7-9 нед. (n=217)	5-6 нед. (n=104)					
Патологические изменения	172	71	1.777	1.013-3.112	0.13	4.041	0,044
Воспалительные изменения	135	53	1.584	0.961-2.612	0.11	3.218	0,072
Патологическая незрелость	23	11	1.002	0.444-2.297	0.0005	0.000	1.000
Пузырный занос	14	7	0.956	0.347-2.711	-0.01	0.000	1.000
Инволюционно-регрессивные изменения	45	33	0,563	0,321-0,987	-0.13	4.041	0.044

Таблица 2. Сравнение данных морфологического исследования в период 7-9 и 10-12 недель гестации

Морфологические изменения	Срок гестации		OR	CI	AR	χ^2	p
	7-9 нед. (n=217)	10-12 нед. (n=165)					
Патологические изменения	172	135	0.849	0.492-1.464	-0.03	0.243	0.622
Воспалительные изменения	135	114	0.737	0.468-1.157	-0.07	1.663	0.197
Патологическая незрелость	23	14	1.279	0.606-2.720	0.05	0.268	0.604
Пузырный занос	14	7	1.557	0.571-4.372	0.10	0.507	0.476
Инволюционно-регрессивные изменения	45	30	1.177	0.683-2.033	0.03	0.243	0.622

Отношение шансов OR прерывания беременности по причине воспалительных изменений составляет 1,584; атрибутивный риск AR=0,11, что указывает на возможность прерывания беременности по указанной причине в 110 случаях на каждые 1000 беременностей. Сравнение данных морфологических исследований, полученных при сроке 7-9 и 10-12 недель показало, что отношение шансов прерывания беременности по причине патологической незрелости составило OR =1,279; атрибутивный риск AR=0,10, что указывает на возможность прерывания 100 беременностей на каждые 1000.

Заключение. Проведенное исследование показало, что в первом триместре гестационного периода наиболее часто спонтанное прерывание беременности имело место в критическую фазу эмбриогенеза и плацентации на 7-9 неделе. Гистопатологическое исследование выявило, что ведущей причиной ранних потерь на 7-9 неделе по сравнению с 5-6 неделями являются воспалительные изменения (OR=1,58), а по сравнению с 10-12 неделями наиболее часто выявляются патологическая незрелость ворсин (OR=1,27) с потенциальной опасностью нарушений экстраэмбриональных структур и пузырный занос (OR=1,55). Инволюционно-регрессивные изменения, обнаруженные в 22,2% случаев, указывают, что причина каждой пятой прерванной беременности не известна, и требует дальнейшего комплексного изучения с применением современных клинко-морфологических технологий. Полученные данные имеют большое значение для проведения правильной прегравидарной подготовки женщин с невынашиванием, а также позволяют выработать направление дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Внутритрубно развитие человека. Под ред. А.П. Милованова, С.В. Савельева. М.: "Status Praesens"; 2009; 385.
2. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т.- Невынашивание беременности //М., «МИА», 2010,31-380-430.
3. Федорина Т.А. и др. –Морфологические критерии патогенетических вариантов неутонченных аборт // Акуш. и гинек., 2006, №45, 31-34.
4. Asher Bashiri, AviHarlev, Ashok Agarwal. Recurent Pregnancy Loss, Springer International Pupliching. Swit- © GMN

zerland,2016, p.208.

5. Nikas G., Aghalanova I. Endometriulpinopoles: some more understanding on human implantation //Reprod. Biomed. On Line-2002,-vol.4, N3, p.18-23.
6. Plactice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and neccurent pregnancy loss. Fertil Steril.2013;99 (1):63. Doi 10,1016 (J fertnster 2012.09.023 <http://dx.doi.org>)
7. Stephenson M., Kutton W., Evaluation and management of recurrent early pregnancy loss. Clin Obstet. Gynecol.2007;50 (1):132-45
8. Shapina E., Ratzon R. Et all-Primary vs. Secondary recurrent pregnancy loss- epidemiological character rustics, etiology and next pregnancy outcome.J. Perinatal Med.2012;40(4):389-96.

SUMMARY

IDENTIFICATION OF CAUSES OF EARLY PREGNANCY LOSSES ACCORDING TO HISTOMORPHOLOGIC FEATURES

Gotsiridze K., Kintraia N., Pailodze M., Gogia T., Tsaava F.

JSC "K. Chachava Clinic", Tbilisi Georgia

Retrospective analysis of the early spontaneous abortions has been conducted (486 cases). Histomorphologic analysis of the curettage material contents revealed involutive-regressive developmental changes in 108 (22,28%) cases, in 370 cases (77.78%) pathologic changes, like inflammatory changes of deciduas and chorionic villis in 302 cases (80.2%), pathologic prematurity of chorionic vili in 48 cases (12.6%), hydatidiform mole in 28 cases (7.4%).

As most cases of pregnancy loss has been reported at 7-9 weeks /172 cases/, we compared histomorphologic data revealed at 7-8 (71 cases) weeks to 5-6 (135 cases) and 10-12 weeks of gestation. Morphologic research data confirmed, that at 7-8 weeks compared to 5-6 weeks leading reason of pregnancy loss was inflammatory changes (OR-1,584), what can be cause of 110 pregnancy losses at 1000 pregnant women (AR-0.11). Data comparing 7-9 weeks

to 10-12 weeks pregnancy losses, confirm the priority of pathologic immaturity (OR=1,279) and hydatidiform mole (OR=1,557) and could be the risk of 100 cases of pregnancy termination at 1000 pregnant women (AR=0.10). Existing results are of great importance for the preconceptional preparation of women.

Keywords: Pregnancy loss, causes, histomorphologic, diagnostics.

РЕЗЮМЕ

ПРИЧИНЫ РАННЕГО ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ - ДАННЫЕ ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Гоциридзе К.Э., Кинтрая Н.П., Паилодзе М.В.,
Гогия Т.Э., Цаава Ф.Д.

АО «Клиника К.М. Чачава», Тбилиси, Грузия

Целью исследования явилось выявление ведущих причин прерывания беременности в I триместре на основании гистоморфологического исследования соскобов полости матки.

Проведен ретроспективный анализ 486 случаев раннего прерывания беременности в I триместре. В зависимости от срока, на котором прервалась беременность женщины были распределены на три группы. Первая группа - 104 (21,4%) женщины, у которых беременность прервалась на 5-6 неделе, вторая группа - 217 (44,7%) женщин, у которых беременность прервалась на 7-9 неделе и третья группа - 165 (33,9%) - на 10-12 неделе.

Проведенное исследование показало, что в первом триместре беременность наиболее часто прерывается в критическую фазу плацентации на 7-9 неделе беременности. Гистоморфологическое исследование выявило, что ведущей причиной прерывания на 7-9 неделе по сравнению с 5-6 неделей являются воспалительные изменения (OR=1,58), а по сравнению с 10-12 неделей наиболее часто выявлены патологическая незрелость ворсин (OR=1,27) и пузырный занос

(OR=1,55). Полученные данные имеют большое значение для проведения правильной прегравидарной подготовки женщин с невынашиванием, а также позволяют выработать направление дальнейших исследований.

რეზიუმე

ორსულობის ადრეულ ვადაზე შეწყვეტის მიზეზები-ჰისტოპათოლოგიური კვლევის მონაცემები

ქ. გოცირიძე, ნ. კინტრია, მ. ფაილოძე, თ. გოგია,
ფ. ცაავა

ას „კ. ჩაჩავას კლინიკა“, თბილისი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა I ტრიმესტრში ორსულობის შეწყვეტის ძირითადი მიზეზების გამოვლენა საშვილოსნოს ღრუს გამონაფხეკის ჰისტომორფოლოგიური კვლევის საფუძველზე.

ჩატარებულია I ტრიმესტრში 486 შეწყვეტილი ორსულობის რეტროსპექტული ანალიზი. ორსულები განაწილებულია 3 ჯგუფად: პირველ ჯგუფში - 104 (21,4%) ქალი, რომელთაც ორსულობა შეუწყდა მე-5-6 კვირაზე, მეორე ჯგუფში - 217 (44,7%) ქალი, რომელთაც ორსულობა შეუწყდა მე-7-9 კვირაზე და მესამე ჯგუფში - 165 (33,9%) ქალი, რომელთაც ორსულობა შეუწყდა მე-10-12 კვირაზე.

კვლევის შედეგად გამოვლენდა, რომ I ტრიმესტრში ორსულობა ყველაზე ხშირად წყდება პლაცენტაციის კრიტიკულ ფაზაში მე-7-9 კვირაზე. ჰისტოპათოლოგიური კვლევით დადგენილია, რომ მე-7-9 კვირაზე ორსულობის შეწყვეტის წამყვანი მიზეზია ანთებითი ცვლილებები მე-5-6 კვირასთან შედარებით (OR=1,58); მე-10-12 კვირასთან შედარებით კი უფრო ხშირად გამოვლენილია პათოლოგიური უმწიფრობა (OR=1,27) და ბუშტუნამქერი (OR=1,55). მიღებულ მონაცემებს აქვს დიდი მნიშვნელობა ანამნეზში შეწყვეტილი ორსულობის მქონე ქალთა პრეგრავიდარულ მომზადებაში და შემდგომი კვლევების მიმართულების შემუშავებაში.

ЧАСТОТА И ХАРАКТЕР ОСЛОЖНЕНИЙ ИНДУЦИРОВАННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Алексалян А.К.

Медицинский центр «Эребуни», Ереван, Армения

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) являются одним из вариантов воспроизводства населения. ВРТ включают экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) как базовую программу с переносом эмбрионов (ПЭ) в полость матки, интрацитоплазматическую инъекцию сперматозоида в цитоплазму ооцита (ИКСИ), криоконсервацию половых клеток, тканей репродуктивных органов и эмбрионов, использование донорских ооцитов, донорской спермы и донорских эмбрионов, суррогатное материнство и искусственную инсеминацию спермой мужа (партнера) или донора [6].

Сегодня доля родов после ВРТ соответствует примерно 2% от всех родов во всем мире [15]. В мире живет более четырех миллионов лиц, зачатых с помощью ЭКО [5]. По данным исследователей [17] за период с 1978 г. по 2010 г. более 5 000 000 детей во всем мире рождены с помощью ВРТ. Для акушеров-гинекологов и педиатров индуцированная беременность и дети, рожденные с применением ВРТ, являются повседневной реальностью, что диктует необходимость разработки алгоритмов дифференцированного наблюдения [2].

Особую актуальность приобретают вопросы об особенностях течения и ведения данных беременностей и их перинатальных исходах [14]. Наступление беременности в программах ЭКО является лишь первым этапом, после которого не менее важными являются задачи вынашивания беременности и рождение здорового ребенка [1].

При беременности, наступившей в результате ВРТ, существует больше рисков развития осложнений и неблагоприятных исходов для матери и плода в сравнении со спонтанной беременностью [13].

Исходя из вышеизложенного, целью данного исследования явилось определение характера осложнений индуцированной беременности и их частоты в зависимости от причин бесплодия.

Материал и методы. Под наблюдением находились 86 женщин с индуцированной одноплодной беременностью. Бесплодие было первичным у 62 женщин, вторичным – у 24 женщин. Возраст беременных колебался в пределах от 26 до 37 лет, в среднем, $30,7 \pm 3,08$ лет. В зависимости от причин бесплодия пациентки были разделены на 2 группы: I группу составили 53 пациентки с бесплодием эндокринного генеза; II группу – 33 женщины с трубно-перитонеальным бесплодием.

При статистическом анализе вычисляли относительные величины в виде процентных долей и их стандартных ошибок, абсолютные величины представляли в виде средних арифметических значений (M) и стандартного отклонения (σ). Оценку статистической значимости различий проводили на основании t-критерия Стьюдента. Различия сравниваемых величин признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Наиболее частым осложнением индуцированной беременности в первом триместре беременности было невынашивание беременности.

Угроза прерывания индуцированной беременности в I и II триместрах диагностирована в 61 (70,9%) случае из всего обследованного контингента. В I клинической группе рассматриваемое осложнение выявлено в 43 (81,1%) случаях, во II – в 18 (54,5%).

Угроза прерывания в группе с эндокринным бесплодием выявлена в 1,5 раза чаще, чем при трубно-перитонеальном факторе бесплодия.

Самопроизвольные аборты на сроках гестации до 12 недель беременности имели место в 3 (3,5%) случаях из всего обследованного контингента. В I группе – у 2 (3,8%) женщин, во II группе – у 1 (3,0%). По одному позднему выкидышу зафиксировано в каждой клинической группе, что составило 1,9% и 3,0%, соответственно, т.е. самопроизвольное прерывание беременности для всего контингента беременных отмечено в 5 (5,8%) случаях.

Значимых различий между клиническими группами в частоте самопроизвольного прерывания беременности не установлено ($p > 0,05$).

Высокую частоту невынашивания индуцированной беременности отмечают и другие авторы: по данным [3], течение беременности с использованием ЭКО сопровождается угрозой прерывания беременности в 100% случаев; по данным других исследователей [7], частота невынашивания беременности после ЭКО варьирует в пределах от 18,5% до 32%.

Угроза преждевременных родов диагностирована суммарно в 25 (29,1%) случаях: при наличии эндокринного фактора бесплодия – в 19 (35,8%), а во II клинической группе – в 6 (18,2%) случаях.

Эндокринный фактор бесплодия практически двукратно повышает частоту угрозы преждевременных родов в сравнении со случаями с присутствием трубно-перитонеальных причин бесплодия.

Осложнением индуцированной беременности является также преэклампсия, которая на нашем материале диагностирована у 9 (10,5%) беременных: в I группе - в 7 (13,2%) случаях, во II – в 2 (6,1%), исходя из этих данных, среди женщин с эндокринным фактором бесплодия преэклампсия встречается в 2 раза чаще в сравнении с беременными с трубно-перитонеальными причинами бесплодия.

По данным исследователей [18], распространенность преэклампсии при ВРТ составила 6,0%. Отношение шансов преэклампсии при беременности после ВРТ в сравнении со спонтанной беременностью увеличилось до 1,2 (1,1-1,3) при первой, 1,5 (1,3-1,8) - при второй и до 2,1 (1,4-3,3) - при третьей беременности.

Естественно, возникает вопрос о причинных механизмах выявленных осложнений. Известно, что программа ЭКО включает применение массивных доз гормональных препаратов, что, по всей вероятности, оказывает негативное влияние на параметры системы гемостаза [9]. Развившиеся осложнения у беременных после ЭКО связывают с массивной гормонотерапией, направленной не только на стимуляцию овуляции, но и поддержку желтого тела беременности до 14-16 недель, что провоцирует активацию тромбофилических состояний [4].

Гормональная терапия приводит к активации не только тромбофилических состояний, но и аутоиммунных процессов и вирусно-бактериальной инфекции. В связи с этим решающее значение имеет соответствующая ее коррекция после ЭКО до 16 недель [16].

Развитие синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) средней и тяжелой степеней негативно отражается на течении беременности, а риск самопроизвольного выкидыша увеличивается в 5 раз в сравнении с легкой формой [11].

Высокие дозы гонадотропинов, по всей вероятности, способствуют нарушению процесса плацентации и развитию преэклампсии [12]. Риск преэклампсии обусловлен не собственно ВРТ, а факторами бесплодия и рядом причин, которые не учитываются при определении связи ЭКО и преэклампсии [19].

Среди женщин с трубно-перитонеальным фактором бесплодия нарушение микробиоценоза влагалища и ассоциированный с ним инфекционный фактор при ВРТ требует особого внимания. Появление угрозы прерывания беременности может быть клиническим

проявлением восходящего инфицирования при неадекватном лечении или его отсутствии [7].

Таким образом, повышение частоты развития осложнений при беременности в результате ЭКО, по мнению некоторых авторов [8], связано с наличием у данной категории пациенток сопутствующей патологии как эндокринного, так и экстрагенитального характера.

Гестационные осложнения после ВРТ, возникающие на фоне иммунологических нарушений, гормонального дисбаланса, гемодинамических и реологических нарушений, эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса требуют комплексного лечения с учетом их патогенетических особенностей [10].

Заключение. Таким образом, беременность, наступившая в результате ВРТ, характеризуется высоким риском развития осложнений. Необходимо учитывать, что большинство причин, обуславливающих бесплодие и вынуждающих проводить ВРТ, часто приводят к различным осложнениям гестационного процесса.

Среди причин женского бесплодия меньшую опасность, в плане осложненного течения гестационного процесса, представляет трубно-перитонеальный фактор; более опасны эндокринные факторы, которые во много раз увеличивают риск угрозы прерывания беременности и развития преэклампсии.

Вышеизложенное диктует необходимость определения факторов, являющихся причиной эндокринного бесплодия при прогнозировании течения индуцированной беременности. Особенностью ведения данной категории беременных является постоянное наблюдение и коррекция дисгормональных нарушений, которые не только служат причиной ановуляции, но и негативно влияют на течение беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агзамова А.С. Течение и исход беременности после ЭКО. // Вестник РГМУ. - 2015. - № 2. - С. 74-75.
2. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Беляева И.А. и соавт. Медико-социальные проблемы вспомогательных репродуктивных технологий с позиции педиатрии. // Вестник РАМН. - 2015. - Том 70, № 3. - С. 307-314.
3. Вяликова Ю.В., Алиева А.Я., Найко Ю.В., Шинтаев Т.К. Особенности беременности и родов у пациенток после экстракорпорального оплодотворения. // БМИК. - 2015. - № 5. - С. 442.
4. Милък Н.С., Пристром А.М., Пересада О.А. Показатели сердечно-сосудистой системы и клиническая характеристика беременных в результате ЭКО и при спонтанной беременности. // Медицинские новости. - 2014. - № 4 (235). - С. 62-66.
5. Никифоров Д.В., Рябчикова Е.И., Овсянникова Т.В.,

- Попова Ж.Ю. Эко: длинная история короткой встречи. // Наука из первых рук. - 2015. - N 62 (2). - С. 104-111.
6. Ришук С.В., Душенкова Т.А., Мирский В.Е. Вспомогательные репродуктивные технологии и здоровье населения. // Медицинский альманах. - 2014. - N 4 (34). - С.71-74.
7. Рудакова Е.Б., Замаховская Л.Ю. Коррекция дисбиоза влагалища как способ улучшения репродуктивных исходов программ ВРТ у пациенток с замершей беременностью после ЭКО и ПЭ в анамнезе. // Лечащий врач. - 2016. - N 3. - С. 29-33.
8. Скворцова М.Ю., Прилуцкая С.Г. Особенности течения и перинатальные исходы беременности, наступившей в результате экстракорпорального оплодотворения. // Фарматека. Репродуктивное здоровье. - 2016. - N 3 (316). - С. 28-32.
9. Стулева Н.С. Беременность и роды после экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона у женщины с многократными неудачами эко в анамнезе и с сочетанной формой тромбофилии (циркуляцией антифосфолипидных антител и генетической тромбофилией). // Акушерство, гинекология и репродукция. - 2015. - N 4. - С. 31-35.
10. Фролова Т.В., Лазуренко В.В., Мурызина И.Ю. и соавт. Клинико-патогенетические подходы к лечению осложненной беременности после применения вспомогательных репродуктивных технологий. // AustrianJournalofTechnic andNaturalSciences. - 2014. - N 7-8. - С. 68-71.
11. Banker M., Garcia-Velasco J.A. Revisiting ovarian hyper stimulation syndrome: Towards OHSS free clinic. // J. Hum. Reprod. Sci. - 2015. - Vol. 8, N 1. - P. 13-17.
12. Dayan N., Pilote L., Opatrny L. et al. Combined impact of high body mass index and in vitro fertilization on preeclampsia risk: a hospital-based cohort study. // Obesity (Silver Spring). - 2015. - Vol. 23, N 1. - P. 200-206.
13. Dhalwani N.N., Boulet S.L., Kissin D.M. et al. Assisted reproductive technology and perinatal outcomes: conventional versus discordant-sibling design. // Fertil. Steril. - 2016. - Vol. 106, N 3. - P. 710-716.e2.
14. Fábregues F., Iraola A., Casamitjana R. et al. Human chorionic gonadotrophin stimulation test as a predictor of ovarian response and pregnancy in IVF cycles stimulated with GnRH agonist gonadotrophin treatment: a pilot study. // Hum. Reprod. - 2012. - Vol. 27, N 4. - P. 1122-1129.
15. Iwashima S., Ishikawa T., Itoh H. Reproductive technologies and the risk of congenital heart defects. // Hum. Fertil. (Camb). - 2017. - Vol. 20, N 1. - P. 14-21.
16. Palomba S., Santagni S., La Sala G.B. Progesterone administration for luteal phase deficiency in human reproduction: an old or new issue? // J. Ovarian. Res. - 2015. - N 8. - P.77.
17. Sandin S., Nygren K.G., Iliadou A. et al. // Autism and mental retardation among offspring born after in vitro fertilization. // JAMA. - 2013. - Vol. 310, N 1. - P. 75-84.
18. Tandberg A., Klungsoyr K., Romundstad L.B., Skjær-

ven R. Pre-eclampsia and assisted reproductive technologies: consequences of advanced maternal age, interbirth intervals, new partner and smoking habits. // BJOG. - 2015. - Vol. 122, N 7. - P. 915-922.

19. Watanabe N., Fujiwara T., Suzuki T. et al. Is in vitro fertilization associated with preeclampsia? A propensityscorematchedstudy. // BMC PregnancyChildbirth. - 2014. - 14:69.

SUMMARY

COMPLICATIONS OF PREGNANCY, RESULTING FROM ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY

Aleksanyan A.

Erebuni Medical Center, Yerevan

When pregnancy occurs as a result of assisted reproductive technologies (ART), there are more chances of developing complications and adverse outcomes for the mother and fetus compared to spontaneous pregnancies. Taking into account the noted features, the purpose of our study was to determine the nature of the complications of induced pregnancy and their frequency, depending on the causes of infertility.

Under our supervision were 86 women with induced single-pregnancy. Two clinical groups were formed depending on the causes of infertility: group I was represented by 53 observations, in which infertility of endocrine genesis took place; Group II included 33 women with tubal peritoneal infertility.

Pregnancy, resulting from ART, should be attributed to the group at high risk of complications of pregnancy.

Among the causes of female infertility, the tubal peritoneal factor is the least dangerous in terms of the complicated course of the gestational process, and the endocrine factors that can cause a two-fold increase in the frequency of the threat of abortion and pre-eclampsia are more dangerous.

In turn, the cause of endocrine infertility are various factors that need to be determined when predicting the course of induced pregnancy. A special feature of maintaining this category of pregnant women is the constant observation and correction of dys hormonal disorders, which not only cause anovulation, but can also negatively affect the course of pregnancy.

Keywords: assisted reproductive technologies, extracorporeal fertility, induced pregnancy, preeclampsia, threatened abortion.

РЕЗЮМЕ

ЧАСТОТА И ХАРАКТЕР ОСЛОЖНЕНИЙ ИНДУЦИРОВАННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Алексян А.К.

Медицинский центр «Эребуни», Ереван, Армения

Целью исследования явилось определение характера осложнений индуцированной беременности и их частоты в зависимости от причин бесплодия.

Под наблюдением находились 86 женщин с индуцированной одноплодной беременностью. Беременные были разделены на две клинические группы в зависимости от причин бесплодия: I группу составили 53 женщины с бесплодием эндокринного генеза; II группу - 33 женщины с трубно-перитонеальным бесплодием.

При статистическом анализе вычислены относительные величины в виде процентных долей и их стандартных ошибок, абсолютные величины представлены в виде средних арифметических значений (M) и стандартного отклонения (σ). Оценка статистической значимости различий произведена с применением t-критерия Стьюдента. Различия сравниваемых величин признаны статистически значимыми при $p < 0,05$.

Установлено, что беременность, наступившую в результате ВРТ, следует относить к группе высокого риска развития осложнений. Среди причин женского бесплодия меньшую опасность в плане осложненного течения гестационного процесса представляет трубно-перитонеальный фактор, более опасны эндокринные факторы, которые увеличивают частоту угрозы прерывания беременности и развития преэклампсии. Причиной эндокринного бесплодия являются различные факторы, которые необходимо определять при прогнозировании течения индуцированной беременности. Особенностью ведения данной категории беременных является постоянное наблюдение и коррекция дисгормональных нарушений, которые не только служат причиной ановуляции, но и негативно влияют на течение беременности.

При планировании индуцированной беременности автор статьи рекомендует определение факторов, вызывающих осложнения беременности, их частоту и характер.

რეზიუმე

ინდუცირებული ორსულობის გართულებათა სიხშირე და ხასიათი

ა. ალექსანიანი

სამედიცინო ცენტრი “ერებუნი”, ერევანი, სომხეთის რესპუბლიკა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ინდუცირებული ორსულობის გართულებათა ხასიათისა და სიხშირის შეფასება უნაყოფობის მიზეზებთან დამოკიდებულებით.

დაკვირვების ქვეშ იმყოფებოდა 86 ქალი ინდუცირებული ერთნაყოფიანი ორსულობით. ორსულები, უნაყოფობის მიზეზების მიხედვით, დაყოფილ იყო ორ კლინიკურ ჯგუფად: I ჯგუფი – 53 ქალი ენდოკრინული გენეზის უნაყოფობით, II ჯგუფი – 33 ქალი მილ-პერიტონეული უნაყოფობით.

სტატისტიკური დამუშავებისას გამოითვლილი იყო შედარებითი სიდიდეები პროცენტული წილების და მათი სტანდარტული ცდომილებების სახით; აბსოლუტური სიდიდეები წარმოდგენილი იყო საშუალო არითმეტიკული მნიშვნელობებით (M) და სტანდარტული ცდომილებებით (σ). სტატისტიკური სარწმუნოება დადგენილია სტიუდენტის t-კრიტერიუმით. სტატისტიკურად სარწმუნოდ ითვლებოდა $p < 0,05$.

დადგენილია, რომ დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიების გამოყენების შედეგად განვითარებული ორსულობა მიეკუთვნება გართულებათა განვითარების მაღალი რისკის ჯგუფს. ქალის უნაყოფობის მიზეზთა შორის ნაკლებ საფრთხეს, გესტაციის გართულებული მიმდინარეობის თვალსაზრისით, წარმოადგენს მილ-პერიტონეული ფაქტორი; უფრო საშიშია ენდოკრინული ფაქტორები, რომელიც ზრდის ორსულობის შეწყვეტისა და პრეეკლამპსიის განვითარების სიხშირეს. ენდოკრინული უნაყოფობის მიზეზი სხვადასხვა ფაქტორია, რომელთა გათვალისწინება აუცილებელია ინდუცირებული ორსულობის მიმდინარეობის პროგნოზირების დროს. ორსულობის ასეთი კატეგორიის მართვის თავისებურებას წარმოადგენს მუდმივი დაკვირვების და დისკორმონული დარღვევების კორექციის აუცილებლობა, რომელიც არა მარტო ანოვულაციის მიზეზს წარმოადგენს, არამედ ნეგატიურად მოქმედებს ორსულობის მიმდინარეობაზე.

სტაციის ავტორს მიზანშეწონილად მიაჩნია ინდუცირებული ორსულობის დაგეგმვის დროს გართულებების გამომწვევი ფაქტორების ხასიათის და სიხშირის განსაზღვრა ორსულობის მიმდინარეობის პროგნოზირებისათვის.

ОВАРИАЛЬНЫЙ РЕЗЕРВ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ У ЖЕНЩИН РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Саядян А.Г., Тотоян Э.С.

Научно-исследовательский центр охраны здоровья матери и ребенка, Ереван, Республика Армения

Внедрение программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в повседневную практику врачей-репродуктологов позволяет весьма успешно преодолевать проблему бесплодия [1].

Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) вполне обоснованно рассматривается сегодня как наиболее эффективный метод, позволяющий преодолевать любые формы женского, мужского и смешанного бесплодия. Однако эффективность данной процедуры во многом определяется ответом яичников на гонадотропную стимуляцию [2]. При стимуляции яичников в программах ЭКО необходимо оценить функциональное состояние репродуктивной системы женщины с целью прогнозирования ответа и выбора адекватной схемы стимуляции. Оценка особенно важна при проведении лечения бесплодия у женщин старшего репродуктивного возраста, число которых среди супружеских пар, участвующих в программах ЭКО, продолжает увеличиваться.

Одним из показателей, определяющих функциональное состояние репродуктивной системы, является овариальный резерв.

Согласно данным литературы [3,4], овариальный резерв является функциональным резервом яичников, который определяет способность последних к развитию полноценных фолликулов с высококачественными яйцеклетками и к адекватному ответу на стимуляцию.

Физиологический процесс постепенного угасания функции яичников, сопровождающийся снижением овариального резерва является одним из основных препятствий на пути эффективности программ ЭКО [3].

Снижение функции яичников и репродуктивных возможностей у женщин старшего возраста является нормой. Началом позднего репродуктивного возраста считается 35 лет и выше, хотя физиологически этот период наступает значительно раньше.

Тем не менее, до 40 лет у женщин можно получить собственный ооцит и беременность. После 40 лет, даже если просматривается достаточное число фолликулов в яичниках, получено достаточное число ооцитов и эмбрионов хорошего качества, беременность все равно наступает крайне редко. Известно, что снижается не только количество, но и качество получаемых ооцитов и эмбрионов [5].

По данным Щербина Н.А. [6], у женщин до 34 лет нормальный овариальный резерв имеет место в 76% случаев, в возрасте от 34-38 лет – в 30% случаев, а у всех пациенток старше 38 лет обнаружен сниженный или крайне низкий овариальный резерв.

В работах Horowitz и соавт. [8] показано, что при сниженном овариальном резерве в натуральном цикле (НЦ) или модифицированном натуральном цикле (МНЦ) ЭКО-результаты колеблются в широких пределах в зависимости от возраста и состояния овариального резерва. Так, вероятность получения ооцитов в программах НЦ/МНЦ-ЭКО составляет 45-80%, вероятность достижения этапа трансфера эмбрионов около 50% и вероятность беременности и живорождения - 0-20%.

Согласно клиническим рекомендациям THE SOCIETY OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS OF CANADA – (SOGC 2011 г.) Женщины ≥ 35 лет должны обследоваться и лечиться по поводу бесплодия уже после 6 месяцев активной половой жизни без контрацептивов; определение овариального резерва должно проводиться у всех женщин ≥ 35 лет или у женщин < 35 лет с наличием других факторов риска на низкий овариальный резерв; частота беременности после контролируемой овариальной стимуляции (КОС) в программах ЭКО значительно ниже у женщин после 40 лет [7].

Целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка показателей овариального резерва и определение влияния этих показателей на особенности фолликуло- и оогенеза у женщин разных возрастных групп.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов ЭКО у 101 пациентки в возрасте от 21 до 49 лет. С учетом возраста, пациентки были разделены на 4 группы: I группа - до 30 лет (21-30 лет) – 45 женщин, II группа - 31-35 лет – 14 женщин, III группа – 36-40 лет – 26 женщин, IV группа – 41 и более (41-49 лет) – 16 женщин.

Критериями исключения являлись: синдром поликистозных яичников, наружный генитальный эндометриоз I-IV стадии, интерстициальная или субсерозная миома матки размером более 4см, гидросальпинкс, пороки развития внутренних половых органов.

Состояние овариального резерва оценивалось согласно Болонским критериям.

Показатели низкого овариального резерва:

- возраст пациентки выше 35 лет;
- уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) на 2-3 д.м.ц. – более 10 МЕ/л;
- число антральных фолликулов меньше 10 мм в диаметре на 2-3 д.м.ц. – менее 5 в каждом яичнике; объем яичников – меньше 8 см³;
- уровень антимюллера гормона (АМГ) меньше 1,0 нг/мл.

Низкий овариальный резерв является предиктором “бедного” ответа яичников на гонадотропины.

В настоящее время к “бедно” отвечающим пациенткам, согласно Болонским критериям, относят лиц, у которых присутствует как минимум 2 из 4 указанных ниже признаков (ESHRE 2011):

- возраст 40 лет и старше;
- подтвержденный “бедный” ответ в предыдущей попытке ЭКО (получение ≤ 3 ооцитов при применении протоколов со стандартными дозами гонадотропинов);
- количество антральных фолликулов 5 и меньше;
- концентрация АМГ в крови $< 0,5 - 1,0$ нг/мл).

Всем пациенткам проводилось комплексное клинко-лабораторное обследование перед программой ВРТ. Критерием для начала стимуляции служил уровень Е2 не выше 100 пг/мл, отсутствие кист яичников по результатам УЗИ. Контролируемая овариальная стимуляция проводилась по стандартному протоколу с ант-ГнРГ, пациенты получали рФСГ и/или чМГ. В ходе стимуляции производился ультразвуковой и гормональный мониторинг. При наличии трех или более фолликулов диаметром ≥ 18 мм назначался триггер овуляции, после введения которого через 35-36 часов проводилась трансвагинальная пункция фолликулов и забор яйцеклеток.

Поддержка лютеиновой фазы осуществлялась препаратами микронизированного прогестерона (утрожестан 600мг вагинально) со дня трансвагинальной пункции яичников до определения хорионического гонадотропина (ХГ) в крови во всех группах исследования.

Для статистической обработки использовалась программа IBM SPSS Statistics v. 22. Переменные тестированы на нормальное распределение тестами Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Вилка, учтены результаты Normal Q-Q Plots. Несмотря на то обстоятельство, что не все переменные подчинялись закону нормального распределения, основываясь на небольшом количестве выборки, описательная статистика (descriptive statistics) представлена с помощью медианы (Me), и 25% (Q1), 75% (Q3) квартилями (Tukey’s Hinges). Групповое сравнение произведено с использованием тестов Крускала-Уоллиса и Манна-Уитни. Результаты оценивались по тесту Манна-Уитни - $p < 0.0085$. Номинальные переменные были сравнены по тесту Пирсона $p < 0.005$.

Результаты и их обсуждение. Анализ клинко-анамнестических данных, как возможных конфаундеров группы не отличались статистически значимо по соматической заболеваемости и акушерско-гинекологическому анамнезу.

Из всех пациенток (n=101) первичным бесплодием страдали 72, вторичным – 29 женщин.

Первичным бесплодием страдали, в основном, пациентки I и II групп - 49,5% и 21,8%, соответственно, число женщин, страдающих вторичным бесплодием в III и IV группах было выше - 19,8% и 8,9%, соответственно.

Клинко-лабораторные данные обследованных женщин представлены в таблице 1.

Несмотря на то, что согласно тестам Крускала-Уоллиса индекс массы тела (ИМТ) растет в соответствии с воз-

Таблице 1. Клинко-лабораторные данные обследованных женщин

Группы	I группа (до 30 лет, n=45)	II группа (31-35 лет, n=14)	III группа (36-40 лет, n=26)	IV группа (41 год и более, n=16)
Первичное бесплодие	38	12	16	6
Вторичное бесплодие	7	2	10	10
Средний возраст (годы)	Me = 27 (Q1=24, Q3=29)	Me = 31.5 (Q1=31, Q3=33)	Me = 38 (Q1=37, Q3=39)	Me = 43 (Q1 = 42.5, Q3 = 45)
ИМТ (кг/м ²)	Me = 22 (Q1 = 21, Q3 = 26)	Me = 24 (Q1 = 22, Q3 = 31)	Me = 27 (Q1 = 23, Q3 = 32)	Me = 28 (Q1 = 25, Q3 = 29)
Базальный уровень ФСГ МЕ/л	Me = 7.2 (Q1 = 5.6, Q3 = 7.9)	Me = 7.8 (Q1 = 7.4, Q3 = 8.3)	Me = 10.6 (Q1 = 8.1, Q3 = 12.2)	Me = 16.2 (Q1 = 10.7, Q3 = 19.9)
АМГ (нг/мл)	Me = 2.8 (Q1 = 2.5, Q3 = 6.5)	Me = 2.8 (Q1=2.8, Q3 = 5.9)	Me = 0.9 (Q1 = 0.6, Q3 = 1.2)	Me = 0.6 (Q1 = 0.4, Q3 = 1.1)

Таблица 2. Данные ультразвукового исследования яичников у обследованных женщин

Группы	I группа (до 30 лет)	II группа (31-35 лет)	III группа (36-40 лет)	IV группа (41 и более)
Количество антральных фолликулов	Me = 9 (Q1 = 7, Q3 = 11)	Me = 7 (Q1 = 4, Q3 = 9)	Me = 4 (Q1 = 2, Q3 = 5)	Me = 2 (Q1 = 1, Q3 = 3)
Объем яичника (мм ³)	Me = 10.5 (Q1 = 7.9, Q3 = 16.0)	Me = 9.0 (Q1 = 7.5, Q3 = 13.2)	Me = 8.4 (Q1 = 6.8, Q3 = 11.3)	Me = 6.5 (Q1 = 4.8, Q3 = 10.2)

Таблица 3. Результаты овариальной стимуляции

Группы	I группа (до 30 лет)	II группа (31-35 лет)	III группа (36-40 лет)	IV группа (41 и более)
Суммарная доза рФСГ	Me=1350 (Q1=1200, Q3=1425)	Me=1500 (Q1=1350, Q3=1500)	Me=1650 (Q1=1050, Q3=1700)	Me=1700 (Q1=900, Q3=1888)
Суммарная доза чМГ	Me=600 (Q1=450, Q3=900)	Me = 863 (Q1 = 525, Q3 = 975)	Me = 1050 (Q1 = 825, Q3 = 1350)	Me = 1200 (Q1 = 713, Q3 = 1838)
Количество полученных яйцеклеток	Me=12 (Q1=8, Q3=15)	Me = 7 (Q1 = 5, Q3 = 13)	Me = 5 (Q1 = 2, Q3 = 6)	Me = 2 (Q1 = 1, Q3 = 5)
Количество полученных эмбрионов	Me=8 (Q1=5, Q3 = 10)	Me = 5 (Q1 = 3, Q3 = 10)	Me = 3 (Q1 = 2, Q3 = 5)	Me = 2 (Q1 = 1, Q3 = 5)
Количество беременностей	21 (46,7%)	7 (43,8%)	5 (19,2%)	0

растом ($P=0.003$), по результатам межгрупповых сравнений по тестам Манн-Уитни, статистически значимые различия выявлены только в 1 и 3 ($U=317$, $Z=-3.199$, $P=0.001$) и 1 и 4 ($U=184.5$, $Z=-2.878$, $P=0.004$) группах.

Учитывая, что в старении репродуктивной системы наиболее значимую роль играют изменения базального уровня ФСГ, АМГ проанализированы различия этих показателей в разных возрастных группах.

Статистически значимый рост базального уровня ФСГ наблюдался в возрастных группах 36-40 лет (III группа) и 41 год и более (IV группа) ($P=0,001$). При анализе концентрации АМГ выявлено, что в I и во II группах уровень АМГ соответствует нормативным показателям. Низкий уровень АМГ определялся в III и IV группах, причем эти показатели были сопоставимы между собой.

При межгрупповом сравнении уровней АМГ выявлено, что между группами I и III ($U=56$, $Z=-5.048$, $P=0.001$), I и IV ($U=12$, $Z=-5.067$, $P=0.001$), II и III ($U=32$, $Z=-3.486$, $P=0.001$), II и IV ($U=9$, $Z=-3.831$, $P=0.001$) существует значительное возрастное снижение уровня данного гормона.

Значительное снижение уровня АМГ наблюдается в позднем репродуктивном возрасте (старше 35 лет), а повышение ФСГ в возрасте 41 и более лет.

Перед включением в программу всем пациенткам проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) матки и яичников с подсчетом антральных фолликулов и объема яичников (таблица 2).

Статистически значимые межгрупповые различия следующего значимого показателя овариального резерва (количество антральных фолликулов) выявлены между группами I и III ($U=29,5$, $Z=-6.662$, $P=0.001$), I и IV ($U=24$, $Z=-5.528$, $P=0.001$), II и III ($U=6$, $Z=-5.056$, $P=0.001$), II и IV ($U=7$, $Z=-4.378$, $P=0.001$).

Обобщая представленные данные, делается вывод, что низкий овариальный резерв выявлен у большинства женщин III группы - 22 (84,6%) из 26 пациенток и у всех пациенток IV группы.

Анализируя расход гонадотропинов (рФСГ/чМГ) для адекватного ответа яичников выявлен ряд особенностей (таблица 3).

Из таблицы 3 следует, что наименьшее количество суммарной дозы рФСГ/чМГ использовано у женщин в возрасте 21-30 лет и 31-35 лет, у женщин в возрастном диапазоне 36-40 лет расход препаратов был значительно больше и имел тенденцию к дальнейшему увеличению в возрастной группе 41 и более лет.

Вероятно, большой расход рФСГ/чМГ необходим для преодоления возрастающего в процессе старения репродуктивной функции уровня ФСГ и сниженного показателя АМГ.

Однако, при этом сравниваемые возрастные группы имели существенные различия по числу полученных ооцитов и эмбрионов.

С возрастом выявлено значимое снижение числа зрелых ооцитов и эмбрионов, полученных после пункции фолликулов и оплодотворения.

Количество полученных яйцеклеток статистически значимо отличалось в I и III группах ($U=127$, $Z=-5.352$, $P=0.001$), I и IV ($U=37.5$, $Z=-5.134$, $P=0.001$), II и IV ($U=31$, $Z=-3.346$, $P=0.001$).

Количество полученных эмбрионов статистически значимо отличается в I и III группах ($U=212.5$, $Z=-3.970$, $P=0.001$), I и IV ($U=69$, $Z=-3.946$, $P=0.001$), т.е. количество эмбрионов, полученных в III и IV группах, значительно меньше в сравнении с I группой.

Самыми перспективными в отношении наступления беременности были I и II группы. С возрастом частота беременности снижалась.

Число беременностей статистически ниже было в III возрастной группе в сравнении с I и II группами. В IV группе не зафиксировано ни одного случая беременности.

Таким образом, следует заключить, что возраст является статистически значимым фактором, влияющим на успех лечения бесплодия методом ЭКО. С возрастом происходят изменения в количестве и качестве получаемых яйцеклеток, в снижении частоты оплодотворения и имплантации эмбриона, что дает основание рекомендовать пациенткам старшей возрастной группы (41 год и более) переход к программе донации ооцитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амирова А.А., Назаренко Т.А. Факторы, влияющие на исходы ЭКО Проблемы репродукции 2010; 1: 68-74.
2. Жорданидзе Д.О., Назаренко Т.А., Фанченко Н.Д. Влияние овариального резерва на параметры индуцированного цикла. Проблемы репродукции 2011; 2: 63-68.
3. Крстич Е.В. Новые подходы к лечению с использованием экстракорпорального оплодотворения у женщин позднего репродуктивного возраста. Автореферат дисс. канд., 2010; 118.
4. Назаренко Т.А. ЭКО при гинекологических и эндокринных заболеваниях. 2016; 40.
5. Подзолкова Н.М., Колода Ю.А. Преодоление бедного

ответа в программах ВРТ: новые возможности терапии. Проблемы репродукции 2012; 2: 77-82.

6. Щербина Н.А., Градиль О.Г. Оценка возрастных изменений овариального резерва женщин с бесплодием. Таврический медико-биологический вестник 2013; 16. - № 2ч. 2(62): 140-144.

7. Advanced reproductive age and fertility; SOGC clinical practice guideline, № 269. November 2011; 1165-1175.

8. Horowitz E., Levran D., Weissman A. Natural and modified natural IVF in patient with diminished ovarian reserve. Textbook of minimal stimulation IVF- milder, mildest or back to nature 2011; 22-27.

SUMMARY

OVARIAN RESERVE AND EFFECTIVENESS OF IVF IN WOMEN OF VARIOUS AGE GROUPS

Sayadyan A., Totoyan E.

Research Center of Maternal and Child Health Protection, Yerevan, Republic of Armenia

The purpose of this study is a comparative assessment of ovarian reserve parameters and the effect of these indices on the features of follicle and oogenesis in women of different age groups.

A retrospective analysis of IVF results was conducted in 101 patients aged 21 to 49 years. All patients were divided into 4 groups according to age: I group up to 30 y.o. - 45 women, II group - 31-35 y.o. - 14 women, III group - 36-40 y.o. - 26 women, IV Group - 41 or more - 16 women. A low ovarian reserve was found in the majority (84,6%) of women in group III and in all women in group IV.

It was found that the lowest total dose of rFSH / hMG was used in women aged 21-30 years and 31-35 years, and in women in the age range of 36-40 years, the consumption of drugs was significantly higher and tended to further increase in the age group 41 and more years.

A large consumption of rFSH/hMG is necessary to overcome the growing FSH level in the process of aging of the reproductive system and the reduced AMH level.

However, at the same time, compared age groups had significant differences in the number of oocytes and embryos obtained. With age, a significant reduction in the number of mature oocytes and embryos obtained after follicle puncture and fertilization has been identified. The most promising in terms of pregnancy were the I and II groups. With age, the frequency of pregnancy decreased. The number of pregnancies was statistically lower in the III age group compared to groups I and II. In the IV group, no cases of pregnancy were recorded.

Thus, it can be concluded that age is a statistically significant factor affecting the success of infertility treatment by IVF.

Keywords: ovarian reserve, IVF, infertility treatment, age factor.

РЕЗЮМЕ

ОВАРИАЛЬНЫЙ РЕЗЕРВ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ У ЖЕНЩИН РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Саядян А.Г., Тотоян Э.С.

Научно-исследовательский центр охраны здоровья матери и ребенка, Ереван, Республика Армения

Целью данного исследования явилась сравнительная оценка показателей овариального резерва и влияние этих показателей на особенности фолликуло- и оогенеза у женщин разных возрастных групп.

Проведен ретроспективный анализ результатов ЭКО у 101 пациентки в возрасте от 21 до 49 лет. Пациентки в соответствии с возрастом были разделены на 4 группы: I группа - до 30 лет – 45 женщин, II группа - 31-35 лет – 14 женщин, III группа – 36-40 лет – 26 женщин, IV группа – 41 и более – 16 женщин.

Низкий овариальный резерв был выявлен у большинства женщин III группы (84,6%) и у всех пациенток IV группы.

Выявлено, что наименьшее количество суммарной дозы рФСГ/чМГ использовано у женщин в возрасте 21-30 лет и 31-35 лет, у женщин в возрастном диапазоне 36-40 лет расход препаратов был значительно выше и имел тенденцию к дальнейшему увеличению в возрастной группе 41 и более лет.

Большой расход рФСГ/чМГ необходим для преодоления возрастающего в процессе старения репродуктивной функции уровня фолликулостимулирующего гормона и сниженного показателя антимюллера гормона.

Сравниваемые возрастные группы имели существенные различия по числу полученных ооцитов и эмбрионов. С возрастом выявлено значимое снижение числа зрелых ооцитов и эмбрионов, полученных после пункции фолликулов и оплодотворения. Самой перспективной в отношении беременности явились I и II группы. С возрастом частота беременности снижалась. Число беременностей статистически ниже было в III возрастной группе по сравнению с I и II группами. В IV группе не зафиксировано ни одного случая беременности.

Таким образом, авторами делается вывод, что возраст является статистически значимым фактором, влияющим на успех лечения бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения.

რეზიუმე

ოვარიული რეზერვი და ექსტრაკორპორული განაყოფიერების ეფექტურობა სხვადასხვა ასაკობრივი ჯგუფის ქალებში

ა. საიადიანი, ე. ტოტოიანი

დედათა და ბავშვთა ჯანმრთელობის დაცვის სამეცნიერო-კვლევითი ცენტრი, ერევანი, სომხეთის რესპუბლიკა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ოვარიული რეზერვის მაჩვენებლების გავლენის შედარებითი შეფასება ფოლიკულო- და ოოგენეზზე სხვადასხვა ასაკობრივი ჯგუფის ქალებში.

ჩატარებულია 21-49 წლის ასაკის 101 პაციენტის ექსტრაკორპორული განაყოფიერების შედეგების რეტროსპექტიული ანალიზი. პაციენტები, ასაკის შესაბამისად, დაიყო ოთხ ასაკობრივ ჯგუფად: I ჯგუფი – 30 წლამდე, 45 ქალი; II ჯგუფი – 31-35 წლის, 14 ქალი; III ჯგუფი – 36-40 წლის, 26 ქალი; IV ჯგუფი – 41 და მეტი წლის, 16 ქალი.

დაბალი ოვარიული რეზერვი გამოვლინდა III ჯგუფის პაციენტთა უმეტესობაში (84,6%) და IV ჯგუფის ყველა პაციენტში.

გამოვლინდა, რომ რეკომბინანტული ფოლიკულმასტიმულირებელი ჰორმონის და ადამიანის მენოპაუზური გონადოტროპინის (რფმჰ/ამგ) მინიმალური ჯამური დოზა გამოყენებული იყო 21-30 წლის ასაკის ქალებში; 36-40 წლის ასაკის ქალებში პრეპარატების დანახარჯი იყო მნიშვნელოვნად მეტი, შემდგომი ზრდის გამოხატული ტენდენციით 41 და მეტი წლის ასაკის ქალების ჯგუფში.

რფმჰ/ამგ დიდი დანახარჯი აუცილებელია რეპროდუქციული ფუნქციის დაბერების პროცესში ფოლიკულმასტიმულირებელი ჰორმონის მზარდი დონის და ანტიმიულერის ჰორმონის დაქვეითებული მაჩვენებლის დაძლევისათვის.

შედარებული ასაკობრივი ჯგუფები ხასიათდება მიღებული ოოციტებისა და ემბრიონების რაოდენობის მნიშვნელოვანი განსხვავებით. ასაკთან ერთად გამოვლინდა ფოლიკულების პუნქციისა და განაყოფიერების შემდგომ მიღებული მწიფე ოოციტებისა და ემბრიონების რაოდენობის მნიშ-

ენელოვანი შემცირება. ორსულობის თვალსაზრისით ყველაზე პერსპექტიული აღმოჩნდა I და II ჯგუფები. ასაკთან ერთად ორსულობის სისხშირე ქვეითდება. ორსულობის რაოდენობა III ასაკობრივ ჯგუფში სტატისტიკურად ნაკლებია I და II ჯგუფებთან შედარებით. IV ასაკობრივ

ჯგუფში არ დაფიქსირდა არც ერთი ორსულობა. ავტორები დაასკვნიან, რომ ასაკი წარმოადგენს სტატისტიკურად მნიშვნელოვან ფაქტორს, რომელიც განსაზღვრავს უნაყოფობის მკურნალობის წარმატებას ექსტრაკორპორული განაყოფიერების მეთოდით.

ЗАВИСИМОСТЬ НЕЙРОСОНОГРАФИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ ПРОВЕДЕНИЯ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ

Гаспарян А.А.

Медицинский центр «Эребуни», Ереван, Армения

По мере того, как все большее число детей, родившихся при сроке внутриутробного развития 26 недель и менее, выживают, принятие решений акушером при ведении преждевременных родов (ПР) становится все более трудной задачей. Возникает вопрос о способе родоразрешения [1]. Важная роль при этом отводится так называемому «бережному» ведению родов [3]. Составной частью «бережного ведения родов» является проведение нейропротекции плода [17]. Единственным широко применяемым препаратом для нейропротекции плода при ПР по сей день служит сульфат магния (СМ) [10].

По мнению исследователей [11], введение СМ при преждевременных родах приводит к улучшению показателей исходов беременности и родов. Однако не все исследователи разделяют отмеченную точку зрения. Появились публикации, в которых ставится вопрос: «Сульфат магния для нейропротекции: что нам теперь делать?» [14]. В других работах высказываются более категоричные суждения: «сульфат магния для нейропротекции у пациентов с риском преждевременных родов: пока нет» [15].

Некоторые исследователи [2] считают, что на настоящий момент нельзя делать однозначных выводов о влиянии антенатального введения СМ на состояние плода и новорожденного.

Исходя из вышеизложенного, целью данного исследования явилось определение нейросонографических характеристик недоношенных новорожденных в зависимости от проведения нейропротекции.

Материал и методы. Под наблюдением находились 62 новорожденных от повторнородящих матерей с одноплодной беременностью, родоразрешившихся на

сроке гестации 27-28 недель. Сформированы 2 группы: I группа представлена 37 женщинами, которые состояли на учете в Медицинском центре (МЦ) «Эребуни» по поводу данной беременности. При развитии симптоматики угрозы преждевременных родов беременные были госпитализированы и при неэффективности токолитической терапии и развитии регулярной родовой деятельности, открытии шейки матки на 2-4 см проводилась нейропротекция СМ. II группу составили 25 случаев, когда пациентки поступали в МЦ «Эребуни» с регулярной родовой деятельностью, при акушерской ситуации, не позволяющей проведение нейропротекции.

Во всех случаях роды проведены через естественные родовые пути. Показатели соматического и акушерского статуса в клинических группах значимо не различались.

Новорожденным обеих групп производилась оценка неврологического и соматического статусов, лабораторные исследования крови и мочи, нейросонография.

СМ вводился внутривенно в виде болюса в дозе 4 граммов с последующей непрерывной инфузией со скоростью 1 грамм в час [4]. Условия проведения нейропротекции заключались в наличии живого плода, отсутствие эффекта от проводимой токолитической терапии (регулярная родовая деятельность, открытие шейки матки на 2-4 см). Во всех наблюдениях проводилась профилактика респираторного дистресса у плода путем введения глюкокортикоидов.

Во всех наблюдениях проводилось нейросонографическое исследование новорожденных на 2-3 сутки жизни с использованием стандартного конвексного датчика с

частотой 6 МГц. Датчик фиксировали в области большого родничка.

Согласно классификации L. De Crespigny et al. [5] на основании данных ультразвукового исследования головного мозга новорожденных через большой родничок выделяли 4 стадии внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК): I - кровоизлияние менее 1 см; II - кровоизлияние захватывает менее 1/2 бокового желудочка; III - кровь заполняет более 1/2 бокового желудочка; IV - ВЖК с поражением паренхимы мозга.

Результаты и их обсуждение. Масса и рост новорожденных I группы составили $927,5 \pm 42,04$ гр и $23,25 \pm 1,29$ см, соответственно. Аналогичные показатели были во II группе - $938,5 \pm 43,08$ гр и $23,65 \pm 0,99$ см, соответственно.

Нейросонографическая картина в наших наблюдениях характеризовалась широким субарахноидальным пространством. Вокруг боковых желудочков визуализировался «физиологический ареал» с повышенной эхогенностью. Полость Верге была закрыта во всех наблюдениях, что объяснимо сроком гестации 27-28 недель.

В I группе ВЖК диагностированы у 18 (48,6%) новорожденных. Во II группе рассматриваемая патология отмечена в 13 (52%) наблюдениях. На первый, взгляд частота ВЖК при отсутствии нейропротекции возрастала. Однако данная особенность не имела достоверного характера ($p > 0,05$).

Иная картина отмечена при рассмотрении степеней тяжести ВЖК в выделенных клинических группах. Так в I группе, в которой проводилась нейропротекция, ВЖК I и II степени тяжести встречались у 13 новорожденных, что составило 72,2%, III и IV степени – в 5 (27,7%) наблюдениях.

Во II группе I и II степени тяжести ВЖК выявлены всего у 4 (30,8%) новорожденных, а III и IV степени диагностированы в 9 (69,2%) наблюдениях.

Определенный интерес представляет сравнение полученных нами результатов с данными литературы. Так, сообщается, что введение СМ для нейропротекции у женщин с одноплодной беременностью и преждевременным излитием околоплодных вод на сроках гестации до 32 недель не оказывает влияния на основные неонатальные характеристики [7].

Отмеченное утверждение согласуется с нашими данными лишь отчасти. Основные неонатальные характеристики у обследованного нами контингента так же не подвергались выраженным изменениям. Однако значимо снижалась частота тяжелой степени ВЖК при сохраненной их общей частоте.

Некоторыми авторами [6] отмечено, что наиболее сильное защитное действие наблюдается в гестационном возрасте с 24 по 32 неделю беременности. Доза, необходимая для такого действия, составляет 4 г в виде болуса в течение 20 мин. и 1 г в качестве поддерживающей дозы – она может быть несколько ниже, чем для достижения токолитического эффекта. Мы полностью разделяем приведенную точку зрения.

Проанализирован исхода преждевременных родов для матери и плода в зависимости от интервала введения СМ: менее 12 часов, 12-18 часов и более 18 часов. Первичным пунктом служили церебральный паралич любой степени тяжести или смерть. Установлено, что продолжительность дородовой инфузии СМ не связана с риском смерти или церебральным параличом. При этом оптимальная продолжительность лечения, необходимая для максимального нейропротекторного воздействия, остается неустановленной [9].

Другие исследователи [16] придерживаются противоположной точки зрения: новорожденным, которым проведена нейропротекция СМ, в значительно меньшем количестве наблюдений потребовалось проведение реанимационных мероприятий. Среди них отмечено снижение количества летальных исходов, однако никакой разницы в показателях неонатальной заболеваемости в сравнении с новорожденными без нейропротекции не выявлено.

Рассмотрение зависимости эффекта нейропротекции от длительности введения СМ в нашем исследовании также не позволяет прийти к определенным выводам. Значимых параллелей установить не удалось.

Как в данном исследовании, так и в других, при рассмотрении тяжелых ВЖК отмечают снижение их частоты при проведении нейропротекции. Уровень смертности новорожденных при применении СМ достоверно не отличался от такового при использовании метода плацебо. Однако у матерей выявлен ряд побочных эффектов: угнетение дыхания, тошнота [18].

При проведении нейропротекции СМ у 330 беременных со сроком беременности 23-32 недель беременности средняя продолжительность лечения составила 3 ч 58 мин., побочные эффекты выявлены в 2% наблюдений, ввиду чего терапия была прекращена [12].

В наших наблюдениях таких осложнений, как угнетение дыхания и тошнота у матери не наблюдалось, хотя продолжительность лечения, в среднем, составила $8,93 \pm 3,07$ часов.

Заслуживает внимания тот факт, что среди обследованного нами контингента ни одного случая некротического энтероколита (НЭК) не выявлено. Исследователями

Rees C.M. et al [13] установлено, что у новорожденных с массой тела менее 1000 грамм частота заболевания составила 14%. Распространенность НЭК значительно уменьшается с увеличением массы тела при рождении и возрастанием срока гестации. Имеются рекомендации [8], согласно которым неонатологи должны быть готовы к развитию НЭК при ПР на сроках гестации менее 26 недель с родовым введением СМ.

Заключение. Таким образом, проведение нейропротекции не приводит к достоверному снижению частоты ВЖК у младенцев, рожденных на сроке гестации 27-28 недель, однако, оказывает выраженное влияние на изменение структуры тяжести ВЖК – снижение частоты III и IV степени с 69,2% до 27,7% (в 2,5 раза).

Известно, что клинические проявления, дальнейшая жизнь и здоровье ребенка напрямую зависят от степени кровоизлияния: ВЖК I степени редко проявляется клинически и может рассасываться бесследно, тогда как ВЖК III-IV степени в остром периоде представляют опасность для жизни новорожденного, а впоследствии вызывают неврологические нарушения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айламазян Э.К., Евсюкова И.И. Дискуссионные проблемы преждевременных родов и выхаживания детей с экстремально низкой массой тела // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Том LX, Выпуск 3. – С. 183–189.
2. Каменская Е.Н., Чумакова Г. Н., Айвазова Е. А., Журавлева Е. А. Использование сульфата магния в пренатальном периоде - вред или польза для плода? // Экология человека. - 2013. – N 2. - С. 57-61.
3. Троханова О.В., Кашина И.Г., Гуляева Н.А., Ларионова Ю.В. Применение сульфата магния у женщин с преждевременными родами с целью нейропротекции плода. // Журнал научных публикаций аспирантов и докторантов. – 2016. – 5 (119). – С. 180-187.
4. Bouet P.E., Brun S., Madar H. et al. Implementation of an antenatal magnesium sulfate protocol for fetal neuroprotection in preterm infants. // Sci. Rep. – 2015. - 5:14732.
5. De Crespigny L., Mackay R., Murton L. J., Roy R., Robinson P. Timing of neonatal cerebroventricular hemorrhage with ultrasound. // Arch. Dis. Childhood. – 1982. – Vol. 57. – P. 231–233.
6. Doyle L.W., Crowther C.A., Middleton P., Marret S. Antenatal magnesium sulfate and neurologic outcome in preterm infants: a systematic review. // Obstet. Gynecol. – 2009. – Vol. 113, N 6. – P. 1327-1333.
7. Horton A.L., Lai Y., Rouse D.J. et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Effect of magnesium sulfate administration for neuroprotection on latency in women with preterm premature rupture of membranes. // Am. J. Perinatol. – 2015. – Vol. 32, N 4. – P. 387-392.
8. Kamyar M., Clark E.A., Yoder B.A. et al. Antenatal Magnesium Sulfate, Necrotizing Enterocolitis, and Death among Neonates <28 Weeks Gestation. // AJP Rep. – 2016. – Vol. 6, N 1. – e.148-154.
9. McPherson J.A., Rouse D.J., Grobman W.A. et al. Association of duration of neuroprotective magnesium sulfate infusion with neonatal and maternal outcomes. // Obstet. Gynecol. – 2014. – Vol. 124, N 4. – P. 749-755.
10. Merrill L. Magnesium sulfate during anticipated preterm birth for infant neuroprotection. // Nurs. Womens. Health. – 2013. – Vol. 17, N 1. – P. 42-51.
11. Nijman T.A., van Vliet E.O., Koullali B. et al. Antepartum and intrapartum interventions to prevent preterm birth and its sequelae. // Semin. Fetal. Neonatal. Med. – 2016. – Vol. 21, N 2. – P. 121-128.
12. Ow L.L., Kennedy A., McCarthy E.A., Walker SP. Feasibility of implementing magnesium sulphate for neuroprotection in a tertiary obstetric unit. // Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. – 2012. – Vol. 52, N 4. – P. 356-360.
13. Rees C.M., Eaton S., Pierro A. National prospective surveillance study of necrotizing enterocolitis in neonatal intensive care units. // J. Pediatr. Surg. – 2010. – Vol. 45, N 7. – P. 1391-1397.
14. Scott J.R. Magnesium sulfate for neuroprotection: what do we do now? // Obstet. Gynecol. – 2009. – Vol. 114, N 3. – P. 500-501.
15. Sibai B.M. Magnesium sulfate for neuroprotection in patients at risk for early preterm delivery: not yet. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2011.- Vol.205, N 4. – P. 296-977.
16. Weisz D.E., Shivananda S., Asztalos E. et al.; Canadian Neonatal Network. Intrapartum magnesium sulfate and need for intensive delivery room resuscitation. // Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed. – 2015. – Vol. 100, N 1. – F. 59-65.
17. Wilkinson D., Shepherd E., Wallace E.M. Melatonin for women in pregnancy for neuroprotection of the fetus. // Cochrane. Database. Syst. Rev. – 2016. - Mar 29;3:CD010527.
18. Zeng X., Xue Y., Tian Q. et al. Effects and Safety of Magnesium Sulfate on Neuroprotection: A Meta-analysis Based on PRISMA Guidelines. // Medicine (Baltimore). – 2016. – Vol. 95, N 1. – e.2451.

SUMMARY

NEUROSONOGRAPHICAL CHARACTERISTICS OF DYSMATURE INFANTS DEPENDING ON CONDUCTED NEUROPROTECTION

Gasparyan A.

“Erebuni” medical center, Yerevan, Armenia

The actual problem of modern obstetrics is a preterm delivery (PD), its tactics as the matter of specialists' discussions. One of the main components of “preterm delivery considerate management” is the conduction of fetus neuroprotec-

tion. Currently, the only wide spread preparation for fetus neuroprotection is magnesium sulphate, the advisability of that is criticized by several authors.

The 62 neonatals of recurrent delivering women with monocarpous pregnancy, who delivered with 27-28-week gestation, were examined. Two groups were formed: the first included 37 women with conduction of neuroprotection, the second group - 25 cases without it. The neonatals of both groups had neurosonography to determine the quantity and severity of intraventricular hemorrhage (IVH).

It has been determined that the conduction of neuroprotection does not significantly reduce IVH frequency at neonatals with gestation period of 27 - 28 weeks. It has a pronounced influence on IVH severity structure reducing its the degree by 3 or 4 from 69,2% to 27,7% (2,5 ties).

Keywords: preterm delivery, dysmature infants, neonatal, neuroprotection, neuro sonography.

РЕЗЮМЕ

ЗАВИСИМОСТЬ НЕЙРОСОНОГРАФИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ ПРОВЕДЕНИЯ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ

Гаспарян А.А.

Медицинский центр «Эребуни», Ереван, Армения

Актуальной проблемой современного акушерства являются преждевременные роды (ПР), тактика ведения которых продолжает оставаться предметом обсуждения специалистов. Одним из значимых компонентов «бережного ведения преждевременных родов» является проведение беременным нейропротекции плода. Единственным широко применяемым препаратом для нейропротекции плода при ПР по сей день является сульфат магния, целесообразность использования которого некоторыми авторами подвергается критике.

Целью данного исследования явилось определение нейросонографических характеристик недоношенных новорожденных в зависимости от проведения нейропротекции.

Обследовано 62 новорожденных от повторнородящих женщин с одноплодной беременностью, родоразрешившихся на сроке гестации 27-28 недель. Сформированы 2 группы родильниц: I группа - 37 женщин с

проведением нейропротекции, II группа - 25 случаев без таковой. Новорожденным обеих групп на 2-3 сутки после рождения проводилась нейросонография с определением количества и тяжести внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК).

Установлено, что проведение нейропротекции не приводит к достоверному снижению частоты ВЖК у младенцев, рожденных на сроке гестации 27-28 недель, однако, оказывает выраженное влияние на изменение структуры тяжести ВЖК – снижение частоты III и IV степени с 69,2% до 27,7% (в 2,5 раза).

რეზიუმე

დღენაკლული ახალშობილების ნეიროსონოგრაფიული მახასიათებლები ნეიროპროტექციის გამოყენების გათვალისწინებით

ა. გასპარიანი

სამედიცინო ცენტრი “ერებუნი”, ერევანი, სომხეთი

ვადამდე მშობიარობა (ვმ) წარადგენს თანამედროვე მეანობის აქტუალურ პრობლემას, რომლის მართვის ტაქტიკა დღემდე არის სპეციალისტების მსჯელობის საგანი. ვადამდე მშობიარობის ფრთხილი მართვა ითვალისწინებს ორსულებსათვის ნაყოფის ნეიროპროტექციის ჩატარებას. ამ დროს ნაყოფის ნეიროპროტექციისათვის ერთადერთ გამოყენებად პრეპარატს წარმოადგენს მაგნიუმის სულფატი (მს), რომლის გამოყენების მიზანშეწონილობა ზოგიერთი ავტორის კრიტიკას იმსახურებს.

გამოკვლეულია 62 ახალშობილი მეორადმშობიარე ერთნაყოფიანი ორსულებისაგან, რომლებმაც იმშობიარეს გესტაციის 27-28 კვირაზე. მშობიარები გაყოფილი იყო 2 ჯგუფად: I ჯგუფი – 37 ქალი, რომელთაც ჩატარდა ნეიროპროტექცია, II ჯგუფი – 25 ქალი, ნეიროპროტექციის ჩატარების გარეშე. ორივე ჯგუფის ახალშობილებს დაბადებიდან 2-3 დღის შემდეგ ჩატარდა ნეიროსონოგრაფია შიდაპარაკუჭოვანი სისხლჩაქცევების (შპს) სიმძიმის განსაზღვრით.

დადგენილია, რომ ახალშობილებში, რომლებიც დაბადებულია გესტაციის 27-28 კვირაზე, ნეიროპროტექციის ჩატარებამ არ გამოიწვია შპს სისხშირის შემცირება, მაგრამ გამოხატული გაგლენა მოახდინა შპს-ის სიმძიმის სტრუქტურის ცვლილებაზე: III და IV ხარისხის სისხშირის შემცირებაზე 69,2%-დან 27,7%-მდე (2,5-ჯერ).

PATHOLOGICAL ADHERENCE OF PLACENTA - CASE REPORTS

Sulukhia R., Melia L., Pirtskhalava N., Sukhiashvili A.

Acad. O. Gudushauri National Medical Center, Perinatal Department, Tbilisi, Georgia

Major obstetric hemorrhage is the leading cause of maternal morbidity and mortality [2,5,8]. In rare cases, life-threatening hemorrhage in pregnant women may result from abnormal adherence of placenta. In cases of abnormal implantation of placenta, its villi are directly implanted into the myometrium without an intervening layer of decidua, resulting in adherence of the placenta to the uterus, leading to a risk of postpartum bleeding, fever and uterine rupture [2,8,10].

Normally, a layer of decidua separates the placental villi and the myometrium (the inner layer of the uterus) at the site of placental implantation. When the placenta directly adheres to the myometrium without the presence of an intervening decidua, this condition is known as placenta accreta, which is a cause of retained placental tissue [11,14].

Three grades of abnormal placental attachment are defined according to the depth of invasion.

Placenta Accreta is a partial or complete absence of decidua with adherence of placenta directly to the superficial myometrium;

Placenta Increta: villi invades into but not through the myometrium;

Placenta Percreta: villi invades through the full thickness of myometrium to the serosa; and may invade neighboring organs such as the bladder or the rectum.

Abnormal adherence of placenta may cause placenta accreta approximately in 81.6% cases; about 11.8% is accounted for placenta increta; and the remaining about 6.6% are placenta percreta. Although the overall incidence of placenta percreta is extremely low, the appearance of this rare disorder seems to be increasing due to the increase in cesarean deliveries in the past few years [4,7,8,11].

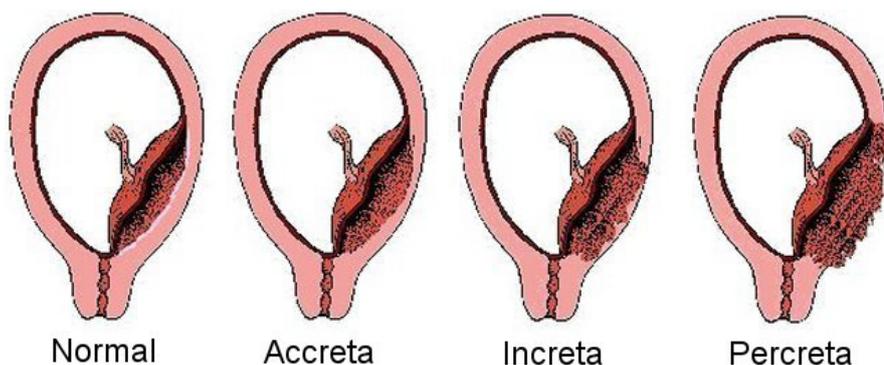
The exact cause of placenta accreta is still unknown. History of multiple prior cesarean sections was present in over 60% of placenta accreta cases. This is associated with several clinical conditions, such as placenta previa, grand multiparity, previous uterine curettage, and previously treated Asherman syndrome (a condition characterized by the presence of scars within the uterine cavity), leiomyoma, uterine anomalies, hypertensive disorders of pregnancy, smoking, age of pregnant over 35 y.o., and others [3,6,8,12].

About 75% of placenta percreta cases are associated with placenta previa. In 15.4% of cases placenta partially covers cervix, and in 85.6% it is a wholly placenta previa [10,13,14].

In placenta percreta, a rare disorder of placental implantation, placental villi penetrate through the decidua and myometrium, even through the serosa of the uterus and into surrounding organs. Bladder invasion by the placenta (placenta percreta) is a potentially life-threatening obstetric complication, albeit a rare one. The diagnosis is usually established when attempts are made to separate the adherent placenta from the bladder. This maneuver causes massive hemorrhage that is often quite challenging to control. A firm preoperative diagnosis allows adequate preparation and organization of multidisciplinary help for what may be a difficult surgical procedure requiring massive blood transfusion [2,3,6,10].

Epidemiology

An important risk factor for placenta accreta is placenta previa in the presence of a uterine scar. Recent epidemiological studies have also found that the highest risk factor for placenta praevia is a prior caesarean section suggesting that a failure of decidualization in the area of a previous uterine scar can have an impact on both implantation and placentation. The increased prevalence of cesarean section, uterine surgery, and increasing parturient age and parity have led to an increased incidence of abnormal placenta-



tion, from one in 2,500 a quarter century ago, to one in 533 deliveries currently [4,9].

Placenta percreta significantly increases risk for both maternal and fetal morbidity and mortality. Placental invasion of the bladder carries a maternal morbidity of 9.5% and perinatal mortality of 24% [10,14].

Placenta percreta with bladder invasion may cause massive maternal bleeding, leading to complications of coagulopathy and infection. Therefore, a safe maternal outcome requires antepartum recognition and a multidisciplinary team approach. Placenta previa is an independent risk factor for placenta accreta. The higher the number of C-sections in a woman's history, the more risk factors of placenta accreta and placenta previa there are [6,12,13].

Complications

Examples include: damage to local organs (bowel, bladder, ureters) and neurovascular structures in the retroperitoneum and lateral pelvic sidewalls from placental implantation and its removal; postoperative bleeding requiring repeat surgery; amniotic fluid embolism; complications from transfusion of large volumes of blood products, crystalloid, and other volume expanders (e.g., dilution coagulopathy, consumptive coagulopathy, acute transfusion reactions, transfusion-associated lung injury, acute respiratory distress syndrome, and electrolyte abnormalities); and postoperative thromboembolism, infection, multisystem organ failure, and maternal death. The precise incidence of maternal mortality related to placenta accreta and its complications is unknown, but has been reported to be as high as 6-7% by some surveys [2,3,10,15].

A moderate blood loss of up to 1500 ml may occur during placenta accreta; in placenta increta - 2400 ml; and in placenta percreta - 3800 ml and more [1].

Case report 1. A 28 year old woman (G3P2002) with macro-hematuria and vaginal bleeding and a history of 2 cesarean deliveries was brought to our clinic by emergency medical team. She was at 20 weeks of gestation, with placenta previa. The patient's obstetric history indicated previous cesarean sections with low transverse incision. The last C-section was performed three years ago due to placenta previa. She was treated with antibiotic regimen for endometritis 2 years ago. There was a history of WBC and RBC present in urine at 17-18 gestational weeks, and patient was treated for urinary tract infection at an Internal Medicine clinic. At 19-20 g.w she was admitted to urological clinic with macro-hematuria. Ultrasound results showed placenta previa and the ultrasonography specialist suspected placenta percreta with penetrating into urinary bladder. Subsequent ultrasound examination showed a complete placenta previa, with loss of the hypoechoic retro placental zone. Cystoscopy revealed posterior bladder wall abnormalities. Chorionic villi had penetrated

through the entire posterior wall of urinary bladder, between ureterovesical junctions. Several hemorrhaging areas were revealed. Express histo-morphological diagnostics concluded that placenta was implanted along the lower anterior uterine wall where it invaded beyond the uterus and involved portions of the bladder dome. Patient was transferred to Gudushauri National Medical Centre. Condition was complicated by vaginal bleeding. Laboratory studies showed anemia (Hb 100 g/l) and stillbirth. A multidisciplinary group of doctors mobilized at our clinic comprised of obstetrician-gynecologists, urologists, transfusion medicine and critical care specialists. Blood was reserved for hemo-transfusion. The patient was taken for emergency surgery. Ureteric stents were placed perioperatively in order to facilitate palpation of the ureters intraoperatively and to allow timely identification of ureteral trauma. With the primary goal to decrease volume of bleeding, hysterectomy was performed as the first step together with the urologist. Upon abdominal wall incision there was revealed a unified conglomerate at the anterior uterine wall, which included large caliber blood vessels and placental tissue penetrating into the urinary bladder. Hysterectomy, resection of the posterior wall of urinary bladder and episiotomies were performed. The bladder was then closed in 2 layers with running absorbable sutures, a 24-Fr Foley catheter was placed, and the bladder was irrigated to ensure water-tight closure. The procedure was subsequently completed with placement of a drain anterior to the suture line of the bladder and closure of the abdominal wall incision. Total blood loss was about 4200ml and the surgery lasted 3h 25m. Blood transfusion components included 1550 ml erythrocyte mass and 1205 ml plasma. The patient was admitted to the intensive care unit. The Foley catheter was left in place. Outpatient cystogram at 4 weeks postoperatively revealed no extravasation of contrast material. The Foley catheter was removed and the patient has not experienced any further urinary difficulties to the date.

Case report 2. Another case - A 37 year old married female with 11th pregnancy; with three low transverse cesarean delivery in anamnesis. She had 7 instrumental abortions. Her gestational age, when she get our clinic, was 26 5/7 wks by LMP. She had a history of two preterm operative deliveries. It was neonatal death of both new borne. The details of the operative note regarding of third c section were not available, but patient said that she had some troubles with urinary bladder and cystoscopy had been done after 2 months after c-section, but she didn't remember why. She get our clinic with bleeding, pain in the lower part of abdomen and constrictions of the uterus. Ultrasound examination showed a complete placenta Previa, with loss of the hypoechoic retro placental zone, suggesting placenta accrete. The placenta implanted along the lower anterior uterine wall where it was invaded beyond the uterus and involved portions of the bladder. Multidisciplinary consultation prior to surgical intervention included evaluations by a general obstetrician-gynecologist, urologist, gynecologic oncologist, obstetric

anesthesiologist, hematologist and neonatologist. Patient stay at our department of pathology of pregnancy, received betamethasone to encourage fetal lung maturity, treatment to prolong this pregnancy. We reserved blood components. After 5 days post hospitalization vaginal bleeding started. We took patient to operative block, placed a central venous catheter via the right internal jugular vein, a urinary drainage catheter had been previously placed. The patient underwent general anesthesia with IV fentanyl 100 µg, propofol 200 mg, and succinylcholine 100 mg. Surgery commenced with a vertical midline incision. The uterus appeared normal except for the lower uterine segment, where many enlarged, dilated vessels extended toward the bladder reflection. A premature female infant was delivered in the prech position via a classical incision high into the uterine corpus. Mass of the fetus 1300 g. Apgar scores were 7 at one minute and 7 at 5 minutes. New born was sent to ICU. The gynecologic performed total hysterectomy and urologist made resection of the posterior wall of urinary bladder and episitoma. The bladder was then closed in 2 layers with running absorbable sutures, a 24-Fr Foley catheter was placed, and the bladder was irrigated to ensure water-tight closure. The procedure was subsequently terminated after placement of a drain anterior to the suture line of the bladder and closure of the abdomen. The operative team decided to transfuse two units of packed red cells and 1130 mL and 1130 ml plasma, IV fluids 3000 ml. The parturient required no vasoactive medication. Surprisingly, the estimated blood loss was 3000 mL at the end of the procedure, yielding a hemoglobin concentration of 81 g/L. She recovered for three days in the intensive care unit; after an uneventful postoperative course, the patient was discharged home on the 10th postoperative day. The urinary drainage catheter remained in a week after discharge. Newborn was ambulated after a month with mass 2010 g.

Placenta percreta is defined as an abnormal adherence of placenta to the uterine wall secondary to total or partial absence of the decidua basalis. Histologically, it is characterized by chorionic villi penetrating through the myometrium into the uterine serosa and may infiltrate the surrounding organs such as urinary bladder and bowel [2,3,8,13]. Separation of such a placenta from the myometrium can result in fatal hemorrhage, as trophoblastic tissue is very vascular. Most cases of placenta percreta that involves the bladder are recognized only at the time of delivery. Hematuria occurs in 25% of placenta percreta cases. When a multiparous woman with a history of a previous cesarean delivery is found to have a placenta previa, especially with coexistent hematuria, the possibility of bladder invasion by an adherent placenta should be considered. Every attempt should be made to achieve the antenatal diagnosis to minimize blood loss, and to preserve the bladder.

In above described clinical cases we had no possibility to perform intraoperative internal iliac artery embolization after preoperative cannulation or prophylactic bilateral ligation to prevent excessive blood loss at the time of hysterectomy. Such procedure can help to minimize blood

loss in such patients.

Conclusion.

Placenta percreta, which can affect any neighboring uterine structure, is a life-threatening condition. When it involves the urinary bladder, a multidisciplinary approach utilizing a team of physicians and surgeons representing urology, radiology, and obstetrics-gynecology is the key to successful management [2,8,12,1]. Every attempt should be made to achieve antenatal diagnosis, to minimize blood loss, and to preserve the bladder. Prevention of the maternal death in the condition when the patients have uterine scarring or a history of other invasive procedures may be improved by the adequate preoperative diagnostics of these conditions.

Because significant hemorrhage is common and it is likely that cesarean-hysterectomy will be required when placenta percreta is present, women with a suspected placenta percreta should be scheduled for delivery in an institution with appropriate surgical facilities and a blood bank that can facilitate transfusion of large amounts of various blood products. When prenatal imaging has identified involvement of the lower segment by the placenta percreta, some have suggested that perioperative ureteric stent placement could facilitate palpation of the ureters intraoperatively to allow early identification of ureteral trauma. Imaging systems to identify whether placenta percreta may be present includes ultrasound, magnetic resonance imaging (MRI), and cystoscopy [2,8,10,14].

Randomized clinical trials and large cohort studies regarding the diagnosis and treatment of pathological placenta adherence are lacking. Studies of these types are needed to determine optimal antenatal diagnosis and per partum management of this potentially morbid condition.

REFERENCES

1. Латышкевич О.А. Вростание плаценты у пациенток с рубцом на матке после кесарева сечения. Автореф. Дис... канд. мед. наук. – М.: 2015.
2. Clausen C, Lonn L, Langhoff-Roos J. Management of placenta percreta: a review of published cases. *Anat. Obstet. Gynecology. Scand.* 2014; 93:138–143.
3. Cole MD. Using methotrexate to treat placenta accreta. *AWHONN Lifelines* 2002;6: 486–487;
4. Crispin M. A., s Management of Placenta Accreta/Increta/Percreta Vanderbilt University Medical Center, 2010; 1-35.
5. Fritsch H, Lienemann A, Brenner E, Ludwikowski B. Clinical anatomy of the pelvic floor. *Adv Anat. Embryo Cell Biol.* 2004;175:1–64.
6. Garmi G, Salim R. Epidemiology, etiology, diagnosis, and management of placenta accreta. *Obstet. Gynecol. Int.* 2012; 873-929.
7. Gupta N, Gupta A, Green M, Kang HS, Blankstein J. Placenta percreta at 17 weeks with consecutive hysterectomy: a case report and review of the literature. *Case Rep*

- Obstet. Gynecol. 2012; 734834.
8. Ibrahim MA, Liu A, Dalpiaz A, Schwamb R, Warren K, Khan SA. Urological Manifestations of Placenta Percreta. *Curr Urol.* 2015; 8(2):57-65.
9. Konijeti R., Rajfer J., Askari A. Placenta Percreta and the Urologist. *Urology* 2009; 11(3): 173-176.
10. Mina A.I. Liu A., Schwamb A.D.R., Warren K., Sardar A. Khan. Urological Manifestations of Placenta. *Percreta* 2015; 8(2): 57-65.
11. Machado LS. Emergency per partum hysterectomy: incidence, indications, risk factors and outcome. *N Am J Med Sci.* 2011;3:358-361.
12. Matsubara S, Ohkuchi A, Yashi M, Izumi A, Ohwada M, Kuwata T, Usui R, Kuwata Y, Nakata M, Suzuki M. Opening the bladder for cesarean hysterectomy for placenta previa percreta with bladder invasion. *J Obstet. Gynecol. Res.* 2009;35:359-363.
13. Sarantopoulos GP, Natarajan S. Placenta accreta. *Arch Pathol Lab Med.* 2002; 126(12):1557-8. 2011.
14. Wortman AC, Alexander JM: Placenta accreta, increta, and percreta. *Obstet. Gynecol. Clin North Am* 2013;40:137-154.
15. Yu M, Liu XY, Dai Q, Cui QC, Jin ZY, Lang JH. Diagnosis and treatment of placenta accreta in the second trimester of pregnancy. *Acta Academiae Medicinae Sinicae* 2010; 32(5): 501-504.

SUMMARY

PATHOLOGICAL ADHERENCE OF PLACENTA - CASE REPORTS

Sulukhia R., Melia L., Pirtskhalava N., Sukhiashvili A.

Acad. O. Gudushauri National Medical Center, Perinatal Department, Tbilisi, Georgia

Major obstetric hemorrhage is the leading cause of maternal morbidity and mortality. In rare cases, life-threatening hemorrhage in pregnant women may result from abnormal adherence of placenta. Three grades of abnormal placental attachment are defined according to the depth of invasion: placenta accreta, placenta increta, and placenta percreta. An important risk factor for placenta abnormal adherence of placenta is placenta previa in the presence of a uterine scar. The increased prevalence of cesarean section, uterine surgery, and increasing parturient age and parity have led to an increased incidence of abnormal placentation, from one in 2,500 a quarter century ago, to one in 533 deliveries currently. Placenta percreta significantly increases risk for both maternal and fetal morbidity and mortality. Placental invasion of the bladder carries a maternal morbidity of 9.5% and perinatal mortality of 24%. Prevention of the maternal death in the condition when the patients have uterine scarring or a history of other invasive procedures may be improved by the adequate preoperative diagnostics of these conditions. When it involves the urinary bladder, a multidisciplinary approach utilizing a team of physicians and surgeons representing

urology, radiology, and obstetrics-gynecology is the key to successful management.

Keywords: placenta accreta, increta, percreta; hemorrhage; bladder invasion; large volume blood transfusion.

РЕЗЮМЕ

ПАТОЛОГИЧЕСКОЕ ВРАСТАНИЕ ПЛАЦЕНТЫ - СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

Сулухия Р.В., Мелия Л.Г., Пирцхалава Н.А., Сухиашвили А.Н.

Национальный медицинский центр им. акад. О. Гудушаури, Тбилиси, Грузия

Массивное акушерское кровотечение является одной из важнейших причин материнской смертности. Оно может быть вызвано патологическим врастанием плаценты. Существует три степени патологического врастания плаценты по глубине инвазии. Выявлена четкая причинная связь локализации врастания плаценты с наличием рубца на матке после кесарева сечения. В последние десятилетия наблюдается неуклонный рост распространенности данного осложнения, как следствия, беременности с рубцом на матке, что в немалой степени обусловлено увеличением частоты кесарева сечения. Четверть века назад патологическое врастание плаценты встречалось с частотой 1:2500 родов; на сегодняшний же день - 1:533 родов. Placenta percreta значительно увеличивает риск материнской и неонатальной смертности, при прорастании в мочево- лый пузырь (материнская смертность 9,5%, неонатальная - 24%). Предотвращение материнской смертности при наличии у роженицы рубца матки или истории других инвазивных гинекологических процедур, может быть достигнуто путем адекватной предоперационной диагностики этих состояний. Патологическое врастание плаценты с инвазией в близлежащие органы требует вмешательства многодисциплинарной группы специалистов, включающей хирургов, урологов, радиологов и акушеров-гинекологов.

რეზუმე

პლაცენტის პათოლოგიური ჩაზრდა - შემთხვევები პრაქტიკიდან

რ. სულხია, ლ. მელია, ნ. ფირცხალავა, ა. სუხიაშვილი

აკად. ო. გუდუშაურის სახ. ეროვნული სამედიცინო ცენტრი, თბილისი, საქართველო

მასიური სამეანო სისხლდენები დედათა სიკვდილიანობის წამყვანი მიზეზია და მათ შო-

რის დიდი წვლილი მიუძღვნის სისხლდენებს, გამოწვეულს პლაცენტის პათოლოგიური ჩაზრდით. პლაცენტის პათოლოგიური ჩაზრდის სამი ხარისხია. იკვეთება მგრადი კავშირი პლაცენტის ჩაზრდის და საკეისრო კვეთის შემდგომ ნაწიბურის არსებობასთან. საკეისრო კვეთების რიცხვის ზრდამ გამოიწვია ამ გართულების მნიშვნელოვანი გაზრდა. 25 წლის წინ ეს გართულება გვხვდებოდა 1 შემთხვევაში 2500

მშობიარობიდან, ახლა კი - 1 შემთხვევაში 533 მშობიარობიდან. პლაცენტა პერკრეტა შარდის ბუშტში ინვაზიით საგრძნობლად ზრდის დედათა სიკვდილიანობის და ნეონატალური გართულებების რისკს. პლაცენტის ახლომდებარე ორგანოებში ინვაზია ითხოვს მულტიდისციპლინარული გუნდის ჩართულობას, რომელიც შედგება ქირურგების, უროლოგების, რადიოლოგების და მეან-გინეკოლოგებისაგან.

СОСТОЯНИЕ МАТОЧНЫХ ТРУБ У ЖЕНЩИН С УРОГЕНИТАЛЬНЫМ ХЛАМИДИОЗОМ И БЕСПЛОДИЕМ

Арустамян К.К., Тотоян Э.С., Карапетян А.Г., Гаспарян А.А.

Научно-исследовательский центр охраны здоровья матери и ребенка, Ереван, Республика Армения

Проблема бесплодного брака, частота которого в Республике Армения составляет 16,2%, имеет важное государственное значение [9]. По данным эпидемиологического исследования, наиболее частой причиной женского бесплодия является нарушение анатомического состояния маточных труб, обусловленное воспалительными процессами половых органов хламидийной этиологии [9].

По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2012 г. во всем мире зарегистрирован 131 млн. (от 100 до 166 млн.) новых случаев урогенитального хламидиоза (УГХ) [7]. Распространенность УГХ среди женщин в возрасте 15-49 лет во всем мире составляет 4,2 % (95% доверительный интервал 3,7-4,7) [4,7].

Хламидийная инфекция (ХИ) является одной из основных причин воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) у женщин [4,6]. В настоящее время четко установлено, что ХИ чаще протекает с минимальными неспецифическими проявлениями [8]. Отсутствие симптоматики или незначительная ее выраженность при УГХ способствует длительному латентному существованию инфекции, что в дальнейшем приводит к потере трудоспособности, хроническим ВЗОМТ [4,6].

Хламидийный сальпингит – наиболее частое проявление восходящей ХИ. Особенностью хламидийных сальпингитов является их длительное, подострое, стертое течение и формирование в дальнейшем трубной непроходимости [3]. Поражение маточных труб становится причиной внематочной беременности (ВБ), бесплодия [1,2].

Однако не у всех женщин, инфицированных *Ch. trachomatis*, развивается трубная патология. С другой стороны, элиминация возбудителя у таких пациенток не всегда обеспечивает наступление беременности.

Исходя из вышеизложенного, целью исследования явилась оценка состояния маточных труб у женщин с урогенитальным хламидиозом и бесплодием.

Материал и методы. Проанализированы данные обследования 344 женщин в возрасте от 18 до 49 лет с бесплодием (средний возраст 26,9±0,3лет). Пациентки в зависимости от наличия хламидийного инфицирования были разделены на 2 группы. 133 (38,7%) с *Ch. trachomatis* составили основную группу. 211 (61,3%) обследованных без ХИ составили группу сравнения.

Комплексное обследование пациенток с бесплодием включало общеклиническое, гинекологическое, гормональное, рентгенологическое - гистеросальпингографию (ГСГ), гистологическое, бактериоскопическое, бактериологическое, эндоскопическое исследование и УЗИ органов малого таза. Исследование на инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), проведено методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Статистическая обработка полученных данных произведена с использованием методов вариационной статистики с вычислением достоверности различий по критерию Стьюдента и пакета компьютерных программ для статистической обработки “SPSS”, версия 11.5. Оценка достоверности проводилась согласно общепринятому в медицине и биологии критерию $p < 0,05$.

Таблица 1. Факторы бесплодия у обследованных женщин

Факторы бесплодия	Основная группа (n=133)		Группа сравнения (n=211)	
	абс.	%	абс.	%
генетический	–	–	1	0,5
иммунологический	–	–	2	0,9
эндокринный	18	13,5	91	43,1
трубный или трубно-перитонеальный	69	51,9	41	19,4
сочетанный				
трубный + эндокринный	45	33,8	76	36
трубный + иммунологический	1	0,7	–	–

Результаты и их обсуждение. Факторы бесплодия у обследованных женщин представлены в таблице 1.

Из приведенных данных явствует, что, в основной группе превалирует трубный или трубно-перитонеальный фактор бесплодия (51,9% против 19,4% в группе сравнения, $p < 0,001$), а в группе сравнения – эндокринный фактор бесплодия (43,1% против 13,5% в группе сравнения, $p < 0,001$).

Возраст женщин с ХИ ($27,8 \pm 0,5$ лет) был статистически достоверно старше возраста женщин группы сравнения ($26,5 \pm 0,4$ лет, $p < 0,02$), что, на наш взгляд, обусловлено наличием эндокринной формы бесплодия с определенными симптомами, вынуждающими женщин группы сравнения к раннему обращению к врачу.

Возраст менархе пациенток основной группы (в среднем, $13,7 \pm 0,1$ лет) был статистически достоверно выше, чем у пациенток группы сравнения (в среднем, $13,2 \pm 0,2$ лет, $p < 0,05$).

В группе женщин с ХИ чаще наблюдался регулярный ритм менструаций (81,9% против 68,7% в группе сравнения, $p < 0,001$), в группе женщин без ХИ – нарушение менструального цикла по типу олигоменореи (30,8% против 18,0% в основной группе, $p < 0,01$).

Изучение уровня гонадотропинов и половых стероидов позволило установить: 1) функциональную гиперпролактинемию в обеих группах (21,6% и 13,3%, соответственно); 2) функциональную гиперандрогенемию – в основной группе в 32,3% и у пациенток группы сравнения в 58,% ($p < 0,01$); 3) гипофункцию яичников в 20% и 36,2% случаев, соответственно.

Ановуляция значительно чаще зарегистрирована у женщин группы сравнения (48,8% против 24,8% в основной группе, $p < 0,001$). Недостаточность лютеиновой фазы установлена у 9% женщин основной группы и у 31,2% группы сравнения ($p < 0,001$).

Из обследованных женщин 256 (75,3%) страдали первичным бесплодием, 88 (24,7%) – вторичным. У женщин основной группы чаще регистрировалось вторичное бесплодие – 32,3% против 19,9% в группе сравнения ($p < 0,02$). При вторичном бесплодии у женщин с ХИ чаще зарегистрированы самопроизвольные выкидыши, неразвивающаяся беременность (НРБ) ($p < 0,05$). Если у женщин с ХИ (38,3%) в большинстве случаев беременность завершилась самопроизвольным выкидышем и НРБ, то у женщин без ХИ (37,3%) – родами.

В анамнезе у женщин с УГХ были частые указания на перенесенный трихомониаз ($p < 0,05$), хламидиоз ($p < 0,001$). ВЗОМТ в основном (48,1%) носил хронический характер в группе женщин с ХИ. Разница по частоте перенесенных ВЗОМТ между женщинами сравниваемых групп была статистически значима (48,1% против 27%, $p < 0,01$).

Наиболее часто у обследованных женщин установлен бактериальный вагиноз (БВ) - в 38,3% случаев основной группы и в 19,4% - группы сравнения ($p < 0,001$). Грибки рода *Candida* обнаружены у 25,6% женщин основной группы и у 13,7% – группы сравнения ($p < 0,02$). Трихомониаз выявлен у 6,8% женщин основной и у 2,8% пациенток группы сравнения.

Ur. urealyticum выявлена у 38,3% женщин основной группы и у 15,6% – в группе сравнения ($p < 0,001$). В группе сравнения наиболее часто выявлен БВ, а в основной группе – одинаково часто *Ur. urealyticum* и БВ. Необходимо отметить, что у пациенток обеих групп среди возбудителей ИППП наиболее редко выявлялись трихомонады – 6,8% и 2,8%, соответственно.

Анализ полученных данных показал, что ХИ в виде моноинфекции протекала только в 37,6% случаев, в виде микст-инфекции – в 62,4%. В структуре микст-инфекции преобладали ассоциации хламидиоз-уреаплазмоз - 38,3%, хламидиоз-БВ - 38,3%, хламидиоз-кандидоз - 25,6%. Детальный анализ позволил

установить, что у пациенток с ХИ при хламидийной микст-инфекции в 37,3% случаев наблюдалось сочетание трех инфекций и наиболее часто из них сочетание *Ch. trachomatis* с *Ur. urealyticum* и БВ - 51,6%.

Наряду с возбудителями ИППП у пациенток с ХИ и бесплодием статистически достоверно чаще высеивались условно-патогенные микроорганизмы в виде *St. epidermidis* (54,2% и 22,6% соответственно), *Enterococcus* (33,3 и 16,1%, соответственно), *Corynebacter* (45,8% и 22,5%, соответственно). Полученные данные позволяют предположить, что у пациенток с бесплодием ассоциации ХИ и условно-патогенных микроорганизмов играют определенную роль в этиопатогенезе данного состояния. По-видимому, наличие ХИ является своеобразным пусковым механизмом для проявления патогенного влияния условно-патогенных микроорганизмов.

Известно, что *Ch. trachomatis* характеризуется тропизмом к эпителию маточных труб и является частой причиной их поражения. Исходя из этих данных, проанализированы результаты ГСГ 202 обследованных женщин обеих групп, из них 120 (59,4%) составили пациентки основной группы и 82 (40,5%) – группы сравнения (таблица 2).

При ГСГ частичные пороки развития были установлены в 3,5% случаев, из них: седловидная матка - в 2,5% случаев (у 2,5% в группе сравнения и у 2,4% – в

основной), двуругая матка – в 3,5% случаев (у 2,5% пациенток основной и у 4,9% – группы сравнения).

Непроходимость маточных труб чаще выявлена у пациенток основной группы: справа у 32,5% и 19,5% пациенток основной группы и группы сравнения соответственно, слева – у 28,3% и 15,8%, соответственно ($p < 0,05$). Гидро-, сактосальпинксы чаще выявлены у пациенток основной группы, разница статистически достоверна ($p < 0,05$). Спайки в области малого таза чаще выявлены у пациенток основной группы (справа у 38,8 и 24,4% пациенток основной и группы сравнения, а слева – у 40,8% и 21,9%, $p < 0,05$ и $p < 0,01$). По другим параметрам статистически значимых различий между группами не выявлено.

На момент обследования статистически достоверной разницы между женщинами обеих групп по частоте выявления ВЗОМТ не установлено - у 45,9% женщин основной и у 54,1% женщин группы сравнения. Несмотря на отсутствие объективных показателей поражения половых органов у женщин основной группы, при ГСГ у них статистически достоверно чаще выявлены поражения маточных труб (непроходимость маточных труб, спайки в полости малого таза и гидросальпинксы). Полученные нами данные дают основание считать, что: 1) клинические проявления ВЗОМТ не обязательно должны предшествовать поражению маточных труб; 2) поражение маточных труб не всегда сопровождается какими-либо клиническими симптомами.

Таблица 2. Состояние маточных труб по данным ГСГ*

ГСГ картина маточных труб	Основная группа (n=120)		Группа сравнения (n=82)		p
	абс.	%	абс.	%	
проходимость справа	39	32,5	59	71,9	<0,001
проходимость слева	31	25,8	66	80,4	<0,001
непроходимость справа	39	32,5	16	19,5	нд
непроходимость слева	34	28,3	13	15,8	<0,001
ампулярное утолщение справа	40	33,3	31	37,8	нд
ампулярное утолщение слева	34	28,3	31	37,8	нд
сактосальпинкс справа	21	17,5	7	8,5	<0,05
сактосальпинкс слева	17	20,7	8	9,8	<0,05
булавовидно утолщена справа	14	11,7	10	12,2	нд
булавовидно утолщена слева	12	10	12	14,7	нд
сегментирована справа	13	10,8	6	7,3	нд
сегментирована слева	10	8,3	8	9,8	нд
фиксирована справа	18	15	13	15,9	нд
фиксирована слева	17	14,2	12	14,6	нд
спайки справа	46	38,3	20	24,4	<0,05
спайки слева	49	40,8	18	21,9	<0,01

примечание: * – у одной и той же пациентки наблюдалось сочетание нескольких рентгенологических признаков, ввиду чего абсолютное число пациенток не соответствует числу женщин в группе

В результате сопоставления данных бактериоскопических, бактериологических исследований и ГСГ установлено, что наиболее выраженные поражения маточных труб наблюдались у женщин с хламидийной микст-инфекцией. Гидросальпинксы также статистически достоверно чаще выявлены у пациенток с хламидийной микст-инфекцией (64,2% против 35,7% в группе с монохламидиозом, $p < 0,02$).

У 50 обследованных пациенток произведена лапароскопия. Из них 28 (56%) являлись пациентками основной группы и 22 (44%) – группы сравнения. Применение хромосальпингоскопии при лапароскопии позволило установить проходимость маточных труб в 42% случаях, из них у 28,6% пациенток основной группы и у 71,4% группы сравнения ($p < 0,001$). Наружный генитальный эндометриоз выявлен у 6% женщин (из них у 3,6% основной группы и 7,7% – в группе сравнения). Несмотря на проходимость маточных труб и отсутствие видимых поражений в фимбриальных отделах, у 10,7% пациенток основной группы и у 15,4% группы сравнения наблюдалась замедленная перистальтика маточных труб, что проявлялось в замедленном поступлении метиленового синего в брюшную полость. У 130 (38%) женщин маточные трубы заполнялись красителем до ампулярных отделов, из них 104 (78,9%) являлись пациентками основной группы. В этих случаях в малом тазу выявлены перитубарные спайки, которые образовывали замкнутые спаечные полости. Непроходимость маточных труб в истмическом отделе выявлена у 7,1% пациенток основной группы и 7,6% - группы сравнения, соответственно. Спаечный процесс в малом тазу установлен у 72% пациенток: у 72,2% женщин основной группы и у 27,8% – группы сравнения ($p < 0,001$), т.е. в 2,6 раза больше у пациенток основной группы. Выраженный спаечный процесс в малом тазу выявлен у 20% женщин: у 21,4% основной группы и у 15,4% группы сравнения. Маточные трубы были утолщены, извиты, фиксированы в грубых и мощных спайках с образованием гидросальпинксов. Односторонние гидросальпинксы обнаружены у 16% пациенток (у 21,4% основной группы и у 7,6% группы сравнения), двусторонние – у 4% (у 3,6% пациенток основной группы и у 3,8% – группы сравнения).

Наблюдалась также связь между степенью распространения спаечного процесса в малом тазу и наличием хламидийной микст-инфекции. Так, при монохламидийной инфекции распространенность спаечного процесса оценена как I-II°, тогда как при хламидийной микст-инфекции, особенно в ассоциации с условно-патогенной микрофлорой – III°.

Полученные нами данные свидетельствуют, что не у всех женщин с ХИ наблюдается непроходимость маточных труб (проходимость правой маточной трубы выявлена в 32,5% случаев, а левой – в 25,8%). Следо-

вательно, можно предположить, что бесплодие при ХИ обусловлено не только анатомической непроходимостью маточных труб. Исходя из полученных данных, в данном исследовании проведено изучение состояния маточных труб у женщин с ХИ с применением гистологического метода: гистологическое исследование ткани маточных труб у 12 женщин в возрасте от 24 до 38 лет, оперированных по поводу внематочной беременности, у 5 из них выявило ХИ.

При гистологическом исследовании маточных труб у всех женщин выявлены элементы гладкого и ворсинчатого хориона. У всех женщин без ХИ наблюдались кровоизлияния и признаки воспаления. При гистологическом исследовании ткани маточных труб у женщин с ХИ установлены чередующиеся участки с признаками острого воспаления и различными стадиями репаративного процесса, что, на наш взгляд, является косвенным свидетельством персистенции ХИ в маточных трубах. У 4 женщин с ХИ и признаками острого воспаления выявлен отек не только слизистого, но и подслизистого слоя, а в участках с признаками ремиссии – склероз слизистого и подслизистого слоев, что и может стать причиной непроходимости маточных труб, а в последующем – внематочной беременности или бесплодия.

Известно, что воспалительная реакция имеет защитно-приспособительный характер и является очагом длительного раздражения, что приводит к ответным реакциям организма – выработке аутоантител к антигенам матки, маточных труб и яичников. В силу своего анатомического строения, эпителий маточных труб создает предпосылки для развития ХИ. Неравномерное изменение высоты реснитчатых и секреторных клеток в различные фазы менструального цикла при наличии инфицирования *Ch. trachomatis* и, в особенности, при неоднократном обострении и ремиссии воспалительного процесса способствует нарушению функциональной активности фаллопиевых труб [3,5], что и является причиной нарушения транспорта сперматозоидов, яйцеклетки, эмбриона и приводит к внематочной беременности, бесплодию, чем и следует, очевидно, объяснить неэффективность восстановления репродуктивной функции у женщин после элиминации *Ch. trachomatis* с сохраненной проходимость маточных труб.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что бесплодие у женщин с ХИ, в основном, обусловлено трубным или трубно-перитонеальным фактором, а также анатомо-функциональными изменениями маточных труб вследствие хронического воспалительного процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bakken IJ, Skjeldestad FE, Nordbo SA. Chlamydia trachomatis infections increase the risk for ectopic pregnancy:

- a population-based, nested case-control study. *Sex Transm Dis*, 2007, 34(3): 166-169.
2. Geisler WM, Wang C, Morrison SG, et al. The natural history of untreated *Chlamydia trachomatis* infection in the interval between screening and returning for treatment. *Sex Transm Dis*. 2008, 35(2): 119-123.
 3. Hafner LM. Pathogenesis of fallopian tube damage caused by *Chlamydia trachomatis* infections. *Contraception*, 2015, 92(2): 108-115.
 4. Kreisel K, Torrone E, Bernstein K. et al. Prevalence of Pelvic Inflammatory Disease in Sexually Experienced Women of Reproductive Age - United States, 2013-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017; 66(3):80-83.
 5. Lyons R.A., Saridogan E., Djahanbakhch O. The reproductive significance of human Fallopian tube cilia. *Human Repr. Update* 2006; 12(4): 363-372.
 6. Ness RB, Smith KJ, Chang CC, Schisterman EF, Bass DC. Prediction of pelvic inflammatory disease among young, single, sexually active women. *Sex Transm Dis*, 2006; 33(3): 137-142.
 7. Newman L, Rowley J, Vander Hoorn S, et al. Global estimates of the prevalence and incidence of four curable sexually transmitted infections in 2012 based on systematic review and global reporting. *PLoS One* 2015; 10(12): e0143304.
 8. Wiesenfeld HC, Hillier SL, Meyn LA, et al. Subclinical pelvic inflammatory disease and infertility. *Obstet Gynecol*. 2012; 120(1): 37-43.
 9. UNFPA Armenia. Clinical and Epidemiological Survey on Etiology, Prevalence of Infertile Marriages 2009; 89.

SUMMARY

THE STATE OF FALLOPIAN TUBES IN WOMEN WITH UROGENITAL CHLAMYDIA AND INFERTILITY

Arustamyan K., Totoyan E., Karapetyan A., Gasparyan A.

Research Center of Maternal and Child Health Protection, Yerevan, Republic of Armenia

The aim of this work was to assess the state of the fallopian tubes in women with urogenital chlamydia (UC) and infertility.

344 women 18-49 y.o with infertility have been investigated. UC was detected in 133 of them -38.7%, (main group), UC was absent in 211 (61.3%) patients (comparison group). In the main group prevailed the tubal or tubal peritoneal factor of infertility (51.9% versus 19.4% in the comparison group, $p < 0.001$). UC in women in the main (62.4%) was in the form of mixed infection. Obstruction of the fallopian tubes and adhesions in the pelvic region were more often detected in patients of the main group ($p < 0.05$). The most pronounced lesions of the fallopian tubes were

observed in women with chlamydial mixed infection. Adhesive process in the small pelvis was established by laparoscopy in 72.2% of women in the main group and in 27.8% in the comparison group ($p < 0.001$). There was a correlation between the extent of the adhesion process in the small pelvis and the presence of chlamydial mixed infection. A histological study was carried out of the tissues of the fallopian tubes in 12 women diagnosed with an ectopic pregnancy, 5 of whom had UC. Women with UC have alternating areas with signs of acute inflammation and various stages of the reparative process and in 4 women with UC the above mentioned signs and sclerosis were detected also in the the submucosa, which can cause destruction of the functional activities of the fallopian tubes and obstruction as well. All this causes a violation of the transport of spermatozoa, the embryo and leads to a ectopic pregnancy and infertility. Obtained results explain the inefficiency of restoring reproductive function in women after elimination of UC with preserved patency of the fallopian tubes.

Keywords: fallopian tubes, urogenital chlamydia, inefficiency.

РЕЗЮМЕ

СОСТОЯНИЕ МАТОЧНЫХ ТРУБ У ЖЕНЩИН С УРОГЕНИТАЛЬНЫМ ХЛАМИДИОЗОМ И БЕСПЛОДИЕМ

Арустамян К.К., Тотоян Э.С., Карапетян А.Г., Гаспарян А.А.

Научно-исследовательский центр охраны здоровья матери и ребенка, Ереван, Армения

Целью исследования явилась оценка состояния маточных труб у женщин с урогенитальным хламидиозом и бесплодием.

Проанализированы данные обследования 344 женщин в возрасте от 18 до 49 лет с бесплодием (средний возраст $26,9 \pm 0,3$ лет). Пациентки в зависимости от наличия хламидийного инфицирования (ХИ) разделены на 2 группы, из них *Ch. trachomatis* выявлена у 133 (38,7%) женщин основной группы, ХИ отсутствовала у 211 (61,3%) обследованных группы сравнения. В основной группе превалировал трубный или трубно-перитонеальный фактор бесплодия (51,9% против 19,4% в группе сравнения, $p < 0,001$). ХИ у женщин (62,4%), протекал, в основном, в виде микст-инфекции. Непроходимость маточных труб и спайки в малом тазу чаще наблюдались у пациенток основной группы ($p < 0,05$); наиболее выраженные поражения маточных труб выявлены у женщин с хламидийной микст-инфекцией. Спаечный процесс в малом тазу установлен у 72,2% женщин основной группы и у 27,8% – группы сравнения ($p < 0,001$). Наблюдалась также связь между степе-

нью распространения спаечного процесса в малом тазу и наличием хламидийной микст-инфекции.

Гистологическое исследование тканей маточных труб проведено у 12 женщин в возрасте от 24 до 38 лет, оперированных по поводу внематочной беременности, у 5 из них выявлена ХИ. У женщин с ХИ установлены чередующиеся участки с признаками острого воспаления и различных стадий репаративного процесса. У 4 женщин с ХИ выявлены вышеописанные признаки и

склероз не только слизистого, но и подслизистого слоя, что может стать причиной непроходимости маточных труб, а в последующем – внематочной беременности или бесплодия. Вышеизложенное способствует нарушению транспорта сперматозоидов, яйцеклетки, эмбриона и приводит к внематочной беременности, бесплодию, чем и следует объяснить неэффективность восстановления репродуктивной функции у женщин после элиминации *Ch. trachomatis* с сохраненной проходимостью маточных труб.

რეზიუმე

საშივილოსნოს მიღების მდგომარეობა ქალებში უროგენიტალური ქლამიდიოზით და უნაყოფობით

კ. არუსტამიანი, ე. ტოტოიანი, ა. კარაპეტიანი, ა. გასპარიანი

დელათა და ბავშვთა ჯანმრთელობის დაცვის სამეცნიერო-კვლევითი ცენტრი, ერევანი, სომხეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა უროგენიტალური ქლამიდიოზის და უნაყოფობის მქონე ქალების საშივილოსნოს მიღების მდგომარეობის შეფასება. გაანალიზებულია 18-49 წლის ასაკის 344 ქალის გამოკვლევის შედეგები (საშუალო ასაკი - 26,9±0,3 წელი). პაციენტები, ქლამიდიური ინფექციის (ქი) არსებობის მიხედვით დაიყო 2 ჯგუფად. *Ch. trachomatis* გამოვლინდა 133 (38,7%) ქალში (ძირითადი ჯგუფი), ქი არ აღმოაჩნდა 211 (61,3%) ქალს (შედარების ჯგუფი). ძირითად ჯგუფში პრევალირებდა უნაყოფობის მილოვანი ან მილ-პერიტონეული ფაქტორი (51,9%; შედარების ჯგუფში - 19,4%, p<0,001). ქლამიდიური ინფექცია ქალებში მიმდინარეობდა, უმეტესად (62,4%), მიქსთ-ინფექციის სახით. საშივილოსნოს მიღების გაუვალობა და ნაწიბურები მცირე მენჯის ღრუში უფრო ხშირად აღენიშნებოდა ძირითადი ჯგუფის პაციენტებს (p<0,05), საშივილოსნოს მიღების გამოსატოვი დაზიანებები კი – ქალებს ქლამიდიური მიქსთ-ინფექციით. ნაწიბურვანი პროცესი მცირე მენჯში დაუდგინდა ძირითადი ჯგუფის 72,2%-ს და შედარების ჯგუფის 27,8%-ს (p<0,001). ასევე აღინიშნოდა კავშირი მცირე მენ-

ჯში ნაწიბურვანი პროცესის გავრცელებასა და ქლამიდიური მიქსთ-ინფექციის არსებობას შორის.

საშივილოსნოს მიღების ქსოვილების ჰისტოლოგიური კვლევა ჩატარდა 24-38 წლის ასაკის 12 ქალს საშივილოსნოსგარე ორსულობის გამო შესრულებული ოპერაციის შემდეგ; 5 მათგანს დაუდგინდა ქლამიდიური ინფექცია. ქალებში ქი-ით დადგენილია მწვავე ანთებისა და რეპარაციული პროცესის სხვადასხვა სტადიის უბნების მონაცვლეობა. ქი-ის მქონე 4 ქალს აღენიშნა ზემოთ აღწერილი ნიშნები და არა მარტო ლორწოვანის, არამედ ლორწქვეშა ფენის სკლეროზი, რაც შესაძლოა საშივილოსნოს მიღების გაუვალობის, მომავალში კი - საშივილოსნოსგარე ორსულობის და უნაყოფობის მიზეზი გახდეს. ეს ყოველივე განაპირობებს სპერმატოზოიდების, კვერცხ-უჯრედის, ემბრიონის ტრანსპორტის დარღვევას და იწვევს საშივილოსნოსგარე ორსულობას და უნაყოფობას. ამით აიხსნება გამტარობაშენარჩუნებული საშივილოსნოს მიღების პირობებში ქალების რეპროდუქციული ფუნქციის აღდგენის არაეფექტურობა *Ch. trachomatis*-ის ელიმინაციის შემდგომ.

ALTERATIONS IN PLACENTA REDOX-STATUS DURING EXPERIMENTAL MODEL OF HYPOXIA-INDUCED PREECLAMPSIA

Sharashenidze A., Panchulidze L., Sanikidze T.

Tbilisi State Medical University, Georgia

Preeclampsia (PE) is a specific syndrome that develops due to the penetration of the fetal antigens through impaired fetus-placental barrier into the maternal bloodstream, disorders of immune tolerance to the fetus and the failure of adaptation mechanisms (neurogenic, hormonal, genetic and immunological) in the mother's body [2,6]. Clinically in human it is manifested after 20 weeks of pregnancy by high blood pressure, proteinuria and edema. An important pathogenetic link of preeclampsia is insufficiency of uterine-placental circulation and hypoxia, accompanied by damage of the vascular endothelium and the release of vasoactive mediators, violate vascular tonus and microcirculation, that induces a number of pathological processes in the mother's and fetus body [7,9-12]. The successes achieved in the treatment of severe complications of pregnancy and delivery, most often obtained through empirical analogies conducted in the treatment of similar symptoms in other areas of clinical medicine.

Animal models of PE are useful in the establishment of the mechanisms of this syndrome, development and testing of its preventative and therapeutic strategies.

The aim of the study was to establish metabolic abnormalities of oxidative metabolism of the placenta during experimental model of PE (uterine/placental hypoxia).

Material and methods. Studies were performed in pregnant Wistar rats. Animals were housed to a cage in a temperature-controlled room (23°C) with a 12:12-hour light/dark cycle. All experimental procedures performed in this study, were in accordance with —Guidelines for Use and Care of Animals, and the Animal Care and Use Committee of the Tbilisi State Medical University (Tbilisi, Georgia) approved all protocols.

The study was conducted in 2 groups of animals: I group – control (10 rats); II group - III trimester (20 rats).

Chronic reductions in uterus placental perfusion in rats, reduced uterine perfusion pressure by 35% to 45% during first trimester (10-th day) gestation was reached by placing a silk ligature around the abdominal aorta below the renal arteries and narrowed aortic lumen, in the third of its diameter (0.2 mm) [5]. All rats undergoing surgical procedures were anesthetized with 2% ether. The animals were sacrificed under ether anesthesia on 25th day of pregnancy under the Ether anesthesia and extirpation of uterus with a fetus was made.

For the microscopic study the placenta tissue samples were fixed into 10% buffered formalin (0,1M Phosphate buffers, pH=7,3) for making the paraffin slices. The thickness of the slices was 3-5 mkm. The prepare slices was stained routinely by hematoxylin and eosin for the histopathological study.

Nitric oxide (NO) content in placenta tissue was studied by Electron Paramagnetic Resonance (EPR) method on the Radiospectrometer PЭ1307 (Russia) with Super High Frequency 9.77 GHz, Frequency of Modulation 50 kHz. In order to determine free Nitric Oxide (NO) content spin-trap Sodium Diethyl-ditiocarbomate (DETC, Sigma) was injected (DETC 500 mg + Fe²⁺-citrate (50 mg FeSO₄ + 7H₂O + 37,5 mg Sodium Citrate) in rats intra peritoneally 30 minutes before the euthanasia. EPR signals of NO-Fe²⁺-(DETC)₂ complexes in placenta were detected at liquid Nitrogen temperature (-196°C) and Microwave Power 20 mVt. For the detection of lipoperoxide radicals (LOO[•]) content spin-trap α -phenil-*tert*-butilnitron (PBN, Sigma), (PBN 150 mM/l + Tris -bufer 25mM (pH=7,4)) was injected intraperitoneally in another group of rats 30 minutes before the euthanasia [12]. EPR spectra of LOO were detected at room temperature and Microwave Power 20 mVt [3,15,16,18].

Antioxidant enzymes-catalase and superoxide dismutase (SOD) activity was determined in rat's blood by spectrophotometric method with subsequent recalculation on protein concentration.

Results of the study were processed with statistical program SPSS, version19. Comparison of parametric variants was carried out on the basis of Student criteria.

Results and their discussion. In Table 1 alterations of antioxidant enzymes activity in rats blood during physiological and experimental (complicated with PE) pregnancy are shown. It was revealed that during PE in the rat's blood significant increases the catalase (by 53%) and decreases SOD activity (by 87%). The important alterations of antioxidant enzymes activity with increase term of the pregnancy were not detected.

In Table 2 alterations of paramagnetic centers of placenta during physiological and experimental (complicated with PE) pregnancy are shown. It was revealed that during PE in the EPR spectrum of placenta a significant reduction of NO content and complexes of NO with hemic and

Table 1. Antioxidant enzymes activity in rat's blood during physiological and complicated with PE pregnancies

Groups	SOD U/count erythrocytes	Catalase mcat/l
Physiological pregnancy III semester	37,3±3,3	13,5±1,0
Experimental model of PE III semester	15,6±2,8*	23,6±1,8*

*- statistically significant changes in comparison with control $P_{12} < 0,001$

Table 2. Paramagnetic centers intensity (mm/mg) of placenta during physiological and complicated with PE pregnancies

Groups	NO $g_{\perp}=2,01$ (mm/mg)	LOO (mm/mg)	HbNO $g_c=2,01$ (mm/mg)	FeSNO $g=2,03$ (mm/mg)
Physiological pregnancy (10 rats) III semester	10±0,7	3,50±0,9	-	-
Experimental model of PE (20 rats) III semester	6,0±1,3*	9,8±1,5*	12,5±2,1	4,8±1,6

*- statistically significant changes in comparison with control $P < 0,001$

nonhemic iron were detected (Table 2). The EPR signal of spin-trapped Lipoperoxide (LOO) was also detected in the placenta of rats with experimental PE.

In rats with experimental PE placental blood flow, disorders induce insufficiency of oxygen supply of placenta, with following decrease activity of mitochondrial electron transport chain, elevation of NADH-dehydrogenase oxidation level, suppression of the energy genesis, intensive generation of the reactive oxygen species and intensification of oxidative stress. These is supported by intensive EPR signal of lipoperoxides (LOO) detected in PE placenta.

Our studies results indicate that during experimental model of PE oxidative stress conditions in rats develops.

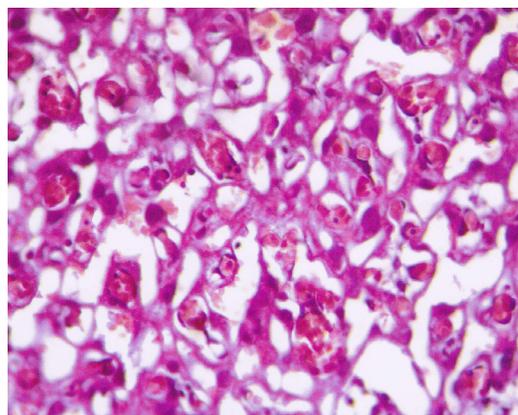
During the physiological pregnancy nitric oxide involves in the regulation of balance between oxygen supply and mitochondrial respiration in placenta, which is necessary for the maintenance of normal metabolism of the cells. Vasodilatative activity of nitric oxide is potentiated due to its ability to produce S-nitrosothiols, which possesses many biological functions. S-nitrosylation alters enzyme activity, regulates functions of trophoblasts and plays an important role in the regulation of physiological pregnancy. Numerous studies indicate on the important role of NO in pathogenesis of PE [2,13].

Some authors indicate on the intensification of nitric oxide synthesis due to oxidative stress induced over expression of iNOS in placenta, or adaptive activation of eNOS at conditions of low perfusion, hypoxia and increase of blood vessel resistance. The other data indicate on the decrease of nitric oxide synthesis as a result of iNOS-gene mutation and decrease level of its mRNA [4,5]. Biological degradation of nitric oxide in oxidative stress conditions and its transformation to toxic peroxynitrite also is possible [8]. Peroxynitrite involves in membrane lipids peroxidation,

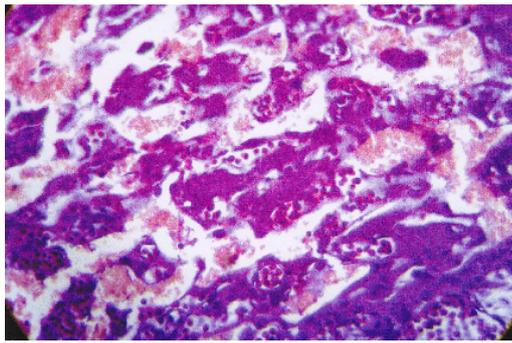
oxidation proteins, nitrosilation of amino acids residues with following disorders of their structure and functions.

During pregnancy complicated with PE in the EPR spectrum of placenta a significant decrease of free nitric oxide content and increase intensity of nitric oxide complexes with hemic and non hemic iron (FeSNO, HbNO) were detected. These complexes indicate on the nitrosilation of mitochondrial electron transport chain proteins with following alterations of their activity and disorders of energy- and steroid genesis processes in placenta during PE. These data indicate that nitrosilation is crucial mechanism by which NO regulates placental proteins activity linked to various biological pathways. The alteration of placental nitrosilated complexes content during PE suggests that NO plays an important role in the regulation functions of placenta during PE.

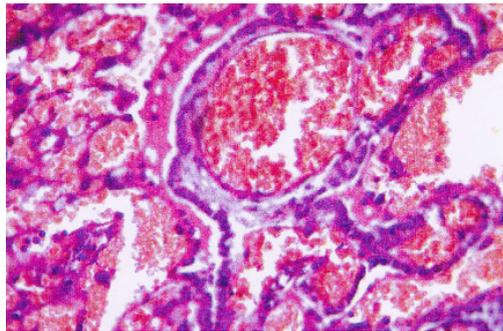
The histopathological study results show, that in the end of the third trimester in the placenta of rats of hypoxia group revealed an infringement of the placentation process, involution, destructive changes in varying degrees, violation of fetal angiogenesis (Fig.). Involution-destructively changes in the placenta in rats of hypoxia groups correlates with the duration and severity of PE.



a



b



c

*Fig. Placenta of pregnant rat
a - control group (24 of gestation) - moderate proliferation of trophoblast in the labyrinth zone of placenta, a well-equipped tube system with a moderate hyperemia, intensive vascularization in the pipe wall thickness; b, c – hypoxia group (24 day of gestation) - infringement of the placentation process, involution, destructive changes in varying degrees, violation of fetal angiogenesis (Hematoxylin-eosin 10×40)*

The immunohistochemical study results of the placenta samples revealed that in hypoxic placenta (III trimester) compared with the control group the visualization of Ki-67-positive endothelial cells was complicated, the volume of core erythrocytes in fetal capillaries of the labyrinth layer was reduced and proliferated activity in the hypoxic placenta tissue was sharply reduced (with exception of umbilical blood vessels) [8].

These data indicate, that disorders of the placental blood supply is responsible for the alteration of its oxidative metabolism, development of the placenta's hypoxia, intensification of oxidative stress and disturbance of placenta's blood vessels proliferation and blood circulation, that brings the father dangerous complications of fetus.

REFERENCES

1. Adu-Bonsaffoh K, Antwi DA, Obed SA, Gyan B. Nitric oxide dysregulation in the pathogenesis of preeclampsia among Ghanaian women. *Integr Blood Press Control*. 2015 Feb 19;8:1-6
2. Ahn H, Park J, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. Immunologic

Characteristics of Preeclampsia, a Comprehensive Review. *Am J Reprod Immunol*. 2011; 65(4):377-394.

3. Beltrán B¹, Orsi A, Clementi E, Moncada S. Oxidative stress and S-nitrosylation of proteins in cells. *Br J Pharmacol*. 2000 Mar; 129(5):953-60.

4. Chen Y, Wang D, Zhou M, Chen X, Chen J. Polymorphisms of the endothelial nitric oxide synthase gene in preeclampsia in a Han Chinese population. *Gynecol Obstet. Invest*. 2014; 77(3):150-5.

5. Christopher W. Redman and Ian L. Sargent Latest Advances in Understanding Preeclampsia. *Science* 2005; 308: 1592-2005.

6. Dekker G, Sukcharoen N. Etiology of preeclampsia: an update. *J Med Assoc Thai*. 2008; 87 Suppl 3:96-103.

7. George EM, Granger JP. Linking Placental Ischemia and Hypertension in Preeclampsia: Role of Endothelin 1. *Hypertension*. 2012, 60(2):507-11.

8. Huang W.M., Foulk R., Clauer K., Burlingame A., Gibson B.W., Fisher S.J. Functional proteomics examining the effects of hypoxia on the cytotrophoblast protein repertoire. *Biochemistry* 2001; 40: 4077-4086.

9. Janice K. Crews, Jason N. Herrington, Joey P. Granger and Raouf A. Khalil. Decreased Endothelium-Dependent Vascular Relaxation During Reduction of Uterine Perfusion Pressure in Pregnant Rat. *Hypertension* 2000; 35; 367-372.

10. Khetsuriani T, N Chabashvili, T Sanikidze. Role of endothelin-1 and nitric oxide level in pathogenesis preeclampsia. *Georgian medical news*, 2006, 141, 17-21.

11. Khetsuriani T, T Sanikidze, R Khugashvili Alterations of Oxidative Metabolism at the Pregnancy Attended with Pre-eclampsia. *Annals of Biomedical Research and Education*, 2004, v.4, I. 1, p. 34-37.

12. Malassine A, Frenzo JL, Evain-Brion D. A comparison of placental development and endocrine functions between the human and mouse model. *Hum Reproduction Update* 2003;9(6):531.

13. Rahimi Z, Aghaei A, Rahimi Z, Vaisi-Raygani A. Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) 4a/b and G894T Polymorphisms and Susceptibility to Preeclampsia. *J. Reprod Infertil*. 2013 Oct; 14(4): 184-9.

14. Meng F, Lowell CA. Lipopolysaccharide (LPS)-induced macrophage activation and signal transduction in the absence of Src-family kinases Hck, Fgr, and Lyn. *J Exp Med*. 1997 May 5; 185(9):1661-70.

15. Mikoyan VD¹, Voevodskaya NV, Kubrina LN, Malenkova IV, Vanin AF. The influence of antioxidants and cycloheximide on the level of nitric oxide in the livers of mice in vivo. *Biochim Biophys Acta*. 1995 Oct 19; 1269(1):19-24.

16. Podjarny Eduardo, Gyorgy Losonczy, and Chris Baylis. Animal Models of Preeclampsia *Semin Nephrol*. 2004 Nov; 24(6): 596-606.

17. Sharashenidze A, L Kikalishvili, T Turmanidze, T Sanikidze. Morphological changes of rat placenta in different periods of pregnancy under modeled preeclampsia. *Georgian medical news* 2016, 4, 115-120.

18. Tabatabaie T, Kotake Y, Wallis G, Jacob JM, Floyd RA. Spin trapping agent phenyl N-tert-butyl nitron pro-

fects against the onset of drug-induced insulin-dependent diabetes mellitus. FEBS Lett. 1997; 407(2):148-52.

SUMMARY

ALTERATIONS IN PLACENTA REDOX-STATUS DURING EXPERIMENTAL MODEL OF HYPOXIA-INDUCED PREECLAMPSIA

Sharashenidze A., Panchulidze L., Sanikidze T.

Tbilisi State Medical University, Georgia

An important pathogenetic link of preeclampsia (PE) is hypoxia of uterine-placental tissues, accompanied by damage of the vascular endothelium and the release of vasoactive mediators, violate vascular tone and microcirculation in the maternal organism and placenta and development of a number of pathological processes in the mother's and fetus body. The aim of the study was to establish metabolic abnormalities of oxidative metabolism of the placenta during experimental model of PE (uterine/placental hypoxia).

Studies were performed in pregnant Wistar rats. Chronic reductions in uterus placental perfusion in rats, reduced uterine perfusion pressure by 35% to 45% during first trimester (10-th day) gestation was reached by placing a silk ligature around the abdominal aorta below the renal arteries and narrowed aortic lumen, in the third of its diameter (0.2 mm). All rats undergoing surgical procedures were anesthetized with 2% ether. The animals were sacrificed under ether anesthesia on 25th day of pregnancy under the Ether anesthesia and extirpation of genital system with a fetus was made. The histopathological study of placenta tissue, investigation of free NO, its metabolites (HbNO and FeSNO) and lipoperoxides content and blood antioxidant enzymes (catalase and superoxide dismutase) activity was performed.

The study's results indicate that during experimental model of PE oxidative stress conditions in rats developed, free nitric oxide content significant decreased and increased content of nitric oxide complexes with hemic and non-hemic iron (FeSNO, HbNO). These data indicate that nitrosilation is crucial mechanism by which NO regulates placental metabolic pathways. By histopathological studies revealed an infringement of the process placentation, involution, destructive changes in varying degrees in the placenta of rats of hypoxia group in the end of the third trimester.

These data indicate, that disorders of the placental blood supply are responsible for the alteration of its oxidative metabolism, development of the placenta's hypoxia, intensification of oxidative stress and disturbance of placenta's blood vessels proliferation and blood circulation, that brings the father dangerous complications of fetus.

Keywords: preeclampsia, oxidative metabolism, placenta.

РЕЗЮМЕ

ИЗМЕНЕНИЯ РЕДОКС-СТАТУСА ПЛАЦЕНТЫ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ПРЕ-ЭКЛАМПСИИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ ГИПОКСИЕЙ ПЛАЦЕНТЫ

Шарашенидзе А.Д., Панчулидзе Л.А., Саникидзе Т.В.

Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Значимым патогенетическим звеном преэклампсии (ПЭ) является гипоксия маточно-плацентарных тканей, сопровождающаяся повреждением сосудистого эндотелия и высвобождением vasoактивных медиаторов, а также нарушением сосудистого тонуса и микроциркуляции в плаценте, развитием ряда патологических процессов в организме матери и плода.

Целью исследования явилось установить метаболические нарушения окислительного метаболизма плаценты на экспериментальной модели преэклампсии.

Исследования проводились на беременных крысах линии Wistar. Хроническое снижение плацентарной перфузии матки у крыс достигнуто путем лигирования брюшной аорты, ниже отхождения почечных артерий и сужения просвета аорты на 1/3 диаметра (0,2 мм) на 10 день беременности. Все болезненные процедуры проводились под анестезией 2% эфиром. Животных выводили из опыта под эфирным наркозом на 25-й день беременности и производили экстирпацию органов репродуктивной системы с плодом. Проведено гистопатологическое исследование плаценты, определение содержания свободного NO, его метаболитов (HbNO и FeSNO) и липопероксидов в плаценте и активности антиоксидантных ферментов крови (каталазы и супероксиддисмутазы).

Результаты исследования показали, что в экспериментальной модели ПЭ у крыс наблюдается интенсификация оксидативного стресса; содержание свободного оксида азота в плаценте значительно уменьшилось, увеличилось содержание комплексов оксида азота с гемовым и негемовым железом (FeSNO, HbNO). Эти данные указывают на значимую роль процессов нитрозилирования в механизмах регуляции метаболизма плаценты во время ПЭ. Гистопатологическое исследование выявило нарушение процессов плацентации, инволюцию, деструктивные изменения в ткани плаценты крыс с гипоксией в конце третьего триместра беременности.

რეზიუმე

პლაცენტას რედოქს სტატუსი ჰიპოქსიით ინდუცირებული პრეექლამპსიის დროს

ა. შარაშენიძე, ლ. ფანხულიძე, თ. სანიკიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

საშიფლოსნო-პლაცენტური კომპლექსის ჰიპოქსია პრეექლამპსიის ძირითადი პათოგენური რგოლია, რომელიც სისხლძრღვევის ენდოთელიუმის დარღვევას და მთელი რიგი ვაზოაქტიური მედიატორების გამოყოფას განაპირობებს. აღნიშნული ვლინდება დედის ორგანიზმში სისხლძრღვევის ტონუსის და მიკროცირკულაციის დარღვევით და იწვევს მნიშვნელოვანი სასიცოცხლო ორგანოების და პლაცენტის პერფუზიის მოშლას.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა პლაცენტის ჟანგვითი მეტაბოლიზმის დარღვევების დადგენა პრეექლამპსიის ექსპერიმენტულ მოდელზე (ინდუცირებული საშიფლოსნოს/პლაცენტალური კომპლექსის ჰიპოქსიით).

ექსპერიმენტი ჩატარდა Wistar ჯიშის ორსულ ვირთავებზე. პრეექლამპსიას ვიწვევდით მუცლის

აორტის (თირკმლის არტერიების გამოსვლის ქვემოთ) ლიგირებით და მისი დიამეტრის შემცირებით 1/3-ზე (0.2 მმ-ით) ორსულობის მე-10 დღეს. ქირურგიული პროცედურები და სხვა მანიპულაციები ტარდებოდა ანესთეზიის პირობებში. ორსულობის 25-ე დღეს ხდებოდა ცხოველების ევთანაზია (ანესთეზიის ქვეშ) და რეპროდუქციული ორგანოების ამოღება. პლაცენტის ქსოვილი გამოკვლეული იყო ჰისტოპათოლოგიური მეთოდების გამოყენებით, პლაცენტაში განისაზღვრა თავისუფალი NO-ს, მისი მეტაბოლიტები (HbNO და FeSNO) და ლიპოპროტეიდების შემცველობა, სისხლში - ანტიოქსიდანტური ფერმენტების (კატალიზა და სუპეროქსიდდისმუდაზა) აქტივობა.

კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ პლაცენტის ჰიპოქსიის დროს ადგილი აქვს ოქსიდაციური სტრესის ინტენსიფიკაციას, თავისუფალი აზოტის ჟანგის შემცველობის შემცირებას და აზოტის ჟანგის ჰემურ და არაჰემურ რკინასთან კომპლექსების (FeSNO, HbNO) წარმოქმნას. ეს მონაცემები მიუთითებს ნიტროზილირების მნიშვნელოვან როლზე პლაცენტის მეტაბოლიზმის რეგულაციულ მექანიზმებში. ჰისტოპათოლოგიური გამოკვლევებით ჰიპოქსიის ჯგუფში ვირთავებში მესამე ტრიმესტრის ბოლოს პლაცენტაში გამოვლინდა მკვეთრი დესტრუქციული ცვლილებების ინტენსიფიკაცია.

РОЛЬ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В РАЗВИТИИ ФОНОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

Муслимова С.А.

Азербайджанский медицинский университет, кафедра акушерства-гинекологии II, Баку

Папилломавирусная инфекция – одна из наиболее распространенных инфекций, передающихся половым путем, которой инфицирована большая часть сексуально активного населения планеты [6]. Частота распространенности вируса папилломы человека (ВПЧ) увеличивается и за последние десятилетия возросла более чем в десятки раз [1].

Чрезвычайно значимой является проблема ВПЧ при поражении шейки матки, так как представляет высокий риск для злокачественной трансформации цервикального эпителия. Эпидемиологическими и вирусологическими исследованиями подтверждено, что 95-99% всех видов рака шейки матки ассоциированы с ВПЧ [2,3]. Вирус может передаваться от матери к плоду,

часто вызывает поражение клеток трофобласта, что повышает риск спонтанных аборт [5].

Молекулярные методы диагностики ВПЧ, введенные в стандартную клиническую практику, позволили обнаружить большое число женщин с онкогенными типами ВПЧ и фоновой метаплазией или гиперплазией цервикального эпителия [4]. Такие пациентки требуют цитологического и часто морфологического контроля за состоянием эпителия.

Целью исследования явилось определение этиологической значимости папилломавирусной инфекции в развитии фоновых заболеваний шейки матки и неоплазий.

Материал и методы. Под наблюдением находились 62 ВПЧ-положительные пациентки в возрасте от 18 до 55 лет. Отбор больных, включенных в исследование, производился на основании клинических диагнозов, подтвержденных результатами кольпоскопического, цитологического и гистологического исследований. Клиническое обследование включало осмотр наружных половых органов, влагалища и шейки матки, бимануальное обследование. Больным проводилась обзорная и расширенная кольпоскопия с оценкой изменений в соответствии с кольпоскопической терминологией, принятой International Federation for Colposcopy and Cervical Pathology (IFCPC). Расширенная кольпоскопия выполнялась с использованием 3% раствора уксусной кислоты и 2-3% раствора Люголя с оценкой пораженных участков.

Оценка цитологических данных проводилась в соответствии с классификацией цитологических заключений по Папаниколау (Pap-тест), гистологическое исследование для оценки морфологического состояния шейки матки. Под контролем кольпоскопа осуществлялась резекция остроконечных кондилом и прицельная биопсия шейки матки и плоских кондилом. Исследование на ДНК ВПЧ проводилось с целью обнаружения ВПЧ инфекции гениталий с последующим серотипированием выявленных вариантов.

Тест система «АмплиСенс ВПЧ ВКР скрин» (Россия) использовалась для выявления и дифференциации ДНК ВПЧ в клиническом материале методом полимеразной цепной реакции с электрофоретической детекцией продуктов амплификации в агарозном геле.

Всем больным с ВПЧ-инфекцией проведено комплексное клинико-анамнестическое, лабораторное и инструментальное обследования. Среди обследуемых 70,0% больных были недостаточно информированы о заболевании и о путях передачи инфекции. Учитывая половой путь передачи вируса папилломы, проведен анализ особенностей полового поведения. Возраст начала половой жизни колебался в пределах от 18 до 24 лет. Раннее начало половой жизни (до 18 лет) было отмечено у 11 (17,5%) женщин. Значительное число женщин 26 (41,5%) не обследовались у гинеколога более 10 лет и лишь 4 (5,7%) женщины посещали врача ежегодно.

Гинекологический анамнез больных папилломавирусной инфекцией отягощен воспалительными заболеваниями верхнего и нижнего отделов гениталий, отмечался высокий процент воспалений влагалища и шейки матки – 54 (87,5%). Основными жалобами были обильные выделения из половых путей – 37 (60,3%), тазовые боли – 32 (49,0%), диспареуния – 12 (18,8%). У 46 (73,5%) больных на шейке матки имелась эрозия,

причем у 37 (60,3%) больных долгое время нелеченная (от 5 до 15 лет). Отягощенная онкологическая наследственность отмечалась у 35,8% женщин с патологией шейки матки, из них в 20,7% случаях – с злокачественными новообразованиями репродуктивной системы.

Результаты, полученные в процессе исследования, обрабатывались методом математической статистики при помощи компьютерного пакета обработки данных STATISTICA v. 6,0 для работы в среде Windows.

Результаты и их обсуждение. В результате проведенного исследования у 53 (85,4%) женщин, находящихся под наблюдением, обнаружена различная патология шейки матки, из них у 32 (60,3%) женщин визуально выявлены фоновые заболевания шейки матки, в том числе эктопия – у 20 (62,5%), лейкоплакия – у 12 (37,5%) женщин. У 21 (39,7%) пациентки выявленное вирусное поражение сочеталось с диспластическими изменениями многослойного плоского эпителия шейки матки, в том числе с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN).

Дисплазия легкой степени (CIN 1 степени) выявлена у 12 (57,1%), дисплазия средней степени тяжести (CIN 2 степени) – у 9 (42,9%) женщин. Дисплазия легкой степени наиболее часто встречалась у женщин в возрастной подгруппе от 45 лет и старше (58,3%) и реже всего – у пациенток в возрасте от 18 до 25 лет (1,8%). Дисплазия средней степени тяжести более часто встречалась в старшей возрастной группе (66,7%).

Исследование ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска выявило ВПЧ 16/18 типов у 15 (28,3%) женщин с патологией шейки матки, что является неблагоприятным фактором прогноза. В остальных случаях имело место инфицирование другим типом вируса, поражающим эпителий шейки матки, который также вызывает однотипные гистологические и цитологические изменения.

При проведении простой кольпоскопии изолированная остроконечная кондилома обнаружена у 31 (58,5%) больной, плоская кондилома – у 9 (17,0%) больных, комбинированно остроконечные и плоские кондиломы выявлены у 13 (24,5%) пациенток.

При проведении расширенной кольпоскопии у всех больных имелись отклонения от нормальной кольпоскопической картины. Анализ кольпоскопических данных ВПЧ-положительных женщин показал, что наиболее часто у них выявлялись «ненормальные кольпоскопические образования»: пунктация – у 6 (11,3%), ацетобелый эпителий – у 10 (18,9%), мозаика – у 5 (9,4%), лейкоплакия – у 12 (22,6%), йод-негативные зоны в виде частичного и неравномерного поглощения раствора Люголя – у 8 (15,0%), атипические зоны транс-

Таблица. Отклонения от нормальной кольпоскопической картины у ВПЧ-позитивных женщин с патологией шейки матки

Выявленные отклонения	Количество женщин с выявленными отклонениями	Процент выявленных отклонений
Йод-негативные зоны	8	15,0
Ацетобелый эпителий	10	18,9
Атипические зоны трансформации	7	13,2
Нарушение состояния сосудистой сети	9	16,9
Пунктация	6	11,3
Мозаика	5	9,4
Лейкоплакия	12	22,6

формации - у 7 (13,2%), нарушение сосудистой сети - у 9 (16,9%) больных (таблица).

Распределение женщин по типу цитологических данных показало, что цитограммы I типа по Папаниколау – «цитограмма без особенностей» не выявлена ни в одном случае. Клеточный состав, наблюдаемый при фоновых процессах, выявлен у 60,4% женщин, из них цитограмма II«а» типа – «воспалительный тип мазка» определена у 46,8% обследованных, цитограмма II«б» типа – «воспалительный тип с пролиферацией эпителиальных клеток» определена у 13,6% пациенток. Цитограмма III типа – «дисплазия» была характерна для 39,6% обследованных женщин.

При проведении гистологического исследования ткани шейки матки у 21 пациентки, у которых при цитологическом скрининге выявлен III тип мазка, дисплазия легкой степени наблюдалась у 57,1% обследованных, умеренная дисплазия была характерна для 42,9% женщин.

При изучении цервикобиоптатов, взятых в ходе расширенной кольпоскопии из зон ацетобелого или йод-негативного эпителия, у 12 пациенток были диагностированы «плоскоклеточные интраэпителиальные поражения» (ППП) шейки матки низкой степени (н-ППП = CIN 1), а у 9 женщин – ППП шейки матки высокой степени (в-ППП = CIN 2). Именно при в-ППП шейки матки ВПЧ носительство и тяжесть цитологического заключения сочетались с клиническими и кольпоскопическими проявлениями.

Анализ результатов, полученных при изучении кольпоскопической картины н-ППП, выявил относительный мономорфизм кольпоскопических изменений, проявляющихся одинаковым цветом, уровнем расположения, незначительным различием форм и размеров эпителиальных комплексов. При этом наиболее информативными кольпоскопическими признаками являлись ацетобелый плоский эпителий, мозаика и

грубая пунктация, а также обнаруживались мозаичная картина за счет чередования йод-негативных, йод-позитивных участков и неравномерного сосудистого рисунка. При в-ППП кольпоскопические изменения были той же направленности, но выраженные в большей степени.

Кондиломатозный процесс в экзоцервиксе регистрировался в 75,0% случаев при ППП низкой степени и в 55,6% наблюдений при ППП высокой степени ($p < 0,05$). При н-ППП плоская кондилома встречалась в 66,7% случаев, а остроконечные кондиломы при ППП как высокой, так и низкой степени выявлялись в единичных наблюдениях.

При дальнейшем обследовании установлено, что пациентки, наряду с дисплазией различной степени тяжести, имели сопутствующую патологию шейки матки. Дисплазия шейки матки чаще диагностирована в сочетании с другой патологией шейки матки, что составило 85,7% случаев. Наиболее часто отмечался хронический цервицит – в 83,3% и 77,8% наблюдений при низкой и высокой ППП, соответственно, который может являться начальным звеном в развитии субклинических форм папилломавирусной инфекции шейки матки. Эктопия цилиндрического эпителия шейки матки встречалась у 41,7% пациенток с н-ППП и у 33,3% с в-ППП с преобладанием случаев эпидермизирующего варианта эндоцервикоза.

Таким образом, установлено, что плоскоклеточное эпителиальное поражение шейки матки чаще является следствием поздней диагностики и нелеченого фонового процесса. При этом своевременная диагностика требует целого комплекса диагностических мероприятий для установления диагноза на ранних стадиях развития и проведения дифференциальной диагностики доброкачественного или злокачественного процесса, а также определения возможного морфологического строения и уточнения истинной природы патологического очага на шейке матки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Agodi A., Barchitta M., La Rosa N., Cipresso R., Guarnaccia M., Caruso M., Castiglione M.G., Ettore G., Travali S. Human papillomavirus (HPV) infection: low-risk and high-risk genotypes in women in Calania, Sicily. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2009;19(6):1094-1098.
2. Artymuk NV, Marochko KV. The prevalence of human papillomavirus infection among female prisoners in Siberia. *The Official Journal of the European Society of Contraception and Reproductive Health. Book of Abstracts. The 14th Congress – 2nd Global Conference of the European Society of Contraception and reproductive health Basel, Switzerland 47 May, 2016.* P. 133.
3. De Vuyst H, Clifford G, Li N, Franceschi S. HPV infection in Europe. *Eur. J. Cancer.* 2009. V. 45, N 15. P. 26322639
4. Insinga R.P., Dasbach E.J., Elbasha E.H. Epidemiologic natural history and clinical management of human papillomavirus (HPV) disease: a critical and systematic review of the literature in the development of an HPV dynamic transmission model. *BMC Infect Dis.* 2009; 9: 119-26.
5. Leôn-Maldonado L, Wentzell E, Brown B, Allen-Leigh B, Torres-Ibarra L, Salmerón J, et al. Perceptions and Experiences of Human Papillomavirus (HPV) Infection and Testing among Low-Income Mexican Women. *PLoS One.* 2016;5;11(5):e0153367.
6. Nasca M.R., Innocenzi D., Micali G. Association of penile lichen sclerosus and oncogenic human papillomavirus infection. *International Journal of Dermatology* 2006;45(6):681-683.

SUMMARY

THE ROLE OF PAPILLOMAVIRUS INFECTION IN THE DEVELOPMENT OF BACKGROUND DISEASE OF THE CERVIX

Muslimova S.

Azerbaijan Medical University, Department of Obstetrics-Gynecology II, Baku

Papillomavirus infection is one of the most common sexually transmitted infections. The aim of the study was to study the etiologic significance of the papillomavirus infection in the development of background diseases of the cervix and neoplasia. Under observation were 62 patients aged 18 to 55 years infected with human papillomavirus. All patients underwent complex clinical and anamnestic, laboratory and instrumental examination. Also, a review and advanced colposcopy was performed.

As a result of the study, 53 (85.4%) women under observation were found to have various pathologies of the cervix. Dysplasia of mild degree (CIN 1 degree) was found in 12 (57.1%), moderate dysplasia (CIN 2 degree) - in 9 (42.9%)

women. With further examination, it was found that patients along with dysplasia of varying severity had concomitant pathology of the cervix uteri. Cervical dysplasia was most often diagnosed in combination with another pathology of the cervix, which accounted for 85.7% of cases.

It has been established that squamous epithelial lesion of the cervix is most often a consequence of late diagnosis and an untreated background process. At the same time, modern diagnostics requires a whole range of diagnostic measures to establish a diagnosis in the early stages of development and conduct differential diagnosis of a benign or malignant process.

Keywords: papillomavirus infection, cervix, colposcopy.

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В РАЗВИТИИ ФОНОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

Муслимова С.А.

Азербайджанский медицинский университет, кафедра акушерства-гинекологии II, Баку

Цель исследования – определить этиологическую значимость папилломавирусной инфекции в развитии фоновых заболеваний шейки матки и неоплазии.

Под наблюдением находились 62 ВПЧ-положительные пациентки в возрасте от 18 до 55 лет. Всем больным проводилась обзорная и расширенная кольпоскопия. Оценка цитологических данных осуществлялась в соответствии с классификацией цитологических заключений по Папаниколау (Pap-тест); гистологическое исследование - для оценки морфологического состояния шейки матки.

В результате проведенного исследования у 53 (85,4%) женщин, находящихся под наблюдением, обнаружена различная патология шейки матки. Дисплазия легкой степени (CIN I степени) выявлена у 12 (57,1%), дисплазия средней степени тяжести (CIN II степени) – у 9 (42,9%) женщин. Наряду с дисплазией различной степени тяжести отмечалась сопутствующая патология шейки матки. Дисплазия шейки матки чаще была диагностирована в сочетании с другой патологией шейки матки (85,7%).

Установлено, что плоскоклеточное эпителиальное поражение шейки матки чаще является следствием поздней диагностики и нелеченого фонового процесса. При этом своевременная диагностика требует целого комплекса диагностических мероприятий для установления диагноза на ранних стадиях развития и проведения дифференциальной диагностики добро-

качественного или злокачественного процесса, а также определения возможного морфологического строения и уточнения истинной природы патологического очага на шейке матки.

რეზიუმე

პაპილომავირუსული ინფექციის როლი საშვილოსნოს ყელის ფონური დაავადებების განვითარებაში

ს. მუსლიმოვა

აზერბაიჯანის სამედიცინო უნივერსიტეტი, მეან-გინეკოლოგიის კათედრა II, ბაქო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა პაპილომავირუსული ინფექციის ეთიოლოგიური მნიშვნელობის განსაზღვრა საშვილოსნოს ყელის ფონური დაავადებების და ნეოპლაზიის განვითარებაში.

დაკვირვება წარმოებდა 62 18-55 წწ. ასაკის პაპილომავირუსზე პოზიტიურ პაციენტებზე. ყველა ავადმყოფს ჩაუტარდა მიმოხილვითი და გაფართოებული კოლპოსკოპია. ციტოლოგიური მონაცემების შეფასება ჩატარდა პაპანიკოლაუს (პაპ)

ტესტის ციტოლოგიური კლასიფიკაციის გათვალისწინებით. საშვილოსნოს ყელის მორფოლოგიური შეფასება განხორციელდა ჰისტოლოგიური კვლევის მეშვეობით.

ჩატარებული გამოკვლევების შედეგად 53 (85,4%) ქალს აღმოაჩნდა საშვილოსნოს ყელის სხვადასხვა პათოლოგია. მსუბუქი (CIN I ხარისხი) დისპლაზია გამოვლინდა 12 (51,7%), საშუალო სიმძიმის (CIN II ხარისხი) - 9 (42,9%) შემთხვევაში. სხვადასხვა ხარისხის დისპლაზიასთან ერთად 85,7% შემთხვევაში დაიგნოსტირებული იყო საშვილოსნოს ყელის სხვა პათოლოგიები.

ავტორების მიერ დადგენილია, რომ საშვილოსნოს ყელის ბრტყელუჯრედოვანი ეპითელური დაზიანება ხშირად დაგვიანებული დიაგნოსტიკის და ფონური პროცესების მკურანალობის ჩაუტარებლობის შედეგია. დროული დიაგნოსტიკა მოითხოვს მთელი რიგი კომპლექსური დიაგნოსტიკური ღონისძიებების ჩატარებას განვითარების ადრეულ სტადიაზე დიაგნოზის დადგენის და ავთვისებიანი და კეთილთვისებიანი პროცესის დიფერენციაციისათვის, ასევე, მორფოლოგიური აღნაგობის და საშვილოსნოს ყელზე პათოლოგიური კერის ბუნების გამოყენებისათვის.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСНОВНЫХ ФАКТОРОВ, СПОСОБСТВУЮЩИХ ОБРАЗОВАНИЮ СПАЕЧНОГО ПРОЦЕССА В БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ У ЖЕНЩИН

Ахмедов Ф.Т.

Азербайджанский институт экспериментальной хирургии им. акад. М. Топчубашова, Баку

Образование спаек в брюшной полости по сей день остается одной из актуальных проблем в абдоминальной хирургии ввиду увеличения числа и объема операций на органах брюшной полости. По данным литературы [4,8,10], встречаемость внутрибрюшных спаек составляет от 67 до 93% после общехирургических абдоминальных операций и около 97% после открытых гинекологических процедур. Выявлено, что частота развития внутрибрюшных спаек после лапаротомии составляет 70-90% [5,6]. Послеоперационные спайки существенно понижают качество жизни пациента, затрудняют повторный доступ, вызывают непроходимость тонкой кишки, хронические абдоминальные и тазовые боли, женское бесплодие [9,14].

К операциям, часто приводящим к спаечному процессу, относят хирургию ободочной и прямой кишки, гинекологические операции и экстренную аппендэк-

томию [1,7]. У большинства пациентов со спаечной непроходимостью кишечника проведена операция ниже брыжейки поперечной ободочной кишки [3,14]; частой причиной образования внутрибрюшных спаек являются гинекологические и акушерские операции. Абдоминальная гистерэктомия относится к наиболее часто выполняемым операциям, которые ответственны за кишечную непроходимость ввиду развития послеоперационных спаек [8,11]. Миомэктомия сопровождается высокой частотой формирования аднексальных спаек, особенно в тех случаях, когда разрез делается на задней стенке матки [1,3].

Установлено, что значительную роль в формировании спаечного процесса играют изменения в самом организме, в первую очередь - нарушения иммунитета, сенсибилизация, аутоиммунизация. Они поддерживаются наличием хронического воспалительного процесса в

брюшной полости и резко усиливаются при присоединении острого воспалительного заболевания [9,10].

Несмотря на большое количество исследований, этиология и патогенез формирования спаек недостаточно изучены, а также не существует надежных средств и методов профилактики спаечной болезни органов брюшной полости и ее лечения. Поэтому изучение проблемы спаечной болезни органов брюшной полости в хирургии является актуальным.

Целью исследования явилось определение основных факторов, которые способствуют образованию спаек в брюшной полости у женщин с оперативными вмешательствами в анамнезе.

Материал и методы. Под наблюдением находились 86 женщин со спаечной болезнью (основная группа), перенесшие в прошлом различные оперативные вмешательства. Возраст больных колебался в пределах от 27 до 46 лет, средний возраст пациенток - 35,7±5,6 лет.

Контрольную группу составили 20 женщин без спаечного процесса, возраст которых составил, в среднем, 36,0±4,2 лет.

Клиническое обследование пациенток включало в себя сбор жалоб, анамнез заболевания и качества жизни, физикальное обследование. Степень выраженности спаечного процесса в брюшной полости оценивали по классификации Американского общества фертильности (R-AFS, 1985) и посредством макроскопической шкалы, предложенной Н.И. Аюшиновой и соавт. [2].

Статистическая обработка полученных в ходе исследования данных проводилась непараметрическими методами с расчетом средних и относительных величин с использованием пакета прикладных программ "Statistica for Windows v. 6.0".

Результаты и их обсуждение. Оценка степени выраженности спаечного процесса выявила I степень у 32 (37,2%), II степень – у 13 (15,1%), III степень – у 14 (16,3%) и IV степень – у 27 (31,4%) женщин. Длительность спаечного процесса, в среднем, составила 6,3±0,6 лет. Спаечный процесс длительностью 1-3 года обнаружен в 37 (43,0%) случаях, 4-5 лет – в 27 (31,4%) случаях и более 5 лет – в 22 (25,6%) случаях.

Спаечная болезнь развивалась вследствие аппендэктомии, острой непроходимости кишечника, воспалительных заболеваний, гинекологических оперативных вмешательств. Согласно полученным данным, причиной образования спаек чаще являлись воспалительные заболевания – у 3 (39,5%), гинекологические оперативные вмешательства – у 29 (33,7%) пациенток. Аппендэктомия произведена 18 (20,9%) пациенткам,

оперативные вмешательства по поводу острой кишечной непроходимости – 5 (5,8%) пациентам (рис. 1).

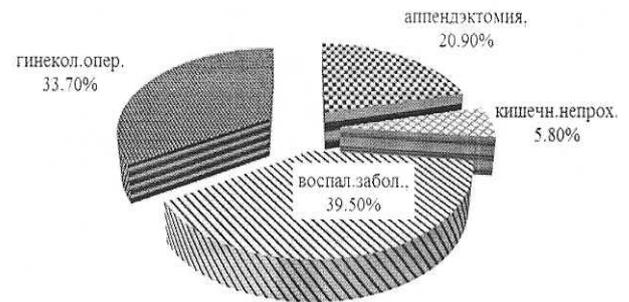


Рис. 1. Причины образования спаек

Обследование выявило у 32 (37,2%) пациенток сопутствующие заболевания, в основном, болезни желудочно-кишечной, дыхательной и сердечно-сосудистой систем, которые негативно влияли на течение спаечного процесса. Все пациентки предъявляли жалобы на боли: схваткообразные боли отмечены в 39 (45,3%), постоянные боли – 47 (54,6%) случаях, на дискомфорт в различных частях живота жаловались 40 (46,5%) женщин, на запоры и метеоризм – 38 (44,2%). Астенический синдром наблюдался в 22 (25,6%) случаях. При этом у 45 (52,3%) женщин с болевым синдромом выявлена I-II степень спаечного процесса, у 41 (47,7%) - III-IV степень.

На гинекологические заболевания в анамнезе указали 70 (81,3%) женщин основной группы и 11 (55,0%) - контрольной. Однократные и повторные оперативные вмешательства у женщин основной группы выполнены в 70,9% (p<0,01) и 29,1% случаев (p<0,01), соответственно, в контрольной группе – в 20,0% и 10,0% случаев.

Данные анамнеза позволили установить, что выраженный спаечный процесс развивался, в основном, у женщин, перенесших острый, особенно гнойный сальпингоофорит - 25 больных, инфекции, передающиеся половым путем (ИППП) - 9 больных (рис. 2).

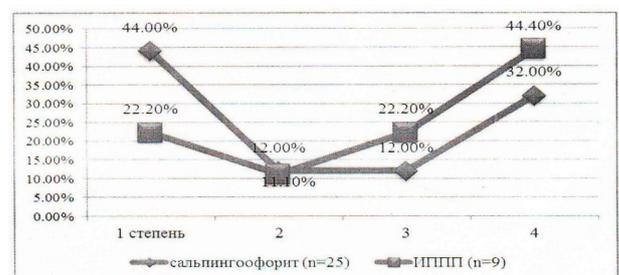


Рис. 2. Степень выраженности спаечного процесса у обследованных женщин с воспалительными заболеваниями (n=34)

Из рис. 2 явствует, что у женщин с сальпингоофоритом чаще встречались I и IV степень спаечного процесса.

Так, из 11 женщин с I степенью спаечного процесса у 5 макроскопически отмечались одиночные спайки между органами, у 6 – между органами и брюшной стенкой. У 2 (22%) пациенток с ИППП одиночные спайки были между органами и брюшной стенкой. Конгломераты спаек (IV степень) выявлены у 8 (32%) женщин с сальпингоофоритом и у 4 (44%) - с ИППП. II степень спаечного процесса, т.е. две спайки между органами и брюшной стенкой у пациенток с сальпингоофоритом и ИППП встречалась практически с одинаковой частотой – 3 (12,0%) и 1 (11,1%), соответственно.

Исходя из того, что на характер и распространенность спаечного процесса могут влиять такие факторы, как ранее перенесенные оперативные вмешательства по поводу заболеваний органов брюшной полости и вид осуществленного доступа, нами изучена выраженность спаечного процесса в зависимости от вида оперативного вмешательства (рис. 3).

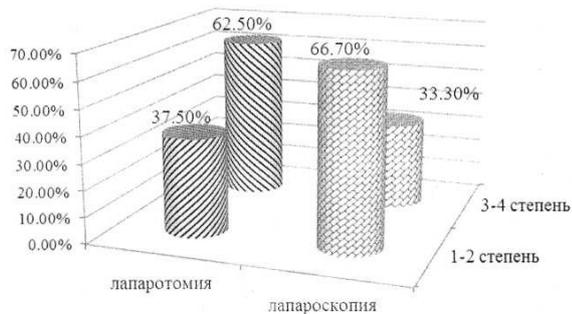


Рис. 3. Выраженность спаечного процесса после лапаротомии и лапароскопии

Из рис. 3 явствует, что после лапаротомии спайки III-IV степени сформировались в 62,5%, в то время как после лапароскопии – только в 33,0% случаев, т.е. в 1,9 раза меньше ($p < 0,05$).

Полученные в результате проведенного исследования данные подтвердили, что спаечная болезнь в брюшной полости у женщин часто развивается после воспалительных заболеваний в малом тазу и хирургического вмешательства [12,13].

Спаечный процесс в брюшной полости возникает, в основном, у пациенток после сальпингоофорита и ИППП (39,5%), а также у женщин, перенесших гинекологические оперативные вмешательства (33,7%). У 32,0% пациенток с сальпингоофоритом и у 44,4% с ИППП выявлена III-IV степень спаечного процесса. Частота высокой степени спаечного процесса после лапаротомии составляет 62,5%, после лапароскопии – 33,3%. В заключение следует отметить, что факторами, способствующими образованию спаечного процесса, в основном, являются сальпингоофорит и инфекции, передающиеся половым путем, гинекологические

оперативные вмешательства, а также сочетание сальпингоофорита и ИППП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аюшинова Н.И., Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Панасюк А.И. Современные подходы к профилактике спаечного процесса в брюшной полости // Сибирский медицинский журнал (Иркутск), 2011, т.105, №6, с.16-20.
2. Аюшинова Н.И., Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г. Экспериментальная модель для разработки способов профилактики спаечного процесса в брюшной полости // Сибирский медицинский журнал (Иркутск), 2012, т.109, №2, с.51-53.
3. Аюшинова Н.И., Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Глинская Е.В. Оценка выраженности спаечного процесса в брюшной полости // Сибирский медицинский журнал (Иркутск), 2014, №7, с.10-14.
4. Аюшинова Н.И., Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Григорьев Е.Г. Госпитальная эпидемиология спаечной болезни брюшной полости // Бюллетень Восточно-Сибирского Научного Центра Сибирского отделения Российской Академии Медицинских Наук, 2016, т.1, №4 (110), с.115-118.
5. Бебуришвили А.Г., Воробьев А.А., Михин И.В., Попова И.С. Спаечная болезнь брюшной полости // Эндоскопическая хирургия, 2003, №1, с.51-63.
6. Бурлев В.А., Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С. Перитонеальные спайки: от патогенеза до профилактики // Проблемы репродукции, 2009, №3, с.36-44.
7. Кондратович Л.М. Основы понимания формирования спаечного процесса в брюшной полости. Интраоперационная профилактика противоспаечными барьерными препаратами // Вестник новых мед. Технологий, 2014, №3, с.169-173.
8. Костырной А.В., Гройзик К.Л., Мустафаева С.Р. Спаечная болезнь брюшины: настоящее и будущее проблемы // Таврический медико-биологический вестник, 2013, т.16, №1, ч.3 (61), с.262-267.
9. Тищенко В.В. Спайки брюшной полости – некоторые вопросы патогенеза, профилактики и лечения // Клиническая хирургия, 2010, №7, с.32-36.
10. Чекмазов Н.А. Спаечная болезнь брюшины. Москва: ГЭОТАР Медиа, 2008, 160 с.
11. Dubuisson J., Botchorishvili R., Perrette S. Incidence of intraabdominal adhesions in a continuous series of 1000 laparoscopic procedures // Am.J.Obstet. Gynecol., 2010, vol.203 (2), №111, p.1-3.
12. Lalountas M.A., Ballas K.D., Skouras C. Preventing intraperitoneal adhesions with atorvastatin and sodium hyaluronate/ carboxymethylcellulose: a comparative study in rat // Am.J.Surg., 2010, vol.200, №1, p.118-122.
13. Menzies D. Peritoneal adhesions: Incidence, cause, and prevention // Biomaterials, 2009, vol.30, p.3075-3083.
14. Whang S.H., Astudillo J.A., Sporn E. In search of the best peritoneal adhesion model: comparison of different techniques in a rat model // J.Surg.Res., 2011, 167(2): 245-250.

SUMMARY

THE FREQUENCY OF FACTORS CONTRIBUTING TO THE FORMATION OF ADHESIONS IN THE ABDOMINAL CAVITY IN WOMEN

Akhmedov F.

Azerbaijan Institute of Experimental Surgery named after M. Topchubashev, Baku

To determine the major factor that contributed to the formation of adhesions in the abdominal cavity in women with a history of surgical interventions, examined 86 women with adhesive disease (main group) in the past have suffered various surgeries. The average age of patients was 35,7±5,6 years.

Clinical examination of patients included a collection of complaints, anamnesis of disease and life, physical examination. The degree of adhesion process in the abdominal cavity was evaluated according to the classification of the American Fertility Society (R-AFS, 1985) and the macroscopic scale proposed by N.I. Ayushinova and co-authors.

I severity of adhesions was detected in 32 (37.2%) II stage - in 13 (15.1%), grade III - 14 (16.3%) and IV degree in 27 (31.4%) patients. The duration of the adhesive process averaged 6.3±0.6 years. Adhesions lasting 1-3 years met in 43.0% of cases, 4-5 years - in 31.4% of cases and more than

5 years - in 25.6% of cases. The reason for the formation of adhesions served as inflammatory diseases - at 39.5%, gynecological surgeries - in 32.7% of patients, appendectomy - 20.9%, surgery for acute intestinal obstruction - in 5.8% of patients. After laparotomy adhesions of grade III-IV were formed in 62.5% after laparoscopy - in 33.0% of cases, ie, in 1,9 times less ($p < 0,05$).

Adhesions in the abdominal cavity occurs in 39.5% of patients after salpingoophoritis and sexually transmitted infections, as well as in 32.7% women undergoing gynecological surgery. In 32.0% of patients with salpingoophoritis and 44.4% of STIs, there is a III-IV degree of adhesion. The frequency of high adhesion after laparotomy is 62.5%, after laparoscopy - 33.3%.

Keywords: adhesion process, abdominal cavity, salpingoophoritis,

РЕЗЮМЕ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСНОВНЫХ ФАКТОРОВ, СПОСОБСТВУЮЩИХ ОБРАЗОВАНИЮ СПАЕЧНОГО ПРОЦЕССА В БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ У ЖЕНЩИН

Ахмедов Ф.Т.

Азербайджанский институт экспериментальной хирургии им. акад. М. Топчубашова, Баку

С целью определения основных факторов, которые способствуют образованию спаек в брюшной полости у женщин с оперативными вмешательствами в анамнезе, обследовано 86 женщин со спаечной болезнью (основная группа), перенесших в прошлом различные оперативные вмешательства. Средний возраст пациенток составил 35,7±5,6 лет.

Клиническое обследование пациенток включало: сбор жалоб, анамнез заболевания и качества жизни, физикальное обследование. Степень выраженности спаечного процесса в брюшной полости оценивали по классификации Американского общества фертильности (R-AFS, 1985) и с использованием макроскопической шкалы, предложенной Н.И. Аюшиновой и соавт.

I степень спаечного процесса выявлена у 32 (37,2%), II степень – у 13 (15,1%), III степень – у 14 (16,3%) и IV степень – у 27 (31,4%) больных. Продолжительность спаечного процесса, в среднем, составила 6,3±0,6

лет. Спаечный процесс продолжительностью 1-3 года выявлен в 37 (43,0%) случаях, 4-5 лет – в 27 (31,4%) случаях, более 5 лет – в 22 (25,6%) случаях. Причиной образования спаек послужили воспалительные заболевания (39,5%), гинекологические оперативные вмешательства (33,7%), аппендэктомия (20,9%), оперативные вмешательства по поводу острой кишечной непроходимости (5,8%). После лапаротомии спайки III-IV степени сформировались в 62,5%, после лапароскопии – в 33,0% случаев, т.е. в 1,9 раз меньше ($p < 0,05$).

Спаечный процесс в брюшной полости возникает, в основном, у пациенток после сальпингоофорита и инфекций, передаваемых половым путем (ИППП) (39,5%), а также у женщин, перенесших гинекологические оперативные вмешательства (33,7%). У 32,0% пациенток с сальпингоофоритом и у 44,4% с ИППП выявлена III-IV степень спаечного процесса. Частота высокой степени спаечного процесса после лапаротомии составляет 62,5%, после лапароскопии – 33,3%.

В заключение следует отметить, что факторами, способствующими образованию спаечного процесса, в основном, являются сальпингоофорит и инфекции, передающиеся половым путем, гинекологические оперативные вмешательства, а также сочетание сальпингоофорита и ИППП.

რეზიუმე

მუცლის ღრუში ნაწიბუროვანი პროცესის გამომწვევი ფაქტორების განსაზღვრა პრაქტიკულად ჯანმრთელ ორსულებში

ფ. ასმელოვი

ახერბაიჯანის აკად. მ. ტოპჩუბაშევის სახ. ექსპერიმენტული ქირურგიის ინსტიტუტი, ბაქო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მუცლის ღრუში ნაწიბუროვანი პროცესის განვითარების ხელშემწყობი ფაქტორების განსაზღვრა პრაქტიკულად ჯანმრთელ ორსულებში.

დაკვირვების ქვეშ იმყოფებოდა 86 ორსული (საშუალო ასაკი 35,7±5,6 წ.) ნაწიბუროვანი პროცესით.

პაციენტების კლინიკური შესწავლა მოიცავდა

ჩივილების, ცხოვრების წესისა და ანამნეზის შესახებ მონაცემების შეგროვებას ასევე ფიზიკურ გამოკვლევას.

მუცლის ღრუში ნაწიბუროვანი პროცესის ხარისხის დადგენა ხდებოდა აშშ-ის უშიფლობის საზოგადოების (R-AFS, 1985) მიერ მიღებული კლასიფიკაციის მიხედვით და ნ. აიუშინოვას და თანაავტ. მიერ შემოთავაზებული მიკროსკოპიული სკალის გამოყენებით.

ნაწიბუროვანი პროცესის I ხარისხი აღმოაჩნდა 32 (37,2%) ორსულს, II ხარისხი – 13 (15,1%), III ხარისხი – 14 (16,3%), IV ხარისხი – 27 (31,4%). ნაწიბუროვანი პროცესის მიმდინარეობის ხანგრძლივობა შეადგენდა საშუალოდ 6,3±0,6 წელს. 1-3 წ. ხანგრძლივობის პროცესი გამოვლინდა 37 (43%) შემთხვევაში, 4-5 წლის - 27 (31,4%), 5 წელზე მეტი ხანგრძლივობის - 22 (25,6%) შემთხვევაში. მიღებული მანუვრებლების და გამომწვევი მიზეზების შედარებითმა ანალიზმა გამოავლინა რიგი ფაქტორები, რომლებიც წარმოადგენს ნაწიბუროვან განვითარების მიზეზს. ეს ფაქტორებია: სალპინგოოფორტი, სქესობრივი გზით გადადები ინფექციები, გინეკოლოგიური ოპერაციული ჩარევები და ორივე ფაქტორის - სალპინგოოფორტის და სქესობრივი გზით გადადები ინფექციების, შეუღლებული ზემოქმედება.

ФАКТОРЫ РИСКА И ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ГЕНИТАЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА

Лорткипанидзе Г.Г., Кинтрая Н.П., Вачарадзе К.В., Цаава Ф.Д.

*Национальный центр туберкулеза и легочных заболеваний;
Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия*

Туберкулез по сей день остается одной из актуальных проблем. По данным ВОЗ, распространенность туберкулеза составляет 15,4 миллионов лиц (245/100 000). Ежегодно туберкулезом заболевают 9,4 миллиона человек и 2 миллиона случаев туберкулеза являются причиной смерти. 75% приходится на развивающиеся страны [2-4,7].

Среди всех форм туберкулёза внелегочные формы составляют 8-10%, генитальный туберкулёз (ГТВ) - 15-20%, причем в 7-22% случаев ГТВ диагностирован у больных легочной формой туберкулеза [1,5-7].

Грузия относится к странам высокого риска развития туберкулеза. По данным Национальной программы

борьбы с туберкулезом в Грузии в течение 2015 г. зарегистрирован 61 новый случай генитального туберкулеза, 31 случай на каждые 100000. Генитальный туберкулёз не характеризуется особой клинической картиной и наличием патогномных симптомов, чем и объясняются трудности в диагностике и поздняя выявляемость заболевания.

Целью исследования явилось определение факторов риска и особенностей диагностики генитального туберкулеза в Грузии по данным Национального центра туберкулёза и легочных заболеваний Грузии.

Материал и методы. Проведено обследование 453 пациенток, которые обратились в Национальный

центр туберкулёза и легочных заболеваний Грузии по поводу генитального туберкулеза: диагноз GTB был установлен в 289 (63,8%) случаях – I (основная) группа, у 164 (36,2%) диагноз GTB не подтвердился – II группа (контрольная).

Средний возраст пациенток составил $31 \pm 9,8$, минимальный возраст 14 лет, максимальный – 72. Наиболее часто встречающийся возраст – 25 лет.

У всех пациенток по специально составленной анкете детально изучены анамнестические данные, клиническая симптоматика, данные лабораторного и инструментального обследования: рентгенологическое и УЗИ, туберкулинодиагностика. Материал из цервикального содержимого, пунктат из заднего свода, операционный материал - соскоб или аспират из полости матки, обследован бактериоскопическим методом на кислотоустойчивые бактерии (КУБ), а также бактериологическим и методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

В сравниваемых группах определяли отношение шансов OR (odds ratio) с 95% доверительным интервалом (CI); статистическая достоверность рассчитывалась согласно критериев χ^2 и P, определена чувствительность (Se) и специфичность (Sp) тестов. Статистический анализ данных проведен по специальной статистической программе SPSS v.190 (IBM, NSAO and Open Eriv 2.3.1.)

Результаты и их обсуждение. 250 (55,2%) из 453 пациенток обратились по собственному желанию, 93 (20,5%) направлены фтизиатрами центра с подозрением на GTB и 110 (24,3%) пациенток направлены гинекологами, работающими в общей сети, т.е. больше половины (55,2%) обратились на обследование по собственному желанию, без официального направления врача. Из 289 пациенток 47 (16,2%) были с подтвержденным диагнозом GTB, причем диагноз, как правило, был верифицирован морфологически, после

хирургического вмешательства, тогда как в центре диагноз был установлен с применением менее инвазивных методов обследования. Изолированный GTB или в сочетании с абдоминальным отмечался в 279 (96,5%) случаях и только в 10 (3,5%) случаях GTB был в сочетании с легочным туберкулёзом (OR-1,13).

Как известно, существуют риск факторы инфицирования туберкулезом. Наиболее часто им болевают беженцы, представители низкой социальной сферы и лица, находящиеся в непосредственном контакте с больными туберкулезом. Анализ анамнестических данных показал, что в I группе пациенток контакт с больными туберкулёзом отмечался в 2,5 раз чаще в сравнении со II группой (29,1% и 11,1%, соответственно). Отягощенный фтизиатрический анамнез, в частности, положительный кожный тест, в два раза чаще отмечался в I группе (20,3%) в сравнении со II группой (9,8%). Легочная форма туберкулеза в анамнезе была у 44 (15,2%) пациенток I и у 13 (7,8%) пациенток II группы.

Для GTB данные факторы менее значимы, т.к. туберкулез передается аэрогенным путем. В I группе пациенток было 4 беженки. Более значимыми оказались медицинские факторы риска, при которых инфекция передается эндогенным путем.

Изучены также такие риск-факторы инфицирования GTB как перенесенные воспалительные заболевания женских половых органов, прерванная беременность или искусственные аборты в анамнезе (таблица 1). Оказалось, что внутриклеточная инфекция (OR-1,08; P-0,82), инфекции, передающиеся половым путем (ИППП) (OR-1,25 P-0,24), неспецифические воспалительные заболевания женских половых органов (OR -1,009; P-0,96), прерванная беременность (OR -1,26; P-0,43) и искусственные аборты (OR-1,11; P-0,89) являются факторами ри-

Таблица 1. Перенесенные заболевания женских половых органов и аборты – риск-факторы развития генитального туберкулеза (анамнестические данные)

Перенесенные заболевания	GTB (+) n=289	GTB (-) n=164	OR	χ^2	P
Внутриклеточная инфекция	21 (7,3%)	11 (6,7%)	1,08 (0,51-2,31)	0,049	0,82
ИППП	152 (52,6%)	77 (46,9%)	1,25 (0,85-1,28)	1,33	0,24
Неспецифические воспалительные заболевания	154 (53,3%)	87 (53,0%)	1,009 (0,68-1,48)	0,24	0,96
Прерванная беременность	38 (13,1%)	19(11,6%)	1,26 (0,69-2,31)	0,13	0,43
Искусственные аборты	19(6,6%)	17(10,4%)	1,11 (0,9-6,23)	0,01	0,89

ска заболевания генитальным туберкулезом, однако их достоверность статистически не доказана.

Сравнительный анализ наиболее часто встречающихся симптомов в обоих исследуемых группах показал, что в группе с диагностированным ГТВ достоверно чаще, чем в группе сравнения выявлены боли в области живота (OR -1,68; P - 0,023); дисменорея (OR-2,36; P-0,00001); затруднение действия кишечника (OR-3,43; P-0,0006), повышение температуры (OR-2,33; P - 0,00001) и бесплодие (OR -1,42; P - 0,078).

Дальнейшее обследование (ультразвуковое, гинекологическое, интраоперационное) выявило достоверное наличие в заднем своде жидкости (OR-2,31,

P-0,00003) и изменение заднего свода (OR -1,71, P- 0,0070), гидросальпинкс (OR-3,21, P-0,00001), деформации фаллопиевых труб (OR- 2,67, P-0,000003), кисты яичников (OR-1,71, P-0,0067), спаечный процесс в малом тазу (OR -1,97, P-0,00060). Что касается наличия асцита (OR -1,36, P-0,23), болезненности матки (OR-1,22, P-0,33), деформации полости матки (OR-1,62, P-0,07), гиперплазии эндометрия (OR-1,25, P-0,67), то шанс их наличия при генитальном туберкулезе имеется, однако данные статистически недостоверны. Данные представлены в таблице 2.

Особое значение для диагностики ГТВ имеют данные лабораторных исследований, которые показали высокую специфичность цитологического (Sp - 78,05%) и

Таблица 2. Показатели клинических симптомов генитального туберкулеза

Симптомы Пациенты n=453	ГТВ (+) n=289	ГТВ (-) n=164	OR	χ^2	P
Боль	236 (81,6%)	119 (72,5%)	1.68 1.06-2.65	11,05	0,023
Дисменорея	194 (67,1%)	76 (46,3%)	2.36 1.59-3.5	18,77	0,00001
Запоры	48 (16,6%)	9 (5,5%)	3.43 1.63-7.18	11,76	0,0006
Вздутие живота	89 (30,8%)	46 (28,0%)	1.14 0.74-1.74	0,37	0,53
Температура	180 (23,5%)	68 (41,5%)	2.33 1.57-3.44	18,3	0,00001
Бесплодие	123 (42,5%)	56 (34,1%)	1.42 0.95-2.12	3,09	0,078
Жидкость в заднем своде	207 (76,6%)	87 (53,0%)	2.31 1.54-3.45	17,15	0,00003
изменение формы заднего свода	140 (48,4%)	58 (35,4%)	1.71 1.15-2.54	7,27	0,0070
Гидросальпинкс	82 (28,4%)	18 (39,4%)	3.21 1.84-5.58	18,41	0,00001
Деформация фаллопиевых труб	143 (49,5%)	44 (26,8%)	2.67 1.76-4.04	22,14	0,000003
Киста яичников	142 (49,1%)	59 (35,9%)	1.71 1.15-2.54	7,34	0,0067
Спаечный процесс в малом тазу	163 (56,4%)	65 (39,6%)	1.97 1.33-2.90	11,76	0,00060
Асцит	59 (20,4%)	26 (15,8%)	1.36 0.81-2.26	1,42	0,23
Болезненность матки	203 (70,2%)	108 (65,8%)	1.22 0,33-2,24	0,93	0,33
Деформация полости матки	58 (20%)	22(13,4%)	1.62 0.95-2.76	3,18	0,07
Гиперплазия эндометрия	11(3,8%)	5 (3%)	1,25 0,42-3,68	0,17	0,67

p<0,05

Таблица 3. Показатели методов лабораторной диагностики генитального туберкулеза

Название теста		Основная группа	Контрольная группа	SE	SP
ПЦР	положительный	170	9	77,98% 71,89-83,30%	82,11% 85,57-96,33%
	отрицательный	48	105		
Всего		218	116		
Цитология	положительный	81	36	28,03% 22,9-33,55%	78,05% 70,93-84,13%
	отрицательный	208	128		
Всего		289	164		
Морфология	положительный	37	-	86,05% 72,07-94,7%	100% 84,56-100%
	отрицательный	7	22		
Всего		44	22		
Бактериологическое исследование	положительный	23	5	8,85% 5,69-12,98%	96,4% 91,75-98,81%
	отрицательный	237	133		
Всего		260	138		

бактериологического (Sp - 96,4%) методов (таблица 3), при их низкой чувствительности (Se- 28,03%, 8,85%, соответственно). В 66 случаях проведено морфологическое исследование постоперационного материала, из них в 44 случаях (основная группа) генитальный туберкулез был подтвержден, чувствительность составила 86,05%, специфичность - 100%, что касается ПЦР диагностики, которая проведена в 218 случаях основной и 116 контрольной группы, то согласно полученным данным, чувствительность и специфичность данного метода также высока (Se - 77,98%, Sp - 82,11%).

Проведенные исследования подтвердили значимость анамнестических данных для диагностики генитального туберкулеза (контакт с больным туберкулезом в 2,5 раза чаще, положительной кожный тест также в два раза чаще, чем в группе сравнения, перенесенный туберкулез легких отмечался в 15,2%); достоверную значимость клинической симптоматики (боли внизу живота (P-0,02), дисменорея (P-0,0001), затруднение действия кишечника (Pv-0,0006), повышенная температура (P-0,00001). При генитальном туберкулезе достоверно чаще, чем в группе сравнения встречаются: жидкость в заднем своде (P-0,00003) и изменение его формы (P-0,007), деформация фаллопиевых труб (P-0,000003), спаечный процесс в малом тазу (P-0,0006), кистозное увеличение яичников (P-0,0067).

Согласно полученным результатам, при генитальном туберкулезе может отмечаться наличие асцита (OR-1,36, P-0,23), болезненности матки (OR-1,22, P-0,33), деформация полости матки (OR -1,62, P-0,07), гиперплазия эндометрия (OR-1,2, P-0,67) однако данные статистически не достоверны.

Перенесенные заболевания женских половых органов: внутриклеточная инфекция (OR-1,08), ИППП (OR-1,25), неспецифические воспалительные заболевания (OR-1,09), перенесенные аборт (OR-1,2) являются факторами риска развития ГТВ. Лабораторные методы диагностики ГТВ выявили высокую специфичность цитологического и бактериологического методов исследования, при их низкой чувствительности, а также высокую чувствительность и специфичность морфологического метода исследования и ПЦР диагностики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Awasthi S, Saxena M, et al Abdominal tuberculosis: A diagnostic dilemma J.Clin Diagn Res. 2015; 9:EC01.
2. Denkingter CM, Schumacher S.G. et al Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: A System review and meta –analysis. Eur.Respir J.2014; 44:435-46.
3. Gupta N, Sharma JB, Mittal S, et al Genital tuberculosis in Indian infertility patients. Int J Gynaecol Obstet. 2007;97:135–8.
4. Jai B. Sharma. Current Diagnosis and Management of Female Genital tuberculosis. Journal of Obstetrics and Gynecology of India 2015; 65(6): 362-371.
5. Kutchavene E. Best practice in the diagnosis and management of urogenital tuberculosis. Therapeutic Advances in Urology 2013; 5(3): 143-151.
6. Lawn S.D., Zumla A.I. Diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: Using the Xpert R MTB/RIF assay Expert Rev. Anti Infect Ther 2012; 10(6):631-635.
7. WHO. Global tuberculosis report 2015 (Last assessed on 2016 Jun 23 Available).

SUMMARY

RISK FACTORS AND SPECIAL ASPECTS FOR GENITAL TUBERCULOSIS DIAGNOSTICS

Lortkipanidze G., Kintraia N., Vacharadze K., Tsaava F.

National Center for Tuberculosis and Lung Diseases; Tbilisi State Medical University, Georgia

Was examined 453 women, who applied to National Center for Tuberculosis and Lung Diseases for genital tuberculosis diagnostics. GTB was detected in 289 cases, in 164 cases GTB results was negative (control group). In 10 cases GTB was combined with pulmonary tuberculosis (OR-1,13).

Risk factors are previous diseases of female reproductive organs- intracellular infection (OR-1,08), sexually transmitted diseases (OR-1,25), nonspecific inflammatory diseases (OR-1,009), interruption of pregnancy (OR-1,26), artificial abortions (OR-1,11), the most specific signs of Genital Tuberculosis is a pain in the stomach area (P-0,023), dysmenorrhoea (P-0,00001), intestinal obstruction

(P-0,0006), heat (P-0,00001), liquid presence in posterior vault (P-0,007), hydrosalpinx (P-0,00001), Fallopian tubes deformation (P-0,000003), oophoritic cyst (P-0,067), adhesive process in small pelvis (P-0,0006).

Lab tests used to study material showed high specificity of cytological (Sp - 78,05%), bacteriological (Sp - 96,4%) and morphological (Sp - 98,78%) methods, as a result of their low sensitivity (Se - 28,03%, 96,4%, 98,78%, respectively). As for PCR diagnostics, in this case both the sensitivity and specificity is of high level (Se - 77,98%, Sp - 82,11%).

Keywords: Genita tuberculosis, risk factor, diagnostics.

РЕЗЮМЕ

ФАКТОРЫ РИСКА И ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ГЕНИТАЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА

Лорткипанидзе Г.Г., Кинтрая Н.П., Вачарадзе К.В., Цаава Ф.Д.

*Национальный центр туберкулеза и легочных заболеваний;
Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия*

Целью исследования явилось определение факторов риска и особенности диагностики генитального туберкулеза в Грузии по данным Национального центра туберкулеза и легочных заболеваний Грузии.

Обследовано 453 пациентки, которые обратились по поводу генитального туберкулеза (ГТВ), из них диагноз ГТВ был установлен в 289 (63,8%) случаях - I (основная) группа, у 164 (36,2%) диагноз ГТВ не подтвердился - II группа (контрольная).

Проведенные исследования подтвердили значимость анамнестических данных для диагностики ГТВ (контакт с больными туберкулезом, положительный кожный тест, перенесенный туберкулез легких); достоверную значимость клинической симптоматики - боли в области живота (P-0,023), дисменорея (P-0,00001), затруднение действия кишечника (P-0,0006), повышение температуры (P-0,00001).

При ГТВ достоверно чаще, чем в контрольной группе встречаются: жидкость в заднем своде (P-0,00003) и изменение его формы (P-0,007), деформация фаллопиевых труб (P-0,000003), спаечный процесс в малом тазу (P-0,0006), кистозное увеличение яичников (P-0,0067). Перенесенные заболевания женских половых органов, внутриклеточная инфекция (OR-1,08), инфекции, передаваемые половым путем (OR-1,25), неспецифические воспалительные заболевания (OR-1,009), перенесенные аборт (OR-1,11) являются факторами риска развития ГТВ.

Лабораторные методы диагностики ГТВ выявили высокую специфичность цитологического и бактериологического методов исследования, при их низкой чувствительности, а также высокую чувствительность и специфичность морфологического метода исследования и ПЦР диагностики.

რეზიუმე

გენიტალური ტუბერკულოზის განვითარების რისკ-ფაქტორები და დიაგნოსტიკის თავისებურებები

გ. ლორთქიფანიძე, ნ. კინტრია, კ. ვაჭარაძე, ფ. ცაავა

ტუბერკულოზისა და ფილტვის დაავადებათა ნაციონალური ცენტრი;
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

შრომის მიზანს წარმოადგენდა გენიტალური ტუბერკულოზის (GTB) განვითარების რისკ-ფაქტორების და დიაგნოსტიკის თავისებურების გამოვლენა საქართველოს ტუბერკულოზისა და ფილტვის დაავადებათა ნაციონალური ცენტრის მონაცემების მიხედვით. გამოვლენილია 453 პაციენტი, რომელთაც მიმართეს ცენტრს GTB დიაგნოსტიკის მიზნით, აქედან GTB დაუდგინდა 289 (63,8%) - I (ძირითადი) ჯგუფი, 164 (36,2%) შემთხვევაში GTB არ დადასტურდა - II (შესაღარი) ჯგუფი.

კვლევებმა დაადასტურეს ანამნეზური მონაცემების მნიშვნელობა GTB დიაგნოსტიკაში (კონტაქტი ტუბერკულოზით დაავადებულ პირებთან 2,5-ჯერ და კანის დადებითი ტესტი 2-ჯერ უფრო ხშირი, გადატანილი ფილტვის ტუბერკულოზი აღინიშნა 15,2%); კლინიკური სიმპტომატიკის მნიშვნელობა - ტკივილი მუცლის ქვემო არეში (P-0,02); დისმენორეა (P-0,0001); ყაბზობა (P-0,0006);

ტემპერატურის მატება (P-0,0001). GTB დროს შესაღარი ჯგუფთან შედარებით სარწმუნოდ ხშირია სითხე უკანა თაღში (P-0,00003), მისი ფორმის შეცვლა (P-0,007), ფალოპის მილების დეფორმაცია (P-0,00003), შეხორცებითი პროცესი მცირე მენჯის ღრუში (0,006), კისტოზურად გადაღებულ საკვერცხე (P-0,0067). ქალის სასქესო ორგანოების დაავადებები (სქესობრივი გზით გადამდები ინფექციები OR-1,25; უჯრედშიდა ინფექციები OR-1,2; არასპეციფიკური ანთებადი დაავადებები OR-1,09 და გადატანილი აბორტები OR-1,2) წარმოადგენენ GTB-ს განვითარების რისკ-ფაქტორებს.

ლაბორატორიული დიაგნოსტიკის მეთოდებმა გამოავლინა ციტოლოგიური და ბაქტერიოლოგიური მეთოდების მაღალი სპეციფიურობა და მათი დაბალი მგრძობელობა, აგრეთვე მორფოლოგიური მეთოდის და PCR დიაგნოსტიკის მაღალი მგრძობელობა და სპეციფიურობა GTB დიაგნოსტიკაში.

* * *