



АРХИВ  
**АКУШЕРСТВА**  
И  
**ГИНЕКОЛОГИИ**  
ИМ.  
В. Ф. СНЕГИРЕВА

V. F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ISSN 2313-8726



ТОМ 2 **1** vol. 2

2015

## Дорогие читатели!



Вы держите в руках первый номер журнала «Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева» 2015 г. От всего сердца поздравляем всех с первым юбилеем издания! Нам ОДИН ГОД! Мы искренне надеемся, что оправдали ваши надежды. Журнал получился красивым, интересным и содержательным и помогает вам в вашей повседневной работе. В новом году мы планируем провести конкурс на лучшую научную работу молодых исследователей, продолжим печатать так полюбившиеся вам обзоры литературы по актуальным проблемам акушерства, гинекологии и перинатологии, клинические лекции и разборы.

Наш журнал представляет собой профессиональное издание для практикующих врачей различных специальностей, которым небезразличны проблемы женского здоровья.

Приглашаем практикующих врачей и исследователей, работающих в различных отраслях медицины, фармакологии и диагностики, принять активное участие в работе над журналом.

Будем благодарны за любую помощь и советы, которые позволят сделать наш журнал интереснее, лучше, познавательнее!

Главный редактор журнала «Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева», проф. каф. акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»  
Минздрава России

*Соснова Елена Алексеевна*

Директор клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева, зав. каф. акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, проф.

*Ищенко Анатолий Иванович*



# АРХИВ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ

им. В. Ф. СНЕГИРЕВА

Квартальный рецензируемый научно-практический журнал

Том 2 • № 1 • 2015

Журнал основан в 2014 г.

**Учредитель:**

ОАО «Издательство "Медицина"»

ЛР № 010215 от 29.04.97 г.

**ПОЧТОВЫЙ АДРЕС:**

115088, г. Москва,

ул. Новоостاپовская, д. 5, стр. 14

Сайт издательства: [www.medlit.ru](http://www.medlit.ru)

**Зав. редакцией**

*О.Н. Красникова*

Тел. +7(916)180-61-86

E-mail: [arhiv.akuscherstva@idm.msk.ru](mailto:arhiv.akuscherstva@idm.msk.ru)

**ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ:**

тел. 8-495-678-64-84

E-mail: [oao-meditsina@mail.ru](mailto:oao-meditsina@mail.ru)

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

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

Журнал представлен в международных информационно-справочных изданиях: Journal Abstract (JA) of All Russian Institute for Scientific and Technical Information (VINITI) of the Russian Academy of Sciences (Referativnyi Zhurnal of VINITI RAN), Scientific Electronic Library (<http://www.elibrary.ru>), Russian Index of Scientific Citation.

Редактор *О.Н. Красникова*

Художественный редактор

*А.В. Минаичев*

Технический редактор

*Т.В. Нечаева*

Корректор *А.В. Малахова*

Сдано в набор 20.02.2015.

Подписано в печать 23.03.2015.

Формат 60 × 88%.

Печать офсетная.

Заказ 18.

**ПОДПИСКА:**

**индексы по каталогу «Роспечать»:**

**70646** — для индивидуальных подписчиков

**70648** — для предприятий и организаций

**индексы по каталогу «Пресса России»:**

**41335** — для индивидуальных подписчиков

**41336** — для предприятий и организаций

Отпечатано в ООО «Подольская Периодика», 142110, г. Подольск, ул. Кирова, 15

Архив акушерства и гинекологии

им. В. Ф. Снегирева. 2015. Т. 2. № 1. 1—56.

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:**

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

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

**АЛЕКСАНДРОВ Леонид Семенович** —

доктор медицинских наук, профессор

**БУДНИКОВА Кристина Араратовна** —

кандидат медицинских наук (ответственный секретарь)

**ДОННИКОВ Андрей Евгеньевич** —

кандидат медицинских наук

**ИЩЕНКО Анатолий Иванович** —

доктор медицинских наук, профессор

**КОЗЛОВСКАЯ Наталья Львовна** —

доктор медицинских наук, профессор

**КУЧЕРОВ Юрий Иванович** —

доктор медицинских наук, профессор

**НАПАЛКОВ Дмитрий Александрович** —

доктор медицинских наук, профессор

**ФАДЕЕВ Валентин Викторович** —

доктор медицинских наук, профессор

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:**

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

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

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

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

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

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

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

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

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



Founder:  
"Izdatel'stvo «Meditsina»"

Adress manuscripts to:  
Novoostapovskaya Str., 5, bild. 14,  
Moscow, 115088, Russia

E-mail:  
arhiv.akusherstva@idm.msk.ru

Tel. +7-916-180-61-86

[www.medlit.ru](http://www.medlit.ru)

---

---

**V. F. Snegirev**  
**ARCHIVES**  
**of OBSTETRICS**  
**and GYNECOLOGY**

Arkhip Akusherstva i Ginekologii im. V.F. Snegiryova

Scientific and Practical Journal

**Volume 2 • Issue 1 • 2015**

---

---

**EDITORIAL BOARD:**

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

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

**ALEKSANDROV Leonid Semyonovich** —  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**BUDNIKOVA Kristina Araratovna** —  
Candidate of Medical Sciences (Secretary)

**DONNIKOV Andrei Yevgenyevich** —  
Candidate of Medical Sciences

**ISHCHENKO Anatoly Ivanovich** —  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**KOZLOVSKAYA Natalya Lvovna** —  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**KUCHEROV Yury Ivanovich** —  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**NAPALKOV Dmitry Aleksandrovich** —  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**FADEEV Valentin Viktorovich** —  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**EDITORIAL COUNCIL:**

N.V. BASHMAKOVA (Ekaterinburg), V.F. BEZHENAR (St. Petersburg),  
J.-M. BERAUD (France), V.Yu. BOGACHEV (Moscow),

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

M.I. KOVALEV (Moscow), F.Yu. KOPYLOV (Moscow),  
I.V. KUZNETSOVA (Moscow), M.A. KURTSEY (Moscow),

G.A. MELNICHENKO (Moscow), S.R. MRAVYAN (Moscow),  
A.P. NIKONOV (Moscow), L.A. OZOLINYA (Moscow),

N.S.-M. OMAROV (Makhachkala), V.A. PETRUKHIN (Moscow),  
I.A. SALOV (Saratov), I.F. FATKULLIN (Kazan),

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



## Обзоры литературы

- Бабушкин И.А.* Синдром фето-фетальной гемотрансфузии. . . . . 4
- Леваков С.А., Боровкова Е.И.* Современные аспекты терапии миомы матки (обзор зарубежной литературы). . . . . 13

## Оригинальные статьи

- Занько А.С., Семенов Д.М.* Особенности собственной β-лактамазной активности в околоплодных водах. . . . . 18
- Кононова И.Н., Ворошилина Е.С., Зорников Д.Л., Мalygin А.Г.* Микробиоценоз влагалища у пациенток с ВПЧ-ассоциированными и ВПЧ-негативными цервикальными интраэпителиальными неоплазиями. . . . . 22
- Ищенко А.И., Мышенкова С.А., Жуманова Е.Н., Ищенко А.А., Горбенко О.Ю., Тюнина А.В.* Эмболизация маточных артерий: целесообразность применения у женщин с нереализованной репродуктивной функцией. . . . . 26
- Атабиева Д.А., Чилова Р.А., Гадаева И.В., Ковалев М.И., Пikuза Т.В., Оdnokopytnый А.В.* Фетоплацентарная недостаточность при патологии шейки матки. . . . . 30

## Клинический разбор

- Напалков Д.А., Соколова А.А., Жиленко А.В.* Профилактика тромбоэмболических осложнений у женщин с фибрилляцией предсердий: разбор клинического случая. . . . . 35
- Гинзбург Е.Б.* Гигантская опухоль большой половой губы (клинический случай). . . . . 39

## Клинические рекомендации

- Начальная терапия сепсиса и септического шока в акушерстве. Федеральные клинические рекомендации. . . . . 40

## Клинические испытания

- Беломестнов С.Р., Галина Т.В., Жилин А.В., Кирбасова Н.П., Козыренко Е.М., Куликов А.В., Радзинский В.Е., Рымашевский А.Н., Холопов А.В., Шифман Е.М., Цхай В.Б.* Результаты многоцентрового проспективного сравнительного рандомизированного исследования эффективности и безопасности препаратов Пабал® (карбетоцин) и окситоцин. . . . . 48

## Юбилей

- Эдуард Карпович Айламазян (к 75-летию со дня рождения). . . . . 55

## Review of Literature

- Babushkin I.A.* Feto-fetal hemotransfusion syndrome
- Levakov S.A., Borovkova E.I.* Modern aspects of treatment for uterine myoma (Review of foreign literature)

## Original Papers

- Zanko A.S., Semyonov D.M.* β-Lactamase activity in the amniotic fluid
- Kononova I.N., Voroshilina E.S., Zornikov D.L., Malygin A.G.* Vaginal microbiocenosis in patients with HPV-associated and HPV-negative cervical intraepithelial neoplasias
- Ishchenko A.I., Myshenkova S.A., Zhumanova E.N., Ishchenko A.A., Gorbenko O.Yu., Tyunina A.V.* Uterine artery embolization: Efficiency in women with unrealized reproductive function
- Atabieva D.A., Chilova R.A., Gadaeva I.V., Kovalyov M.I., Pikuza T.V., Odnokopytnyi A.V.* Fetoplacental failure in cervical disease

## Clinical Discussion

- Napalkov D.A., Sokolova A.A., Zhilenko A.V.* Prevention of thromboembolic complications in women with atrial fibrillation: A clinical case
- Ginzburg E.B.* Giant tumor of the labia majora (clinical case)

## Clinical recommendations

- Initial therapy for sepsis and septic shock in obstetrics: Federal clinical recommendations

## Clinical trials

- Belomestnov S.R., Galina T.V., Zhilin A.V., Kirbasova N.P., Kozyrenko E.M., Kulikov A.V., Radzinsky V.E., Rymashevsky A.N., Kholopov A.V., Shifman E.M., Tskhay V.B.* Summing up a multicenter prospective comparative randomized study of the efficiency and safety of Pabal® (carbetocin) and oxytocin

## Anniversary

- Eduard Karpovich Ailamazyan (on the occasion of his 75<sup>th</sup> birthday)

## СИНДРОМ ФЕТО-ФЕТАЛЬНОЙ ГЕМОТРАНСФУЗИИ

*Бабушкин И.А.*

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, г. Москва

Для корреспонденции: Бабушкин Игорь Александрович — студент VI курса, ЦИОП «Медицина будущего», babushkin\_89@mail.ru

*Развитие вспомогательных репродуктивных технологий привело к увеличению частоты многоплодных беременностей, в том числе случаев монохориальной двойни. Особенностью монохориальности является образование шунтов между системами кровотока 2 плодов. Возникающая межплодовая гемотрансфузия может приводить к развитию синдрома фето-фетальной гемотрансфузии (СФФГТ).*

*Проведен анализ научной литературы по вопросу эпидемиологии, ранней диагностики и лечения СФФГТ в акушерской практике с целью оценки актуальности проблемы СФФГТ в сокращении перинатальной смертности монохориальных близнецов. Выявлено, что СФФГТ поражает 5—15% монохориальных близнецов на сроке <32 нед гестации. При отсутствии лечения смертность составляет 80—90%. Основными методами диагностики синдрома служат УЗИ, доплерография и МРТ. В качестве методов лечения СФФГТ наиболее часто используют амниоредукцию и селективную лазерную фотокоагуляцию сосудистых анастомозов. Выживаемость по крайней мере одного из плодов после лечения составляет 85—92%, обоих плодов — 44—70%. При возникновении послеоперационных осложнений выживаемость снижается до 29—88% для одного и 0—58% для обоих плодов.*

*Таким образом, показано, низкие показатели выживаемости требуют разработки новых методов диагностики и лечения, направленных на своевременное обнаружение и устранение причин развития СФФГТ.*

*Ключевые слова:* синдром фето-фетальной гемотрансфузии; перинатальная смертность; сосудистые анастомозы; амниоредукция; лазерная фотокоагуляция; выживаемость.

*Для цитирования:* Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2015; 2 (1): 4—12.

### FETO-FETAL HEMOTRANSFUSION SYNDROME

*Babushkin I.A.*

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, 19991

Address for correspondence: babushkin\_89@mail.ru. Babushkin I.A.

*The development of accessory reproductive technologies led to an increase in the incidence of plural pregnancies, including cases with monochorial twins. A specific feature of monochorial gestation is the formation of shunts between the circulation systems of the two fetuses. The resultant inter-fetal hemotransfusion can lead to the development of the feto-fetal hemotransfusion syndrome (FFHTS). Analysis of published data on the epidemiology, early diagnosis, and treatment of FFHTS indicates that the syndrome develops in 5—15% of monochorial twins at <32 weeks of gestation. The mortality in untreated cases reaches 80—90%. The main diagnostic methods are ultrasonography, dopplerography, and magnetic imaging. The therapies used most often are amnion reduction and selective laser photocoagulation of vascular anastomoses. The survival of at least one of the fetuses after therapy is 85—92%, of both fetuses 44—70%. In cases with postoperative complications the survival reduces to 29—88% for one and 0—58% for both fetuses. Hence, poor survival parameters necessitate the development of new diagnostic and therapeutic methods for timely detection of the syndrome and elimination of its causes.*

*Key words:* feto-fetal hemotransfusion syndrome; perinatal mortality; vascular anastomoses; amnioreduction; laser photocoagulation; survival.

*Citation:* Arkhiv Akusherstva i Ginekologii im. V.F. Snegiryova. 2015; 2 (1): 4—12. (in Russ.)

С давних времен человечество привлекала загадка многоплодной беременности. Как известно, при вынашивании 2 плодов и более к организму матери предъявляются особые требования, согласно которым все системы должны работать в усиленном режиме. По некоторым данным, материнская заболеваемость и смертность при многоплодной беременности возрастают в 3—7 раз и прямо коррелируют с порядком многоплодия. Практически всегда наблюдается обострение хронических заболеваний со стороны матери, на 45% увеличивается риск развития преэклампсии и эклампсии,

а формирование повышенного объема плацентарной массы («гиперплацентоз») способствует более агрессивному течению данного осложнения. Перерастяжение матки при многоплодии на 35—50% увеличивает риск наступления преждевременных родов или самопроизвольных выкидышей. Так, при двойне роды, как правило, наступают в срок 36—37 нед, при тройне — 33,5 нед, при четверне — 31 нед. До 40% увеличивается риск перинатальных осложнений [1, 2].

Течение многоплодной беременности довольно часто осложняется задержкой роста одного из плодов,

частота которой в 10 раз превышает таковую при одноплодной беременности и составляет при моно- и бихориальной двойне 34 и 23% соответственно. Еще более выражено эта зависимость проявляется при различных типах плацентации: 7,5% при монохориальной и 1,7% при бихориальной двойне. При многоплодной беременности возможно развитие специфических, не характерных для одноплодной беременности осложнений: срощенные близнецы, внутриутробная гибель одного из плодов, хромосомная патология одного из плодов, синдром фето-фетальной гемотрансфузии (СФФГТ) [2].

**Синдром фето-фетальной гемотрансфузии** впервые был описан в Германии в 1882 г. акушером-гинекологом Фридрихом Шатцем (Friedrich Schatz, 1841—1920), когда он сообщил о 3 случаях многоплодной беременности с сосудистыми анастомозами в плаценте. Особенности фенотипа близнецов Ф. Шатц охарактеризовал как результат гемодинамических изменений, связанных с функцией обнаруженных шунтов, кровотоков в которых он назвал «третьей циркуляцией». Гипотеза Ф. Шатца о плацентарном кровотоке между плодами на протяжении столетия являлась центральной в попытке объяснить развитие СФФГТ.

### Эпидемиология СФФГТ

Несмотря на предрасполагающие факторы в виде наличия системы межплодового плацентарного кровотока, СФФГТ встречается только в 1,7—6,9% случаев многоплодной беременности двойней или у 5—15% монохориальных близнецов до 32 нед гестации [3—8, 9, 10, 11—13]. СФФГТ может также встречаться при большем количестве вынашиваемых плодов. Известно, что тройни составляют от 1 до 6% всех беременностей. Они могут быть трихориальными (40%), дихориальными (47%) или монохориальными (13%). При наличии моно- или дихориальной тройни СФФГТ может появляться у 2 или 3 плодов [3, 14].

### Этиология СФФГТ

Гемодинамические изменения при СФФГТ могут быть замечены уже с 11—14-й недели [3]. Неоценимый вклад в диагностику вносит доплерография пупочной артерии донора и венозного протока реципиента.

Как известно из особенностей ангиоархитектоники монохориальных двоен, наличие анастомозов между системами кровотока плодов является обязательным фактором в возникновении СФФГТ. Однако не у всех монохориальных двоен возникает данная патология. Отсюда следует, что существуют факультативные факторы, способствующие развитию синдрома. К ним можно отнести гемодинамические нарушения в системе кровообращения одного из плодов, а также особенности генотипа близнецов. Так, в исследовании С.Л. Marsit и соавт. [15] рассматривается возможное влияние эпигенетических факторов на развитие СФФГТ.

При нормальных условиях наблюдается обмен кровью между плодами через систему плацентарных анастомозов. Возникающий на фоне этого дисбаланс объема нивелируется работой сердца реципиента. Усиление

его активности и, как следствие, еще большее повышение давления ведет к открытию поверхностных АА и VV межплодовых анастомозов и кровь сбрасывается обратно в систему донора. Данное динамическое равновесие в обмене кровью поддерживается до тех пор, пока работают компенсаторные механизмы обоих плодов. Врожденные или приобретенные дефекты сердца, стеноз легочной артерии, миокардит или окклюзия пупочных сосудов приводят к тому, что ток крови от плода к плоду приобретает однонаправленный характер и возникает СФФГТ [3].

Для определения роли межплодовой гемоциркуляции в возникновении синдрома было проведено исследование, включающее определение типа 131 плаценты монохориальных диамниотических близнецов. Из них 105 были от близнецов, прошедших лечение лазером, а 26 — от близнецов без СФФГТ. При подсчете результатов были исключены 45 случаев вследствие фрагментации плацент. В итоге получены следующие данные:

- 1) тип А — плацента не имеет анастомозов — 0% случаев;
- 2) тип В — плацента содержит только глубокие AV-анастомозы — 81% случаев;
- 3) тип С — плацента содержит только поверхностные АА- и VV-анастомозы — 1% случаев;
- 4) тип D — плацента содержит все виды анастомозов — 18% случаев.

Это исследование отражает прямую корреляцию между типом монохориальности плаценты и случаями возникновения СФФГТ. В 99% случаев заболевание возникло при типе плацентации с глубокими AV-анастомозами, что доказывает их центральную роль в возникновении синдрома. В 1% случаев СФФГТ при типе С объясняется «факультативной» ролью поверхностных анастомозов в патогенезе патологии. При острой форме синдрома эти шунты также могут послужить источником сброса крови от плода-донора к плоду-реципиенту. В связи с этим при селективной лазерной абляции важно удалять все функционирующие анастомозы между плодами.

Через глубокие AV-анастомозы кровь посредством сообщения с общим котиледоном направляется из артерий одного плода в вены другого. При недостатке поверхностных АА- и VV-шунтов, количество которых должно быть достаточным для компенсации работы глубоких, гарантируется неравномерное распределение кровяного давления в сосудах обоих близнецов и как следствие однонаправленный ток определенного объема крови плода-донора в вены плода-реципиента. В свою очередь проведенные постнатальные исследования сосудов плаценты выявили тесную взаимосвязь между отсутствием АА поверхностных шунтов и возникновением СФФГТ. На математической модели плацентарного кровотока была доказана исключительная роль этих сосудов в возникновении неравномерного тока крови через AV-шунты [3].

### Клинические формы СФФГТ

СФФГТ встречается в 2 формах: острой и хронической. Отдельно выделяют 2 особые формы СФФГТ:

акардическую (акардия) и так называемую TAPS (Twin Anemia-Polycythemia Sequence — анемия/полицитемия близнецов).

**Хроническая форма СФФГТ** возникает, как правило, в III триместре беременности, характеризуется образованием полигидроамниона у акцептора (принимающего кровь) и олигогидроамниона донора (отдающего кровь). При проведении УЗИ можно различить увеличенный мочевой пузырь акцептора и почти неразличимый, а в ряде случаев полностью неразличимый, мочевой пузырь донора. К этому добавляется ярко выраженная дискордантность в размерах и массе тела обоих близнецов.

**Острая форма СФФГТ** характеризуется внезапным перепадом кровяного давления в системе кровотока обоих близнецов и, как следствие, острой анемией одного близнеца (донора) и острой полицитемией другого (акцептора). В отличие от длительно текущей хронической формы острая возникает при начале схваток или в момент родов. Различают 2 разновидности острой формы СФФГТ: перинатальную и постмортальную. *Перинатальная форма* имеет следующую структуру. Сокращения матки и изменение положения тела обоих плодов, а следовательно, и перепады давления в системе трансплацентарного кровотока являются триггерами раскрытия глубоких АВ-шунтов между плодами и быстрого сброса крови от одного плода (донора) к другому (акцептору). В тяжелых случаях это может привести к гиповолемическому шоку донора и острой полицитемии акцептора, требующих немедленного вмешательства врачей. *Постмортальная форма* острого СФФГТ возникает при внутриутробной гибели одного из плодов при начале схваток или на момент родов (интранатальная смерть). Возникающие при этом резкие перепады давления в системах кровотока обоих близнецов ведут к раскрытию глубоких АВ-анастомозов и межплодовой гемотрансфузии от живого плода к мертвому. Это состояние является угрожающим жизни ребенка, так как развивающаяся в результате быстрой кровопотери острая анемия и гиповолемический шок могут привести к смерти второго плода.

В отличие от хронической формы СФФГТ острая форма может быть диагностирована только постнатально по высокой разнице в уровне гемоглобина обоих близнецов. Имеются данные, что в случаях коротко протекающей острой формы СФФГТ (например, при быстрых родах) благодаря еще не начавшейся гемодилуции крови уровень гемоглобина донора может находиться в пределах нормальных значений. А такие эхографические признаки, как поли/олигогидроамнион, разница в размерах и массе тела близнецов, отсутствуют в связи с внезапностью возникающего острого процесса. В случае постмортальной формы СФФГТ выживший близнец имеет 18—34% риск неврологических нарушений и 15% риск смерти в первые недели после рождения [10, 16].

Тяжелейшей формой СФФГТ является *акардия (Twin Reversed Arterial Perfusion — TRAP-Sequenz)*.

Она встречается примерно в 1 случае многоплодной беременности на 35 тыс. и поражает 1% пар монохориальных близнецов [6, 17—19]. По непонятным причинам на определенном сроке гестации в сосудах одного из плодов (донора) повышается артериальное давление. Это вызывает раскрытие АА- и VV-анастомозов между системами кровообращения плодов и течение крови приобретает однонаправленный характер в сторону плода-реципиента. Как следствие, его сердце останавливается, не справляясь с резко возросшей сопротивляемостью нормальному кровотоку, и последний приобретает характер ретроградного. На доплерографии этот признак выявляется в виде обратного тока крови в пупочной артерии плода-реципиента.

В результате многочисленных мальформаций и острой полиорганной недостаточности плод-реципиент погибает, однако его сосудистое русло не запустевает, снабжаемое кровью посредством возросшей силы сокращений миокарда плода-донора. Таким образом сердце живого плода (донора) несет двойную нагрузку, обеспечивая ток крови не только по сосудам самого плода, но и по системе анастомозов в сосуды мертвого близнеца (реципиента). Спустя некоторое время в работе перегруженного сердца возникает декомпенсация и второй плод погибает от явлений выраженной сердечной недостаточности.

Одной из атипичных форм течения хронического СФФГТ является *TAPS (анемия/полицитемия близнецов)*. При этой форме, несмотря на выраженную дискордантность в уровне гемоглобина и повышение уровня ретикулоцитов в крови донора, классические доплеро- и эхокардиографические признаки СФФГТ отсутствуют. Данное явление встречается на более поздних сроках гестации, и перинатальная смертность выражена в меньшей степени по сравнению с «классическим» хроническим СФФГТ. TAPS может быть диагностирована только постнатально [20, 21].

## Патогенез СФФГТ

В результате гемодинамических нарушений у плода-реципиента развивается гиперволемия. Повышенный объем циркулирующей крови (ОЦК) способствует повышению почечного кровотока и усилению диуреза. Это ведет к возникновению полигидроамниона и повышению внутриамниотического давления. В свою очередь у плода-донора наблюдается абсолютно обратная картина: снижение ОЦК, гиповолемия, снижение перфузии почек, олигурия вплоть до анурии, олигогидроамнион и снижение внутриамниотического давления.

Полигидроамнион плода-реципиента является угрожающим беременности состоянием, которое может привести к преждевременным родам или разрыву плодного яйца. Опасность же для акцептора представляют кардиоваскулярные осложнения, вызванные гиперволемией. Перегрузка объемом ведет к рабочей гипертрофии, а затем к дилатации миокарда желудочков (чаще правого), функциональному стенозу трикуспидального клапана и, как следствие, к нарастанию признаков сер-

дечной недостаточности и антенатальной гибели плода. Возникающая у плода-донора гиповолемия приводит к снижению перфузии почек и ишемии паренхимы. При постмортальной гистологии почечной ткани типична картина ишемии канальцев и почечных телец.

У обоих плодов возникает большой риск неврологических нарушений. При проведении томографии до 58% новорожденных, перенесших СФФГТ, имеют различные церебральные изменения: расширенные желудочки, внутрижелудочковые кровоизлияния, церебральные кисты и др. Особенный риск представляет антенатальная гибель одного из плодов. Независимо от того, является ли умерший плод акцептором или донором, дальнейшее функционирование анастомозов может привести к серьезной полиорганной патологии или гибели второго плода [3].

Существуют и другие патофизиологические механизмы, обуславливающие комплексность причин возникновения хронического СФФГТ. Проведенные посмертные исследования почек обоих плодов выявили дискордантность в уровне функционирования ренин-ангиотензиновой системы. С помощью иммуногистохимических методов была установлена высокая активность ренина в почках плода-донора и низкая, а в ряде случаев не определяемая, активность ренина в почках плода-реципиента. Вероятно, недостаток перфузии сосудов почек у плода-донора повысил активность ренина плазмы крови, что послужило триггером повышения активности ренин-ангиотензиновой системы. Возникающий в результате этого ангиоспазм еще больше усугубляет почечный кровоток, тем самым замыкая порочный круг. Это приводит к еще большему уменьшению диуреза плода-донора. Помимо этого, выделяемый почками ренин через межплодовую АВ-гемотрансфузию достигает плода-реципиента и воздействует на его ренин-ангиотензиновую систему, вызывая вазоконстрикцию, гипертензию и кардиальную дисфункцию. Гипертензия и повышение ОЦК стимулируют выброс в кровь предсердного натрийуретического фактора, который, расширяя сосуды почек, усиливает их перфузию, тормозит выработку ренина и повышает диурез плода-реципиента [22]. В исследовании R. Chadha и соавт. [23] была впервые рассмотрена возможность использования сывороточного прекурсора мозгового натрийуретического фактора (N-terminal pro — Brain Natriuretic Peptide) как объективного показателя перегруженного миокарда плода-реципиента при СФФГТ.

### Диагностика СФФГТ

Еще недавно в диагностике СФФГТ широко использовали показатель разницы в уровне гемоглобина > 5 г/дл при заборе пуповинной крови у еще не родившихся близнецов, наличие гиперволемии плода-реципиента и гиповолемии плода-донора, разницу в массе тела более 20% после рождения. Исследования 178 пар близнецов, проведенные Danskin и Neilson [3], выявили низкую информативность данных критериев. Внедрение в практику современных инструментальных мето-

дов исследования, в особенности УЗИ и доплерографии, сделали их главными в пренатальной диагностике СФФГТ. Результаты УЗИ помогают систематизировать очередность появления признаков СФФГТ у близнецов:

**I этап — диагностика СФФГТ.** СФФГТ является патологией течения монохориальной беременности и сонографически визуализируется как полигидроамнион одного плода и олигогидроамнион второго плода у диамниотической двойни. В 16—26 нед гестации полигидроамниону соответствует величина вертикального кармана  $\geq 8$  см, олигогидроамниону —  $\geq 2$  см. Вертикальный карман (maximum vertical pocket — MVP) представляет наибольшее расстояние между полюсами амниона.

Монохориальность определяется визуализацией единственной плаценты с тонкой разделительной мембраной (с отсутствующим лямбда-признаком) между плодными пузырями близнецов.

**Сложности визуализации.** СФФГТ может развиваться при многоплодной беременности большого порядка (тройня и т.д.), при наличии по крайней мере 1 пары монохориальных близнецов. Что касается моноамниотической двойни, у которой из-за отсутствия разделительной мембраны не образуется поли/олигогидроамнион, диагностическим критерием может служить разница в наполнении мочевого пузыря либо доплерография. В случае возникновения ангидроамниона у плода-донора может наблюдаться феномен «stuck twin». В данном случае на УЗИ визуализируется плотное вдавление плода-донора в стенку матки полигидроамнионом плода-реципиента. Однако в 15% случаев ангидроамнион плода-донора приводит к образованию иного феномена, который визуализируется при УЗИ как «cocoon sign». В данном случае от плотного вдавления в стенку матки донора защищает разделительная мембрана, которая окутывает близнеца «словно кокон», способствуя тем самым центральному расположению близнеца между двумя порциями полигидроамниона реципиента.

**II этап — определение стадии СФФГТ.** Стадийность СФФГТ, предложенная R. Quintero и соавт. в 1999 г., основывается на следующих УЗИ-критериях (для всех стадий присутствует базовый критерий в виде полигидроамниона (MVP  $\geq 8$  см) / олигогидроамниона (MVP  $\geq 2$  см)):

- I стадия — мочевой пузырь визуализируется;
- II стадия — мочевой пузырь не визуализируется (в течение 60 мин УЗИ);
- III стадия — изменение нормальной доплерографии:
  - a) отсутствие или реверсия конечного диастолического тока в пупочной артерии (Absent or reverse end-diastolic velocity in the umbilical artery — UA-AREDV);
  - b) реверсия кровотока в венозном протоке во время систолы предсердий (Reverse flow in the atrial contraction waveform of the ductus venosus — RFDV);
  - v) пульсирующий венозный ток в пуповине (Pulsatile umbilical venous flow — PUVF);
- IV стадия: водянка одного из близнецов (определяется как гидроторакс, гидроторакс, анасарка);
- V стадия: гибель одного/обоих близнецов.

**III этап — интравагинальное ультразвуковое определение длины цервикального канала.** Уменьшение этого показателя < 2,5 см может свидетельствовать о механическом перерастяжении матки полигидроамнионом либо о повышенной активности миометрия, которая ведет к преждевременным родам либо к выкидышу.

**IV этап — «Preoperative mapping»** — определение топографии разделительной мембраны и направления отходящих от нее сосудистых анастомозов для выбора оптимального доступа при выполнении последующего хирургического вмешательства. Данный этап особенно важен для пациенток с расположением плаценты по задней стенке матки, чтобы предотвратить неумышленную септостомию (unintentional septostomy). Положение разделительной мембраны, как правило, соответствует положению плода-донора (косое, поперечное, продольное) и легко определяется при наличии «stuck twin». Ее визуализация может быть осложнена при I стадии СФФГТ с наличием феномена «cocoon sign» [3].

**Роль доплерографии в диагностике СФФГТ.** В 1999 г. с введением сонографической классификации стадий СФФГТ работа R. Quintero и соавт. внесла существенные коррективы в раннюю диагностику этого синдрома. В настоящее время доплерография является обязательным методом исследования для беременных, которым был поставлен диагноз СФФГТ. Как было отмечено ранее, использование доплерографии позволяет уже на 16—26-й неделе гестации определить патологические изменения в организмах обоих близнецов. Помимо этого, поступают новые данные, указывающие на значимость периодического УЗИ женщин с монохориальной двойней в выявлении СФФГТ на ранних стадиях (доплерография — 1 исследование / 14 дней, начиная с 10—12-й недели гестации, т.е. с момента установления монохориальности, и ЭхоКГ плодов в срок 12, 20, 28 и 32 нед) [9, 12, 13, 21]. Не менее интересно исследование R. Yamamoto и соавт., демонстрирующее важность разности объемов амниотической жидкости (amniotic fluid discordance — AFD) монохориальных близнецов более 4 см как показателя риска возможного развития СФФГТ [24]. III стадия заболевания характеризуется серьезными аномалиями кровотока в пупочной артерии и венозном протоке. Изменение конечного диастолического тока в пупочной артерии встречается, как правило, у плода-донора. Главной причиной этого являются гиповолемия и сужение сосудов плода-донора, вызванные компенсаторными механизмами поддержания артериального давления. При этом доплерография средней мозговой артерии и венозной системы обычно не регистрирует отклонения от нормы. Изменение конечно-диастолического тока в пупочной артерии может возникнуть также при малом значении индивидуальной плацентарной массы в результате неправильного расположения сосудистого экватора (разделительной мембраны). Данное утверждение косвенно подтверждается возможным рецидивом регистрируемых изменений в 25—50% случаев после лазерной терапии.

Изменения, регистрируемые при помощи доплерографии в венозном протоке, встречаются, как правило, у плода-реципиента. На поздних, III—IV, стадиях заболевания они проявляются в виде повышения индекса пульсации венозного протока с отсутствием или наличием реверсии кровотока в нем во время систолы предсердий, в то время как доплерография пупочной вены может быть не изменена либо будет показывать высокую объемную скорость кровотока. Повышение давления в венозной системе плода-реципиента, вызванное хронической гипervолемией, визуализируется в виде гипертрофии правого желудочка и функциональной недостаточности трикуспидального клапана (30—50% наблюдений). В конечном счете это способствует развитию функционального стеноза отверстия легочного ствола, которое замыкает порочный круг, что в скором времени приводит к сердечной недостаточности, системным отекам и антенатальной гибели плода при отсутствии лечения [3].

Некоторые исследования указывают на хорошую информативность доплероэхокардиографии как вспомогательного метода в выявлении СФФГТ на разных стадиях. Так, J. Stirnemann и соавт. показали, что 40% близнецов-реципиентов уже на I стадии СФФГТ по R. Quintero имеют нарушение функции сердца, регистрируемое в виде измененного индекса миокардиальной производительности справа. Эти данные подтверждаются результатами исследования R. Parappa и соавт., в котором через 48 ч после лазерной терапии была отмечена нормализация индекса миокардиальной производительности у близнецов-реципиентов [25].

Существует также так называемая *интраоперационная доплерография*. Ее используют при проведении селективной лазерной абляции сосудистых анастомозов. При проведении данного вмешательства доплерография помогает:

- идентифицировать тип вставления пуповины (центральный, парацентральный, краевой и оболочечный);
- избежать повреждения сосудов матери введенным троакарком либо (в случае повреждения) обнаружить источник кровотечения;
- в режиме реального времени оценить функцию систем кровообращения обоих плодов.

*Постоперационная доплерография* используется для контроля результатов проведенной терапии. Уже через несколько часов после селективной лазерной абляции сосудов наблюдаются нормализация кровотока в венозном протоке, снижение венозного давления, исчезновение регургитации крови через правое предсердно-желудочковое отверстие (50—60% случаев). В пупочной вене плода-реципиента регистрируется снижение скорости кровотока [3].

Уникальной новинкой в пренатальной диагностике аномалий многоплодной беременности является *магнитно-резонансная томография* (МРТ). Этот метод исследования практически сразу занял лидирующую позицию в диагностике аномалий плода, не совсем четко

отображаемых с помощью ультразвука либо имеющих свою уникальную МР-картину. При выполнении МРТ на монохориальных близнецах типичными признаками СФФГТ являются дискордантность в размерах плодов, определение поли/олигогидроамниона, наполненность мочевого пузыря, патологические изменения в мозге (церебральные кисты, внутрижелудочковые кровоизлияния, некроз и атрофия белого вещества), феномен «stuck twin», топография разделительной мембраны, картирование сосудистого экватора монохориальной плаценты [19].

## Лечение СФФГТ

Существуют различные способы лечения СФФГТ: консервативное лечение, селективное умерщвление одного из плодов (селективный фетотид), септостомия, амниоредукция (амниоцентез с дренированием амниотической жидкости) и фетоскопическая лазерная абляция плацентарных сосудов. Последние 2 способа наиболее используют наиболее часто.

**Консервативное лечение** вызывает скорее исторический интерес. До внедрения в практику более эффективных радикальных методов терапию СФФГТ проводили кортикостероидными препаратами (индометацин) и сердечными гликозидами (дигоксин). Их использование объяснялось благоприятным действием на гемодинамику плода-реципиента и профилактикой антенатальной гибели последнего от декомпенсированной сердечной недостаточности (дигоксин), а также снижением продукции амниотической жидкости (индометацин). В настоящий момент данный метод не используют в связи с недоказанной эффективностью.

**Амниоредукция (амниоцентез с дренированием амниотической жидкости)** является технически простой процедурой, однако требует четкого соблюдения правил асептики и антисептики, выбора механизма дренирования (аппаратом или вручную), определения объема дренируемой жидкости с оценкой уровня MVP или индекса амниотической жидкости (amniotic fluid index — AFI) с целью минимизации возможных осложнений. Не менее важно комфортное расположение пациентки на столе. Для этого необходимо разместить ее в положение на спине, со слегка ротированным вбок корпусом для предотвращения возможной аортокавальной компрессии, подложив под ноги и спину подушку. Незадолго до начала процедуры беременной следует ввести препарат бензодиазепинового ряда, который успокоит ее и минимизирует движения плода, последние могут осложнить проведение амниоредукции.

Место прокола определяют вдали от разделительной мембраны, чтобы избежать повреждения сосудистого экватора, также следует опасаться трансплацентарного прохода иглы и повреждения стенки матки. Как правило, для этого используют спинальную 18-мерную пункционную иглу. Под контролем УЗИ, предварительно обколов кожу и глубже расположенные ткани анестетиком, вводят пункционную иглу в полость амниона близнеца-акцептора. Далее в зависимо-

сти от выбранного вида дренирования к пункционной игле присоединяется дренажная система (трехходовой инфузионный краник со шприцем и емкостью для сбора амниотической жидкости либо трубка электронного вакуумного дренажа). Далее аспирация жидкости проводится либо по AFI, равному 100 мл/1 см до MVP 5—6 см (серийный амниоцентез), либо в максимально возможном объеме (агрессивный амниоцентез).

Уменьшение количества амниотической жидкости в полигидроамнионе улучшает перфузию сосудов обоих плодов, в 2 раза снижает риск выкидыша или преждевременных родов и тем самым снижает вероятность появления осложнений СФФГТ, в том числе антенатальную смертность. В различных исследованиях было доказано роль амниоцентеза в увеличении сроков вынашивания плодов. Однако этот способ лечения не устраняет причину СФФГТ. Функционирующая гемотрансфузия между плодами через некоторое время потребует очередного амниоцентеза. Количество осложнений после этой процедуры колеблется от 1,5 до 4,6% при проведении однократного амниоцентеза и от 3,2 до 6% при проведении повторных процедур. Существует 4 основных осложнения, связанных с процедурой: разрыв плодного пузыря (амниорексис), инфицирование плода, отслойка плаценты, антенатальная гибель плода [3].

**Септостомия.** Суть этого метода состоит в искусственном создании моноамниотической полости у диамниотических близнецов. Под контролем УЗИ специальную иглу с толстым просветом вводят возле межплодной перегородки, при этом в последней создается отверстие, соединяющее амниотические полости обоих близнецов, что, в свою очередь, ведет к выравниванию в них давления жидкости. Как и в первом случае, данный метод лечения не является этиотропным, хотя и требует однократного использования в отличие от амниоредукции. Для сравнения данных 2 методик было проведено исследование, включавшее 73 беременных с СФФГТ. По результатам лечения обе методики показали 78% (амниоредукция) и 80% (септостомия) выживаемости по крайней мере одного близнеца. Однако высокий риск перекрута пуповин псевдомоноамниотических близнецов послужил причиной отказа от использования данной процедуры в пользу амниоредукции [3].

**Селективная лазерная фотокоагуляция сосудов с использованием Neodymium (Nd): Yttrium-Aluminium-Garnet (YAG) Laser.** Основным принципом данного вмешательства является физическое прерывание сосудистых анастомозов, что ведет к устранению процесса межплодовой гемотрансфузии. Оперативная техника позволяет выявить все плацентарные сосудистые анастомозы и провести их облитерацию. Лазерная фотокоагуляция сосудов с использованием Nd:YAG-Laser была впервые предложена De Lia в конце 80-х годов. Первая операция включала выполнение ограниченной лапаротомии и введение троакара и эндоскопа для выполнения фетоскопии. К сожалению, технически первые вмешательства не подразумевали предварительную идентификацию плацентарных сосудистых анастомозов. Коа-

гуляции подвергали сосуды, которые обозначались как «подозрительные». В 1995 г. Ville и соавт. сообщили о собственном опыте использования лазерной терапии. Их техника включала коагуляцию всех сосудов, пересекающих разделительную мембрану. Действительно, большая часть сосудистых анастомозов располагалась в области сосудистого экватора и пересекала его. Однако многие неанастомозирующие сосуды могли также пересекать сосудистый экватор и, как следствие, быть потенциально пересечены. Нередко анатомическое расположение разделительной мембраны на поверхности плаценты не соответствует расположению сосудистого экватора. При этом разделительная мембрана может содержать нормальные сосуды одного из плодов (чаще донора), прерывание которых может привести к его смерти. Данное обстоятельство послужило внедрению в практику обязательной идентификации сосудов, вошедших в СФФГТ.

В итоге, в 1998 г. R. Quintero предложил новую технику лазерной терапии — селективную лазерную фотокоагуляцию сосудистых анастомозов (selective laser photocoagulation of communicating vessels — SLPCV) и методику ее проведения. Согласно данной методике, глубокие AV-анастомозы идентифицируются на поверхности плаценты. Важным критерием является то, что дистальный конец артерии одного из зародышей не дублируется возвращающейся веной. Вместо этого вена при выходе из котиледона направляется к другому зародышу. Систематический анализ сосудистого экватора позволяет раскрыть глубокие AV-анастомозы типа «донор-реципиент» или «реципиент-донор», независимо от их отношения к разделительной мембране. Поверхностные AA- и VV-анастомозы легко идентифицируются по их протяженности между двумя пуповинами без внедрения в плаценту. На настоящий момент данная методика является мировым стандартом терапии СФФГТ.

Для проведения селективной лазерной фотокоагуляции требуется соответствующее техническое сопровождение. Идеальным было бы проведение операции как при стандартной лапароскопии, т.е. использование в качестве нагнетающей среды  $\text{CO}_2$ . Действительно, визуализация в газовой среде превосходит последнюю в жидкости. Работа в условиях газовой среды также была бы выгодна в случае возникновения кровотечения и позволила бы использовать электрохирургический  $\text{CO}_2$ -лазер или иное стандартное хирургическое лазерное оборудование. Углекислый газ наиболее широко используется в лапароскопии, потому что он не поддерживает горение и при необходимости легко всасывается в кровь. Однако использование  $\text{CO}_2$  при операции беременной через 30 мин приводит к ацидозу плода. По-видимому, зародыши не способны в достаточной мере поддерживать газовый гомеостаз и быстро нивелировать развившийся ацидоз. Использование закиси азота не приводит к образованию эмбрионального ацидоза, однако поддерживает горение, что нежелательно в хирургии беременных. В связи с этим  $\text{CO}_2$  остается основной газовой средой. К сожалению, газ в

пределах амниотической полости затрудняет отображение ультразвука. Кроме того, газ может вызвать отслойку плодных оболочек от стенки матки, ведущую к коллапсу амниотической полости. Наконец, эвакуация газа может быть также затруднительной и маленькие пузырьки могут остаться в амниотической полости, в дальнейшем затрудняя ультразвуковую визуализацию. Однако газовая среда является средой выбора при помутнении амниотической жидкости вследствие развившегося кровотечения, кровотечения при проведении прошлых амниоцентезов, избыточного количества смазки и т.д. В этом случае маленький газовый пузырь может использоваться для идентификации сосудистых анастомозов, невидимых через мутную жидкость. Пузырь может быть помещен книзу от анастомозов с боковым наклоном операционного стола. При этом эндоскоп помещают в газо/водную среду, где в пределах газового пузыря возможна коагуляция ранее идентифицированных анастомозов, невидимых через мутную амниотическую жидкость.

При помутнении амниотической жидкости для нормальной визуализации сосудистых анастомозов используют также проточно-промывное дренирование амниотической полости раствором Рингера, лактатом по Хартману (натрия лактата раствор сложный [калия хлорид + кальция хлорид + натрия хлорид + натрия лактат]) или 0,9% соляным раствором. Существуют 3 способа проточно-промывного дренирования:

- 1) только через ирригационную трубку, которая вставляется в троакар и под контролем УЗИ направляется в амниотический карман. Данная трубка позволяет за 1 раз дренировать 300—500 мл амниотической жидкости и заменить ее тем же раствором Рингера, лактатом или 0,9% раствором хлорида натрия. Качество жидкости может быть оценено визуально через прозрачный шланг трубки;
- 2) через ирригационную трубку с одновременной аспирацией жидкости через боковой порт троакара;
- 3) через введенный в троакар эндоскоп, аспирация при этом производится через боковой порт троакара. Любой из вышеуказанных способов позволяет дренировать амниотическую полость со скоростью 2250 мл/мин, не изменяя при этом объем жидкости в амнионе. Несмотря на высокую скорость очистки, может потребоваться до 45 мин, прежде чем среда станет достаточно прозрачной для проведения основной процедуры. Точное определение количества вливаемой и аспирируемой жидкости возможно при использовании специальных насосов проточно-промывного дренирования, у которых имеется цифровой дисплей с указанием объема и скорости дренирования.

Для фетоскопии используют гибкие оптоволоконные эндоскопы диаметром трубки 3,3 мм.

Для фотокоагуляции используют Nd:YAG-Laser с длиной волны 1064 нм. Особенностью этого лазера является способность передавать энергию через жидкую среду. Основу лазера составляет твердый кристалл иттрия-алюминиевого граната (YAG) с добавлением

земного элемента неодимия (Nd), который производит свет. Nd:YAG-Laser вызывает глубокую коагуляцию ткани. В зависимости от калибра коагулируемого сосуда желаемый эффект достигается 1—3-секундным воздействием на ткань мощностью 15—30 Вт. В случае коагуляции крупных анастомозов мощность воздействия увеличивают до 40 Вт. Однако здесь требуется проявлять осторожность, так как сильный кровоток служит теплоотводом, снижая мощность лазера и тем самым гемостаз. Для безопасности наконечник волокна размещают в пределах 1 см от места воздействия. Большинство лазерных волокон заканчивается прижигающим концом (end-firing laser), однако при переднем расположении плаценты часто используют лазерное волокно с прижигающей стороной, расположенной сбоку (side-firing laser). Диаметр этого волокна слишком велик для прохождения через оперативный канал и требуется дополнительный порт.

Перед операцией беременную размещают на операционном столе в положении на спине, с возможностью бокового наклона при возникновении симптомов сдавления нижней полой вены. Проводят регионарную анестезию и катетеризируют мочевого пузырь. Затем под контролем УЗИ-доплерографии через кожный разрез в полость матки, а далее в полость амниона вводят троакар. Интраоперационная доплерография позволяет избежать травмирования крупных сосудов при проведении прокола миометрия. Амниоцентез должен происходить быстро, чтобы избежать растяжения мембран. При необходимости проводят отбор проб на генетический и бактериологический анализ, проточно-промывное дренирование полости амниона.

При выполнении SLPCV необходимо придерживаться **3-шаговой схемы**: 1) диагностическая фетоскопия с идентификацией индивидуальных зон перфузии каждого плода, с определением сосудистых анастомозов; 2) непосредственно коагуляция обнаруженных шунтов; 3) осмотр коагулированных сосудов на предмет кровотечения, проведение повторной коагуляции при необходимости и диагностический осмотр амниотической полости и элементов плода.

Операция заканчивается амниоредукцией, после которой под контролем ультразвука производят удаление троакара. При отслойке плаценты или выраженном кровотечении из сосудов матки проводят лапаротомию с выполнением хирургического гемостаза. В норме кровотечение незначительное и останавливается через 5—10 мин после наложения повязки или дермабонда (кожного клея). Боковой наклон пациентки также способствует быстрой остановке кровотечения.

Самое частое осложнение процедуры — разрыв плодного пузыря, который возможен в первые 3 нед после вмешательства. При отсутствии лечения СФФГТ смертность составляет 80—90%. Этот показатель зависит от тяжести течения и срока беременности и большей частью объясняется развитием таких осложнений, как разрыв плодного пузыря, антенатальная смерть плода, преждевременная отслойка плаценты, выкидыш и пре-

ждевременные роды. В целом метод селективной лазерной фотокоагуляции сосудистых анастомозов способствует 85—92% выживанию по меньшей мере одного из близнецов независимо от стадии синдрома. Напротив, вероятность выживания второго плода колеблется от 44 до 68% и зависит от степени тяжести СФФГТ [3].

Выше было отмечено, что селективная лазерная фотокоагуляция сосудистых анастомозов является методом выбора в терапии СФФГТ. Однако в случае возникновения несовместимых с жизнью аномалий развития у одного из близнецов либо при неэффективности лазерной терапии нередко применяют методику *селективного фетоцида* — целенаправленного умерщвления аномального близнеца. Важной особенностью данной процедуры при монохориальном типе плацентации является прерывание притока крови к одному из плодов, сохраняя при этом приток крови ко второму. R. Quintero и соавт. впервые описали успешно проведенную окклюзию сосудов пуповины при лечении акардии у монохориальных близнецов. Эта техника была в дальнейшем расширена для лечения других осложнений монохориальных беременностей, включая СФФГТ III—IV стадии с несовместимыми для жизни аномалиями одного из плодов, водянкой и критическими изменениями на доплерографии. Умбиликальная окклюзия требует доступа к амниотической полости нежизнеспособного близнеца. Этот доступ может быть осложнен наличием олигогидроамниона.

Существуют 2 метода умбиликальной окклюзии: перевязка пуповины (umbilical cord ligation — UCL); фотокоагуляция пуповины (umbilical cord photocoagulation — UCP). Более ранние методы селективного фетоцида: эмболизация сосудов пуповины или введение тромбогенных веществ — в настоящий момент не используются в связи с высоким риском повреждения второго близнеца через функционирующие межплодовые анастомозы. Процедуру выполняют под местной анестезией через 3,5-миллиметровый троакар, который проводят в амниотическую полость через 1—2-миллиметровый кожный разрез под непрерывным контролем УЗИ-доплерографии. После эндоскопической визуализации пуповины плода через второй порт либо через рабочий канал эндоскопа с помощью полуавтоматического сшивателя (1-й метод) или Nd:YAG-Laser мощностью 20—40 Вт (2-й метод) выполняют окклюзию пуповины. Прекращение поступления крови через пуповину регистрируют с помощью интраоперационной доплерографии. В настоящий момент рассматривается возможность внедрения в практику нового метода умбиликальной окклюзии — ультразвукового пересечения пуповины.

**Главными осложнениями** всех хирургических методов лечения СФФГТ являются преждевременный разрыв плодных оболочек, кровотечение в полость амниона или плацентарная гематома, преждевременная отслойка плаценты, преждевременные роды, осложнения со стороны матери (эмболия околоплодными водами, кровотечение в результате преждевременной отслойки плаценты). Выживаемость по крайней мере

одного из плодов после хирургического лечения составляет 86—92%, обоих плодов — 50—70%. При возникновении послеоперационных осложнений выживаемость существенно снижается и составляет 29—88% для одного и 0—58% для обоих плодов. Данные колебания объясняются различными типами возможных осложнений и связанным с ними риском для жизни одного или обоих плодов [3, 12, 13].

Довольно интересные результаты дают хирургические методы лечения СФФГТ у близнецов третьего порядка. S. Peeters и соавт. в своей работе демонстрируют метаанализ 132 случаев СФФГТ у ди- (105 случаев) и монохориальных (27 случаев) триплетов за период с 1990 по 2010 г.:

- I стадия СФФГТ по R. Quintero: монохориальные 7% (2/27), дихориальные 2% (2/105);
- II стадия СФФГТ по R. Quintero: монохориальные 15% (4/27), дихориальные 23% (24/105);
- III стадия СФФГТ по R. Quintero: монохориальные 45% (12/27), дихориальные 68% (72/105);
- IV стадия СФФГТ по R. Quintero: монохориальные 33% (9/27), дихориальные 7% (7/105).

Согласно полученным данным, перинатальная выживаемость как минимум одного близнеца в моно- и дихориальных тройнях после проведенного лечения составила 70% (19/27) и 91% (96/105) соответственно ( $p = 0,004$ ). Выживаемость всех близнецов в моно- и дихориальных тройнях составила 51% (38/75) и 76% (220/291) соответственно ( $p = 0,018$ ). Средний гестационный возраст близнецов составил 28 нед (интервал 18—40 нед) у монохориальных и 31 нед (интервал 20—39 нед) у дихориальных триплетов ( $p = 0,016$ ). Выживаемость дихориальных триплетов в группе SLPCV была значительно выше по сравнению с группами амниоредукции или селективного фетоцида ( $p = 0,007$ ). Неонатальная смерть в течение 4 нед после рождения составила 8% (6/75) у монохориальных триплетов и 8% (24/291) у дихориальных триплетов ( $p$  несущественно) [14]. Исследование D.L. Vanderbilt и соавт. демонстрирует снижение показателей риска неврологических осложнений у близнецов с СФФГТ после лазерной терапии до 10,8—19% [11].

Таким образом, несмотря на развитие современной науки и медицины, в этиологии, патогенезе и лечении данного синдрома все еще остается много вопросов. Как и прежде, остро стоит проблема ранней диагностики СФФГТ. Но прогресс не стоит на месте. По всему миру ведутся исследования и предлагаются новые методики диагностики и лечения СФФГТ. Цена победы над этой патологией — жизнь и здоровье ребенка. Дети — наше будущее, и за него мы должны бороться, прилагая все возможные усилия и средства.

#### ЛИТЕРАТУРА (№ 3—25 — см. REFERENCES)

1. Сичинава А.Г., Панина О.Б. Многоплодие. Современные подходы к тактике ведения беременности и родов. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2003; 2 (3): 56—62.
2. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М. *Акушерство: Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.

#### REFERENCES

1. Sichinava A.G., Panina O.B. Multiple Pregnancy. Modern Approaches to Management of Pregnancy and Labor. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2003; 2 (3): 56—62. (in Russian)
2. Ailamazyan E.K., Kulakov V.I., Radzinskiy V.E., Savelyeva G.M. *Obstetrics: National leadership [Akusherstvo: Natsionalnoe rukovodstvo]*. M.: GEOTAR-Media; 2009. (in Russian)
3. Quintero R.A. et al. *Twin-twin transfusion syndrome*. Informa UK Ltd. 2007.
4. Lewi L. et al. Twin-twin transfusion syndrome: the good news is; there is still room for improvement. *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 2012; 91: 1131—3.
5. Lewi L. et al. Monochorionic diamniotic twins: complications and management options. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol*. 2003; 15: 177—94.
6. Kumar S. *Handbook of Fetal Medicine*. Cambridge University Press; 2009.
7. Hobbins J.C. *Obstetric Ultrasound*. Blackwell Publishing. 2008; 99—107.
8. Sutcliffe A.G., Sebire N.J., Pigotta A.J., Taylor B., Edwards P.R., Nicolaides K.H. Outcome for children born after in utero laser ablation therapy for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Br. J. Obstet. Gynaecol*. 2001; 108: 1246—50.
9. Gandhi M., Papanna R., Teach M., Johnson A., Kenneth J., Moise Jr. Suspected twin-twin transfusion syndrome. *J. Ultrasound. Med*. 2012; 31: 941—5.
10. Hernandez-Andrade E., Benavides-Serralde J.A., Cruz-Martinez R., Welsh A., Mancilla-Ramirez J. Evaluation of conventional doppler fetal cardiac function parameters: E/A ratios, outflow tracts, and myocardial performance index. *Fetal Diagn. Ther*. 2012; 32: 22—9.
11. Vanderbilt D.L., Schrager S.M., Llanes A., Chmait R.H. Prevalence and risk factors of cerebral lesions in neonates after laser surgery for twin-twin transfusion syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2012; 207 (4): 320.e1—6.
12. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), with the assistance of L.L. Simpson. Twin-twin transfusion syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2013: 3—18.
13. Khalek N., Johnson M.P., Bebbington M.W. Fetoscopic laser therapy for twin-to-twin transfusion syndrome. *Semin. Perinat. Surg*. 2013; 22: 18—23.
14. Peeters S.H.P., Middeldorp J.M., Lopriore E., Klumper F.J., Oepkes D. Monochorionic triplets complicated by fetofetal transfusion syndrome: A case series and review of the literature. *Fetal Diagn. Ther*. 2012; 32: 239—45.
15. Marsit C.J., Koestler D.C., Watson-Smith D., Boney C.M., Padbury J.F., Luks F. Developmental genes targeted for epigenetic variation between twin-twin transfusion syndrome children. *Clin. Epigenet*. 2013; 5: 18.
16. Galea P., Scott J.M., Goel K.M. Feto-fetal transfusion syndrome. *Arch. Dis. Child*. 1982; 57: 781—3.
17. Strauss A., Harrison M.R., Hepp H., Paek B. Fetale Chirurgie. *Speculum — Z. Gynäkol. Geburtsh*. 2001; 19 (4, Ausgabe für Schweiz): 14.
18. Strauss A., Harrison M.R., Hepp H., Paek B. Fetale Chirurgie. *Speculum — Z. Gynäkol. Geburtsh*. 2001; 19 (4, Ausgabe für Österreich): 14—22.
19. Levine D. et al. *MR Imaging of Multiple Gestations; Atlas of Fetal MRI*. Taylor & Francis Group, LLC; 2005; 163—73.
20. Lopriore E., Middeldorp J.M., Oepkes D., Kanhai H.H., Walther F.J., Vandenbussche F.P. Twin anemia-polycythemia sequence in two monochorionic twin pairs without oligopolyhydramnios sequence. *Placenta*. 2007; 28: 47—51.
21. Gratacós E., Ortiz J.U., Martinez J.M. A systematic approach to the differential diagnosis and management of the complications of monochorionic twin pregnancies. *Fetal Diagn. Ther*. 2012; 32: 145—55.
22. De Lia J.E., Kuhlmann R.S., Emery M.G. Maternal metabolic abnormalities in twin-to-twin transfusion syndrome at mid-pregnancy. *Twin Res*. 2000; 3: 113—7.
23. Kazumichi Fujioka, Hitomi Sakai, Satoshi Tanaka, Sota Iwatani, Keiko Wada et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in monochorionic diamniotic twins with twin-to-twin transfusion syndrome treated by fetoscopic laser photocoagulation. *Kobe J. Med. Sci*. 2013; 59 (1): E28—35.
24. Ryo Yamamoto, Keisuke Ishii, Haruka Muto, Haruna Kawaguchi, Masaharu Murata, Shusaku Hayashi et al. The use of amniotic fluid discordance in the early second trimester to predict severe twin-twin transfusion syndrome. *Fetal Diagn. Ther*. 2013; 34: 8—12.
25. Hernandez-Andrade E., Benavides-Serralde J.A., Cruz-Martinez R., Welsh A., Mancilla-Ramirez J. Evaluation of conventional doppler fetal cardiac function parameters: E/A ratios, outflow tracts, and myocardial performance index. *Fetal Diagn. Ther*. 2012; 32: 22—29.

Поступила 23.08.14  
Received 23.08.14

## СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ МИОМЫ МАТКИ (ОБЗОР ЗАРУБЕЖНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ)

Леваков С.А., Боровкова Е.И.

Институт профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, г. Москва

Для корреспонденции: Боровкова Екатерина Игоревна (Borovkova E.I.) — д-р мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии Института профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; katanikitina@mail.ru

*Обзор зарубежной литературы освещает вопросы эффективности терапии миомы матки. Представлены результаты рандомизированных исследований по оценке эффективности и безопасности применения комбинированных оральных контрацептивов, агонистов и антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона, селективных модуляторов рецепторов прогестерона, антипрогестинов. Обсуждаются данные эффективности проведения эмболизации сосудов и магнитотерапии.*

*Ключевые слова:* миома матки; метроррагия; агонисты гонадотропин-рилизинг гормона; улипристала ацетат; мифепристон; эмболизация маточных артерий.

*Для цитирования:* Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2015; 2 (1): 13—17.

### MODERN ASPECTS OF TREATMENT OF UTERINE MYOMA (REVIEW OF FOREIGN LITERATURE)

Levakov S.A., Borovkova E.I.

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

Address for correspondence: katanikitina@mail.ru. Borovkova E.I.

*The efficiency of therapies for uterine myoma is discussed. The results of randomized studies of the efficiency and safety of combined oral contraceptives, gonadotropin releasing hormone agonists and antagonists, progesterone receptor selective modulators, and antiprogestins are presented. The efficiency of vascular embolism and magnetic therapy are discussed.*

*Key words:* uterine fibroid; metrorrhagia; gonadotropin releasing hormone agonists; ulipristal acetate; mifepristone; uterine artery embolization.

*Citation:* Arkhiv Akusherstva i Ginekologii im. V.F. Snegiryova. 2015; 2 (1): 13—17. (in Russ.)

В настоящее время наблюдается неуклонный и весьма интенсивный рост частоты доброкачественных новообразований тела матки, которые занимают 3-е место в структуре гинекологических заболеваний. В репродуктивном возрасте миома матки выявляется с частотой до 40%, не только оказывая влияние на качество жизни женщины, но и ограничивая ее репродуктивный потенциал [1]. Несмотря на достаточно большой клинический опыт терапии миомы матки, эффект от лечения часто оказывается неполным, заболевание прогрессирует, что требует радикального хирургического лечения. В связи с этим поиск наиболее доступных и высокоэффективных методов терапии имеет большое практическое значение.

Большинство фармакологических препаратов, зарегистрированных для терапии миомы матки, оказывает лечебный эффект только на фоне их применения с быстрым прогрессированием заболевания после отмены. Кроме того, ряд развивающихся побочных эффектов ограничивает широкое применение данных препаратов у женщин в репродуктивном возрасте [1].

При бессимптомном течении заболевания допустима выжидательная тактика без назначения лекарственных препаратов. Проведение профилактической терапии с целью исключения возможных осложнений не рекомендуется. Исключение составляют субмукозная

локализация узлов для женщин, планирующих беременность, и субсерозная локализация узлов больших размеров, которые могут нарушать уродинамику и способствовать развитию гидронефроза. В этих случаях профилактическое лечение может предотвратить невынашивание беременности и развитие обтурационной непроходимости мочевых путей.

Основной задачей терапии является облегчение симптомов миомы матки (аномальное маточное кровотечение, боль, давление) [2]. Характер лечения определяется выраженностью клинической симптоматики, размерами и расположением миоматозных узлов, возрастом, а также репродуктивными планами пациентки. Учитывая возможность спонтанного регресса миомы в послеродовом и постменопаузальном периодах, для данных групп пациенток допустима выжидательная тактика [3]. При метроррагиях на фоне миомы матки обязательным является ежегодное исключение гипотиреоза и нарушений свертывающей системы крови.

Медикаментозная терапия эффективна у 75% пациенток с метроррагией, однако неоднозначна в долгосрочной перспективе. Данные систематического обзора показали, что на фоне пероральной терапии симптомной миомы матки почти 60% женщин подверглись операции в течение последующих 2 лет [3].

## Гормональная терапия

Использование комбинированных оральных контрацептивов (КОК) и прогестеронсодержащих препаратов имеет ограниченную эффективность в лечении миомы матки. Эти препараты можно применять в лечении пациенток с выраженными менструальными кровотечениями и дисменореей. Есть данные, что использование КОК эффективно в качестве профилактики развития миомы матки, однако при их назначении пациенткам моложе 16 лет отмечено увеличение риска развития миомы в старшем репродуктивном возрасте [4]. Кроме того, доказано, что на фоне применения КОК уменьшается риск появления новых миоматозных узлов, но возможно увеличение размеров уже существующих. Имеет значение и способ введения стероидных гормонов — перорально, трансдермально или местно, что также может оказывать влияние на прогрессирование и рост миом.

## Эстроген-гестагенные контрацептивы

Препараты для терапии миомы матки официально не зарегистрированы, и многие исследователи полагают, что их применение противопоказано для данной группы больных. Однако клинический опыт показывает, что у некоторых женщин с выраженными менструальными кровотечениями на фоне миомы применение КОК позволяет добиться значительного клинического улучшения благодаря развитию атрофии эндометрия. Однако, если не получается добиться клинического улучшения на фоне применения одной формы КОК, нецелесообразны смена эстроген-гестагенных препаратов, а также использование различных способов их введения [4].

При использовании вагинального кольца (Нова-Ринг) в локальном кровотоке отмечается более высокая концентрация стероидных гормонов, что может приводить к увеличению размеров миомы.

## Левоноргестрел-рилизинг внутриматочная система

В настоящее время не проведены рандомизированные исследования по оценке эффективности применения левоноргестрел-рилизинг внутриматочной системы для лечения меноррагии, связанной с миомой матки. Обсервационные исследования и систематические обзоры показали, что на фоне применения внутриматочной спирали Мирена отмечается уменьшение размеров матки и объема менструальной кровопотери [5]. Согласно рекомендациям Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (Food and Drug Administration — FDA), левоноргестрел-рилизинг система зарегистрирована в качестве средства для терапии маточных метроррагий на фоне миомы матки.

Прогестеронсодержащие импланты, инъекции и таблетки, как и КОК, могут применяться пациентками с миомой матки. Однако необходимо учитывать, что прогестерон является фактором роста миомы. Прогестеронсодержащие контрацептивы вызывают развитие

атрофии эндометрия и, таким образом, уменьшают объем менструальных кровотечений. Их можно применять для лечения легких симптомов миомы матки, особенно у женщин, которые нуждаются в контрацепции. Также, по данным когортных исследований, использование прогестеронсодержащих препаратов связано с уменьшением риска развития лейомиомы в будущем [4, 6].

Преимуществом применения КОК и прогестеронсодержащих препаратов является непрерывное воздействие низких доз гормонов, оказывающих минимум побочных эффектов и приемлемых для женщин репродуктивного возраста.

## Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона

Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) — наиболее эффективные лекарственные средства в терапии миомы матки. Эти препараты на начальном этапе вызывают повышение высвобождения гонадотропинов с последующей десенсибилизацией и угнетением чувствительности к гонадотропинам, приводя к развитию гипогонадотропного гипогонадизма. На фоне их применения у большинства пациенток развивается аменорея, а также отмечается существенное уменьшение (от 35 до 60%) размеров матки в течение 3 мес с момента начала терапии [7]. Однако после прекращения курса лечения отмечается быстрое возобновление менструаций. На фоне использования аГнРГ развивается медикаментозная менопауза со всеми проявлениями климактерического синдрома. Потеря костной массы и развитие остеопороза происходят только после длительного (более 12 мес) использования препаратов. Отмечено, что у пациенток с эндометриозом применение аГнРГ более 12 мес приводит к снижению костной плотности на 6% с восстановлением только 3% после прекращения терапии [8].

В связи с выраженными побочными эффектами аГнРГ данные препараты используют в основном в качестве предоперационной терапии в течение 4—6 мес. Уменьшение размеров матки способствует снижению объема интраоперационной кровопотери, а также расширяет возможности для проведения малоинвазивной хирургии или влагалищного доступа. В случае отсутствия уменьшения размеров миомы матки на фоне 3 мес применения аГнРГ дальнейшее использование этого препарата нецелесообразно. Аналогичным образом лечение миомы матки размерами менее 2,8 см перед операцией нецелесообразно.

Побочные эффекты от длительного применения гонадолиберина могут быть сведены к минимуму при одновременном проведении терапии низкими дозами эстрогена и прогестина [8]. Агонисты ГнРГ могут использоваться для краткосрочной терапии у пациенток в перименопаузальном периоде при наличии противопоказаний к хирургическому лечению [8]. FDA одобрило использование лейпролина и препаратов железа у женщин с миомой матки, но не для лечения опухоли, а только в качестве предоперационной подготовки. Терапевтически эквивалентными вариантами являются

препараты лейпрорелина ацетат депо (внутримышечно 3,75 мг/мес или 11,25 мг/3 мес), гозерелина ацетат (3,6 мг/мес подкожно или 10,6 мг подкожной имплантации каждые 3 мес) или нафарелина ацетат (2 раза в день, спрей для интраназального введения).

### Антагонисты ГнРГ

Эффективность применения антагонистов ГнРГ связана с конкурированием их с эндогенным ГнРГ с сайтами связывания в гипофизе [9]. Преимущество антагонистов над агонистами заключается в более быстром наступлении клинического эффекта без характерного первоначального всплеска гормональной активности. Однако эти препараты на рынке представлены преимущественно в дозах, используемых для индукции овуляции, пролонгированных препаратов нет, что требует ежедневного инъекционного введения лекарства.

### Антипрогестины и модуляторы рецепторов прогестерона

В настоящее время доказано, что прогестерон может стимулировать рост миомы матки. Однако применение антипрогестинов и модуляторов рецепторов прогестерона потенциально повышает риск развития гиперплазии и рака эндометрия [10, 11]. По данным ряда исследований, на фоне использования антипрогестинов частота гиперплазии эндометрия варьирует в широких пределах (от 0 до 63%) и не коррелирует с дозой препарата. Однако не выявлено ни одного случая развития гиперплазии с атипией или рака эндометрия. Многоцентровое исследование, проведенное группой экспертов — патологоанатомов Национального института здравоохранения США, показало, что на фоне применения антипрогестинов развивается не истинная, а псевдогиперплазия эндометрия без риска озлокачествления [12, 13]. Еще одним моментом, который необходимо оценивать при применении антипрогестинов, является повышение уровня аминотрансфераз в сыворотке.

*Мифепристон* (антипрогестин RU-486) — наиболее широко распространенный препарат в терапии миомы матки. На фоне его применения отмечается уменьшение объема миом у 26—74% женщин, что сопоставимо с эффективностью аГнРГ [11]. После прекращения терапии отмечается медленный и незначительный рост миомы. Данные рандомизированных испытаний и проспективных исследований показали, что при назначении высоких доз препарата (от 10 до 50 мг/сут) частота наступления аменореи сопоставима с таковой при приеме аГнРГ, а при более низких дозах (5—10 мг/сут) аменорея развивается у 40—70% пациенток, в остальных случаях отмечается значительное сокращение менструального кровотечения [11]. Кроме того, на фоне применения мифепристона облегчаются симптомы миомы матки и улучшается качество жизни пациенток [13].

В настоящее время представлены единичные результаты рандомизированных клинических испытаний с использованием PRM-CDB-2914 и экспериментально-го исследования с использованием азоприсила, кото-

рые оказывают аналогичные мифепристону эффекты в лечении лейомиомы [14].

Мифепристон не зарегистрирован FDA для лечения миомы матки. Препятствием для его использования является отсутствие таблеток дозой от 5 до 50 мг, эффективных в терапии миомы матки.

*Улипристала ацетат*. В 2012 г. в Европе зарегистрирован новый препарат для терапии миомы матки — улипристала ацетат, который является селективным модулятором рецепторов прогестерона, оказывая проапоптотическое и антипролиферативное действие. Согласно официальной инструкции, препарат зарегистрирован как лекарственное средство в качестве предоперационной терапии умеренных и тяжелых симптомов миомы матки у женщин репродуктивного возраста старше 18 лет продолжительностью не более 3 мес.

Препарат тормозит овуляцию, но не оказывает существенного влияния на уровень эстрадиола в сыворотке. Использование улипристала ацетата перорально по 5 или 10 мг один раз в день в течение 13 нед в рандомизированном исследовании 242 женщин с меноррагией и размерами матки менее 16 нед привело к значительному улучшению [15]. Прекращение меноррагии при применении 5 мг препарата достигнуто в 91% случаев, при применении 10 мг — в 92% случаев. Объем миомы сократился на 21% от исходного у женщин, получавших улипристала ацетат 5 мг, и на 12% на фоне приема 10 мг препарата.

По данным рандомизированного исследования сравнительной эффективности применения улипристала ацетата и аГнРГ было показано, что уже на 6-й день от начала терапии улипристалом уменьшается объем менструальной кровопотери, в то время как при применении аГнРГ эффект развивается только через 30 дней [16]. Кроме того, в группе пациенток, получавших терапию улипристала ацетатом, только в 11% случаев развились проявления климактерического синдрома по сравнению с 40% на фоне применения лейпрорелина [16]. Сокращение размеров матки было значительно меньше в группе пациенток, принимавших улипристала ацетат (5 мг на 20%; 10 мг на 22%; аГнРГ на 47%) [15, 16].

*Ралоксифен*. Эффективность применения селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов для лечения миомы матки неясна. Возможное повышение риска венозных тромбозов на фоне ралоксифена является дополнительным ограничивающим фактором.

Кроме того, отсутствуют данные об эффективности терапии миомы матки в репродуктивном возрасте с использованием ралоксифена. Имеющиеся в литературе исследования посвящены терапии в группах пациенток перименопаузального возраста и их результаты также противоречивы [17].

### Ингибиторы ароматазы

В одном рандомизированном клиническом исследовании сообщили об уменьшении объема миомы и выработанности метроррагий на фоне применения ингибиторов ароматаз у пациенток в перименопаузе [18].

## Антифибринолитические препараты

Из всех антифибринолитических препаратов только транексамовая кислота одобрена FDA для лечения тяжелых менструальных кровотечений на фоне миомы матки [19].

## Нестероидные противовоспалительные препараты

Нестероидные противовоспалительные препараты можно применять у пациенток с метроррагиями и дисменореей, связанными с миомой матки.

## Даназол и гестринон

Андрогенные стероиды могут быть эффективны в лечении лейомиомы матки, однако их применение сопряжено с развитием ряда побочных эффектов.

*Даназол* — производное 19-нортестостерона. Его механизм действия заключается в угнетении секреции гонадотропина, прямом торможении активности в очагах эндометриоза и синтеза эстрогенов в яичниках. В связи с этим даназол наиболее эффективен в отношении терапии метроррагии и эндометриоза и не оказывает влияния на размеры миоматозных узлов. Побочные эффекты препаратов неспецифичны и включают увеличение массы тела, мышечные спазмы, уменьшение размера груди, акне, гирсутизм, повышение жирности кожи, снижение уровня липопротеинов высокой плотности, повышение уровня печеночных ферментов, приливы, изменения настроения, депрессию [16].

Другой андрогенный стероид гестринон не только приводит к уменьшению размеров миомы, но и вызывает аменорею. Преимуществами этого препарата являются стойкое уменьшение размеров миоматозных узлов и продолжающееся их уменьшение уже после окончания приема препарата.

## Будущие направления

Традиционно развитие миомы матки объяснялось с точки зрения стероидных гормонов, и практически все современные медицинские методы лечения основаны на манипуляции с этими гормонами. Однако развернутое представление о биологии этой доброкачественной опухоли с точки зрения дисрегуляции специфических генов позволяет открыть новые возможности для фармацевтического вмешательства и в конечном счете привести к появлению новых стратегий для профилактики развития болезни [19]. Одна из областей инновационных технологий — регулирование факторов роста. Имеются данные, что интерфероны могут снижать пролиферативный эффект фактора роста фибробластов на клетки лейомиомы в культуре. Было отмечено, что на фоне курсового лечения интерфероном- $\alpha$  у пациенток с гепатитом С резко и устойчиво уменьшается объем лейомиомы уже через 7 мес [20].

## Хирургическое лечение

Оперативное лечение миомы матки является основным методом терапии. Показаниями для хирургического лечения служат аномальные маточные кровотечения, бесплодие или невынашивание беременности, быстрый

рост узлов, нарушение функции смежных органов, а также отсутствие эффекта от консервативной терапии.

Миома матки является наиболее частым показанием для проведения *гистерэктомии* (около 30% всех операций). Кумулятивный риск развития осложнений при гистерэктомии для пациенток с миомой матки в возрасте от 25 до 45 лет составляет 7% [21].

*Консервативная миомэктомия* — это метод выбора для пациенток репродуктивного возраста, желающих еще иметь детей. Однако сохраняется высокий риск роста новых миоматозных узлов из новых клонов аномальных миоцитов [21, 22].

*Миолизис*. Миолизис относится к лапароскопической тепловой коагуляции или криодеструкции миоматозной ткани [23].

*Эмболизация маточных артерий* (ЭМА). Этот минимально инвазивный метод терапии при симптомном течении миомы эффективен для женщин, которые хотят сохранить матку и не заинтересованы в деторождении. После проведенной эмболизации отмечается уменьшение объема узлов от 30 до 46% [24].

По данным систематического обзора рандомизированных испытаний, показано, что пациентки после ЭМА быстрее возвращаются к прежнему образу жизни и меньше времени остаются в стационаре по сравнению с перенесшими гистерэктомию или миомэктомию [24]. Однако при больших размерах миоматозных узлов частота повторных вмешательств высока [25].

*Магнитно-резонансная фокусная ультразвуковая хирургия* (MRgFUS) (например, ExAblate 2000) — более современный вариант для лечения миомы матки у женщин в пременопаузе. Этот неинвазивный метод основан на термической деструкции ткани и может проводиться в амбулаторных условиях [26, 27]. Максимальный размер лейомиомы для выполнения этой процедуры не определен [27, 28]. Сообщается о 50 пациентках с миомой матки размерами более 10 см, которым на первом этапе была проведена терапия аГнРГ, а после успешно проведено лечение с MRgFUS [27]. Противопоказаниями для данного лечения являются наличие эндометриоза и более 5 миоматозных узлов [29]. После использования MRgFUS отмечается снижение объема миоматозных узлов на 37—40% [30].

*Магнитно-резонансная томография* (МРТ) дает хорошую визуализацию анатомических структур и предоставляет возможность в реальном времени осуществлять мониторинг температуры для оптимизации разрушения ткани. Симптоматическое улучшение наблюдается в течение первых 3 мес и сохраняется по крайней мере 24—36 мес [31, 32].

## Заключение

При бессимптомном течении миомы матки рекомендуется выжидательная тактика, за исключением случаев развития умеренного или тяжелого гидронефроза или подготовки к беременности.

При выявлении миомы матки в постменопаузе необходимо проведение МРТ для исключения саркомы

(класс 2C). Заболеваемость саркомой составляет от 1 до 2% и при ее исключении пациентки не нуждаются в терапии.

При подслизистой локализации миоматозного узла показано проведение гистероскопической миомэктомии (класс 1C).

Учитывая отсутствие информации о безопасности течения беременности после других инвазивных процедур, рекомендовано проведение абдоминальной миомэктомии для лечения симптоматической и субсерозной миомы матки у пациенток репродуктивного возраста (класс 1B).

Лапароскопическая миомэктомия допустима при размерах матки до 17 нед или при небольшом количестве субсерозных или интрамуральных узлов. Из-за сообщений о разрыве матки во время беременности после лапароскопических миомэктомий хирурги должны обсудить риски и преимущества каждого варианта с пациентами, в том числе возможный риск разрыва матки, а также представить информацию о своем опыте с лапароскопическим наложением швов.

Рекомендуется использование аГНРГ до проведения оперативной терапии при больших размерах миоматозных узлов (класс 2B). Для женщин с выраженными маточными кровотечениями, связанными с миомой матки, желающих сохранить матку, возможно использование левоноргестрел-релизинг внутриматочной системы (класс 2C).

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Parker W.H. Uterine myomas: management. *Fertil. and Steril.* 2007; 88: 255—71.
2. Alternatives to Hysterectomy in the management of leiomyomas (Am. Coll. Obstet. Gynecol. Pract. Bull. No. 96). *Obstet. and Gynecol.* 2008; 112: 201.
3. Laughlin S.K., Hartmann K.E., Baird D.D. Postpartum factors and natural fibroid regression. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011; 204: 496.e1.
4. Wise L.A., Palmer J.R., Harlow B.L. et al. Reproductive factors, hormonal contraception, and risk of uterine leiomyomata in African-American women: a prospective study. *Am. J. Epidemiol.* 2004; 159: 113—23.
5. Zapata L.B., Whiteman M.K., Tepper N.K. et al. Intrauterine device use among women with uterine fibroids: a systematic review. *Contraception.* 2010; 82: 41—55.
6. Venkatachalam S., Bagratee J.S., Moodley J. Medical management of uterine fibroids with medroxyprogesterone acetate (Depo Provera): a pilot study. *J. Obstet. Gynaecol.* 2004; 24: 798—800.
7. Minaguchi H., Wong J.M., Snabes M.C. Clinical use of nafarelin in the treatment of leiomyomas. A review of the literature. *J. Reprod. Med.* 2000; 45: 481—9.
8. Surrey E.S., Hornstein M.D. Prolonged GnRH agonist and add-back therapy for symptomatic endometriosis: long-term follow-up. *Obstet. and Gynecol.* 2002; 99: 709—19.
9. Flierman P.A., Oberyé J.J., van der Hulst V.P., de Blok S. Rapid reduction of leiomyoma volume during treatment with the GnRH antagonist ganirelix. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 2005; 112: 638—42.
10. Engman M., Granberg S., Williams A.R. et al. Mifepristone for treatment of uterine leiomyoma. A prospective randomized placebo controlled trial. *Hum. Reprod.* 2009; 24: 1870—9.
11. Bagaria M., Suneja A., Vaid N.B. et al. Low-dose mifepristone in treatment of uterine leiomyoma: a randomised double-blind placebo-controlled clinical trial. *Aust N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2009; 49: 77—83.
12. Mutter G.L., Bergeron C., Deligdisch L. et al. The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators. *Mod. Pathol.* 2008; 21: 591—8.

13. Wilkens J., Williams A.R., Chwalisz K. et al. Effect of asoprisnil on uterine proliferation markers and endometrial expression of the tumour suppressor gene, PTEN. *Hum. Reprod.* 2009; 24: 1036—44.
14. Wilkens J., Chwalisz K., Han C. et al. Effects of the selective progesterone receptor modulator asoprisnil on uterine artery blood flow, ovarian activity, and clinical symptoms in patients with uterine leiomyomata scheduled for hysterectomy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93: 4664—71.
15. Donnez J., Tatarчук T.F., Bouchard P. et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 409—20.
16. Donnez J., Tomaszewski J., Vázquez F. et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 421—32.
17. Lingxia X., Taixiang W., Xiaoyan C. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) for uterine leiomyomas. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; 4: CD005287.
18. Parsanezhad M.E., Azmoon M., Alborzi S. et al. A randomized, controlled clinical trial comparing the effects of aromatase inhibitor (letrozole) and gonadotropin-releasing hormone agonist (triptorelin) on uterine leiomyoma volume and hormonal status. *Fertil. and Steril.* 2010; 93: 192—8.
19. Al-Hendy A., Lee E.J., Wang H.Q., Copland J.A. Gene therapy of uterine leiomyomas: adenovirus-mediated expression of dominant negative estrogen receptor inhibits tumor growth in nude mice. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004; 191: 1621—31.
20. Minakuchi K., Kawamura N., Tsujimura A., Ogita S. Remarkable and persistent shrinkage of uterine leiomyoma associated with interferon alfa treatment for hepatitis. *Lancet.* 1999; 353: 2127—8.
21. Bocca S., Stadtmayer L., Oehninger S. Uncomplicated full term pregnancy after da Vinci-assisted laparoscopic myomectomy. *Reprod. Biomed. Online.* 2007; 14: 246—9.
22. Lönnerfors C., Persson J. Pregnancy following robot-assisted laparoscopic myomectomy in women with deep intramural myomas. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2011; 90: 972—7.
23. Garza Leal J.G., Hernandez Leon I., Castillo Saenz L., Lee B.B. Laparoscopic ultrasound-guided radiofrequency volumetric thermal ablation of symptomatic uterine leiomyomas: feasibility study using the Halt 2000 Ablation System. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2011; 18: 364—71.
24. van der Kooij S.M., Bipat S., Hehenkamp W.J. et al. Uterine artery embolization versus surgery in the treatment of symptomatic fibroids: a systematic review and metaanalysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011; 205:317.e1.
25. Edwards R.D., Moss J.G., Lumsden M.A. et al. Uterine-artery embolization versus surgery for symptomatic uterine fibroids. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 360—70.
26. Hesley G.K., Felmlee J.P., Gebhart J.B. et al. Noninvasive treatment of uterine fibroids: early Mayo Clinic experience with magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound. *Mayo Clin. Proc.* 2006; 81: 936—42.
27. Smart O.C., Hindley J.T., Regan L., Gedroyc W.G. Gonadotrophin-releasing hormone and magnetic-resonance-guided ultrasound surgery for uterine leiomyomata. *Obstet. and Gynecol.* 2006; 108: 49—54.
28. Yoon S.W., Lee C., Cha S.H. et al. Patient selection guidelines in MR-guided focused ultrasound surgery of uterine fibroids: a pictorial guide to relevant findings in screening pelvic MRI. *Eur. Radiol.* 2008; 18: 2997—3006.
29. Taran F.A., Weaver A.L., Coddington C.C., Stewart E.A. Understanding adenomyosis: a case control study. *Fertil. and Steril.* 2010; 94: 1223—8.
30. Funaki K., Fukunishi H., Sawada K. Clinical outcomes of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for uterine myomas: 24-month follow-up. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2009; 34: 584—9.
31. Gorny K.R., Woodrum D.A., Brown D. et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound of uterine leiomyomas: review of a 12-month outcome of 130 clinical patients. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2011; 22: 857—64.
32. Kim H.S., Baik J.H., Pham L.D., Jacobs M.A. MR-guided high-intensity focused ultrasound treatment for symptomatic uterine leiomyomata: long-term outcomes. *Acad. Radiol.* 2011; 18: 970—6.

Поступила 27.06.14  
Received 27.06.14

© ЗАНЬКО А.С., СЕМЕНОВ Д.М., 2015  
УДК 618.346-008.831-074:615.33.036.8

## ОСОБЕННОСТИ СОБСТВЕННОЙ $\beta$ -ЛАКТАМАЗНОЙ АКТИВНОСТИ В ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОДАХ

Занько А.С.<sup>1</sup>, Семенов Д.М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>УЗ «Витебский городской родильный дом № 2», 210017, Республика Беларусь, г. Витебск; <sup>2</sup>УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», 210023, Республика Беларусь, г. Витебск

Для корреспонденции: Занько Андрей Сергеевич — врач акушер-гинеколог УЗ «Витебский городской родильный дом № 2», zas08021988@gmail.com

*В статье приведены результаты исследования уровня собственной  $\beta$ -лактамазной активности околоплодных вод 40 женщин.*

*Целью исследования стало изучение уровня  $\beta$ -лактамазной активности околоплодных вод у беременных, ее связь с  $\beta$ -лактамазной активностью сыворотки крови и оценка клинического значения биологической резистентности к  $\beta$ -лактамамным антибиотикам у данной группы пациенток.*

*Материал и методы.* Женщины ( $n = 40$ ) были разделены по признакам в зависимости от наличия беременности, срока гестации, наличия воспалительного процесса.  $\beta$ -Лактамазную активность в сыворотке крови обследуемых пациенток определяли с использованием тест-системы Биолактам.

*Результаты и обсуждение.* У всех пациенток был выявлен тот или иной ненулевой уровень собственной  $\beta$ -лактамазной активности в околоплодных водах и сыворотке крови. Высокий уровень  $\beta$ -лактамазной активности крови у таких пациенток будет препятствовать успешному лечению, снижая эффективность назначенных им антибактериальных препаратов из группы  $\beta$ -лактамов. В свою очередь определение биологической резистентности к  $\beta$ -лактамамным антибиотикам позволяет сократить необоснованное их применение и повысить эффективность лечения.

*Ключевые слова:*  $\beta$ -лактамы антибиотиков; беременность; биологическая резистентность; Биолактам.

*Для цитирования:* Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2015; 2 (1): 18—21.

### BETA-LACTAMASE ACTIVITY IN THE AMNIOTIC FLUID

Zanko A.S.<sup>1</sup>, Semyonov D.M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Vitebsk Municipal Maternity Hospital N 2, Belarus, Vitebsk, 210017; <sup>2</sup>Vitebsk State Order Friendship of Peoples Medical University, Belarus, Vitebsk, 210023

Address for correspondence: zas08021988@gmail.com. Zanko A.S.

*Beta-lactamase activities were measured in the amniotic fluid and serum of pregnant women. The relationship between the parameters was analyzed and the clinical significance of biological resistance to beta-lactam antibiotics in this patient population was evaluated. A total of 40 women were distributed into groups by the following parameters: pregnancy (pregnant/nonpregnant), gestation term, and inflammatory process (present/not). Serum beta-lactamase activity was measured by the Biolactam test system. All patients exhibited beta-lactamase activities in the amniotic fluid and serum. High level of the blood beta-lactamase activity is a factor preventing effective therapy by beta-lactam antibiotics. Hence, evaluation of biological resistance to beta-lactam antibiotics before therapy prevents their unjustified prescription and improves the treatment efficiency.*

*Key words:* beta-lactam antibiotics; pregnancy; biological resistance; Biolactam.

*Citation:* Arkhiv Akusherstva i Ginekologii im. V.F. Snegiryova. 2015; 2 (1): 18—21. (in Russ.)

Беременность и лактация — особые периоды в жизни практически каждой женщины. Вполне естественно, что возникающие в эти периоды заболевания, как специфически характерные для беременности, так и экстрагенитальные, требуют медикаментозного лечения. В немалом числе случаев (например, при урогенитальных заболеваниях, гестационном пиелонефрите, осложнениях послеродового периода, а также при большом числе экстрагенитальных инфекционно-воспалительных заболеваний как во время беременности, так и после родов) показана антибактериальная терапия. Антибактериальные препараты — самая сложная для применения группа лекарств, так как она требует

учета не только механизма действия препарата, но и основ клинической микробиологии. При выборе и назначении антибактериального препарата беременной необходимо учитывать его возможное неблагоприятное воздействие на развивающийся плод и новорожденного, что в определенной мере ограничивает перечень антибактериальных препаратов, используемых при беременности и лактации [1].

$\beta$ -Лактамные антибиотики являются лидерами среди антибактериальных препаратов, которые назначают при беременности. Это обусловлено их относительной безопасностью, хорошей переносимостью и широким спектром действия. Очень важно, чтобы данные пре-

параты давали максимальный эффект. Достижение необходимого результата (уничтожение бактериального агента) возможно при соблюдении нескольких условий. Во-первых, следует правильно подобрать препарат в необходимой дозировке. Антибиотик подбирают в соответствии с нозологией заболевания и чувствительностью бактериального агента к данному препарату. Во-вторых, пациент должен соблюдать режим приема антибиотика. И, в-третьих, необходимо учитывать  $\beta$ -лактамазную резистентность как макро-, так и микроорганизма. На выполнение последнего условия нельзя повлиять, однако можно своевременно поменять препарат.

Способность к продукции разных типов  $\beta$ -лактамаз в различных концентрациях была выявлена у множества бактерий, как грамположительных, так и, в особенности, грамотрицательных. Вплоть до настоящего времени антибиотикоустойчивость болезнетворных бактерий рассматривалась лишь как приспособительная реакция микроорганизмов. При этом исследователи и клиницисты традиционно не принимают во внимание, что организм человека со своей стороны также небезразличен к введению антибиотиков. Антибиотики являются для макроорганизма чужеродными веществами, от которых он стремится освободиться, используя для этого разнообразные механизмы [2].

Феномен собственной  $\beta$ -лактамазной активности человеческой крови известен достаточно давно. Однако его клиническое значение не исследовали, и в результате это явление осталось незамеченным научным сообществом [3]. К основным факторам собственной  $\beta$ -лактамазной активности человеческой крови можно отнести воздействие на молекулы антибактериального препарата человеческого сывороточного альбумина (ЧСА). Помимо ЧСА, большинство белковых фракций крови обладает  $\beta$ -лактамазной активностью, составляющей приблизительно 9,6% от общей сывороточной. Собственной  $\beta$ -лактамазной активностью обладают также и поликлональные IgG [3, 4].

Особняком стоит феномен формирования в человеческом организме иммуноглобулинов, обладающих  $\beta$ -лактамазной активностью, так называемых абзимов (каталитических антител). Эти каталитические антитела формируются в организме в естественных условиях как одно из звеньев иммунологической сети Ерне (так называемые антитела второго порядка). Согласно данной теории, при попадании любого антигена в организм к нему образуются антитела первого порядка [6]. Такие антитела способны специфически связывать соответствующий антиген. В целом это приводит к тому, что в организме образуются (в большем или меньшем количестве) антитела практически ко всем антигенным детерминантам внедрившегося антигена. В случае, если антиген представляет собой фермент, в числе прочих образовавшихся к нему антител неизбежно окажутся антитела к активному центру фермента. Далее к связывающим сайтам антител первого порядка образуются антитела второго порядка. Ввиду этого связывающий сайт антитела второго порядка будет до из-

вестной степени структурно подобен исходному антигену. Таким образом, если антигенной детерминантой для формирования антитела первого порядка послужил активный центр фермента, то связывающий центр антитела второго порядка будет представлять собой структурный аналог активного центра исходного фермента. В итоге можно ожидать, что антитело второго порядка будет способно проявлять соответствующую ферментативную активность. При этом выраженность данной активности будет зависеть от того, насколько более точным структурным аналогом активного центра исходного фермента будет являться связывающий участок антитела второго порядка [2].

С учетом вышесказанного появляются новые подходы к объяснению некоторых наблюдаемых в клинике феноменов. Так, при ряде инфекционных заболеваний описана клиническая (т.е. *in vivo*) неэффективность различных  $\beta$ -лактамных антибиотиков, которые *in vitro* эффективно подавляли жизнедеятельность возбудителей соответствующих заболеваний. Данное явление может объясняться как особенностями локализации возбудителей в организме человека и фармакокинетикой конкретных антибактериальных препаратов, так и наличием в крови больного значительного титра каталитических антител, способных эффективно гидролизовать соответствующие антибиотики [2, 5].

Клиническая значимость феномена высокой  $\beta$ -лактамазной активности сыворотки крови установлена в ряде независимых исследований, однако в доступной литературе отсутствуют сведения об изучении данного феномена при беременности, что требует дальнейшего изучения.

Во время беременности в женском организме появляется еще одна среда — амниотическая жидкость. Высокая  $\beta$ -лактамазная активность амниотической жидкости может быть связана с проникновением и размножением в ней *S. aureus*, гемофилов или энтеробактерий, способных продуцировать  $\beta$ -лактамазы. В околоплодных водах содержатся некоторое количество альбумина и иммуноглобулины, основной источник которых — сыворотка крови матери, что в свою очередь может обуславливать собственную  $\beta$ -лактамазную активность околоплодных вод. Феномен  $\beta$ -лактамазной активности околоплодных вод может иметь важное клиническое значение при выборе антибактериальных препаратов в лечении внутриутробных бактериальных инфекций и определять тактику ведения неонатального периода.

**Целью** исследования стало изучение уровня  $\beta$ -лактамазной активности околоплодных вод у беременных, ее связь с  $\beta$ -лактамазной активностью сыворотки крови и оценка клинического значения биологической резистентности к  $\beta$ -лактамным антибиотикам у данной группы пациенток.

## Материал и методы

Исследованы образцы околоплодных вод 40 женщин на сроке беременности 36—42 нед, находившихся на стационарном лечении в Витебском городском

**Показатели среднего уровня собственной β-лактамазной активности сыворотки крови и околоплодных вод у пациенток исследуемой выборки**

Показатель	<i>n</i>	<i>M</i>	95% ДИ	min	max	<i>Me</i>	Lower Quartile	Upper Quartile
Уровень β-лактамазной активности сыворотки крови	40	57,39	51,97...62,8	40,4	71,1	57,2	42,8	69,1
Уровень β-лактамазной активности околоплодных вод	40	33,58	23,37...43,79	11,88	101,0	25,38	19,85	36,43

клиническом роддоме № 2 с 01.10.12 по 01.05.13. У всех женщин также была определена собственная (так называемая биологическая) β-лактамазная активность сыворотки крови.

Забор проб околоплодных вод осуществляли при проведении операций кесарева сечения. Собранные пробы хранили при –20 °С при условии однократного размораживания непосредственно перед исследованием.

β-Лактамазную активность в околоплодных водах и сыворотке крови, полученной путем центрифугирования цельной свежеприготовленной крови, выдержанной в холодильной камере при +4 °С в течение 4—6 ч для образования фибринового сгустка, при 3000 об/мин в течение 15 мин определяли с использованием тест-системы Биолактан (ГУ ВУ 391353648.001—2011). Учет результатов проводили с помощью программного обеспечения, адаптированного к ИФА-анализатору производства ОАО «Витязь», Республика Беларусь (фотометр универсальный Ф300 ТП).

Возраст обследованных женщин составил от 22 лет до 41 года, средний возраст 33,8 года. У 24 пациенток имелся острый воспалительный процесс (бактериальная инфекция половых путей), 16 женщин были здоровы.

Диагностику заболеваний у пациенток, вошедших в исследование, осуществляли в соответствии с общими принципами и правилами клинической и лабораторной диагностики, изложенными в клинических протоколах наблюдения беременных, рожениц, родильниц, диагностики и лечения в акушерстве и гинекологии, утвержденных Министерством здравоохранения Республики Беларусь (09.10.12 № 1182).

При заборе околоплодных вод проводили посев всех полученных образцов на бактериальную флору.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0, Microsoft Excel 2007. Для обработки статистических данных использовали методы непараметрической статистики. Количественные данные представлены в виде медианы (*Me*) с интерквартильным размахом (25%; 75%). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости *p* принимали равным 0,05. Анализ корреляционных зависимостей проведен с использованием метода Спирмена.

### Результаты и обсуждение

У всех включенных в исследование пациенток выявлен тот или иной ненулевой уровень β-лактамазной активности сыворотки крови и околоплодных вод.

Средний уровень β-лактамазной активности сыворотки крови составил 57,39 (51,97...62,8). В околоплодных водах установлен более низкий по сравнению с сывороткой крови средний уровень β-лактамазной активности 33,58 (23,37...43,79) (см. таблицу).

Значительно более низкий уровень β-лактамазной активности околоплодных вод по сравнению с сывороткой крови, очевидно, связан с достаточно низким по сравнению с сывороткой содержанием альбумина в околоплодных водах ( $2,0 \pm 0,87$  г/л) (Bischof P. и соавт., 1982), который, как было продемонстрировано в ряде исследований (Жильцов и соавт., 2010), вносит основной вклад в собственную β-лактамазную активность и определяет ее базовый уровень.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что средний уровень β-лактамазной активности в околоплодных водах обследованных женщин ниже клинически значимого. Типичные значения активности лежат в интервале 25—45%. Только у 8 (20%) пациенток уровень β-лактамазной активности был выше клинически значимого.

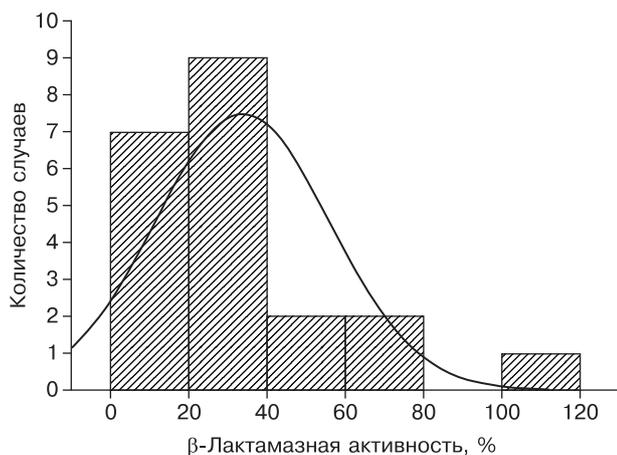
Установлена слабая корреляционная зависимость между уровнем β-лактамазной активности сыворотки крови и околоплодных вод (метод Спирмена,  $r = 0,07$ ) у обследованных пациенток.

Необходимо отметить, что все женщины с высоким уровнем β-лактамазной активности в околоплодных водах имели соотносимо высокий, клинически значимый уровень β-лактамазной активности сыворотки крови.

Ни у одной из обследованных не выявлено контаминации околоплодных вод бактериальной флорой.

Таким образом, можно утверждать, что β-лактамазная активность большинства проб околоплодных вод обусловлена в первую очередь примесями ЧСА. В то же время нельзя исключить, что высокая β-лактамазная активность, регистрируемая в некоторых образцах околоплодных вод, не связана с сывороточным альбумином, и соответственно обусловлена наличием там β-лактамаз, продуцируемых бактериями. Однако, как было описано выше, в ходе исследования не было выявлено ни одного случая контаминации околоплодных вод бактериальной флорой. Следовательно, можно предположить наличие в амниотической жидкости собственной β-лактамазной активности за счет альбумина и/или материнских антигенов, которые структурно соответствуют бактериальным β-лактамазам (антитела второго порядка).

Частотный анализ распределения уровней β-лактамазной активности отдельных проб околоплодных вод



**Частотный анализ распределения уровней β-лактамазной активности отдельных проб околоплодных вод.**

показал, что большая часть проб околоплодных вод не проявляет значимой β-лактамазной активности (см. рисунок). В то же время четко выделяется относительно небольшая группа образцов околоплодных вод, обладающих высокой (более 40%) β-лактамазной активностью; количество данных случаев составляет 8 (20% от всей выборки, 95% ДИ: 23,37...43,79).

Естественно предположить, что высокий уровень β-лактамазной активности околоплодных вод у данных пациенток может снижать эффективность антибактериальной терапии с применением β-лактаманов, которая проводилась бы в случае наличия у них внутриутробной инфекции бактериальной природы. Более того, образцы околоплодных вод с наиболее высокой (более 40%) β-лактамазной активностью могут содержать значительные количества β-лактамаз, продуцируемых возбудителями внутриутробной инфекции (в частности, *S. aureus* или энтеробактериями), и приводить к неэффективности стартовой терапии β-лактамановыми антибиотиками.

**Выводы**

1. В околоплодных водах всех обследованных пациенток выявлен определенный уровень β-лактамазной активности; средний уровень указанной активности составляет 33,58% распада внесенного в пробу стандартного количества нитроцефина (95% ДИ: 23,37...43,79), причем значения данного признака меняются в диапазоне от 11,9 до 66,9%.

2. Все женщины с высоким уровнем β-лактамазной активности в околоплодных водах имели высокий, кли-

нически значимый уровень β-лактамазной активности сыворотки крови.

3. Установлено, что клинически значимая β-лактамазная активность околоплодных вод диагностируется у 20% женщин. Высокий уровень β-лактамазной активности у таких пациенток будет препятствовать успешному лечению, снижая эффективность назначенных им антибактериальных препаратов из группы β-лактаманов. В свою очередь определение биологической резистентности к β-лактаманам антибиотикам позволяет сократить необоснованное их применение и повысить эффективность лечения.

4. Поскольку ни у одной из обследованных не выявлено контаминации околоплодных вод бактериальной флорой, можно утверждать, что β-лактамазная активность большинства проб околоплодных вод обусловлена в первую очередь примесями ЧСА.

**ЛИТЕРАТУРА (№ 3, 5, 6 — см. REFERENCES)**

1. Стриженок Е.А., Гудков И.В., Страчунский Л.С. Применение лекарственных средств при беременности: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2007; 9 (2): 162—75.
2. Семенов В.М., Дмитраченко Т.И., Жильцов И.В. Микробиологические и биологические аспекты резистентности к антимикробным препаратам. *Медицинские новости*. 2004; 2: 7—12.
4. Одинцова Е.С., Пархоменко Т.А., Кундер Е.В., Окулич В.К., Жильцов И.В., Сенькович С.А. и др. ДНК-гидролизующие IgG антитела из крови больных некоторыми инфекционными заболеваниями. *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2006; 2: 23—31.

**REFERENCES**

1. Strizhenok E.A., Gudkov I.V., Strachunskiy L.S. The use of drugs during pregnancy: results of a multicenter pharmacoepidemiological study. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2007; 9 (2): 162—75. (in Russian)
2. Semenov V.M., Dmitrachenko T.I., Zhil'tsov I.V. Microbiological and biological aspects of antimicrobial resistance. *Meditsinskie novosti*. 2004; 2: 7—12. (in Russian)
3. Sideraki V., Huang W., Palzkill T., Gilbert H.F. A secondary drug resistance mutation of TEM-1 beta-lactamase that suppresses misfolding and aggregation. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2001; 98 (1): 283—8.
4. Odintsova E.S., Parkhomenko T.A., Kunder E.V., Okulich V.K., Zhil'tsov I.V., Sen'kovich S.A. et al. DNA-hydrolyzing IgG antibodies from the blood of patients with certain infectious diseases. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2006; 2: 23—31. (in Russian)
5. Viswanatha T., Marrone L., Goodfellow V., Dmitrienko G.I. Assays for beta-lactamase activity and inhibition. *Meth. Mol. Med.* 2008; 142: 239—60.
6. Lefevre S., Debat H., Thomas D., Friboulet A., Avale B. A suicide-substrate mechanism for hydrolysis of beta-lactams by an anti-idiotypic catalytic antibody. *FEBS Lett*. 2001; 489 (1): 25—8.

Поступила 12.10.14  
Received 12.10.14

## МИКРОБИОЦЕНОЗ ВЛАГАЛИЩА У ПАЦИЕНТОК С ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫМИ И ВПЧ-НЕГАТИВНЫМИ ЦЕРВИКАЛЬНЫМИ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ НЕОПЛАЗИЯМИ

Кононова И.Н.<sup>1</sup>, Ворошилина Е.С.<sup>1,2</sup>, Зорников Д.Л.<sup>1</sup>, Малыгин А.Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 620028, г. Екатеринбург;  
<sup>2</sup>ООО МФЦ «Гармония», 620142, г. Екатеринбург

Для корреспонденции: Ворошилина Екатерина Сергеевна — д-р мед. наук, доц. каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, зав. отделением лабораторной диагностики ООО МФЦ «Гармония», voroshilina@gmail.com

**Цель исследования** — изучить качественный и количественный состав микробиоценоза влагалища у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями.

**Материал и методы.** Проведено исследование микробиоценоза влагалища методом ПЦР-РВ (тест Фемофлор-16, ООО НПО «ДНК-Технология») у 311 пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями.

**Результаты.** Установлено, что как ВПЧ-ассоциированные, так и ВПЧ-негативные цервикальные неоплазии сопровождаются развитием выраженного дисбиоза влагалища, ассоциированного преимущественно с облигатными анаэробами, среди которых наибольшее значение имеют *Gardnerella vaginalis* в ассоциации с *Atopobium vaginae*, *Megasphaera spp./Veillonella spp./Dialister spp.* и *Eubacterium spp.*

**Заключение.** Разнообразие лидирующих возбудителей диктует необходимость комплексного исследования микробиоценоза влагалища у пациенток с предраковой патологией шейки матки для назначения индивидуальной терапии.

**Ключевые слова:** микробиоценоз влагалища; анаэробный дисбиоз; цервикальные интраэпителиальные неоплазии; LSIL; HSIL.

**Для цитирования:** Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2015; 2 (1): 22—26.

### VAGINAL MICROBIOCENOSIS IN PATIENTS WITH HPV-ASSOCIATED NEOPLASIA OF CERVIX

Kononova I.N.<sup>1</sup>, Voroshilina E.S.<sup>1,2</sup>, Zornikov D.L.<sup>1</sup>, Malygin A.G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation, 620028; <sup>2</sup>Harmony Center, Ekaterinburg, Russian Federation, 620142

Address for correspondence: voroshilina@gmail.com. Voroshilina E.S.

*Vaginal microbiocenosis was studied in 311 patients with cervical intraepithelial neoplasias (CIN) by RT-PCR (Femoflor-16 test, DNA-Technologies). The results indicated that HPV-associated and HPV-negative CIN were associated with the development of pronounced vaginal dysbiosis caused by mainly obligate anaerobes, predominantly Gardnerella vaginalis in associations with Atopobium vaginae, Megasphaera spp./Veillonella spp./Dialister spp., and Eubacterium spp. A great variety of the agents dictated comprehensive studies of the vaginal microbiocenosis in patients with cervical precancer conditions in order to prescribe individual therapy.*

**Key words:** vaginal microbiocenosis; anaerobic dysbiosis; cervical intraepithelial neoplasias; LSIL; HSIL.

**Citation:** Arkhiv Akusherstva i Ginekologii im. V.F. Snegiryova. 2015; 2 (1): 22—26. (in Russ.)

Хроническое воспаление является одним из этиологических факторов развития опухолевых и предопухолевых заболеваний цервикального эпителия [1, 2]. В настоящее время установлена корреляция между бактериальным вагинозом (БВ) и персистенцией вируса папилломы человека (ВПЧ) в цервикальном канале [3, 4]. Показано, что повышение pH влагалища способствует увеличению риска инфицирования несколькими типами ВПЧ и развитию LSIL у женщин в возрасте до 35 и старше 65 лет [5]. По данным зарубежных исследователей, БВ является одним из кофакторов возникновения цервикальных неоплазий [6–8]. При этом, по данным J.M. Klover и соавт. [9], среди анаэробов при цервикальных неоплазиях наиболее часто встречается *Gardnerella vaginalis*.

Поскольку условно-патогенные бактерии при достижении ими высоких концентраций во влагалище и шейке матки обладают потенциальной способностью вызывать и поддерживать диспластический процесс [8,

10], изучение вагинальной микрофлоры при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях и персистенции ВПЧ является важным для понимания механизмов опухолевой трансформации цервикального эпителия [11–13].

Внедрение современных молекулярно-биологических методов диагностики позволило существенно расширить представление о видовом составе условно-патогенных микроорганизмов, обитающих во влагалище. Качественная и количественная оценка основных значимых участников вагинального микробиоценоза создает предпосылки для разработки дифференцированного подхода к терапии выявленных дисбиотических нарушений у пациенток с цервикальными неоплазиями перед проведением деструкции.

**Цель исследования** — изучить качественный и количественный состав микробиоценоза влагалища у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями (CIN).

## Материал и методы

Проведено клинико-лабораторное обследование 311 пациенток с гистологически подтвержденными CIN. Всем пациенткам выполнен необходимый диагностический стандарт: осмотр в зеркалах и бимануально, цитологическое исследование мазков с экто- и эндоцервикса, полимеразная цепная реакция (ПЦР) на ВПЧ, расширенная кольпоскопия, гистологическое исследование биоптатов шейки матки. Материал для исследования микробиоценоза влагалища собирали с заднебоковой стенки влагалища, для выявления ВПЧ — из цервикального канала. Соскоб помещали в пробирку Эппендорф, содержащую 1 мл физиологического раствора, хранение и транспортировку материала проводили согласно действующим нормативным документам. ДНК выделяли с использованием комплекта реагентов ПРОБА-ГС (ООО «НПО ДНК-Технология», Москва). Исследование проводили методом ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с использованием реагентов Фемофлор-16 (ООО «НПО ДНК-Технология») в детектирующем амплификаторе ДТ-96, согласно инструкции производителя (ООО «НПО ДНК-Технология»), в лаборатории ООО МФЦ «Гармония» (Екатеринбург).

Микробиоценоз влагалища оценивали согласно предложенной ранее классификации [14]. Вариант микробиоценоза, при котором доля нормофлоры более 80%, а количество *Ureaplasma* spp., *Mycoplasma* spp., *Candida* spp. менее  $10^4$  ГЭ/мл, расценивали как абсолютный нормоценоз, а при содержании *Ureaplasma* spp., *Mycoplasma* spp., *Candida* spp. более  $10^4$  ГЭ/мл — как условный нормоценоз. Вариант микробиоценоза, при котором доля нормофлоры составляла 20–80% всей микрофлоры, расценивали как умеренный (аэробный или анаэробный) дисбиоз, а при снижении ее содержания ниже 20% — как выраженный дисбиоз. При этих состояниях доля условно-патогенной микрофлоры (факультативных или облигатных анаэробов) составляла 20% и более [8]. Выявление ВПЧ проводили методом ПЦР-РВ с использованием реагентов и оборудования ООО «НПО ДНК-Технология».

В соответствии с результатами гистологического исследования и тестирования на ВПЧ все обследованные пациентки были разделены на 3 группы: 1-ю группу составили 100 ВПЧ-негативных пациенток с LSIL, во 2-ю группу вошли 109 ВПЧ-позитивных пациенток с LSIL, 3-ю группу составили 102 пациентки с гистологически подтвержденным диагнозом HSIL, все пациентки данной группы были ВПЧ-позитивными. В контрольную группу вошли 102 женщины с визуально не измененной шейкой матки и отсутствием ВПЧ по данным ПЦР-РВ, обратившиеся в женскую консультацию для профилактического обследования. Включенные в исследование пациентки основных и контрольной групп были сопоставимы по возрасту, паритету. Средний возраст всех обследованных женщин составил  $32 \pm 3,2$  года.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета SPSS Statistics вер-

сии 20.0. В качестве меры центральной тенденции количественных признаков была выбрана медиана *Me*, а в качестве интервальной оценки — 25-й и 75-й квартили, так как исследуемые выборки не подчинялись закону нормального распределения. Достоверность различий проверяли с помощью двустороннего критерия Фишера (при сравнении данных по частоте выявления) и критерия Манна–Уитни (для сравнения средних значений) при уровне значимости ( $\alpha$ ) 0,05.

## Результаты и обсуждение

При анализе структуры микробиоценоза влагалища были выявлены существенные различия между группами обследованных женщин в зависимости от состояния эпителия шейки матки и инфицированности ВПЧ. У 98% клинически здоровых женщин (4-я группа) состояние вагинальной микрофлоры, по данным ПЦР-РВ, соответствовало критериям нормоценоза; в том числе у 69 (67,6%) пациенток был выявлен абсолютный нормоценоз, у 31 (30,4%) — условный нормоценоз, обусловленный присутствием *Ureaplasma* spp. и *Candida* spp. в количестве более  $10^4$  ГЭ/мл. Дисбиоз, по данным ПЦР-РВ, был определен только у 2 женщин.

У пациенток 1-й группы (LSIL, ВПЧ-негативные) нормоценоз выявляли статистически значимо реже, чем в контрольной группе: критериям абсолютного нормоценоза соответствовал состав микрофлоры у 41 (41%), а условного нормоценоза — у 33 (33%) обследованных. У 26 (26%) пациенток состояние микробиоценоза соответствовало критериям дисбиоза, в том числе умеренного — у 9%, выраженного — у 17%. Структура микробиоценоза влагалища у пациенток 2-й группы (LSIL, ВПЧ-позитивные) значимо не отличалась от показателей 1-й группы. Таким образом, у женщин с LSIL, вне зависимости от наличия ВПЧ, дисбиотические нарушения встречались статистически значимо чаще, чем в контрольной группе. С одной стороны, данное наблюдение может указывать на значимость нарушений микробиоценоза влагалища в возникновении диспластических поражений шейки матки на начальном этапе даже без влияния вируса. С другой стороны, невозможно исключить, что ВПЧ-негативные на момент обследования пациентки были инфицированы вирусом в прошлом, что стало пусковым моментом для развития дисплазии. В случае последующей самопроизвольной элиминации ВПЧ вирус, естественно, не может быть определен в настоящее время, а сопутствующий дисбиотический процесс способствует сохранению изменений в клетках эпителия, характерных для LSIL.

Среди пациенток 3-й группы (HSIL) нормоценоз выявили только у каждой 4-й, в том числе абсолютный нормоценоз — у 9 (9,8%), условный — у 16 (15,7%) обследованных. У большинства женщин с HSIL состояние вагинальной микрофлоры соответствовало критериям дисбиоза, в том числе выраженный дисбиоз выявлен у 60 (58,8%) обследованных. Частота выявления дисбиоза у пациенток 3-й группы была статистически значимо выше, чем у условно здоровых женщин (4-я

группа), а также у пациенток с LSIL (1-я и 2-я группы), что может свидетельствовать в пользу теории о роли вирусно-бактериальных ассоциаций в прогрессирувании диспластического процесса в шейке матки [15] (табл. 1).

В структуре выраженных дисбиозов у пациенток 1, 2 и 3-й групп преобладал анаэробный дисбиоз — 8 (52,9%), 15 (68,2%) и 45 (75,0%) случаев соответственно, аэробный дисбиоз выявляли значительно реже — у 3 (11,7%), 4 (18,2%), и 8 (13,3%) женщин соответственно.

Таблица 1. Структура микробиоценоза влагалища у пациенток с CIN и клинически здоровых женщин, абс. (%)

Вид биоценоза	1-я группа (LSIL, ВПЧ-; n = 100)	2-я группа (LSIL, ВПЧ+; n = 109)	3-я группа (HSIL; n = 102)	4-я группа (норма; n = 102)
Абсолютный нормоценоз	41 (41 <sup>а,е</sup> )	41 (37,6 <sup>б,ф</sup> )	10 (9,8 <sup>е,с,ф</sup> )	69 (67,6 <sup>а,с</sup> )
Условный нормоценоз	33 (33 <sup>е</sup> )	34 (31,2 <sup>б,ф</sup> )	16 (15,7 <sup>е,с,ф</sup> )	31 (30,4)
Умеренный дисбиоз	9 (9 <sup>а</sup> )	12 (11,1 <sup>б</sup> )	16 (15,7 <sup>с</sup> )	1 (1,0 <sup>а,б,с</sup> )
Выраженный дисбиоз	17 (17 <sup>а,е</sup> )	22 (20,1 <sup>б,ф</sup> )	60 (58,8 <sup>е,с,ф</sup> )	1 (1,0 <sup>а,б,с</sup> )

Примечание. Здесь и в табл. 2: ВПЧ- — ВПЧ-негативные, ВПЧ+ — ВПЧ-позитивные; статистически значимые различия: а — между 1-й и 4-й группами, б — между 2-й и 4-й, с — между 3-й и 4-й, d — между 1-й и 2-й, е — между 1-й и 3-й, ф — между 2-й и 3-й.

Таблица 2. Количественный состав микробиоценоза влагалища у женщин с цервикальными неоплазиями, абс. (%)

Показатель	Количество микроорганизмов, Me (25–75 процентиль), IgГЭ/мл			
	1-я группа (LSIL, ВПЧ-; n = 100)	2-я группа (LSIL, ВПЧ+; n = 109)	3-я группа (HSIL; n = 102)	4-я группа (норма; n = 102)
Общая бактериальная масса	7,6 (7,2–7,9) <sup>d,e</sup>	7,7 (7,4–8,2) <sup>d,f</sup>	8,0 (7,4–8,4) <sup>e,f</sup>	7,8 (7,3–8,1)
<b>Нормофлора</b>				
<i>Lactobacillus</i> spp.	7,5 (6,8–7,8) <sup>а,е</sup>	7,6 (7,1–8,0) <sup>ф</sup>	7,0 (5,3–7,6) <sup>е,ф</sup>	7,8 (7,3–8,1) <sup>а,с</sup>
<b>Факультативно-анаэробные (аэробные) микроорганизмы</b>				
<i>Enterobacteriaceae</i> spp.	3,1 (2,6–3,4)	2,9 (2,5–3,3)	3,1 (2,6–3,5) <sup>с</sup>	2,8 (2,4–3,2) <sup>с</sup>
<i>Streptococcus</i> spp.	2,6 (1,7–3,6) <sup>а</sup>	2,5 (1,9–3,7) <sup>б</sup>	2,5 (2,1–3,9) <sup>с</sup>	2,1 (1,6–3,1) <sup>а,б,с</sup>
<i>Staphylococcus</i> spp.	3,0 (2,0–3,5)	2,9 (2,3–3,6)	3,1 (2,3–4,0) <sup>с</sup>	2,9 (2,4–3,5) <sup>с</sup>
<b>Облигатно-анаэробные микроорганизмы</b>				
<i>Gardnerella vaginalis</i> / <i>Prevotella bivia</i> / <i>Porphyromonas</i> spp.	4,5 (3,5–6,1) <sup>а,е</sup>	3,9 (3,2–6,2) <sup>б,ф</sup>	7,2 (6,1–7,6) <sup>е,ф</sup>	3,5 (3,1–4,3) <sup>а,б,с</sup>
<i>Eubacterium</i> spp.	4,5 (3,6–5,7) <sup>а,е</sup>	4,4 (3,2–5,7) <sup>б,ф</sup>	6,4 (5,5–6,8) <sup>е,ф</sup>	3,6 (3,1–4,8) <sup>а,б,с</sup>
<i>Sneathia</i> spp./ <i>Leptotrichia</i> spp./ <i>Fusobacterium</i>	2,1 (0–3,3) <sup>е</sup>	2,1 (1,4–2,9) <sup>ф</sup>	3,4 (2,1–6,9) <sup>е,ф</sup>	2,0 (1,3–2,6) <sup>с</sup>
<i>Megasphaera</i> spp./ <i>Veillonella</i> spp./ <i>Dialister</i> spp.	3,5 (2,6–4,7) <sup>а,е</sup>	3,3 (2,3–4,8) <sup>б,ф</sup>	5,8 (4,1–7,2) <sup>е,ф</sup>	3,0 (2,3–3,8) <sup>а,б,с</sup>
<i>Lachnobacterium</i> spp./ <i>Clostridium</i> spp.	3,4 (2,2–4,4) <sup>а,е</sup>	2,8 (2,2–4,1) <sup>ф</sup>	4,1 (2,9–5,1) <sup>е,ф</sup>	2,7 (2,2–3,5) <sup>а,с</sup>
<i>Mobiluncus</i> spp./ <i>Corynebacterium</i> spp.	3,5 (2,8–4,1) <sup>а,д,е</sup>	3,1 (2,5–3,9) <sup>б,ф</sup>	3,9 (3,0–4,6) <sup>е,ф</sup>	3,1 (2,5–3,8) <sup>а,с</sup>
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	3,3 (2,3–4,4) <sup>а,е</sup>	2,9 (2,3–4,0) <sup>б,ф</sup>	4,4 (2,9–6,2) <sup>е,ф</sup>	2,6 (2,2–3,3) <sup>а,б,с</sup>
<i>Atopobium vaginae</i>	3,1 (2,6–5,1) <sup>а,д,е</sup>	2,5 (2,0–3,8) <sup>д,ф</sup>	6,6 (2,8–7,5) <sup>е,ф</sup>	2,5 (2,0–3,1) <sup>а,с</sup>
<b>Микоплазмы</b>				
<i>Mycoplasma hominis</i>	0 (0,0–0,0)	0 (0,0–0,0)	0 (0,0–0,0)	0 (0,0–0,0)
<i>Mycoplasma genitalium</i>	0 (0,0–0,0)	0 (0,0–0,0)	0 (0,0–0,0)	0 (0,0–0,0)
<i>Ureaplasma</i> ( <i>urealyticum</i> + <i>parvum</i> )	3,0 (0,0–4,2) <sup>а</sup>	1,7 (0,0–4,8)	2,9 (0,0–4,9) <sup>с</sup>	1,3 (0,0–3,8) <sup>а,с</sup>
<b>Дрожжеподобные грибы</b>				
<i>Candida</i> spp.	2,7 (2,4–3,3)	2,6 (2,4–2,9)	2,6 (2,4–3,0)	2,5 (2,3–2,8)

Примечание. Уровень значимости  $\alpha = 0,05$ .

У 6 (35,3%), 3 (13,6%) и 7 (11,7%) пациенток соответственно диагностировали смешанный аэробно-анаэробный дисбиоз. Полученные данные вполне согласуются с результатами ранее выполненных исследований, указывающих на наличие корреляции между CIN и БВ [8, 10].

Уровень общей бактериальной массы вагинального биотопа был наиболее высоким у пациенток 3-й группы —  $10^8$  ГЭ/мл, при этом количество лактофлоры оказалось статистически значимо ниже, чем у женщин группы сравнения (4-я группа) и пациенток 1-й и 2-й групп (табл. 2). Кроме того, у пациенток 3-й группы статистически значимо выше было абсолютное содержание облигатных и факультативных анаэробов по сравнению как с показателями женщин 4-й группы (норма), так и 1-й, 2-й групп. Особое внимание следует обратить на микроорганизмы групп *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas* spp., *Atopobium vaginae*, *Eubacterium* spp. и *Megasphaera* spp./*Veillonella* spp./*Dialister* spp., количество которых в 1000–10 000 раз превышало таковое у пациенток других групп и составило  $10^{7,2}$ ,  $10^{6,6}$ ,  $10^{6,4}$  и  $10^{5,8}$  ГЭ/мл соответственно. Количество облигатных анаэробов у пациенток 3-й группы также было значительно увеличено по сравнению с нормой (4-я группа), однако превышение было в пределах 10–100 раз. Также было отмечено статистически значимое увеличение количества факультативных анаэробов у пациенток с HSIL по сравнению с группой сравнения, однако разница с аналогичными показателями была умеренная и не превышала один порядок (10 раз).

Таким образом, качественный и количественный состав микробиоценоза влагалища у пациенток с дисплазией шейки матки и у здоровых женщин значительно различается. Полученные данные указывают на взаимосвязь между тяжестью дисплазии и степенью дисбиоза у пациенток с патологией шейки матки: для пациенток с HSIL характерны более выраженные изменения в количестве и составе вагинальной микрофлоры с доминированием облигатных анаэробов по сравнению с LSIL. Остается открытым вопрос, что первично в данном случае: является ли дисбиотический процесс во влагалище фактором, способствующим формированию более выраженных патоморфологических изменений в цервикальном эпителии, инфицированном ВПЧ, или персистенция ВПЧ создает благоприятный фон для пролиферации условно-патогенной облигатно-анаэробной микрофлоры во влагалище с развитием тяжелого дисбиоза. Учитывая высокую частоту дисбиотических нарушений у пациенток с патологией шейки матки, особенно с HSIL, целесообразно проводить комплексное исследование вагинальной микробиоты и при необходимости индивидуальную коррекцию дисбиоза данной категории больных.

## Выводы

1. Развитие цервикальных интраэпителиальных неоплазий у ВПЧ-негативных женщин сопровождается нарушением микробиоценоза влагалища. При этом имеет значение как анаэробный, так и смешанный

аэробно-анаэробный дисбиоз. Среди анаэробов чаще всего выявляли *Gardnerella vaginalis* в ассоциации с *Eubacterium* spp., *Megasphaera* spp. и *Mobiluncus* spp.

2. ВПЧ-ассоциированные цервикальные неоплазии сопровождаются развитием выраженных дисбиотических процессов во влагалище с преимущественным участием облигатных анаэробов. Среди анаэробов наибольшее значение имеют *Gardnerella vaginalis* в ассоциации с *Atopobium vaginae*, *Megasphaera* spp./*Veillonella* spp./*Dialister* spp. и *Eubacterium* spp.

3. Разнообразие лидирующих возбудителей диктует необходимость комплексного исследования микробиоценоза влагалища у пациенток с предраковой патологией шейки матки, позволяющего с высокой точностью и специфичностью дать количественную и качественную оценку основных участников исследуемого биотопа для назначения индивидуальной терапии.

## ЛИТЕРАТУРА (№ 3–10, 15 — см. REFERENCES)

1. Долгушина В.Ф., Колесников О.Л., Эрлихман Э.Н. Микробиоценоз влагалища у женщин с хроническим цервицитом, ассоциированным с герпетической инфекцией. *Вестник новых медицинских технологий*. 2008; 40 (3): 165–6.
2. *Патология шейки матки и генитальные инфекции* / Под ред. В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ; 2008.
11. Кира Е.Ф., Душкина Е.А., Бадикова Н.С. Биологическая роль кислотности влагалища. Механизмы стабильности и методы коррекции. *Акушерство и гинекология*. 2013; 3: 102–6.
12. Кира Е.Ф. *Бактериальный вагиноз*. М.: МИА; 2012.
13. Роговская С.И. *Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки*. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
14. Ворошилина Е.С. *Совершенствование методических подходов к оценке микробиоценоза влагалища у женщин репродуктивного возраста*. Дисс. ... д-ра мед. наук. Челябинск: Уральская государственная медицинская академия; 2012.

## REFERENCES

1. Dolgushina V.F., Kolesnikov O.L., Erlikhman E.N. Microbiocenosis vagina in women with chronic cervicitis associated with herpes infection. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2008; 40 (3): 165–6. (in Russian)
2. *Pathology of the cervix and genital infections* [Patologiya sheyki матки i genital'nye infektsii] / Ed. V.N. Prilepskaya. Moscow: MEDpress-inform, 2008. (in Russian)
3. Gillet E., Meys J.F., Verstraelen H., Bosire C., De Sutter P., Temmerman M. et al. Bacterial vaginosis is associated with uterine cervical human papillomavirus infection: a meta-analysis. *BMC Infect. Dis.* 2011; 11 (10): 1287–95.
4. Watts D.H., Fazzari M., Minkoff H., Hillier S.L., Sha B., Glesby M. et al. Effects of bacterial vaginosis and other genital infections on the natural history of human papillomavirus infection in HIV-1-infected and high-risk HIV-1-uninfected women. *J. Infect. Dis.* 2005; 191 (7): 1129–39.
5. Clarke M.A., Rodriguez A.C., Gage J.C., Herrero R., Hildesheim A., Wacholder S. A large, population-based study of age-related associations between vaginal pH and human papillomavirus infection. *BMC Infect. Dis.* 2012; 12 (33): 1286–92.
6. Peters N., Van Leeuwen A.M., Pieters W.J., Hollema H., Quint W.G., Burger M.P. Bacterial vaginosis is not important in the etiology of cervical neoplasia: a survey on women with dyskaryotic smears. *Sex. Transm. Dis.* 1995; 22 (5): 296–302.
7. Boyle D.C., Barton S.E., Uthayakumar S., Hay P.E., Pollock J.W., Steer P.J. et al. Is bacterial vaginosis associated with cervical intraepithelial neoplasia? *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2003; 13 (2): 159–63.
8. Nam K.H., Kim Y.T., Kim S.R., Kim S.W., Kim J.W., Lee M.K. et al. Association between bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia. *J. Gynecol. Oncol.* 2009; 20 (1): 39–43.
9. Klomp J.M., Boon M.E., Van Haafden M. et al. Cytologically diagnosed *Gardnerella vaginalis* infection and cervical (pre)neoplasia as established in population-based cervical screening. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008; 199: 480–5.

10. Atashili J., Poole C., Ndumbe P.M., Adimora A.A., Smith J.S. Bacterial vaginosis and HIV acquisition: a meta-analysis of published studies. *AIDS*. 2008; 22: 1493–501.
11. Kira E.F., Dushkina E.A., Badikova N.S. The biological role of the acidity of the vagina. Mechanisms of stability and correction methods. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013; 3: 102–6. (in Russian)
12. Kira E.F. *Bacterial vaginosis [Bakterial'nyy vaginoz]*. Moscow: MIA. 2012; 472. (in Russian)
13. Rogovskaya S.I. *Human papillomavirus infection in women and cervical pathology [Papillomavirusnaya infektsiya u zhenshchin i patologiya sheyki matki]*. 2-nd. Moscow: GEOTAR-Media, 2011. (in Russian)
14. Voroshilina E.S. *Sovershenstvovanie metodicheskikh podkhodov k otsenke mikrobiotsenoza vlagalishcha u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta*: Diss. Chelyabinsk: Ural'skaya gosudarstvennaya meditsinskaya akademiya: 2012. (in Russian)
15. Mitra A., Yun L., Macintyre D. et al. Assessment of the vaginal microbiome with bacterial DNA pyrosequencing according to CIN grade and severity. In: *Abstracts of the 15 World Congress for Cervical Pathology and Colposcopy*. 2014: 123–4.

Поступила 28.11.14  
Received 28.11.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 618.14-006.36-059:616.137.73-005.7-021.6]-08-07

## ЭМБОЛИЗАЦИЯ МАТОЧНЫХ АРТЕРИЙ: ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ У ЖЕНЩИН С НЕРЕАЛИЗОВАННОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИЕЙ

*Ищенко А.И., Мышенкова С.А., Жуманова Е.Н., Ищенко А.А., Горбенко О.Ю., Тюнина А.В.*

ФГБУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, 125367, г. Москва

Для корреспонденции: Мышенкова Светлана Александровна — канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог гинекологического отделения № 2 ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, swetlana998@inbox.ru

**Цель исследования** — оценка результатов лечения миомы матки после эмболизации маточных артерий (ЭМА), включающая функциональное состояние яичников и способность женщин реализовать свою репродуктивную функцию.

**Материал и методы.** В исследование была включена 151 женщина в возрасте от 35 до 47 лет, имеющая миому матки с различной локализацией миоматозных узлов (исключение составляли субсерозные миоматозные узлы на тонком основании) с клиническими проявлениями (обильные менструации, боль) и нормальным гормональным фоном. Из исследования исключали пациенток с нереализованной репродуктивной функцией. Для определения функции яичников, овариального резерва яичников после ЭМА были исследованы антимюллеров гормон (АМГ), ингибин В, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), эстрадиол и прогестерон.

**Результаты и обсуждение.** Клинический результат достигнут в 82,4% случаев. Женщины отметили снижение болезненности (69,2%) и интенсивности (74,9%) менструаций, нормализацию регулярности менструального цикла (42,9%). В 63,4% случаев уменьшились или практически полностью регрессировали боли внизу живота, улучшились процессы мочеиспускания (41,7%) и дефекации (38,6%). У 66 женщин, которым проводили гормональное исследование через 6 и 12 мес после ЭМА, наблюдались следующие изменения. Через 6 мес после ЭМА уровень АМГ и ингибина В был понижен у 37 (24,7%) и 55 (36,4%) пациенток соответственно, что свидетельствовало о снижении овариального резерва яичников. Возраст женщин варьировался от 41 года до 47 лет. Через 12 мес после ЭМА значение АМГ выравнивалось у 2 женщин — 42 и 44 лет. Показатели ингибина В оставались критическими при регулярном менструальном цикле. Значения ФСГ и ЛГ через полгода после ЭМА были повышены у 14 (9,3%) и 9 (6%) пациенток соответственно. Возраст женщин составил 44 года — 47 лет. У данной категории больных также отмечалось повышение уровня эстрадиола (на 12—16% от исходных значений) и прогестерона (на 8—11% от исходных значений). Пациенток беспокоили приливы, раздражительность, частая смена настроения. Менструации были нерегулярными только у 4 женщин. Через 12 мес гормональный фон выравнивался у 6 пациенток, у 5 женщин наступила менопауза.

**Заключение.** На основании полученных результатов можно сделать выводы о том, что ЭМА является эффективным и безопасным самостоятельным способом лечения миомы матки. Важным ее достоинством служит и тот факт, что ЭМА — органосохраняющий метод, предупреждающий рецидивы заболевания. Однако ЭМА оказывает влияние на овариальный резерв яичников и вследствие этого приводит к снижению фертильности женщин. Возрастает вероятность забеременеть не естественным путем, а методом вспомогательных репродуктивных технологий. Данное обстоятельство следует рассматривать как основополагающее при выборе тактики ведения пациенток с миомой матки, в будущем планирующих беременность.

**Ключевые слова:** миома матки; лечение миомы матки; эмболизация маточных артерий; репродуктивная функция после ЭМА; деторождение после ЭМА.

**Для цитирования:** Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2015; 2 (1): 26—30.

### UTERINE ARTERY EMBOLIZATION: EFFICIENCY IN WOMEN WITH UNREALIZED REPRODUCTIVE FUNCTION

*Ishchenko A.I., Myshenkova S.A., Zhumanova E.N., Ishchenko A.A., Gorbenko O.Yu., Tyunina A.V.*

Therapeutic Rehabilitation Center, Moscow, Russian Federation, 125367

Address for correspondence: swetlana998@inbox.ru. Myshenkova S.A.

The study was carried out in 151 women aged 35–47 years with uterine myomas of different location in the myomatous nodes (the exception were subserous myomatous nodules on a thin base), clinically manifesting by profuse menses and pain, with normal hormonal profiles. Patients with unrealized reproductive function were excluded from the study. The ovarian function and ovarian reserve after embolization of the uterine arteries (EUA) were evaluated by the levels of antimüller hormone (AMH), inhibin B, FSH, LH, estradiol, and progesterone. Positive results were attained in 82.4% cases. Menorrhoea became less painful in 69.2% cases and less intense in 74.9%, the cycle normalized in 42.9%. Pain reduced or completely regressed in 63.4% cases, urination improved in 41.7%, defecation in 38.6%. Hormone measurements were carried out in 66 women 6 and 12 months after EUA. The levels of AMH and inhibin B were low after 6 months in 37 (24.7%) and 55 (36.4%) patients, respectively, which indicated reduction of the ovarian reserve. The women's ages varied from 41 to 47. The levels of

*AMH normalized 12 months after EUA in two women, aged 42 and 44 years. The levels of inhibin B remained critical under conditions of a regular cycle. The levels of FSH and LH were high 6 months after EUA in 14 (9.3%) and 9 (6%) patients, respectively. The age of these patients was 44–47 years. These patients had high levels of estradiol (12–16% higher than normally) and progesterone (8–11% higher than normally). The patients complained of hot flushes, irritability, and liable to change of moods. The cycle was irregular in only 4 women. The hormonal profile normalized after 12 months in 6 patients, menopause ensued in 5 women. These results indicated the efficiency and safety of EUA as a method for the treatment of uterine myoma. Importantly that EUA was an organ-sparing method, preventing the disease relapses. However, EUA modulated the ovarian reserve and hence, reduced the fertility. Spontaneous pregnancy was hardly probable after this treatment, more likely as a result of accessory reproductive technologies. This fact should be decisive in choice of the treatment strategy for patients with uterine myoma, planning pregnancy in future.*

*Key words: uterine myoma; therapy for uterine myoma; embolization of uterine arteries; reproductive function after EUA; childbirth after EUA.*

**Citation:** Arkhiv Akusherstva i Ginekologii im. V.F. Snegiryova. 2015; 2 (1): 26–30. (in Russ.)

Первое упоминание об эмболизации маточных артерий (ЭМА) датируется 1970 г., когда американский врач O. Smith применил ее в качестве кровоостанавливающего метода в послеоперационном периоде.

В дальнейшем ЭМА использовалась для остановки маточных послеродовых кровотечений и профилактики кровотечений во время операций на органах с обильным кровоснабжением. Именно с этой целью J.H. Ravina впервые и прибегнул к этой методике [1]. Поскольку матка является богато кровоснабжаемым органом, операции по удалению узлов миомы или всего органа сопровождаются обильными кровопотерями. Дабы избежать этого, J.H. Ravina вводил в просвет маточной артерии небольшие частички, прекращающие кровоток и тем самым предотвращающие возможность большой кровопотери. Иными словами, он использовал ЭМА как некий метод подготовки перед удалением миоматозных узлов или всей матки с целью снижения интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений. Данную методику применяли женщинам как в постменопаузальном периоде, так и в репродуктивном возрасте, в будущем планирующим беременность. Однако по стечению различных обстоятельств ряд женщин, прошедших данную подготовку перед операцией, в назначенный срок не явились. Как же удивился врач, когда женщины, обратившиеся к нему на повторную консультацию по прошествии времени, отметили значительный регресс клинической симптоматики беспокоившего их заболевания: уменьшились менструальные выделения и полностью исчезли болезненные ощущения в нижних отделах живота. Как следствие пациентки были уже не настроены на оперативное лечение. Принимая во внимание данное обстоятельство, в 1994 г. доктор J.H. Ravina опубликовал статью, позиционирующую ЭМА как самостоятельный метод лечения миомы матки.

После первых публикаций, подтвердивших высокую эффективность нового эндоваскулярного метода лечения миомы матки, с 1997 г. его начали внедрять в клиническую практику [2, 3]. К настоящему времени данная операция уже довольно распространена во всем мире и известно более 100 тыс. случаев применения.

Однако в погоне за результатами лечения врачи порой закрывают глаза на то, что пациентка все еще в репродуктивном возрасте и, возможно, планирует бе-

ременность. До настоящего времени вопрос о фертильности женщины после ЭМА остается открытым и исследования по этой проблеме продолжаются.

Миома матки — заболевание, диагностируемое у женщин в молодом возрасте, когда репродуктивная функция еще не реализована. Именно поэтому у таких пациенток предпочтительно лечение миомы матки консервативными или малоинвазивными методами.

Социальный статус современных женщин все чаще заставляет их задумываться о деторождении после 30 лет, когда не только функция яичников постепенно идет на спад, но и появляется гинекологические заболевания, в том числе миома матки.

Чаще всего врачи идут навстречу женщинам и пытаются небольшие по размеру миоматозные узлы лечить консервативно (гормональными препаратами) или рекомендуют неинвазивные или малоинвазивные методы лечения, такие как ФУЗ-абляция или ЭМА.

Результаты лечения пациенток методом ЭМА превосходят даже самые смелые ожидания. По данным разных авторов, у 79,2–96% женщин уменьшается кровотечение, у 81,5–85,2% уменьшение боли, у 78,6–80,1% уменьшаются симптомы сдавления, у 60–92% — проблемы с мочеиспусканием, у 71,4% нормализуется сексуальная жизнь, у 62,5% снижается утомляемость, 89,5% избавляются от депрессивного настроения [4–7].

Исследования, проводимые по поводу воздействия ЭМА на функцию яичников, матки с целью определения возможности женщины в будущем реализовать свою репродуктивную функцию, весьма разнообразны и не приводят к окончательному ответу. В последние время все чаще стали появляться публикации, в которых обсуждается данный вопрос с разных точек зрения.

Исследование, проведенное в Чикаго, показало, что сразу после ЭМА у всех 6 обследованных женщин в возрасте 35–50 лет отсутствовал кровоток в яичниковых артериях. Через несколько месяцев после лечения у 4 женщин яичниковый кровоток восстановился, но был снижен по сравнению с дооперационными значениями [8].

Исследование, проведенное в Вашингтоне, было основано на изучении уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) у 63 женщин до ЭМА и через 3 и 6 мес после нее. Несмотря на отсутствие изменений в базальных уровнях ФСГ в среднем по группе наблю-

даемых женщин, у 7 пациенток старше 45 лет наблюдалось повышение содержания ФСГ в среднем в 2 раза через 6 мес после ЭМА [9].

Многие авторы связывают повышение уровня ФСГ с нецелевой эмболизацией яичниковых артерий вследствие анастомозов [8, 10]. Однако считают, что это явление кратковременное, и через 6 мес кровотоки восстанавливаются в 67% случаев [8].

В 2007 г. проведено рандомизированное исследование, оценивающее функцию яичников после ЭМА и гистерэтомии на основании измерения ФСГ и антимюллерова гормона (АМГ), вырабатываемого клетками гранулезы фолликулов. В исследование были включены 177 женщин пременопаузального возраста. На протяжении 24 мес содержание ФСГ значительно повышалось в обеих группах. Уровень АМГ оставался значительно сниженным только в группе ЭМА по сравнению с ожидаемым возрастным его снижением. На основании проведенного исследования авторы пришли к выводу, что как ЭМА, так и гистерэктомия существенно влияют на овариальный резерв яичников [11].

Течение беременности и родов после ЭМА также вызывает множество дискуссий. Например, J.H. Ravina и соавт. [12] описывали 12 случаев беременности у 9 из 184 пациенток, которые перенесли ЭМА по поводу миомы матки. Среди них было 4 (33%) родов в срок, 3 (25%) преждевременных родов и 5 (42%) выкидышей на малых сроках. В настоящее время во всем мире известно более 300 случаев наступления беременности после ЭМА, большинство из них закончилось родами в срок. Однако L. Barclay [13], обследовав 50 женщин, которые забеременели после ЭМА, сообщил о том, что по сравнению с общей популяцией женщин у пациенток, перенесших операцию, риск патологического течения беременности или родов более высокий. Частота родоразрешения путем кесарева сечения достигает 72,4%.

С ним солидарны M. Мага и соавт. [14], которые обследовали женщин после миомэктомии и ЭМА. Оценивая результаты, они пришли к выводу, что после миомэктомии беременность наступает в 2 раза чаще, чем после ЭМА, частота беременностей, закончившихся срочными родами, в 4 раза выше, а выкидышей на малых сроках беременности в 1,5 раза меньше.

Ряд авторов, основываясь на результатах исследований, считают, что ЭМА не влияет на функцию яичников и при желании женщины возможны беременность и роды [15].

Учитывая такое разнообразие мнений, вопрос о проведении ЭМА женщинам с нереализованной репродуктивной функцией на сегодняшний день не решен. Оправданно ли применение этого метода лечения в данный момент времени и получение хороших/отличных результатов при невозможности ответа на вопрос: сможет ли в дальнейшем забеременеть женщина и не будет ли у нее аменореи?

**Целью** исследования, проведенного на базе клиники гинекологии и новых репродуктивных технологий, явились не только оценка результатов лечения относи-

тельно миомы матки и ее симптоматики, но и изучение влияния ЭМА на функциональное состояние яичников, способность к реализации репродуктивной функции у пациенток с миомой матки.

## Материал и методы

Критериями включения пациенток в группу исследования служили:

- наличие одного или нескольких миоматозных узлов различной локализации (исключение субсерозные узлы на тонком основании) и размером до 10 см в диаметре;
- наличие клинической симптоматики;
- нормальный гормональный фон.

Учитывая отсутствие достоверных данных о возможности забеременеть и выносить ребенка после ЭМА, из исследования были исключены женщины, планирующие беременность.

Для определения функции яичников, овариального резерва яичников после ЭМА были исследованы следующие гормоны:

- АМГ — маркер овариального резерва у женщин репродуктивного периода. Этот гликопротеин, относящийся к классу трансформирующих факторов роста, наилучшим образом отражает снижение репродуктивной функции у здоровых женщин;
- ингибин В — так же, как АМГ, является маркером репродуктивной функции, отражающим способность яичников отвечать достаточным числом зрелых яйцеклеток на стимуляцию гонадотропными гормонами;
- ФСГ, лютеинизирующий гормон (ЛГ) — эти гормоны, принадлежащие к семейству гонадотропинов, высвобождаются из передней доли гипофиза в ответ на секрецию гонадолиберина гипоталамусом. ФСГ и ЛГ стимулируют биосинтез эстрогенов в фолликулах, а также рост и созревание самого фолликула;
- эстрадиол — вырабатывается в основном в яичниках и отвечает за циклические изменения в организме женщины, контролируя важнейшие процессы репродуктивной функции;
- прогестерон — стероидный гормон желтого тела яичников, способствующий переходу слизистой оболочки матки из стадии пролиферации в стадию секреции, тем самым подготавливая ее к имплантации оплодотворенных яйцеклеток.

На базе центра была пролечена 151 женщина в возрасте от 35 до 47 лет. Средний возраст их составил 45,5 года. В качестве эмболов использовали PVA (PVA 200 — 26,3%, PVA 300 — 94,7%, PVA 700 — 10,5%) и EMBOSPHERE (40—120 — 6,8%, 100—300 — 24,2%, 300—500 — 70,4%, 500—700 — 14,4%, 700—900 — 1,5%).

В анамнезе 9 (5,96%) женщин из 151 не имели беременности, 86 (56,94%) имели 1—3 беременности и 56 (37,1%) — более 3 беременностей (рис. 1, а). Из всех женщин, имевших беременности в анамнезе, у 10 (7,1%) они не закончились родами, у 130 (91,5%) было от 1 до 3 родов и у 2 (1,4%) — более 3 родов (рис. 1, б).



***Рис. 1. Образование правой половой губы размером 15×20 см (а) и дочернее образование на ножке размером 15×25 см (б).***



***Рис. 2. Вид половой губы после оперативного вмешательства.***

### «ФЕМОФЛОР®»: ОБЪЕКТИВНАЯ ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИЙ

+ количественное и качественное определение в реальном времени микробного состава мочеполового тракта у женщин (лактобактерии, клинически значимые аэробные и анаэробные микроорганизмы, возбудители ИППП) для выбора тактики ведения пациентки, назначения обоснованной терапии, минимизации риска рецидивов воспалительных заболеваний (ФЕМОФЛОР®-СКРИН, ФЕМОФЛОР®-8, ФЕМОФЛОР®-16)



«ФЕМОФЛОР®» – победитель национальной медицинской премии «ПРИЗВАНИЕ» в 2014 г.

### РЕШЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПРОБЛЕМ

- + генетический скрининг беременных, выявление риска осложнений беременности и патологии плода (определение полиморфизмов, ассоциированных с риском развития тромбофилии, кровотечений, нарушениями фолликулярного цикла)
- + оценка иммунного фактора бесплодия, привычного невынашивания беременности (типирование генов HLA II класса супружеских пар)



### ОНКОПРОГНОЗ

+ диагностика РМЖ и профилактика РШМ (определение полиморфизмов в генах BRCA1, BRCA2, выявление, типирование и количественное определение ВПЧ)

### ВЫБОР МЕТОДА КОНТРАЦЕПЦИИ И ПОДБОР ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

+ снижение риска возникновения тромбозов при подборе КОК, назначении ЗГТ (выявление тромбогенных мутаций в генах F5 [Лейденская мутация] и F2 [протромбин])

### КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ПЦР (REAL-TIME) В ПРАКТИКЕ АКУШЕРА-ГИНЕКОЛОГА



ИССЛЕДОВАНИЯ ВЫПОЛНЯЮТСЯ В КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ЛАБОРАТОРИЯХ БОЛЕЕ ЧЕМ В 250 ГОРОДАХ РОССИИ

реклама



Компания ДНК-Технология

Служба клиентской поддержки: 8 800 200-75-15 (звонок по России бесплатный) тел./факс: +7 (495) 980-45-55 г. Москва, Варшавское шоссе, д. 125Ж, корп. 6, этаж 5 [www.dna-technology.ru](http://www.dna-technology.ru) [mail@dna-technology.ru](mailto:mail@dna-technology.ru)

## III Национальный Конгресс «Дискуссионные вопросы современного акушерства»

28-30 мая 2015 года, Санкт-Петербург

НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта  
Санкт-Петербургский государственный университет

[www.akushercongress.spb.ru](http://www.akushercongress.spb.ru)

### ОСНОВНЫЕ ТЕМАТИКИ КОНГРЕССА

► Место кесарева сечения в современном акушерстве, прогнозирование осложнений и их профилактика ► Родильное отделение на пике современных технологий: проблемы и решения ► Плод как пациент: от диагностики к медицине ► Экстремальные состояния в неонатологии: современные подходы ► Жизнеугрожающие осложнения в акушерстве и гинекологии: диагностика, интенсивная терапия, особенности анестезии ► Профилактика материнской смертности у женщин с экстрагенитальной патологией ► Сахарный диабет у беременных – растущая проблема современности ► Стратегия диагностики и терапии инфекций, вызванных стрептококком группы В ► Акушерские кровотечения при нарушениях в системе гемостаза ► Актуальные вопросы тромбопрофилактики в акушерстве ► Новые подходы и эволюция понятий пренатальной диагностики ► Иммунологические исследования в изучении патогенеза, диагностике и терапии различных форм акушерско-гинекологической патологии ► Глобализация ВРТ: акушерские опасности и пути их решения ► Диагностические и лечебные подходы при онкологических заболеваниях при беременности ► Психология перинатальных потерь: взаимодействие акушера и психотерапевта ► Правовые аспекты акушерской помощи ► Современная акушерка: потенциал специальности

Организаторы и контакты: [www.akushercongress.spb.ru](http://www.akushercongress.spb.ru) • E-mail: [otfcongress@ctogroup.ru](mailto:otfcongress@ctogroup.ru) • Тел.: +7 (495) 960-21-90, Лилия Обухова



# II ПРЕМИЯ В ОБЛАСТИ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

для физических и юридических лиц



## ПЕРВЫЕ ЛИЦА

# А если не ВЫ, то КТО?

### НОМИНАЦИИ:

- > ПЕРСОНА ГОДА
- > ТЕХНОЛОГИЯ ГОДА
- > ОТКРЫТИЕ ГОДА
- > ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ  
ПРОЕКТ ГОДА

ТЕЛЕФОН ОРГКОМИТЕТА: +7 (495) 921 3523  
САЙТ: ПЕРВЫЕ-ЛИЦА.РФ, PERVIE-LITSA.RU  
ПОЧТА: INFO@PERVIE-LITSA.RU

## ПРИГЛАШАЕМ К УЧАСТИЮ

(Прием заявок до 15 июня 2015 г.)

Учредители Премии:



Организационный комитет:



**БЛАНК ПОДПИСКИ НА ЖУРНАЛ ДЛЯ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ПОДПИСЧИКОВ**

<b>Извещение</b>	Форма № ПД-4														
	<p><b>ОАО «Издательство «Медицина»</b>  <small>(наименование получателя платежа)</small>                  ИНН 7709437273                  р/с 40702810438120106547 в ОАО Сбербанк России, г. Москва_                  кор./сч. 30101810400000000225                  БИК 044525225</p>														
	Подписка на журнал: <b>АРХИВ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ ИМ. В.Ф. СНЕГИРЕВА (на полугодие)</b>														
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td align="center">на 2015 год</td></tr> <tr><td align="center">на 2-е полугодие</td></tr> </table>	на 2015 год	на 2-е полугодие												
на 2015 год															
на 2-е полугодие															
Кассир	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">Куда:</td> <td></td> </tr> <tr> <td align="center"><small>(почтовый индекс)</small></td> <td align="center"><small>(адрес)</small></td> </tr> <tr> <td>Кому:</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td align="center"><small>(фамилия, инициалы)</small></td> </tr> <tr> <td>Тел.</td> <td>E-mail:</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Стоимость: <b>1298</b> (руб.), включая НДС 10%</td> </tr> <tr> <td></td> <td align="right">Подпись _____</td> </tr> </table>	Куда:		<small>(почтовый индекс)</small>	<small>(адрес)</small>	Кому:			<small>(фамилия, инициалы)</small>	Тел.	E-mail:	Стоимость: <b>1298</b> (руб.), включая НДС 10%			Подпись _____
Куда:															
<small>(почтовый индекс)</small>	<small>(адрес)</small>														
Кому:															
	<small>(фамилия, инициалы)</small>														
Тел.	E-mail:														
Стоимость: <b>1298</b> (руб.), включая НДС 10%															
	Подпись _____														

<b>Извещение</b>	Форма № ПД-4														
	<p><b>ОАО «Издательство «Медицина»</b>  <small>(наименование получателя платежа)</small>                  ИНН 7709437273                  р/с 40702810438120106547 в ОАО Сбербанк России, г. Москва_                  кор./сч. 30101810400000000225                  БИК 044525225</p>														
	Подписка на журнал: <b>АРХИВ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ ИМ. В.Ф. СНЕГИРЕВА (на полугодие)</b>														
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td align="center">на 2015 год</td></tr> <tr><td align="center">на 2-е полугодие</td></tr> </table>	на 2015 год	на 2-е полугодие												
на 2015 год															
на 2-е полугодие															
Кассир	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">Куда:</td> <td></td> </tr> <tr> <td align="center"><small>(почтовый индекс)</small></td> <td align="center"><small>(адрес)</small></td> </tr> <tr> <td>Кому:</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td align="center"><small>(фамилия, инициалы)</small></td> </tr> <tr> <td>Тел.</td> <td>E-mail:</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Стоимость: <b>1298</b> (руб.), включая НДС 10%</td> </tr> <tr> <td></td> <td align="right">Подпись _____</td> </tr> </table>	Куда:		<small>(почтовый индекс)</small>	<small>(адрес)</small>	Кому:			<small>(фамилия, инициалы)</small>	Тел.	E-mail:	Стоимость: <b>1298</b> (руб.), включая НДС 10%			Подпись _____
Куда:															
<small>(почтовый индекс)</small>	<small>(адрес)</small>														
Кому:															
	<small>(фамилия, инициалы)</small>														
Тел.	E-mail:														
Стоимость: <b>1298</b> (руб.), включая НДС 10%															
	Подпись _____														

**Бланк заявки**

Куда:	
<small>(почтовый индекс)</small>	<small>(адрес)</small>
Кому:	
	<small>(фамилия, инициалы)</small>

Квитанцию можно оплатить в любом отделении Сбербанка России. Разборчивым почерком впишите в квитанцию и бланк заявки свои личные данные: Ф.И.О. получателя, электронный адрес, контактный телефон. Подтвердите оплату по факсу +7 495 678 65 62 или по электронной почте **e-mail: info@idm.msk.ru**, выслав копию оплаченной квитанции и заполненный бланк заявки.

В случае возникновения вопросов, касающихся Вашей подписки, позвоните нам по тел. +7 495 678 65 62.

Мы ответим на все Ваши вопросы.

**Примечание. Срок подтверждения Вами оплаты – строго до 15 июня 2015 г.**

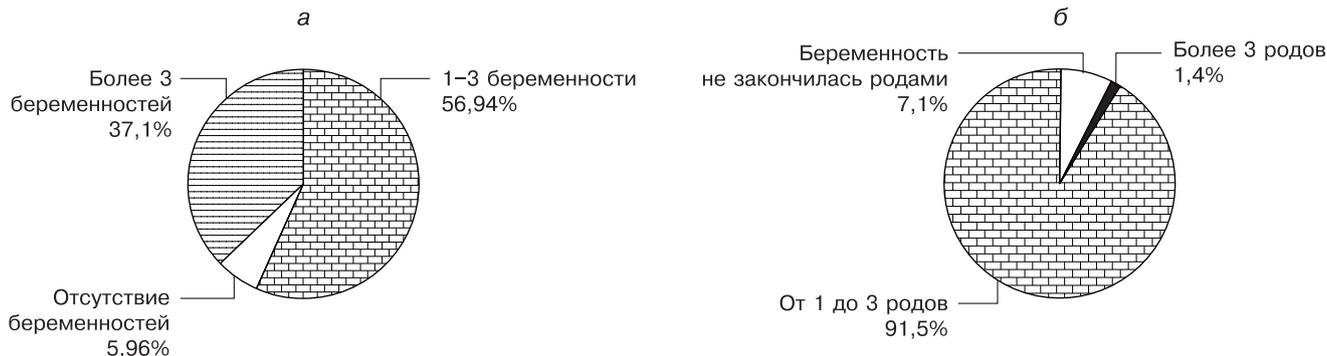


Рис. 1. Количество беременностей (а) и родов (б) у обследованных женщин в анамнезе.

### Результаты и обсуждение

Все обследованные женщины были протестированы с использованием специальной анкеты оценки качества жизни, в которую были включены вопросы о характере менструального цикла, наличии болезненных ощущений в нижних отделах живота, а также о нарушении процессов мочеиспускания и дефекации.

Клинический результат достигнут в 82,4% случаев. Женщины отметили снижение болезненности (69,2%) и интенсивности (74,9%) менструаций, нормализацию регулярности менструального цикла (42,9%). В 63,4% случаев уменьшились или практически полностью регрессировали боли внизу живота, улучшились процессы мочеиспускания (41,7%) и дефекации (38,6%) (см. таблицу).

Гормональное исследование проводили у 66 (43,7%) женщин, средний возраст их составил 44,7 года, через 6 и 12 мес после ЭМА.

Через 6 мес после ЭМА уровень АМГ и ингибина В был понижен у 37 (24,7%) и 55 (36,4%) пациенток соответственно, что свидетельствовало о снижении овариального резерва яичников. Возраст женщин варьировал от 41 года до 47 лет. Через 12 мес после ЭМА значение АМГ выровнялось у 2 женщин (42 и 44 лет). Показатели ингибина В оставались критическими при регулярном менструальном цикле (рис. 2).

Значения ФСГ и ЛГ через полгода после ЭМА были повышены соответственно у 14 (9,3%) и 9 (6%) пациенток в возрасте 44—47 лет. У данной категории больных также отмечалось повышение уровня эстрадиола (на 12—16% от исходных значений) и прогестерона (на 8—11% от исходных значений). Пациенток беспокоили приливы, раздражительность, частая смена настроения. Менструации были нерегулярными только у 4 женщин. Через 12 мес гормональный фон выровнялся у 6 пациенток, у 5 женщин наступила менопауза.

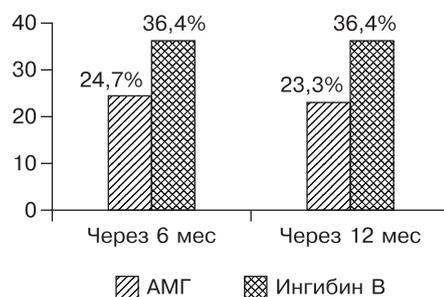


Рис. 2. Изменение уровней АМГ и ингибина В после ЭМА.

### Заключение

На основании полученных результатов можно сделать выводы о том, что ЭМА представляет собой эффективный и безопасный самостоятельный способ лечения миомы матки. Важным ее достоинством является и тот факт, что ЭМА — органосохраняющий метод, предупреждающий рецидивы заболевания. Благодаря малоинвазивной технологии применения ЭМА предупреждает ряд тяжелых осложнений, сопутствующих другим оперативным вмешательствам на узлах миомы. ЭМА в существенной мере уменьшает/устраняет клинические проявления миомы матки (сдавление смежных органов, менометроррагия, диспареуния) и существенно улучшает качество жизни пациенток.

Однако при всех достоинствах этого малоинвазивного метода лечения миомы матки проблема фертильности на фоне ЭМА остается спорной. Несмотря на положительные прогнозы в отношении потери репродуктивного органа, вопрос о возможности полноценного физиологического протекания беременности в данный период времени дискуссионный. Полученные нами данные позволили сделать выводы о том, что ЭМА оказывает влияние на овариальный резерв яичников и вследствие этого приводит к снижению фертильности женщин. Уменьшается вероятность забеременеть

### Частота клинических проявлений миомы матки (в %) до ЭМА и через 6 мес после нее

Менструация						Боли в животе		Нарушение мочеиспускания		Нарушение дефекации	
нерегулярная		обильная		болезненная							
до	после	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после
64,9	37	92,7	23,2	79,5	24,5	87,6	32,1	19,4	11,3	23,8	14,6

естественным путем, и женщины прибегают к использованию вспомогательных репродуктивных технологий. Данное обстоятельство следует рассматривать как основополагающее при выборе тактики ведения пациенток с миомой матки, в будущем планирующих беременность.

#### ЛИТЕРАТУРА

(№ 1—3 и 5—15 — см. REFERENCES)

4. Овчаренко Д. В., Верховский В.С., Беликова М.Е. и др. Uterine artery embolization in the treatment of uterine leiomyoma. *Акушерство и гинекология*. 2003; 5: 33—6.

#### REFERENCES

1. Ravina J. H., Herbreteau D., Ciraru-Vigneron N. et al. Arterial embolization to teral uterine myomata. *Lancet*. 1995; 346: 671—2.
2. Bradley E., Reidy J., Forman R. et al. Transcatheter uterine artery embolization to treat large uterine fibroid. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1998; 105: 235—40.
3. Goodwin S.C., Vedantham S., McLucas B. et al. Preliminary experience with uterine artery embolization for uterine fibroids. *Vasc. Interv. Radiol.* 1997; 8: 517—26.
4. Ovcharenko D.V., Verkhovskiy V.S., Belikova M.E. et al. Embolizatsiya matochnykh arteriy v lechenii leyomomy матки. *Akush. i ginekologiya*. 2003; 5: 33—6.
5. Bucek R. B., Puchner S., Lammer J. Mid and long-term quality of life assessment in patients undergoing uterine fibroid embolization. *Am. J. Roentgenol.* 2006; 186: 877—82.
6. Pron G., Cohen M., Soucie J. et al. The Ontario Uterine Fibroid Embolization Trial. Part 1. Baseline patient characteristics, fibroid burden, and impact on line. *Fertil. and Steril.* 2003; 79 (1): 112—9.

7. Worthington-Kirsch R., Popky G., Hutchins F. Uterine arterial embolization for the management of leiomyomas: quality-of-life assessment and clinical response. *Radiology*. 1998; 208: 625—9.
8. Ryu R.K., Siddiqi A., Omary R.A. et al. Ultrasonic research of the remote consequences of an embolization of uterine arteries for perfusion (blood-groove) in the arteries of ovaries and functioning ovaries. *Am. J. Roentgenol.* 2003; 181: 776—80.
9. Spies J.B., Roth A.R., Gonsalves S.M. et al. Ovarian Function after Uterine Artery Embolization for Leiomyomata: Assessment with Use of Serum Follicle Stimulating Hormone Assay. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2001; 12: 437—42.
10. Kim H.S., Tsai J., Lee J.M. et al. Influence uterine ovarian anastomoses on basalny level of a follikulostimuliruyushchy hormone after an embolization of uterine arteries triakril-gelatinous microspheres. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2006; 17: 965—71.
11. Hehenkamp W.J.K., Volkens N.A., Broekmans F.J.M. et al. Loss of ovarian reserve after uterine artery embolization: a randomized comparison with hysterectomy. *Hum. Reprod.* 2007; 22 (7): 1996—2005.
12. Ravina J.H., Vigneron N.C. et al. Pregnancy after embolization of uterine myoma: Report of 12 cases. *Fertil. and Steril.* 2000; 73: 1241—3.
13. Barclay L. Uterine artery embolization could complicate future pregnancy. *Obstet. Gynec.* 2002; 100 (5): 869—72.
14. Mara M., Maskova J. et al. Midterm clinical and first reproductive result of a randomized controlled trial comparing uterine fibroid embolization and myomectomy. *Cardiovasc. Interv. Radiol.* 2008; 31 (1): 73—85.
15. Pron G., Mocarski E., Bennen J. et al. Pregnancy after uterine artery embolization for leiomyomata: the Ontario multicentrial. *Obstet. Gynecol.* 2005; 105 (1): 67—76.

Поступила 22.06.14

Received 22.06.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 618.36-008.64-02:618.146-002]-07

## ФЕТОПЛАЦЕНТАРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПРИ ПАТОЛОГИИ ШЕЙКИ МАТКИ

*Атабиева Д.А.<sup>1</sup>, Чилова Р.А.<sup>1</sup>, Гадаева И.В.<sup>1</sup>, Ковалев М.И.<sup>1</sup>, Пикуза Т.В.<sup>2</sup>, Однокопытный А.В.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, г. Москва; <sup>2</sup>Клиника акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева, 119991, г. Москва

Для корреспонденции: Атабиева Джамиля Аслановна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 1 ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; atabieva.jamiliya@gmail.com

*Целью данной работы была оценка фетоплацентарной недостаточности (ФПН) при воспалительной патологии шейки матки у беременных. В исследовании приняли участие 112 беременных, которые были разделены на 2 группы: с патологией шейки матки (n = 74) и без патологии (n = 38). Возраст женщины варьировал от 22 до 42 лет (29,1 ± 2,14 года). Для исследования использовали инструментальные, цитологические и бактериологические методы. Противовоспалительная терапия и коррекция местного иммунитета способствовали элиминации возбудителей бактериальных инфекций и уменьшению воспалительных изменений на шейке матки. Для лечения ФПН применяли сосудорасширяющие средства и препараты, нормализующие процессы микроциркуляции в плаценте и матке.*

*Ключевые слова:* фетоплацентарная недостаточность; воспалительная патология шейки матки у беременных.

*Для цитирования:* Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2015; 2 (1): 30—34.

### FETOPLACENTAL FAILURE IN CERVICAL DISEASE

*Atabieva D.A.<sup>1</sup>, Chilova R.A.<sup>1</sup>, Gadaeva I.V.<sup>1</sup>, Kovalyov M.I.<sup>1</sup>, Pikuza T.V.<sup>2</sup>, Odnokopytnyi A.V.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russia; <sup>2</sup>V.F. Snegirev Clinic of Obstetrics and Gynecology, 119991, Moscow, Russia

Address for correspondence: atabieva.jamiliya@gmail.com. Atabieva D.A.

*Fetoplacental failure in patients with inflammatory diseases of the cervix uteri was studied. The study was carried out in 112 pregnant women, forming 2 groups: with (n = 74) and without cervical disease (n = 38). The patients' ages varied from 22 to 42 years (29.1 ± 2.14 years). The study was carried out by instrumental, cytological, and bacteriological methods. Anti-inflammatory therapy and correction of local immunity promoted elimination of bacterial agents and reduction of inflammatory changes in the cervix uteri. Fetoplacental failure was treated by vasodilantants and drugs normalizing the microcirculation in the placenta and uterus.*

*Key words:* fetoplacental failure; cervical inflammation in pregnancy.

*Citation:* Arkhiv Akusherstva i Ginekologii im. V.F. Snegiryova. 2015; 2 (1): 30—34. (in Russ.)

Шейка матки при беременности — чрезвычайно важная анатомическая и функциональная структура. Нарушения, возникающие в шейке матки, могут серьезно влиять на исход беременности. В настоящее время очень актуальной остается проблема выбора различных видов диагностики и лечения патологии шейки матки, а также влияния этой патологии на течение и исход беременности [1—3].

В структуре изменений шейки матки ведущее место занимают воспалительные процессы (экзо- и эндоцервициты) — их доля составляет 90%. Инфекции, передающиеся половым путем, нарушают процесс замещения цилиндрического эпителия на многослойный плоский при эктопии шейки матки и способствуют развитию различных патологических ее состояний [4—7]. Кроме того, обращает на себя внимание повышение частоты эндоцервицита и воспалительных заболеваний придатков матки (76,7 и 4,4%) в анамнезе у беременных с изменениями шейки матки по сравнению с группой без изменений шейки матки [8, 9].

В настоящее время известно, что наиболее частая причина нарушений состояния плода во время беременности — *плацентарная недостаточность*, являющаяся основной причиной внутриматочной гипоксии, задержки роста и развития плода, его травм в процессе родов [10, 11]. Течение беременности у женщин с изменениями шейки матки характеризуется высокой частотой невынашивания и фетоплацентарной недостаточностью (ФПН): при наличии полиповидных образований цервикального канала соответственно 72 и 8%, после инвазивных методов лечения предрака шейки матки — 74 и 38%, при эктопии и эктропионе — 32 и 11%, при лейкоплакии — 16 и 8%, при цервикальной интраэпителиальной неоплазии — 17 и 11% случаев [12, 13].

Особую группу риска по развитию плацентарной недостаточности составляют женщины, имеющие в анамнезе высокий индекс генитальных инфекционных заболеваний, в частности страдающие экзо- и эндоцервицитами [8].

### Материал и методы

В исследовании приняли участие 112 беременных. В зависимости от состояния шейки матки пациентки были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 74 (66,1%) беременные с изменениями шейки матки, 2-ю группу составили 38 (33,9%) беременных без изменений шейки матки. Осмотр пациенток в процессе исследования проводили в амбулаторных условиях ежемесячно для женщин из 1-й группы и 1 раз в 2 мес для женщин из 2-й группы.

Возраст женщин составил от 22 до 42 лет ( $29,1 \pm 2,14$  года). Частота нозологических форм экстрагенитальных заболеваний была одинаковой в обеих группах и практически не отличалась от таковой в популяции.

### Результаты и обсуждение

При сборе анамнеза обращали внимание на ранее перенесенные вирусные генитальные инфекции, особенно вызванные вирусом простого герпеса (ВПГ),

а также высокоонкогенными серотипами вируса папилломы человека (ВПЧ) — 16, 18, 31 и 33 типа. ВПГ-инфекция отмечена в 1-й группе у 4,1% женщин, во 2-й группе у 2,6% женщин, т.е. практически в одинаковом процентном соотношении. ВПЧ-инфекция (серотипы высокого риска) в 1-й группе выявлена у 8,2% пациенток, во 2-й — у 2,6%. В 1-й группе деформация шейки матки из-за послеродовых разрывов наблюдалась у 38 (51,3%) беременных, эктропион был у 36 (48,6%), эктопия шейки матки выявлена у 35 (47,2%). Признаки цервицита были у 45 (60,8%) беременных, дисплазии — у 4 (5,4%), полипы — у 15 (20,3%). Кровоточивость при осмотре выявлена у 11 (14,8%) пациенток.

Как правило, причинами развития эндоцервицита становятся инфекции, передающиеся половым путем, вызванные стрептококком, стафилококком, кишечной палочкой, энтерококком, и прочие подобные заболевания. Наиболее характерные симптомы этого заболевания — обильные выделения с неприятным запахом.

Воспаление цервикального канала становится причиной самопроизвольных аборт и преждевременных родов. В этом случае из шеечного канала выделяется повышенное количество слизи, место воспаления имеет алый цвет.

На начальном этапе развития ФПН клинические признаки могут быть выражены слабо или отсутствовать. В этой связи существенное значение приобретают методы лабораторного и инструментального динамического контроля за состоянием фетоплацентарного комплекса в группе высокого риска по развитию ФПН. Доминирующее положение в клинической картине могут занимать признаки основного заболевания или осложнения, при котором развилась ФПН. Степень выраженности ФПН и нарушения компенсаторно-приспособительных механизмов находятся в прямой зависимости от тяжести основного заболевания и длительности его течения. ФПН протекает наиболее тяжело при появлении патологических признаков на сроке беременности до 30 нед. Таким образом, данные комплексной динамической диагностики позволяют получить наиболее полную информацию о форме, характере, степени тяжести ФПН и выраженности компенсаторно-приспособительных реакций.

При осмотре женщин обеих групп отклонений в строении наружных гениталий, вульвы и состояния их слизистой не отмечено. При визуальном осмотре изменения шейки матки, характерные для беременных (гипертрофия, воспалительные изменения и кровоточивость), выявлены в одинаковом проценте случаев как у пациенток с нормальным состоянием шейки, так и при наличии патологии.

При осмотре шейки матки в зеркалах у пациенток 1-й группы обнаружено, что только у 34 (45,9%) беременных шейка матки имела правильную цилиндрическую форму. Клинические признаки цервицита выявлены у 45 (60,8%) женщин.

Анализ данных ультразвукового исследования (УЗИ) пациенток 2-й группы позволил выявить досто-

верное увеличение размеров, объема шейки матки и показателей ее гемодинамики по мере прогрессирования беременности во II и III триместрах.

При беременности у пациенток с цервицитами шейки матки (1-я группа), по данным УЗИ, отмечено постепенное прогрессивное увеличение средней толщины и объема шейки матки. По сравнению с показателями 2-й группы у беременных с эктопией выявлено снижение интенсивности кровотока в тканях шейки матки по типу «бедного кровотока» или на фоне варикозного расширения сосудов, что в том и другом случае сопровождается застойными явлениями. У этих пациенток отмечено достоверное увеличение размеров и объема шейки матки, а также снижение показателей ее гемодинамики по мере прогрессирования беременности во II и III триместрах. Обращает на себя внимание повышение в анамнезе частоты эндоцервицита у беременных с изменениями шейки матки по сравнению с группой женщин без изменений шейки матки.

Трансвагинальное УЗИ позволяет оценить длину и структуру шейки матки, состояние цервикального канала.

У женщин с высоким риском несостоятельности зева средняя длина шейки матки, диаметр внутреннего зева, толщина шейки матки, величина заднего угла, шейки матки и толщина передней стенки нижнего сегмента матки достоверно отличались от нормы, при этом шейка была короче, внутренний зев более широкий, шейка более толстая, задний угол более широкий и передняя стенка нижнего сегмента более тонкая по сравнению с нормой. У беременных с высоким риском средняя длина шейки матки составляла  $28,7 \pm 5,4$  мм перед проведением серкляжа, что значительно короче, чем у женщин с нормально протекающей беременностью на таком же сроке гестации (в среднем  $35,4 \pm 5,1$  мм). Пороговое значение диаметра внутреннего зева при нормальной беременности на сроке 10—14 нед составляет приблизительно 6 мм. Средняя толщина шейки на уровне внутреннего зева составляла  $27 \pm 1,8$  мм в ранние сроки нормальной беременности (10—14 нед) с существенным прогрессивным нарастанием в течение беременности. При беременности с высоким риском истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН) толщина шейки до серкляжа в среднем значительно больше по сравнению с показателем при нормальной беременности. Средняя толщина передней стенки нижнего сегмента матки на 15—19-й неделе нормальной беременности  $10,1 \pm 1,2$  мм и значительно уменьшается к 25—29-й неделе. При ИЦН ее среднее значение до выполнения серкляжа ( $9,5 \pm 1,6$  мм) значительно ниже, чем у здоровых беременных.

Эхографическими признаками угрожающего выкидыша в ранние сроки беременности служат расположение плодного яйца в нижних отделах матки, появление нечетких контуров, деформаций, перетяжек плодного яйца, локального напряжения миометрия. С конца I триместра беременности при угрозе ее прерывания можно обнаружить участки отслойки плаценты, изменить диаметр перешейка.

Эхографическое сканирование матки позволяет определить срок гестации, состояние и размеры плода. Диффузное утолщение плаценты, выявленное при УЗИ, служило косвенным признаком нарушения фетоплацентарного комплекса у 18% беременных, поэтому им проводили доплерографию.

При доплерографическом исследовании маточно-плацентарного, плодового и внутриплацентарного кровообращения нарушение циркуляции в системе мать—плацента—плод в группе беременных высокого риска характеризуется состоянием сосудистой резистентности в маточных артериях, артерии пуповины и средней мозговой артерии плода (СМА). В ряде случаев возникает необходимость изучения кровотока в магистральных сосудах плода — аорте, почечных артериях, внутренней и задней мозговых артериях. Перспективно исследование характера венозного кровотока в плаценте. Трудности обнаружения сосудов, таких как СМА, обычно связаны с повышенной двигательной активностью плода, особенностями его расположения в матке, топографией исследуемого сосуда, реже — с ожирением у матери. Допплерографические измерения лучше проводить в периоды апноэ и двигательного покоя плода, так как его дыхательная и двигательная активность изменяют кривые скоростей кровотока (КСК) в исследуемом сосуде.

Для оценки КСК рассчитывают следующие показатели сосудистого сопротивления: индекс резистентности, систоло-диастолическое отношение и пульсационный индекс. Кроме того, рассчитывают цереброплацентарное отношение — отношение индекса резистентности СМА к индексу резистентности в артерии пуповины.

Исследование КСК в начале II триместра беременности имеет высокую прогностическую ценность для выявления беременных группы риска по развитию тяжелых форм позднего гестоза и задержки развития плода. Нарушение кровотока в маточных артериях может быть выявлено начиная с 18—24 нед. При этом прогностическую ценность имеет как наличие патологической выемки в фазу диастолы, так и снижение диастолической скорости кровотока. Указанные изменения отражают нарушения процессов формирования маточно-плацентарных сосудов, изменения спиральных артерий, глубину инвазии трофобласта. Выявление выемки в одной и, особенно, обеих маточных артериях или снижение диастолического компонента кровотока во II триместре беременности служат основанием для начала профилактической терапии плацентарной недостаточности.

Кровоток в артерии пуповины определяется сократительной функцией сердца плода и сопротивлением сосудов плодовой части плаценты. Состояние кровотока в артерии пуповины — наиболее информативный показатель сосудистого сопротивления плацентарного сосудистого русла. Во II—III триместрах неосложненной беременности диастолический компонент кровотока в артерии пуповины повышается в результате снижения ОПСС.

При доплерометрическом исследовании маточно-плацентарного, плодового и внутриплацентарного кровообращения практически у 50% пациенток 1-й группы при подозрении на ФПН отмечалось повышение показателей сосудистой резистентности в различных звеньях кровообращения в системе мать—плацента—плод, что проявлялось снижением диастолического компонента кровотока в маточных и спиральных артериях, артерии пуповины и ее терминальных ветвях. Следует отметить, что нарушения кровотока в системе мать—плацента—плод преимущественно выявляются в сроки 36—40 нед гестации. Кроме того, изолированные нарушения кровотока только в маточно-плацентарном или плодово-плацентарном звеньях выявляются почти у 80% обследованных беременных. У небольшой части отмечаются сочетанные изменения как в маточно-плацентарном, так и плодово-плацентарном звеньях. Следует отметить, что сочетанные нарушения выявляются лишь во внутриплацентарном звене.

Видеофотокольпоскопия — это метод, позволяющий провести осмотр поверхности влагалища и шейки матки с помощью особого прибора — видеофотокольпоскопа, который представляет собой систему линз, видеофотокамеру и источник света. Обязательным компонентом исследования являлись тесты с 3% раствором уксусной кислоты и 3% водным раствором Люголя. Благодаря встроенной фотовидеокамере проводили фотосъемку для последующего детального изучения и консультации. Полное кольпоскопическое исследование обычно занимало 25—35 мин.

Определение кольпоскопических признаков экзо- и эндоцервицита у беременных сопряжено с рядом трудностей. Характерные признаки воспаления (такие как гиперемия, отек и усиление васкуляризации) являются нормальными гестационными изменениями у всех беременных.

Частота признаков воспаления у пациенток без изменений шейки матки (2-я группа) в течение беременности составила 18,4% в I триместре и 28,8% в III триместре. В то же время у пациенток 1-й группы, частота воспалительных изменений составила 22,9% в I триместре, увеличилась в 2 раза во II триместре и в 4 раза — в III триместре.

У пациенток с патологией шейки матки под контролем кольпоскопа проводили прицельное взятие мазков для цитологического и цитоиммунохимического исследования.

При цитологическом исследовании соскоб брали с эктоцервикса, наружного зева и обязательно из цервикального канала в I, II и III триместрах беременности.

В мазках у женщин с патологией шейки матки преобладали клетки промежуточных слоев, имелось большое количество ладьевидных клеток средних размеров, наблюдался активный цитолиз клеток (обнаруживались много «голых ядер», клеточный детрит и обрывки цитоплазмы), выявлено большое количество палочек Додерлейна и клеток цилиндрического эпителия. Гиперпаракератоз, для которого характерно наличие

безъядерных «чешуек» плоского эпителия, скопление блестящих безъядерных клеток, наличие мелких клеток плоского эпителия округлой, овальной, вытянутой или полигональной формы, расположенных разрозненно или в пластах, выявлялся с частотой 14,8% в I триместре и 20,3% во II и III триместрах гестации.

Цитологическое исследование помогает выявить угрозу прерывания беременности задолго до развития клинических симптомов. Известно, что кариопикнотический индекс (КПИ) в первые 12 нед беременности не должен превышать 10%, в 13—16 нед — 3—9%, в более поздние сроки — 5%. Повышение КПИ свидетельствует об угрозе прерывания беременности.

Бактериологическое исследование проводили после обнажения шейки матки в зеркалах. Хламидийная инфекция, гарднереллы и кандиды очень часто обнаруживали в обеих группах. В 1-й группе наиболее часто встречались хламидии, микоуреоплазмы, стафилококк, кишечная палочка (у 43, или 58,1%, женщин) и, как результат, нарушение микробиоценоза влагалищной флоры — бактериальный вагиноз (у 45, или 60,8%, женщин). Во 2-й группе наиболее часто встречались хламидии, микоуреоплазмы (у 6, или 15,8% женщин), и, как результат, нарушение микробиоценоза влагалищной флоры — бактериальный вагиноз (у 7, или 18,4%, женщин).

В 1-й группе беременных наиболее часто лечили от эндоцервицита, частота эндоцервицита во 2-й группе была достоверно ниже ( $p < 0,05$ ).

Для лечения генитальной инфекции проводили местную этиотропную антибактериальную терапию после 13 нед гестации с учетом выявленного возбудителя и системную интерферонотерапию.

Противовоспалительная терапия и коррекция местного иммунитета способствовали элиминации возбудителей бактериальных инфекций и уменьшению воспалительных изменений на шейке матки. Об этом свидетельствовало увеличение количества мазков I типа во всех группах. После лечения всем беременным проводили контрольное кольпоскопическое и цитологическое исследования.

Иммунокорректирующая терапия с использованием препарата интерферона  $\alpha$ -2b в виде вагинальных свечей в дозировке 250 000 МЕ (по 1 свече 2 раза в сутки в течение 10 дней и повторный курс через 7 дней по такой же схеме) позволяет достичь стойкой ремиссии воспалительных процессов в шейке матки.

Для лечения ФПН использовали сосудорасширяющие средства и препараты, нормализующие процессы микроциркуляции в плаценте и матке (теофиллин, ксантинол никотинат). Кроме того, применяли актовегин, инстенон, троксерутин.

В 1-й группе деформация шейки матки из-за после родовых разрывов наблюдалась у 38 (51,3%) беременных, опасность ИЦН у этих пациенток была достаточно высока. Беременным с деформацией шейки матки проводили 2—3-кратное УЗ-мониторирование шейки матки в сроки гестации до 20 нед и бактериологическое

исследование для своевременной диагностики ИЦН и выбора тактики лечения. При трансвагинальном УЗИ достоверными признаками ИЦН у беременных служат: укорочение шейки матки до 2,9 см в сроке гестации до 20 нед, пролабирование плодного пузыря в цервикальный канал, соотношение длины и диаметра шейки матки на уровне внутреннего зева менее 1,2, расширение цервикального канала до 1 см. При явлениях кольпита, цервицита проводили предварительную санацию половых путей и коррекцию местного иммунитета. Профилактически применяли метод нехирургического серкляжа с первой половины беременности у пациенток с травматической деформацией шейки матки с обязательным ультразвуковым и бактериологическим контролем. При прогрессировании ИЦН на фоне нехирургического серкляжа проводили хирургическую коррекцию цервикальной недостаточности с последующим введением пессария для профилактики несостоятельности шва.

### Заключение

В 1-й группе обследованных признаки цервицита выявлены у 45 (60,8%) женщин, деформация шейки матки из-за послеродовых разрывов — у 38 (51,3%), при этом опасность ИЦН у этих пациенток была достаточно высока. На начальном этапе развития ФПН клинические признаки могут быть выражены слабо или отсутствовать. В связи с этим существенное значение приобретают методы лабораторного и инструментального динамического контроля за состоянием фетоплацентарного комплекса в группе высокого риска по развитию ФПН. Диффузное утолщение плаценты, выявленное при УЗИ в этой группе беременных, стало косвенным признаком нарушения фетоплацентарного комплекса у 18% женщин. Определение кольпоскопических признаков экзо- и эндоцервицита у беременных представляет ряд трудностей, так как характерные признаки воспаления (гиперемия, отек и усиление васкуляризации) являются нормальными гестационными изменениями у всех беременных. При подозрении на эндоцервициты наиболее достоверно бактериологическое исследование, при котором очень часто обнаруживаются хламидийная инфекция, гарднереллы и кандиды. В 1-й группе беременных наиболее часто встречались хламидии, микоплазмы, стафилококк, кишечная палочка (у 43, или 58,1%, женщин) и как результат нарушение микробиотоза влагалищной флоры — бактериальный вагиноз (у 45, или 60,8%, женщин). Во 2-й группе наиболее часто встречались хламидии, микоплазмы (у 6, или 15,8% женщин) и как результат нарушение микробиотоза влагалищной флоры — бактериальный вагиноз (у 7, или 18,4%, женщин). Всем пациенткам с воспалительными изменениями шейки матки проводили противовоспалительную терапию и коррекцию местного иммунитета, а также, после доплерометрического исследования, — лечение ФПН.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Демидов В.С. Клиническое значение доплерометрии в диагностике и прогнозировании плацентарной недостаточности во II и

- III триместрах беременности: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2000.
2. Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем. М.: Медицинская литература. 2006; 272.
  3. Castellsague X. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346 (15): 1105—12.
  4. Айламазян Э.К. *Гинекология от пубертата до постменопаузы*. М.: МЕД-пресс-информ. 2007.
  5. Аполихина И.А., Денисова Е.Д. Папилломавирусная инфекция гениталий: актуальная проблема современной гинекологии и пути ее решения. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2007; 6 (6): 70—5.
  6. *Гинекология. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009.
  7. Anttila T., Saikku P., Koskela P. et al. Serotypes of Chlamydia trachomatis and risk for development of cervical squamous cell carcinoma. *J.A.M.A.* 2001; 285 (1): 47—51.
  8. Куликов И.А. *Особенности патологии шейки матки во время беременности*. Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2011.
  9. Сидорова И.С., Овсянникова Т.В., Макаров И.О. *Амбулаторно-поликлиническая помощь в акушерстве и гинекологии*. М.: МЕД-пресс-информ; 2009.
  10. Савельева Г.М., Федорова М.В., Клименко П.А. и др. Плацентарная недостаточность. М.; 1991.
  11. Кошелева Н.Г., Аржанова О.Н., Громыко Г.Л. и др. Новые подходы к лечению угрожающих преждевременных родов. *Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов*. 1996; 1: 55—60.
  12. Краснополский В.И., Серова О.Ф., Зароченцева Н.В. и др. Патологические изменения шейки матки при беременности. *Акушерство и гинекология*. 2006; 4: 35-40.
  13. Soma H., Okada T., Yoshinari T. et al. Placental site trophoblastic tumor of the uterine cervix occurring from undetermined antecedent pregnancy. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2004; 30 (2): 113—6.

### REFERENCES

1. Demidov V.S. *Klinicheskoe znachenie dopplerometrii v diagnostike i prognozirovanii placentarnoy nedostatochnosti vo vtorom i tret'em trimestrah beremennosti*. Diss. Moscow; 2000. (In Russian)
2. *European standards for diagnosis and treatment of sexually transmitted* [Evropeyskie standarty diagnostiki i lecheniya zabolevaniy, peredavaemykh polovym putem]. Moscow: Meditsinskaya literatura: 2006. (in Russian)
3. Castellsague X. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346 (15): 1105—12.
4. Aylamazyan E.K. *Gynecology from puberty to menopause [Ginekologiya ot pubertata do postmenopauzy]*. Moscow: MEDpress-inform; 2007. (in Russian)
5. Apolikhina I.A., Denisova E.D. Genital human papillomavirus infection: the actual problem of modern gynecology and its solutions. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2007; 6 (6): 70—5. (in Russian)
6. *Gynecology. National leadership [Ginekologiya. Natsional'noe rukovodstvo]*. Moscow: GEOTAR-Media. 2009; 1150. (in Russian)
7. Anttila T., Saikku P., Koskela P. et al. Serotypes of Chlamydia trachomatis and risk for development of cervical squamous cell carcinoma. *J.A.M.A.* 2001; 285 (1): 47—51.
8. Kulikov I.A. *Osobennosti patologii sheyki matki vo vremya beremennosti*. Diss. Moscow; 2011. (in Russian)
9. Sidorova I.S., Ovsyannikova T.V., Makarov I.O. *Outpatient care in obstetrics and gynecology [Ambulatorno-poliklinicheskaya pomoshch' v akusherstve i ginekologii]*. Moscow: MEDpress-inform; 2009. (in Russian)
10. Savel'eva G.M., Fedorova M.V., Klimenko P.A. et al. *Placental insufficiency [Placentarnaya nedostatochnost']*. M.; 1991. (in Russian)
11. Kosheleva N.G., Arzhanova O.N., Gromyko G.L. et al. New approaches to the treatment of threatened preterm delivery. *Vestnik Rossiyskoy assotsiatsii akusherov ginekologov*. 1996; 1: 55—60. (in Russian)
12. Krasnopol'skiy V.I., Serova O.F., Zarochentseva N.V. et al. Pathological changes in the cervix during pregnancy. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2006; 4: 35—40. (in Russian)
13. Soma H., Okada T., Yoshinari T. et al. Placental site trophoblastic tumor of the uterine cervix occurring from undetermined antecedent pregnancy. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2004; 30 (2): 113—6.

Поступила 19.07.14  
Received 19.07.14

## ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ЖЕНЩИН С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ: РАЗБОР КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

*Напалков Д.А., Соколова А.А., Жиленко А.В.*

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, Москва

Для корреспонденции: Напалков Дмитрий Александрович — д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии № 1 лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, dminap@mail.ru

*В статье на примере конкретного клинического случая проанализированы особенности системы гемостаза у женщин с позиции доказательной медицины и предприняты попытки сформулировать особую стратегию антикоагулянтной терапии у пациенток с фибрилляцией предсердий, находящихся в постменопаузе.*

*Ключевые слова:* антикоагулянты; фибрилляция предсердий; тромбоемболические осложнения; женщины; заместительная гормональная терапия; антагонисты витамина К.

*Для цитирования:* Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2015; 2 (1): 35—39.

### PREVENTION OF THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN WOMEN WITH ATRIAL FIBRILLATION: A CLINICAL CASE

*Napalkov D.A., Sokolova A.A., Zhilenko A.V.*

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Address for correspondence: dminap@mail.ru. Napalkov D.A.

*A clinical case is presented and the hemostasis system in women is analyzed from the conclusive medicine viewpoint. The authors suggest a formulation of the specific strategy of anticlotting therapy in postmenopausal patients with atrial fibrillation.*

*Key words:* anticoagulants; atrial fibrillation; thromboembolic complications; women; substitute hormone therapy; vitamin K antagonists.

*Citation:* Arkhiv Akusherstva i Ginekologii im. V.F. Snegiryova. 2015; 2 (1): 35—39. (in Russ.)

*Пациентка А., 53 лет, обратилась за медицинской помощью в связи с впервые возникшим пароксизмом фибрилляции предсердий (ФП) с частотой сердечных сокращений около 160 в минуту, купированным внутривенным введением новокаинамида бригадой скорой помощи. По мнению пациентки, пароксизм был спровоцирован психоэмоциональным стрессом и последующим употреблением алкоголя.*

Мы обсуждаем довольно распространенную ситуацию, характерную, правда, в большей степени для мужчин (особенно нюанс, касающийся алкогольной провокации). Наша пациентка, как выяснилось, с момента наступления менопаузы в возрасте 49 лет стала отмечать повышенные показатели артериального давления (АД) — до 170/100 мм рт. ст. и, по данным эхокардиографии, имела гипертрофию левого желудочка. У женщины также был повышен уровень общего холестерина — до 6,5 ммоль/л, содержание липопротеинов низкой плотности 4,3 ммоль/л. За последние 5 лет пациентка прибавила в массе тела 10 кг и на момент обследования при росте 170 см ее масса тела составляла 90 кг. Пациентка курит по 1 пачке в день на протяжении 25 лет.

Таким образом, у нее достаточно много самостоятельных факторов риска серьезных сердечно-сосуди-

стых осложнений: артериальная гипертензия II степени, ожирение I степени (индекс массы тела — ИМТ — 31 кг/м<sup>2</sup>), дислипидемия, курение и первый пароксизм фибрилляции предсердий, который сразу же повышает риск развития кардиоэмболического инсульта.

Вне всяких сомнений, нашей пациентке требуется антигипертензивная и гиполипидемическая (статины) терапия, необходимо настоятельно объяснить ей о необходимости модификации образа жизни, включая отказ от курения. Пациентку следует скринировать на предмет латентно протекающей ишемической болезни сердца (ИБС), которая в свою очередь могла стать причиной дебюта данного вида аритмии, — с применением тредмил-теста и при необходимости коронарографии. При негативных тестах на ИБС можно выбирать между медикаментозным антиаритмическим подходом (постоянный прием антиаритмиков, или «таблетка в кармане») и радиочастотной абляцией. Но из-за наличия ФП, при которой смертность и инвалидизацию определяют тромбоемболические осложнения (ТЭО), возникает наиболее существенный вопрос: необходимо ли назначать антикоагулянтную терапию?

Известно, что риск развития инсульта и ТЭО существенно не различается при пароксизмальной, персисти-

Таблица 1. Клинические оценочные шкалы CHADS<sub>2</sub> и CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

		CHADS <sub>2</sub> ⇔ CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	
<b>C</b>	Хроническая сердечная недостаточность (Congestive heart failure)	1	<b>C</b> Хроническая сердечная недостаточность, систолическая дисфункция левого желудочка (Congestive heart failure or left ventricular systolic dysfunction) <b>1</b>
<b>H</b>	Артериальная гипертензия (Hypertension)	1	<b>H</b> Артериальная гипертензия (Hypertension) <b>1</b>
<b>A</b>	Возраст 75 лет и старше (Age ≥ 75 year)	1	<b>A<sub>2</sub></b> Возраст от 64 до 74 (Age 64 to 74 year) <b>1</b> Возраст 75 лет и старше (Age ≥ 75 year) <b>2</b>
<b>D</b>	Сахарный диабет (Diabetes mellitus)	1	<b>D</b> Сахарный диабет (Diabetes mellitus) <b>1</b>
<b>S<sub>2</sub></b>	ОНМК или ТИА в анамнезе (Stroke or transient ischemic attack)	2	<b>S<sub>2</sub></b> ОНМК или ТИА в анамнезе (Stroke or transient ischemic attack) <b>2</b>
		<b>VASc</b>	Перенесенный инфаркт миокарда, системный атеросклероз, атеросклероз аорты, женский пол (Previous myocardial infarction, peripheral arterial disease or aortic plaque. Female) <b>По 1 баллу</b>

Примечание. ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА — транзиторная ишемическая атака.

рующей и постоянной ФП. Основное влияние на риск развития ТЭО оказывают другие клинические факторы (такие как возраст, наличие сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета), которые для удобства врачей представлены в различных оценочных шкалах: от низкого (0—2 балла) до высокого (максимально 6 баллов) по шкале CHADS<sub>2</sub>, от 0 до 9 баллов максимально по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (табл. 1).

Каждый дополнительный балл шкалы CHADS<sub>2</sub> (табл. 2) сопровождается ежегодным увеличением частоты инсульта примерно на 2% (от 1,9% при 0 баллов до 18,2% при 6 баллах) [1, 2].

Изменения, связанные с детализацией оценки риска ТЭО у пациентов с низким числом баллов, были включены в 2010 г. в рекомендации Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology — ESC) по ФП в виде обновленной шкалы оценки CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Имея сходство с CHADS<sub>2</sub>, новая шкала оценивает в 2 балла возраст больного с ФП старше 75 лет и дополнительно дает по 1 баллу за возраст 65—74 года, сосудистые заболевания (перенесенный инфаркт миокарда, атеросклероз периферических артерий, атеросклероз аорты) и женский пол. В рекомендациях ESC предполагается применение CHADS<sub>2</sub> в первую очередь, а CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc — для уточнения вероятности инсульта при низком его риске (0—1 балл по CHADS<sub>2</sub>) [1, 2].

Таблица 2. Шкала CHADS<sub>2</sub> и величина риска инсульта

Баллы по шкале CHADS <sub>2</sub>	Количество пациентов	Частота инсультов, % в год
0	120	1,9 (1,2—3,0)
1	463	2,8 (2,0—3,8)
2	523	4,0 (3,1—5,1)
3	337	5,9 (4,6—7,3)
4	220	8,5 (6,3—11,1)
5	65	12,5 (8,2—17,5)
6	5	18,2 (10,5—27,4)

Эффективность антитромботической терапии для профилактики ишемического инсульта не должна «перевешивать» безопасность данного вида лечения с учетом возможного риска так называемых «больших» кровотечений, особенно внутримозговых, нередко приводящих к смерти. Риск кровотечения зависит от свойств конкретных антитромботических препаратов и различных характеристик пациентов, которые представлены в оценочной шкале риска развития кровотечений HAS-BLED.

В нашем случае, исходя из оценочной шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, пациентка имеет 2 балла (артериальная гипертензия и женский пол), что обуславливает необходимость обязательного назначения антикоагулянтов: либо антагонистов витамина К (например, варфарина), либо новых пероральных антикоагулянтов (дабигатрана, ривароксабана, апиксабана).

Получается, что, если в подобной ситуации с аналогичными клиническими данными оказывается мужчина, мы еще можем поразмышлять и оценить риски его

Таблица 3. Шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и величина риска инсульта

Число баллов	Количество пациентов	Частота инсультов, % за год
0	1	0
1	422	1,3
2	1230	2,2
2	1230	2,2
3	1730	3,2
4	1718	4,0
5	1159	6,7
6	679	9,8
7	294	9,6
8	82	6,7
9	14	15,2

Таблица 4. Шкала оценки риска развития кровотечений HAS-BLED

Показатель	Балл
Артериальная гипертензия (систолическое АД > 160 мм рт. ст.)	1
Нарушенная функция печени (тяжелое хроническое заболевание или повышение билирубина >2 раз от верхней границы нормы в сочетании с повышенными АСТ/АЛТ >3 раз от верхней границы нормы)	1
Нарушенная функция почек (диализ, трансплантация или креатинин $\geq$ 200 мкмоль/л)	1
Инсульт или ТИА	1
Кровотечение в анамнезе и/или предрасположенность к кровотечениям (в том числе анемия)	1
Лабильное МНО (нестабильное/высокое или в терапевтическом диапазоне < 60% времени)	1
Возраст > 65 лет	1
Злоупотребление алкоголем	1
Прием лекарств, повышающих риск кровотечения (антиагреганты, НПВС)	1

Примечание. Если сумма баллов более 3, то риск кровотечения считается высоким.

геморрагических осложнений, а если женщина — без колебаний следует назначать антикоагулянты. Попытаемся разобраться, есть ли у данного подхода серьезная доказательная база.

#### Эпидемиология вопроса

Известно, что женщины в целом имеют более высокий риск развития кардиоэмболического инсульта и большую степень инвалидизации после перенесенного инсульта по сравнению с мужчинами [3—5]. Интересно, что относительно недавно была получена информация о большей частоте инсульта у женщин даже при аналогичной с мужчинами приверженности терапии варфарином [6].

#### Потенциальные механизмы повышенного риска инсульта у женщин с фибрилляцией предсердий

*Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) и менопауза.* В возрасте 55—65 лет на фоне снижения уровня эстрадиола в крови примерно на 60% риск ишемического инсульта у женщин возрастает как минимум в 2 раза [7—9]. Эстрогены оказывают положительное влияние на метаболизм липидов, систему гемостаза, тонус сосудов, но довольно сложно разграничить их влияние на общий сердечно-сосудистый риск и на риск инсульта в частности [10, 11].

В метаанализе, который включал 7 крупных рандомизированных исследований по изучению ЗГТ, было отмечено достоверное повышение риска инсульта как при назначении комбинации эстрогенов и гестагенов, так и при монотерапии эстрогенами — на 29 и 30% соответственно [12]. С. Viscoli и соавт. по результатам исследования WEST отметили, что назначения заместительной терапии эстрогенами у пациенток с перенесенным ишемическим инсультом в анамнезе в 2,3 раза

повышает вероятность повторного инсульта в ближайшие полгода ( $p = 0,03$ ) [13].

В наблюдательных исследованиях у пациенток с ФП назначение ЗГТ чаще повышало риск инсульта — например, в исследовании SPAF риск ишемического инсульта возрастал в 3,2 раза ( $p = 0,007$ ) [14]. Однако существуют и противоположные данные: в популяционном исследовании ATRIA не выявлено корреляций между назначением ЗГТ и риском инсульта [15].

Известно, что ЗГТ оказывает определенный протромботический эффект, активируя прокоагуляционные факторы и тормозя активность антикоагуляционных протеинов [16]. Таким образом, влияние ЗГТ на развитие риска инсульта у женщин с ФП представляет собой баланс между воздействием защитных и протромботических факторов, что следует учитывать при оценке индивидуальных колебаний уровня эстрогенов. Снижение числа эстрогеновых рецепторов в менопаузе приводит к активации продукции воспалительных цитокинов, особенно выраженной в сосудах головного мозга, и способствует развитию в них гиперкоагуляции [17, 18].

*Гемодинамические аспекты и ремоделирование сердца и сосудов.* Нарушение скорости пульсовой волны в настоящее время рассматривается в качестве маркера повышения жесткости артериальной стенки и связывается с повышением риска инсульта и сердечно-сосудистой смертности [19]. Кроме того, известно, что с возрастом вследствие вышеописанных изменений у женщин нарастает вариабельность АД. В одном недавно проведенном исследовании показано, что вариабельность АД от визита к визиту ассоциирована с повышенным риском инсульта именно у женщин в постменопаузе [20]. У женщин в постменопаузе по сравнению с менструирующими отмечаются не только ночные «провалы» систолического и диастолического АД, повышенное периферическое сопротивление сосудов, но и более выраженная гипертрофия левого желудочка [21]. Возможно, именно этим и объясняется в 2,5 раза большая распространенность диастолической сердечной недостаточности у женщин по данным Фрамингемского исследования ( $p < 0,001$ ) [22]. Нарушение расслабления левого желудочка в диастолу приводит к передаче повышенного давления на предсердия, что вызывает их дисфункцию и растяжение [23]. Все вышеперечисленные гемодинамические и структурные изменения сопровождаются более высоким уровнем N-концевого предшественника натрийуретического пептида (NT-proBNP) у женщин с сердечной недостаточностью по сравнению с мужчинами того же возраста и с такой же сердечной патологией [24—26]. Совсем недавно были выявлены 2 новых независимых маркера повышенного риска инсульта при ФП: NT-proBNP и тропонин I [27].

*Тенденция к гиперкоагуляции у женщин.* Фактор Виллебранда хорошо известен в качестве ключевого фактора тромбообразования в ушке левого предсердия у пациентов с ФП [28, 29]. Результаты Роттердамского ис-

следования показали, что у женщин с ФП по сравнению с мужчинами уровень фактора Виллебранда в крови достоверно выше (ОШ 1,17; 95% ДИ 1,02—1,34) [30].

### Антикоагулянтная терапия: гендерные различия

Женщины с ФП реже, чем мужчины, получают терапию пероральными антикоагулянтами [31]. Женщинам также реже, чем мужчинам, проводится тромболитическая терапия в рамках 3-часового «терапевтического окна» с момента появления симптомов инсульта [32].

В исследовании NEMESIS были продемонстрированы гендерные различия по постинсультной реабилитации, снижению риска повторного инсульта вне зависимости от применения антиагрегантов и антикоагулянтов. Женщины, переносящие инсульт, как правило, старше мужчин. Кроме того, они имеют более выраженный неврологический дефицит (афазия, нарушения зрения, степень угнетения сознания), а через 3 мес после инсульта — более выраженные сенсорно-моторные и ментальные нарушения [31].

### Выбор антикоагулянтной терапии у женщин

Следует отметить, что в настоящее время во всех клинических рекомендациях по ведению пациентов с ФП отсутствуют указания на различные подходы к антикоагулянтной терапии в зависимости от пола пациента. В то же время S.B. Pancholy и соавт. в метаанализе, включившем 64 исследования у пациентов с ФП, показали, что женщины, получавшие в качестве антикоагулянтной терапии антагонисты витамина К (например, варфарин), имели достоверно больший риск развития ТЭО (на 27,9%) по сравнению с мужчинами ( $p = 0,001$ ). В тех исследованиях, где женщинам, как и мужчинам, назначали препараты класса новых пероральных антикоагулянтов (НПОАК), риск ТЭО не зависел от пола, хотя также был выше, но недостоверно, у женщин — на 14,6% ( $p = 0,109$ ). Кроме того, риск развития кровотечений как у женщин, так и у мужчин был ниже при использовании НПОАК [33]. Таким образом, при возможности альтернативного выбора антикоагулянтную терапию у женщин с ФП для профилактики инсульта в первую очередь следует базировать на НПОАК, что мы и сделали в отношении нашей 53-летней пациентки, о которой рассказали в самом начале данной статьи. Существуют ли какие-то предпочтения среди представителей данного класса для женщин, — возможно, покажут новые исследования и повторные анализы имеющихся данных.

### Выводы

1. Женщины с ФП реже, чем мужчины, получают антикоагулянтную терапию, хотя имеют больший риск развития кардиоэмболического инсульта.

2. Назначение женщинам с ФП гормонально-заместительной терапии должно иметь четкие обоснования с учетом повышения риска развития ТЭО даже на фоне сопутствующей антикоагулянтной терапии.

3. При возможности в равной степени назначения как антагонистов витамина К, так и представителей

НПОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан) предпочтение следует отдавать новому поколению препаратов, которые обладают большей эффективностью и аналогичной безопасностью у женщин по сравнению с мужчинами.

### ЛИТЕРАТУРА (№ 1, 3—33 — см. REFERENCES)

2. Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П., Попов С.В., Ревишвили А.Ш., Шубик Ю.В., Явелов И.С. *Диагностика и лечение фибрилляции предсердий: Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ*. М.; 2012; вып. 2.

### REFERENCES

1. Camm A.G., Lip G.Y.H., De Caterina R., Savelieva I., Atar D., Hohnloser S.H. et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 2719—47.
2. Sulimov V.A., Golitsyn S.P., Panchenko E.P., Popov S.V., Revishevili A.Sh., Shubik Yu.V., Yavelov I.S. *Diagnosis and treatment of atrial fibrillation: The recommendations RKO, VNOA and ASSKH [Diagnostika i lechenie fibrillyatsii predserdiy: Rekomendatsii RKO, VNOA i ASSKH]*. М.; 2012; 2. (in Russian)
3. Cove C.L., Albert C.M., Andreotti F., Badimon L., Van Gelder I.C., Hylek E.M. Female sex as an independent risk factor for stroke in atrial fibrillation: possible mechanisms. *Thromb. Haemost.* 2013; 111 (3): 385—91.
4. Giralt-Steinhauer E., Cuadrado-Godia E., Ois A., Jimenez-Conde J., Rodriguez-Campello A., Soriano C. et al. Comparison between CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score in a stroke cohort with atrial fibrillation. *Eur. J. Neurol.* 2013; 20 (4): 623—8.
5. Roth D.L., Haley W.E., Clay O.J., Perkins M., Grant J.S., Rhodes J.D. et al. Race and gender differences in 1-year outcomes for community-dwelling stroke survivors with family caregivers. *Stroke.* 2011; 42: 626—31.
6. Tsadok M.A., Jackevicius C.A., Rahme E., Humphries K.H., Behloul H., Pilote L. Sex differences in stroke risk among older patients with recently diagnosed atrial fibrillation. *J. A. M. A.* 2012; 307 (18): 1952—8.
7. Rosamond W., Flegal K., Furie K., Go A., Greenlund K., Haase N. et al. Heart disease and stroke statistics—2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* 2008; 117 (4): e25—e146.
8. Rannevik G., Jeppsson S., Johnell O., Bjerre B., Laurell-Borulf Y., Swanberg L. A longitudinal study of the perimenopausal transition: altered profiles of steroid and pituitary hormones, SHBG and bone mineral density. *Maturitas.* 1995; 21 (2): 103—13.
9. Vaccarino V., Badimon L., Corti R., de Wit C., Dorobantu M., Hall A. et al. Ischaemic heart disease in women: are there sex differences in pathophysiology and risk factors? Position paper from the working group on coronary pathophysiology and microcirculation of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc. Res.* 2011; 90 (1): 9—17.
10. Pappa T., Alevizaki M. Endogenous sex steroids and cardio- and cerebro-vascular disease in the postmenopausal period. *Eur. J. Endocrinol.* 2012; 167 (2): 145—6.
11. Perez M.V., Wang P.J., Larson J.C., Virnig B.A., Cochrane B., Curb J.D. et al. Effects of postmenopausal hormone therapy on incident atrial fibrillation: women's health initiative randomized controlled trials. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2012; 5 (6): 1108—16.
12. Magliano D.J., Rogers S.L., Abramson M.J., Tonkin A.M. Hormone therapy and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 2006; 113 (1): 5—14.
13. Viscoli C.M., Brass L.M., Kernan W.N., Sarrel P.M., Suissa S., Horwitz R.I. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischaemic stroke. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345 (17): 1243—9.
14. Hart R.G., Pearce L.A., McBride R., Rothbart R.M., Asinger R.W. Factors associated with ischaemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I—III clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. *Stroke.* 1999; 30 (6): 1223—9.
15. Fang M.C., Singer D.E., Chang Y. et al. Gender differences in the risk of ischaemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation. *Circulation.* 2005; 112: 1687—91.
16. Lowe G.D. Hormone replacement therapy: prothrombotic vs. protective effects. *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* 2002; 32 (5—6): 329—32.

17. Benedusi V., Meda C., Della Torre S., Monteleone G., Vegeto E., Maggi A. A lack of ovarian function increases neuroinflammation in aged mice. *Endocrinology*. 2012; 153 (6): 2777—88.
18. Novella S., Heras M., Hermenegildo C., Dantas A.P. Effects of estrogen on vascular inflammation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012; 32 (8): 2035—42.
19. Sutton-Tyrrell K., Najjar S.S., Boudreau R.M., Venkitachalam L., Kupelian V., Simonsick E.M. et al. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation*. 2005; 111 (25): 3384—90.
20. Shimbo D., Newman J.D., Aragaki A.K., LaMonte M.J., Bavry A.A., Allison M. et al. Association between annual visit-to-visit blood pressure variability and stroke in postmenopausal women: data from the Women's Health Initiative. *Hypertension*. 2012; 60 (3): 625—30.
21. Hinderliter A., Sherwood A., Blumenthal J.A., Light K.C., Girdler S.S., McFetridge J. et al. Changes in haemodynamics and left ventricular structure after menopause. *Am. J. Cardiol.* 2002; 89 (7): 830—3.
22. Lee D.S., Gona P., Vasan R.S., Larson M.G., Benjamin E.J., Wang T.J. et al. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Circulation*. 2009; 119 (24): 3070—7.
23. Aurigemma G.P., Zile M.R., Gaasch W.H. Contractile behavior of the left ventricle in diastolic heart failure. *Circulation*. 2006; 113 (2): 296—304.
24. Fradley M.G., Larson M.G., Cheng S., McCabe E., Coglianese E., Shah R.V. et al. Reference limits for N-terminal-pro-B-Type natriuretic peptide in healthy individuals (from the Framingham Heart Study). *Am. J. Cardiol.* 2011; 108 (9): 1341—5.
25. Kim B.J., Hwang S.J., Sung K.C., Kim B.S., Kang J.H., Lee M.H. et al. Assessment of factors affecting plasma BNP levels in patients with chronic atrial fibrillation and preserved left ventricular systolic function. *Int. J. Cardiol.* 2007; 118 (2): 145—50.
26. Loke I., Squire I.B., Davies J.E., Ng L.L. Reference ranges for natriuretic peptides for diagnostic use are dependent on age, gender and heart rate. *Eur. J. Heart Fail.* 2003; 5 (5): 599—606.
27. Hijazi Z., Oldgren J., Andersson U., Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Hohnloser S.H. et al. Cardiac biomarkers are associated with an increased risk of stroke and death in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2012; 125 (13): 1605—16.
28. Ammash N., Konik E.A., McBane R.D., Chen D., Tange J.I., Grill D.E. et al. Left atrial blood stasis and von Willebrand factor-ADAMTS13 homeostasis in atrial fibrillation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011; 31 (11): 2760—6.
29. Fukuchi M., Watanabe J., Kumagai K., Katori Y., Baba S., Fukuda K. et al. Increased von Willebrand factor in the endocardium as a local predisposing factor for thrombogenesis in overloaded human atrial appendage. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37 (5): 1436—42.
30. Conway D.S., Heeringa J., Van Der Kuip D.A., Chin B.S., Hofman A., Witteman J.C. et al. Atrial fibrillation and the prothrombotic state in the elderly: the Rotterdam Study. *Stroke*. 2003; 34 (2): 413—7.
31. Glader E., Stegmayr B., Norrving B., Terént A., Hulter-Asberg K., Wester P.O. et al. Sex Differences in management and outcome after stroke: A Swedish national perspective. *Stroke*. 2003; 34 (8): 1970—5.
32. Reid J.M. Gender differences in stroke examined in a 10-year cohort of patients admitted to a Canadian teaching hospital. *Stroke*. 2008; 39 (4): 1090—5.
33. Pancholy S.B., Sharma P.S., Pancholy D.S., Patel T.M., Callans D.J., Marchlinski F.E. Meta-analysis of gender differences in residual stroke risk and major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with oral anticoagulants. *Am. J. Cardiol.* 2014; 113 (3): 485—90.

Поступила 21.04.14  
Received 21.04.14

© ГИНЗБУРГ Е.Б., 2015

## ГИГАНТСКАЯ ОПУХОЛЬ БОЛЬШОЙ ПОЛОВОЙ ГУБЫ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

*Гинзбург Е.Б.*

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, г. Москва; ГБУЗ Калужской области «Калужская областная клиническая больница», 248007, г. Калуга

Для корреспонденции: Гинзбург Елизавета Борисовна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, врач отделения гинекологии ГБУЗ Калужской области «Калужская областная клиническая больница», ginzburg.elizaveta@ya.ru

Пациентка К., 53 лет, обратилась в консультативную поликлинику Калужской областной клинической больницы с жалобами на чувство дискомфорта в области промежности, эмоциональными переживаниями по поводу образования половых органов. Из анамнеза известно, что около 15 лет назад впервые диагностирована киста большой половой губы — небольших размеров, не доставлявшая какого-либо дискомфорта. За последние 2 года образование резко увеличилось в размерах, что вызывает выраженное неудобство у пациентки.

Пациентка находится в менопаузальном периоде, последняя менструация 5 лет назад. В анамнезе у пациентки 3 родов, 2 аборта и 1 выкидыш на малых сроках. В настоящее время замужем, половая жизнь регулярная.

При ультразвуковом исследовании органов малого таза обнаружена миома матки малых размеров, диаметром до 18 мм.

При осмотре: пациентка нормального телосложения, активная. По органам и системам — без патоло-

гии. При бимануальном обследовании: из правой половой губы исходит образование размером 15×20 см, с отходящим от него дочерним образованием 15×25 см, на ножке длиной 15 см (рис. 1, цв. вклейка), жидкостно-тканевой структуры. Кожа образования истонченная, перерастянутая, мацерированная. Шейка матки цилиндрическая, зев сомкнут. Тело матки увеличено до 6 нед беременности, подвижное, безболезненное. Придатки с обеих сторон не увеличены.

Пациентка госпитализирована в гинекологическое отделение, где выполнено оперативное вмешательство — удаление образования правой половой губы массой 4,2 кг. Послеоперационный период протекал без осложнений. Гистологическое заключение: фибро-липома без признаков злокачественности. Заживление первичным натяжением. На 7-е сутки пациентка выписана в удовлетворительном состоянии, с удовлетворительным косметическим эффектом (рис. 2, цв. вклейка).

Поступила 5.09.14  
Received 5.09.14

# Клинические рекомендации

Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов»

Российская общественная организация «Ассоциация акушерских анестезиологов и реаниматологов»

## НАЧАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ СЕПСИСА И СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА В АКУШЕРСТВЕ: Федеральные клинические рекомендации

Рассмотрены и рекомендованы к утверждению Профильной комиссией по анестезиологии и реаниматологии на заседании 15 ноября 2013 г. и 10 июня 2014 г. в составе:

Мочанов И.В. (г. Москва), Петрова М.В. (г. Москва), Гридчик И.Е. (г. Москва), Абазова И.С. (Кабардино-Балкарская Республика), Абдулаев Р.Б. (Чеченская Республика), Асланкуова А.Н. (Карачаево-Черкесская Республика), Астайкин Ф.Н. (Республика Мордовия), Бабаев Р.М. (Республика Дагестан), Баялиева А.Ж. (Республика Татарстан), Бунятян А.А. (г. Москва), Бугров А.В. (г. Москва), Бухтин А.А. (Волгоградская обл.), Волков А.П. (Псковская обл.), Гельфанд Б.Р. (г. Москва), Гончаревич А.Ю. (Республика Хакасия), Григорьев В.Л. (Чувашская Республика), Грицаи А.И. (Красноярский край), Губкин И.М. (Воронежская обл.), Дадар-оол Д.К. (Республика Тыва), Данилов А.В. (Омская обл.), Демченков В.С. (Брянская обл.), Дударев И.В. (Ростовская обл.), Духин В.А. (Челябинская обл.), Евдокимов Е.А. (г. Москва), Егин А.И. (Еврейская автономная обл.), Жбанников П.С. (Ярославская обл.), Заболотских И.Б. (Краснодарский край), Залесный А.С. (Липецкая обл.), Зильбер А.П. (Республика Карелия), Исправников И.В. (Владимирская обл.), Калачёв С.А. (Нижегородская обл.), Карачевцев М.Д. (Вологодская обл.), Китиашвили И.З. (Астраханская обл.), Козий М.Р. (Белгородская обл.), Кон Е.М. (Пермский край), Костюкович С.А. (Магаданская обл.), Кохно В.Н. (Новосибирская область), Кудряшов К.А. (Республика Марий Эл), Щеголев А.В. (г. Санкт-Петербург), Левит А.Л. (Свердловская область), Макаревич А.Н. (Калининградская обл.), Марков О.В. (Амурская обл.), Мекулов А.Х. (Республика Адыгея), Меренков В.Г. (Курганская обл.), Мизиков В.М. (г. Москва), Митрошина С.Ю. (Пензенская обл.), Мороз В.В. (г. Москва), Музыченко Л.М. (Орловская обл.), Надирдзе З.З. (Иркутская обл.), Назаров А.М. (Оренбургская обл.), Недашковский Э.В. (Архангельская обл.), Неймарк М.И. (Республика Алтай), Никанорова Е.В. (Псковская обл.), Новиков Ю.А. (Ивановская обл.), Овчинников С.Г. (Сахалинская обл.), Овсянников А.Н. (Тамбовская обл.), Осканова М.Ю. (Республика Ингушетия), Онтоев А.Н. (Республика Бурятия), Петрова М.М. (Смоленская обл.), Петров А.С. (Мурманская обл.), Почетный В.М. (ХМАО), Речкалов В.А. (Камчатский край), Савенко Ю.Г. (Ульяновская обл.), Савин О.В. (ЯНАО), Садчиков Д.В. (Саратовская обл.), Семенов Е.Г. (Республика Калмыкия), Ситкин С.И. (Тверская обл.), Скворцов Э.К. (Республика Коми), Скопец А.А. (Краснодарский край), Слепушкин В.Д. (Республика Северная Осетия-Алания), Золотухин К.Н. (Республика Башкортостан), Сливин О.А. (Ленинградская обл.), Спа-

сова А.П. (Республика Карелия), Степаненко С.М. (г. Москва), Сумин С.А. (Курская обл.), Сухотин С.К. (Хабаровский край), Тачкулиева Д.К. (г. Москва), Тверитнев П.М. (Республика Удмуртия), Тимофеев С.П. (Республика Саха), Толмачев В.С. (Курская обл.), Толченников В.И. (Чукотский АО), Тузиков Ю.А. (Калужская обл.), Фишер В.В. (Ставропольский край), Стадлер В.В. (Самарская обл.), Христофоров А.А. (Новгородская обл.), Шень Н.П. (Тюменская обл.), Шильников В.А. (Забайкальский край), Шписман М.Н. (Томская обл.), Шукевич Л.Е. (Кемеровская обл.), Южанин А.А., Лебединский К.М. (г. Санкт-Петербург).

Утверждены решением Президиума Общероссийской общественной организации анестезиологов-реаниматологов «Федерация анестезиологов-реаниматологов» 15 сентября 2013 г.

**Состав Президиума Федерации анестезиологов-реаниматологов:**

проф. Мизиков В.М. (г. Москва), проф. Полушин Ю.С. (г. Санкт-Петербург), проф. Гвак Г.В. (г. Иркутск), проф. Заболотских И.Б. (г. Краснодар), проф. Лебединский К.М. (г. Санкт-Петербург), проф. Яворский А.Г. (г. Москва).

При участии Российской общественной организации «Ассоциация акушерских анестезиологов и реаниматологов»: проф. Шифман Е.М., проф. Куликов А.В.

**Коды МКБ-10, которые относятся к тяжелому сепсису и септическому шоку в акушерстве:** O08.0, O08.3, O41.1, O75.1, O85, O86—O86.8, O88.3, A41.9.

**База для разработки клинических рекомендаций**

- Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «анестезиология и реаниматология», утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 919н.
- Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 ноября 2012 г. № 572н.

**При разработке клинических рекомендаций использовались материалы ведущих мировых организаций:**

World Health Organization, American Academy of Family Physicians, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), International Federation of Obstetrics

and Gynecology (FIGO), Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Cochrane Reviews, рекомендации World Federation of Societies of Anaesthesiologists, American Society of Anesthesiologists, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses, Société française d'anesthésie et de réanimation, Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland, European Society of Anaesthesiology, European Society for Regional Anesthesia, Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology, Obstetric Anaesthetists' Association (OAA), European Resuscitation Council, материалы форумов «Мать и дитя», «Репродуктивный потенциал России», стандарты оказания медицинской помощи по данной проблеме, утвержденные Минздравом России, рекомендации Surviving Sepsis Campaign, 2004, 2008, 2012 гг.

#### Методы для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Cochrane Reviews, базы данных EMBASE и MEDLINE.

#### Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств

- Консенсус экспертов.
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

#### Рейтинговая схема для оценки уровня доказательств

Уровни доказательств	Описание
1++	Метаанализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные метаанализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Метаанализы, систематические или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований «случай—контроль» или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований «случай—контроль» или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования «случай—контроль» или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи

- |    |  |
|----|--|
| 2- | Исследования «случай—контроль» или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи |
| 3  | Не аналитические исследования (например, описания случаев, серий случаев)  |
| 4  | Мнение экспертов   |

#### Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций. Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов. Эти ключевые вопросы могут варьировать в зависимости от типов исследований и применяемых вопросников, используемых для стандартизации процесса оценки публикаций. На процессе оценки, несомненно, может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т.е. по меньшей мере двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса, привлекался независимый эксперт.

#### Методы, используемые для формулирования рекомендаций

Консенсус экспертов.

#### Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Сила	Описание
A	По меньшей мере один метаанализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	Группа исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+

- C** Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2++
- D** Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+

### Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points — GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

### Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

### Метод валидации рекомендаций

- Внешняя экспертная оценка.
- Внутренняя экспертная оценка.

### Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания. Получены комментарии со стороны врачей анестезиологов-реаниматологов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций, как рабочего инструмента повседневной практики.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

### Консультация и экспертная оценка

Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте ФАР ([www.far.org.ru](http://www.far.org.ru)), для того, чтобы лица, не участвующие в форумах, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

### Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендаций были повторно проанализированы чле-

нами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

### Основные положения

#### **Положение 1. Факторы риска развития сепсиса и септического шока**

К основным факторам риска развития сепсиса и септического шока относятся:

- внебольничный, инфицированный аборт;
- низкий социально-экономический статус;
- иммунодефицитное состояние;
- хронические очаги инфекции;
- сахарный диабет;
- оперативные вмешательства (кесарево сечение);
- преждевременные роды;
- кровопотеря, геморрагический шок;
- внутриматочные манипуляции;
- анемия;
- преэклампсия и эклампсия.

#### **Положение 2. Клиническое течение**

Течение сепсиса и септического шока в акушерстве сопровождается меньшей летальностью, чем у других категорий пациентов (в акушерстве 0—28%, небеременные 20—50%).

Несмотря на более благоприятное течение септического шока в акушерстве, необходимо учитывать, что ряд физиологических изменений в организме беременной женщины может повлиять на диагностику и лечение. Благоприятному исходу способствуют молодой возраст, отсутствие преморбидного фона, локализация очага в полости малого таза, доступность для диагностики и лечения, чувствительность микрофлоры к антибактериальным препаратам широкого спектра действия.

С другой стороны, быстрое прогрессирование септического процесса может быть обусловлено материнской толерантностью — снижением активности клеточного звена иммунитета (изменение соотношения Th1/Th2 — большая восприимчивость к внутриклеточным возбудителям (бактерии, вирусы, паразиты)), увеличением количества лейкоцитов, уровня D-димера, дисфункцией эндотелия сосудов, снижением уровня антитромбина III, протеина С, протеина S и активности фибринолиза, ростом уровня провоспалительных цитокинов в родах, наличием воспалительной реакции при осложнениях беременности (преэклампсия, эклампсия, преждевременные роды) — материнский воспалительный ответ (maternal systemic inflammatory response — MSIR).

Необходим постоянный контроль за возможностью развития *кандидозного сепсиса*.

#### **Положение 3. Определение**

Диагностика сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока основана на критериях, предложенных

R. Bone в 1992 г. (the ACCP/SCCM Consensus Conference Committee American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine, 1992) и руководствах SSC 2004, 2008, 2012 гг.

**Синдром системной воспалительной реакции** — это реакция на воздействие агрессивных факторов (травма, операция, инфекты). Характеризуется двумя или более из следующих признаков:

- температура тела  $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$  или  $< 36\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;
- ЧСС  $> 90$  в 1 мин;
- ЧД  $> 20$  в 1 мин;
- $P_a\text{CO}_2 < 32$  мм рт. ст.;
- лейкоциты крови  $> 12\text{--}10^9$  или  $< 4\text{--}10^9$ , или незрелых форм  $> 10\%$ .

#### Диагностические критерии сепсиса (SSC, 2012)

**Инфекция, подтвержденная или подозреваемая, и часть следующего:**

- общие параметры:
  - лихорадка (более  $38,3\text{ }^{\circ}\text{C}$ );
  - гипотермия (ниже  $36,0\text{ }^{\circ}\text{C}$ );
  - ЧСС более 90 в 1 мин, или более чем в 2 раза выше нормы для данного возраста;
  - одышка;
  - нарушения сознания или психики;
  - существенный отек или положительный баланс жидкости (более 20 мл/кг за 24 ч);
  - гипергликемия (глюкоза в плазме более 140 мг/дл или 7,7 ммоль/л) при отсутствии диабета;
- показатели воспалительной реакции:
  - лейкоцитоз более 12 000/л;
  - лейкопения менее 4000/л;
  - нормальное количество лейкоцитов при незрелых формах более 10%;
  - С-реактивный белок в плазме более чем в 2 раза выше нормы;
  - прокальцитонин в плазме более чем в 2 раза выше нормы;
- показатели гемодинамики:
  - артериальная гипотония ( $A_{D_{\text{сист.}}}$  менее 90 мм рт. ст., среднее АД (САД) менее 70 мм рт. ст., или  $A_{D_{\text{сист.}}}$  снижается на 40 мм рт. ст. у взрослых или меньше в 2 раза возрастной нормы);
- показатели органной дисфункции:
  - артериальная гипоксемия ( $P_a\text{O}_2/\text{FiO}_2$  менее 300);
  - острая олигурия (диурез менее 0,5 мл/кг в час по крайней мере в течение 2 ч, несмотря на адекватную инфузионную терапию);
  - увеличение уровня креатинина более 0,5 мг/дл или 44,2 мкмоль/л;
  - нарушения гемостаза (МНО более 1,5 или АЧТВ более 60 с);
  - парез кишечника;
  - тромбоцитопения (тромбоциты менее 100 000/л);
  - гипербилирубинемия (общий билирубин более 4 мг/дл или 70 мкмоль/л);
- показатели перфузии тканей:
  - гиперлактатемия (более 4 ммоль/л);

- уменьшенное капиллярное наполнение или симптом «белого пятна»;

#### Определение тяжелого сепсиса (SSC, 2012):

- вызванная сепсисом гипотония;
- увеличение лактата;
- диурез менее 0,5 мл/кг/ч больше 2 ч при адекватной инфузии;
- острое повреждение легких с  $P_a\text{O}_2/\text{FiO}_2$  менее 250 в отсутствие пневмонии как источника инфекции;
- острое повреждение легких с  $P_a\text{O}_2/\text{FiO}_2$  менее 200 в присутствии пневмонии как источника инфекции;
- креатинин более 2 мг/дл (176,8 мкмоль/л);
- билирубин более 2 мг/дл (34,2 мкмоль/л);
- количество тромбоцитов  $< 100\ 000$  в 1 мкл;
- коагулопатия (МНО более 1,5).

**Сепсисиндуцированная гипотония** — снижение систолического АД менее 90 мм рт. ст. у «нормотоников» или на 40 мм рт. ст. и более от «рабочего» АД у лиц с артериальной гипертензией при условии отсутствия других причин. Гипотония устраняется в короткий срок с помощью инфузии.

**Септический шок** — тяжелый сепсис с тканевой и органной гипоперфузией, артериальной гипотонией:

- $A_{D_{\text{сист.}}} < 90$  мм рт. ст.;
- САД  $< 65$  мм рт. ст.;
- артериальная гипотония сохраняется после введения инфузионных растворов — 20—40 мл/кг;
- требует применения вазопрессоров и инотропной поддержки.

**Рефрактерный септический шок** — сохраняющаяся артериальная гипотония, несмотря на адекватную инфузию, применение вазопрессоров и инотропных препаратов.

#### Положение 4. Биомаркеры

В качестве дополнительных критериев постановки диагноза должны использоваться С-реактивный белок и прокальцитонин.

#### Положение 5. Оценка тяжести полиорганной недостаточности

Диагностика и оценка степени тяжести полиорганной недостаточности при сепсисе и септическом шоке проводится по шкале SOFA (табл. 1).

#### Положение 6. Основные принципы лечения

При лечении тяжелого сепсиса и септического шока должен использоваться принцип «ранней целенаправленной терапии», определяющей цели терапии, которые должны быть достигнуты за определенный промежуток времени. Интенсивная терапия должна начинаться до поступления пациентки в палату интенсивной терапии.

Ранняя целенаправленная терапия включает:

- санацию очага инфекции;
- стабилизацию гемодинамики (инфузия, вазопрессоры и инотропные препараты);

Таблица 1. Шкала SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)

Шкала SOFA	Балл			
	1	2	3	4
Дыхание				
$P_aO_2/FiO_2$ , мм рт. ст.	399—300	299—200	199—100	< 100
Коагуляция				
Тромбоциты, $\cdot 10^3/\text{мм}^3$	< 150	< 100	< 50	< 20
Печень				
Билирубин, мкмоль/л	20—30	33—101	102—204	> 204
Сердечно-сосудистая система				
Гипотензия	$AD_{\text{ср.}} < 70$ мм рт. ст.	Допамин, или добутамин (любая доза)	Допамин > 5, или адреналин > 0,1, или норадреналин	Допамин > 15, или адреналин > 0,1, или норадреналин > 0,1
ЦНС				
Шкала комы Глазго	3—14	10—12	6—9	< 6
Почки				
Креатинин, ммоль/л или диурез	0,11—0,17	0,171—0,299	0,3—0,44 или <500 мл/сут	> 0,44 или < 200 мл/сут

- антибактериальную терапию;
- адьювантную терапию.

### Положение 7. Санация очага инфекции

Санация очага инфекции должна быть проведена в первые 6 ч после диагностики сепсиса и септического шока.

Необходимо как можно раньше (оптимально в первые 6 ч) решить главный вопрос в лечении сепсиса и септического шока: своевременная и адекватная санация очага инфекции независимо от того, связан ли он с маткой или нет. При этом вопрос о необходимости удаления матки должен стоять постоянно, поскольку велика вероятность вторичного инфицирования и существуют объективные трудности: ни бимануальное исследование, ни данные УЗИ матки часто не дают необходимой информации. Именно анестезиолог-реаниматолог должен в данной ситуации показать акушерам-гинекологам нарастание системных проявлений инфекционного процесса, признаков полиорганной недостаточности и настаивать на определении и санации очага инфекции.

При решении вопроса об удалении матки необходимо учитывать, что признаков «классического» эндометрита может и не быть. Очень часто в клинической картине преобладают системные проявления, в виде нарастания симптомов полиорганной недостаточности и это служит причиной задержки с санацией очага инфекции, как основного лечебного мероприятия, определяющего выживаемость пациентки.

**Когда вопрос об удалении матки должен быть поставлен:**

- помимо матки не выявлено других очагов инфекции, обуславливающих тяжесть состояния;
- несоответствие ухудшения клинической картины и симптомов основной патологии;
- нарастание воспалительной реакции на фоне интенсивной терапии — неэффективность консервативной терапии;

- рост прокальцитонинового теста (уровень прокальцитонина может повышаться и при других критических состояниях, что не уменьшает его диагностической ценности в принципе);
- антенатальная гибель плода на фоне инфекционного процесса любой локализации;
- признаки полиорганной недостаточности (снижение АД, олигурия, острое повреждение легких (ОПЛ) / острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), желтуха, энцефалопатия, ДВС-синдром, тромбоцитопения).

#### Когда не нужно удалять матку:

- верифицирован и санирован очаг инфекции любой локализации, определяющий тяжесть состояния (менингит, пневмония, отит, флегмоны, абсцессы, синусит, пиелонефрит, панкреонекроз, перитонит и др.) — это может служить показанием для родоразрешения, но не для удаления матки;
- не прогрессирует воспалительная реакция — эффективная консервативная терапия;
- не прогрессирует полиорганная недостаточность;
- не увеличен прокальцитонин тест;
- живой плод;
- нет клиники септического шока (но и наличие септического шока — показание для родоразрешения, а при верифицированном и санированном очаге инфекции другой локализации — не показание для удаления матки).

### Положение 8. Инфузионная терапия

**В течение первого часа** от постановки диагноза тяжелого сепсиса и септического шока обеспечивается венозный доступ, контроль диуреза, лабораторный контроль и берутся пробы на бактериологическое исследование. Начинается внутривенная инфузия кристаллоидов (табл. 2) в объеме до 30 мл/кг (при отсутствии эффекта применяются растворы альбумина).

Таблица 2. Характеристика некоторых кристаллоидных растворов для инфузионной терапии\*

Раствор	Содержание в 1000 мл, ммоль/л						Осмолярность, мОсм
	Na	K	Ca	Mg	Cl	Носители резервной щелочности	
Плазма крови	136—143	3,5—5	2,38—2,63	0,75—1,1	96—105	—	280—290
Интерстициальная жидкость	145	4	2,5	1	116	—	298
NaCl 0,9%	154	—	—	—	154	—	308
Рингера	147	4	6	—	155	—	309
Рингера лактат (Гартмана)	130	4	3	—	109	Лактат 28	273
Рингера ацетат	131	4	2	1	111	Ацетат 30	280
Стерофундин изотонический	140	4	2,5	1	127	Малат 5,0, ацетат 24	304
Йоностерил	137	4	1,65	1,25	110	Ацетат 3,674	291
Плазма-Лит 148	140	5	—	1,5	98	Малат, ацетат по 27	294

Примечание. \*При наличии могут использоваться и другие кристаллоиды.

Ограничение объема инфузии требуется, когда ЦВД увеличивается без гемодинамической стабилизации (АД, ЧСС). Препараты гидроксиэтилкрахмала при сепсисе и септическом шоке не рекомендованы.

#### Положение 9. Антибактериальная терапия

**В течение первого часа** от постановки диагноза тяжелого сепсиса и септического шока вводят антибактериальные препараты широкого спектра действия — эмпирическая терапия (один или комбинация 2 препаратов). Оптимально использовать оригинальный препарат. Выбор препарата зависит от спектра действия и предполагаемого очага инфекции. Каждый час задержки адекватной антибактериальной терапии снижает выживаемость пациенток, а через 36 ч начатая антибактериальная терапия практически не влияет на выживаемость.

Необходимо учитывать безопасность антибактериальных препаратов во время беременности (табл. 3), но в I триместре беременности и после родоразрешения при критическом состоянии тактика антибактериальной

терапии определяется особенностями инфекционного процесса.

Эмпирическая антибактериальная терапия не должна проводиться более 3—5 сут, далее необходимо ориентироваться на чувствительность микроорганизмов к препаратам. Оценка эффективности антибактериальной терапии проводится ежедневно.

#### Положение 10. Лактат

**В течение первых 3 ч** необходимо получить данные об уровне лактата для оценки тяжести шока, оценить эффективность коррекции нарушений гемодинамики вводимыми плазмозаменителями в объеме 30 мл/кг при артериальной гипотонии и уровне лактата более 4 ммоль/л, начать эмпирическую антибактериальную терапию.

#### Положение 11. Вазопрессоры и инотропные препараты

При отсутствии эффекта от инфузионной терапии 30 мл/кг необходимо подключить вазопрессоры для целевого значения среднего АД более 65 мм рт. ст.: препарат первой очереди — норадrenalин, который применяется один или в комбинации с адреналином или вазопрессинном. Инфузия вазопрессоров начинается с минимальной дозы. Допамин и мезатон не должны использоваться как препараты первой линии для коррекции гемодинамики при септическом шоке.

В ситуации, когда после проведения инфузионной терапии 30 мл/кг и введения вазопрессоров и инотропных препаратов не происходит стабилизации гемодинамики подключаются кортикостероиды: только водорастворимый гидрокортизон внутривенно и только у взрослых в дозе не более 200 мг/сут (уровень 1А). После болюсного введения 50 мг препарат вводится в виде постоянной внутривенной инфузии для предотвращения колебаний уровня глюкозы. Кортикостероиды должны быть отменены, как только прекращается введение вазопрессоров. Кортикостероиды не должны применяться при отсутствии клиники шока.

Таблица 3. Применение антибактериальных средств во время беременности

Противопоказаны	Применяются с осторожностью	Применение безопасно
Доксициклин	Аминогликозиды	Карбапенемы
Ко-тримоксазол	Амфотерицин В	Макролиды
Метронидазол	Ванкомицин	Пенициллины
Сульфаниламиды	Кетоконазол	Цефалоспорины
Тетрациклин	Клиндамицин	
Фторхинолоны	Линкомицин	
Хлорамфеникол	Миконазол	
	Нитрофураны	
	Рифампицин	
	Тейкоплатин	
	Триметоприм	
	Флуконазол	

## Положение 12. Инотропные препараты

При снижении сердечного индекса менее 2,5 л/м<sup>2</sup> к терапии подключают инотропные препараты (добутамин, левосимендан).

## Положение 13. Цели, достигаемые оптимально в первые 6 ч

К 6 часам после постановки диагноза необходимо санировать очаг инфекции и достичь необходимых параметров гемодинамики, транспорта кислорода и диуреза:

- ЦВД: 8—12 мм рт. ст. — за счет инфузионной терапии;
- САД  $\geq$  65 мм рт. ст. — инфузионная терапия + вазопрессоры;
- диурез  $\geq$  0,5 мл/кг/ч;
- насыщение кислорода в центральной вене ( $S_{cv}O_2$ ) (верхняя полая вена)  $\geq$  70% или в смешанной венозной крови ( $S_vO_2$ )  $\geq$  65%;
- если при восстановлении ЦВД  $SCVO_2$  и  $S_vO_2$  не увеличивается, то показаны переливание эритроцитов или инфузия добутамин — максимум 20 мкг/кг<sup>-1</sup>/мин<sup>-1</sup> (уровень 2С).

## Положение 14. Дальнейшая поддерживающая терапия

Дальнейшая поддерживающая терапия должна проводиться в поливалентном отделении интенсивной терапии, которое имеет возможность протезировать не только функцию легких, но и почек (раннее начало почечной заместительной терапии).

### Дальнейшее лечение (6 ч и далее)

#### Компоненты крови:

- поддерживается уровень гемоглобина 70—90 г/л (уровень 1В);
- свежзамороженная плазма в дозе не менее 15 мл/кг используется при наличии кровотечения и при инвазивных процедурах на фоне коагулопатии;
- свежзамороженная плазма не должна использоваться только для коррекции лабораторных изменений при отсутствии кровотечения или инвазивных процедур (уровень 2А);
- поддерживается количество тромбоцитов выше 50 000 в 1 мкл;
- несмотря на отсутствие точных рекомендаций в протоколах SSC 2012 г. по применению препаратов физиологических антикоагулянтов при тяжелом сепсисе и септическом шоке, мы рекомендуем при возможности определение уровня антитромбина III в плазме крови и его коррекцию концентратом антитромбина III при снижении уровня менее 60%. Это положение относится и к другим физиологическим антикоагулянтам (протеин С, тромбомодулин).

#### Поддерживающая терапия

- Искусственная вентиляция легких (инвазивная, неинвазивная) при остром повреждении легких/остром респираторном дистресс-синдроме (ОПЛ/ОРДС).

## Критерии начала респираторной поддержки при тяжелом сепсисе

### Абсолютные:

- отсутствие самостоятельного дыхания и патологические ритмы дыхания;
- нарушение проходимости верхних дыхательных путей;
- снижение респираторного индекса менее 200 мм рт. ст.;
- септический шок;
- нарушения гемодинамики (жизнеопасные нарушения ритма, стойкая тахикардия более 120 в 1 мин, гипотензия).

**Относительные** (комбинация 2 факторов и более является показанием к началу респираторной поддержки):

- снижение респираторного индекса менее 300 мм рт. ст. при комбинации с другими критериями;
- развитие септической энцефалопатии и отека головного мозга с угнетением сознания и нарушением ФВД;
- гиперкапния или гипокапния ( $p_aCO_2$  менее 25 мм рт. ст.);
- тахипноэ более 40 в 1 мин (или 24 при обострении хронического обструктивного заболевания легкого) и прогрессирующее увеличение минутного объема вентиляции;
- снижение ЖЕЛ менее 10 мл на 1 кг массы тела;
- снижение податливости менее 60 мл/см вод. ст.;
- увеличение сопротивления дыхательных путей более 15 см вод. ст./л/с;
- усталость пациента, вовлечение вспомогательных дыхательных мышц.

### Терапия выбора

1. Применение дыхательного объема менее 10 мл на 1 кг массы тела (рекомендуется 6 мл/кг).
2. Оптимальное ПДКВ (выше 10 см H<sub>2</sub>O).
3. Предпочтительно применение вспомогательных режимов респираторной поддержки.
4. Применение маневров открытия альвеол.
5. При отсутствии эффекта от изложенного в пп. 1—4 применение вентиляции в положении лежа на животе.

### Терапия резерва

6. При отсутствии эффекта от изложенного в пп. 1—5 применение инверсного соотношения вдоха и выдоха.
7. При отсутствии эффекта от изложенного в пп. 1—6 ингаляционное введение NO в дозе 5 ppm.
8. При снижении респираторного индекса менее 70 мм рт. ст. и отсутствии эффекта от изложенного в пп. 1—6 применение экстракорпоральной мембранной оксигенации. При отсутствии противопоказаний больные на ИВЛ должны находиться в полусидячем положении (до 45°) для снижения риска вентиляторзависимой пневмонии.

Гиперкапния (или перmissive гиперкапния) у больных СОПЛ вполне допустима, если это необходимо для снижения плато давления и дыхательного объема.

### Принципы безопасной ИВЛ

1. Пиковое давление в дыхательных путях — не более 35 см H<sub>2</sub>O.
2. Дыхательный объем — не более 6—8 мл на 1 кг массы тела.
3. Частота дыхания и минутный объем вентиляции — минимально необходимые, для поддержания p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> на уровне 30—40 мм рт. ст.
4. Скорость пикового инспираторного потока — в диапазоне от 30—40 до 70—80 л/мин.
5. Профиль инспираторного потока — нисходящий (рампообразный).
6. Фракция кислорода в дыхательной смеси — минимально необходимая для поддержания достаточного уровня оксигенации артериальной крови и транспорта кислорода к тканям.
7. Выбор РЕЕР — в соответствии с концепцией «оптимального РЕЕР», при котором транспорт кислорода к тканям максимальный.
8. Выбор ауто-РЕЕР — избегать появления высокого ауто-РЕЕР — не более 50% от величины общего РЕЕР.
9. Продолжительность инспираторной паузы (ИП) — не более 30% от продолжительности времени вдоха.
10. Соотношение вдох/выдох — не инвертировать отношение вдох/выдох более 1,5:1.
11. Синхронизация больного с респиратором — использование седативной терапии и при необходимости непродолжительной миоплегии, а не гипервентиляции.

### Седативная терапия, аналгезия и нервно-мышечная блокада

- При проведении седации необходимо придерживаться протокола. В протокол должны быть включены такие критерии, как глубина седации, оцениваемая на основании стандартных шкал.
- Режим проведения седации может быть основан либо на болюсном введении препаратов, либо на их постоянной инфузии с ежедневным прерыванием седации в дневное время (или переводом больного в менее седатированное состояние).
- Применения мышечных релаксантов при сепсисе необходимо по возможности избегать. Если необходимость в их применении все же есть, то проводят мониторинг глубины блока (TOF).
- Контроль глюкозы (внутривенный инсулин) — менее 8,3 ммоль/л (150 мг/дл).
- Почечная заместительная терапия рекомендована при наличии почечной недостаточности, а постоянная гемофильтрация показана для регулирования во-

Таблица 4. Критерии острой почечной недостаточности — RIFLE

Класс	Критерии клубочковой фильтрации (КФ)	Критерии мочеотделения
R	Увеличение уровня креатинина в 1,5 раза либо снижение КФ > 25%	Диурез менее 0,5 мл/кг/ч за 6 ч
I	Увеличение уровня креатинина в 2 раза либо снижение КФ > 50%	Диурез менее 0,5 мл/кг/ч за 12 ч
F	Увеличение уровня креатинина в 3 раза либо снижение КФ > 75%	Диурез менее 0,3 мл/кг/ч за 24 ч либо анурия 12 ч
L	Потеря почечной функции более 4 нед	
E	Терминальная почечная недостаточность	

Таблица 5. Стадии острой почечной недостаточности (The Acute Kidney Injury Network — AKIN, 2005)

Стадия	Критерии клубочковой фильтрации	Критерии мочеотделения
1	Увеличение уровня креатинина > 0,3 мг/дл (26,4 ммоль/л), или в 1,5—2 раза от нормы	Диурез менее 0,5 мл/кг/ч за 6 ч
2	Увеличение уровня креатинина в 2—3 раза от нормы	Диурез менее 0,5 мл/кг/ч за 12 ч
3	Увеличение уровня креатинина в 3 раза, или > 4 мг/дл (354 ммоль/л) либо острое увеличение на 0,5 мг/дл (44 ммоль/л)	Диурез менее 0,3 мл/кг/ч за 24 ч, либо анурия 12 ч

дного баланса у гемодинамически нестабильных пациентов. Стадии нарушения функции почек определяются по классификации RIFLE (табл. 4) или AKIN (табл. 5). Стадия F по классификации RIFLE или стадия III по классификации AKIN являются показанием для начала почечной заместительной терапии.

- Профилактика тромбоза глубоких вен (низкая доза нефракционированного гепарина, профилактические дозы низкомолекулярного гепарина, нефармакологические методы).
- Нутритивная поддержка.
- Профилактика «стресс-язв» ЖКТ (ингибиторы протонной помпы).
- Селективная деконтаминация ЖКТ (нет никакой положительной или отрицательной рекомендации).
- Бикарбонат — введение не рекомендовано при лактат-ацидозе и pH  $\geq$  7,15.

## РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО ПРОСПЕКТИВНОГО СРАВНИТЕЛЬНОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТОВ ПАБАЛ® (КАРБЕТОЦИН) И ОКСИТОЦИН

*Беломестнов С.Р.<sup>1</sup>, Галина Т.В.<sup>2,3</sup>, Жилин А.В.<sup>1</sup>, Кирбасова Н.П.<sup>4</sup>, Козыренко Е.М.<sup>5</sup>, Куликов А.В.<sup>1,6</sup>, Радзинский В.Е.<sup>2,3</sup>, Рымашевский А.Н.<sup>7,8</sup>, Холопов А.В.<sup>5,9</sup>, Шифман Е.М.<sup>10</sup>, Цхай В.Б.<sup>11,12</sup>*

<sup>1</sup>ГБУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая больница № 1», 620149, г. Екатеринбург; <sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», 117198, г. Москва; <sup>3</sup>ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения г. Москвы», 111020, г. Москва; <sup>4</sup>Институт профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, г. Москва; <sup>5</sup>ОГАУЗ «Областной перинатальный центр», 634040, г. Томск; <sup>6</sup>ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 620028, г. Екатеринбург; <sup>7</sup>ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344022, г. Ростов-на-Дону; <sup>8</sup>МБУЗ «Родильный дом № 5», 344022, г. Ростов-на-Дону; <sup>9</sup>Департамент здравоохранения Томской области, 634041, Томская область, г. Томск; <sup>10</sup>ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», 129110, г. Москва; <sup>11</sup>ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, 660022, г. Красноярск; <sup>12</sup>КБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства», 660074, г. Красноярск

Для корреспонденции: Куликов Александр Вениаминович — д-р мед. наук, проф. каф. анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПКиПП ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, kulikov1905@yandex.ru

*В статье приведены результаты многоцентрового проспективного сравнительного рандомизированного исследования эффективности и безопасности препаратов Пабал® (карбетоцин) и окситоцин, используемых для профилактики послеродовых кровотечений при абдоминальном родоразрешении. Сравнивали объем кровопотери при использовании препаратов Пабал® (карбетоцин) (n=163) и окситоцин (n=180) при родоразрешении путем кесарева сечения у пациенток с рубцом на матке, крупным плодом, при кесаревом сечении в сочетании с консервативной миомэктомией, многоплодной беременностью (двойней), предлежанием плаценты и преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты. Показаны высокая эффективность и безопасность препарата Пабал® (карбетоцин) и достоверное уменьшение объема кровопотери по сравнению с профилактическим применением окситоцина.*

*Ключевые слова:* Пабал; карбетоцин; профилактика послеродовых кровотечений; многоцентровое исследование.

*Для цитирования:* Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2015; 2 (1): 48—54.

### SUMMING UP A MULTICENTER PROSPECTIVE COMPARATIVE RANDOMIZED STUDY OF THE EFFICIENCY AND SAFETY OF PABAL® (CARBETOCIN) AND OXYTOCIN

*Belomestnov S.R.<sup>1</sup>, Galina T.V.<sup>2,3</sup>, Zhilin A.V.<sup>1</sup>, Kirbasova N.P.<sup>4</sup>, Kozыrenko E.M.<sup>5</sup>, Kulikov A.V.<sup>1,6</sup>, Radzinsky V.E.<sup>2,3</sup>, Rymashevsky A.N.<sup>7,8</sup>, Kholopov A.V.<sup>5,9</sup>, Shifman E.M.<sup>10</sup>, Tskhay V.B.<sup>11,12</sup>*

<sup>1</sup>Regional Children's Hospital N 1, 620149, Russian Federation, Ekaterinburg; <sup>2</sup>Peoples' Friendship University of Russia, 117198, Russian Federation, Moscow; <sup>3</sup>City Hospital N 29 named after N.E. Bauman, 111020, Russian Federation, Moscow; <sup>4</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Russian Federation, Moscow; <sup>5</sup>Regional Perinatal Center, 634040, Russian Federation, Tomsk; <sup>6</sup>Ural State Medical University, 620028, Russian Federation, Ekaterinburg; <sup>7</sup>Rostov State Medical University, 344022, Russian Federation, Rostov-on-Don; <sup>8</sup>Maternity Hospital N 5, 344022, Russian Federation, Rostov-on-Don; <sup>9</sup>Department of Health Care of Tomsk Region, 634041, Russian Federation, Tomsk; <sup>10</sup>Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky, 129110, Russian Federation, Moscow; <sup>11</sup>Krasnoyarsk State Medical University, 660022, Russian Federation, Krasnoyarsk; <sup>12</sup>Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternal and Child Welfare, 660074, Russian Federation, Krasnoyarsk

Address for correspondence: kulikov1905@yandex.ru. Kulikov A.V.

*A multicenter prospective comparative randomized study was carried out to evaluate the efficiency and safety of Pabal® (carbetocin) and oxytocin, used for prevention of the postpartum hemorrhages in abdominal delivery. The volume of blood loss in patients treated by Pabal (n=163) and oxytocin (n=180) were compared in the patients with uterine cicatrix, large fetus, in cesarean section combined with conservative myomectomy, in twin pregnancy, placental presentation, and preterm detachment of normally located placenta. Pabal proved to be highly effective and safe; blood loss was significantly lower in response to Pabal in comparison with preventive oxytocin.*

*Key words:* Pabal; carbetocin; prevention of postpartum bleeding; multicenter study.

*Citation:* Arkhiv Akusherstva i Ginekologii im. V.F. Snegiryova. 2015; 2 (1): 48—54. (in Russ.)

Несмотря на успехи в снижении материнской смертности, а 2013 г. знаменателен тем, что впервые в истории человечества смертность беременных женщин стала меньше 400 тыс. в год, послеродовые кровотечения остаются на первом месте в структуре материнской заболеваемости и смертности в мире (25%), а в Российской Федерации в течение 7 лет — на втором (16%), без тенденции к дальнейшему снижению. Гипо- и атонические кровотечения составляют 70–80% всех акушерских кровотечений. В связи с мировой актуальностью проблемы снижения материнской смертности — одной из приоритетных целей тысячелетия — усилия ведущих международных медицинских организаций направлены в первую очередь на профилактику и лечение именно этой причины, уносящей в год почти 80 тыс. материнских жизней.

Применение утеротоников (окситоцин, метилэргометрин) в настоящее время с максимально высоким уровнем доказательности рекомендовано в 100% родов для активного ведения третьего периода и профилактики послеродового гипотонического кровотечения.

В последние десятилетия наблюдается значительный рост числа операций кесарева сечения, что существенно увеличивает интраоперационную кровопотерю и способствует росту материнской заболеваемости и смертности. Наиболее частой причиной патологической кровопотери при кесаревом сечении являются атония и гипотония матки. Для профилактики кровотечений после кесарева сечения применяется длительное внутривенное капельное введение окситоцина как во время, так и после операции в связи с малым периодом его полураспада (10–15 мин). Обзор существующих практик профилактики послеродовых кровотечений при кесаревом сечении показал, что используемые суммарные дозы окситоцина составляют от 10 до 40 МЕ. При этом длительность инфузии может достигать 4 ч и более.

Для лечения патологического или массивного кровотечения утеротоники также являются препаратами первой линии. Однако использование в течение 50 лет почти идеального утеротоника — натурального гормона задней доли гипофиза окситоцина кардинально ситуацию не изменило. Вероятно, это обстоятельство послужило основанием для разработки новых утеротоников с минимальными побочными эффектами (например, таких как метилэргометрин), но с гораздо более выраженным воздействием на контрактильность миометрия. Публикации последних лет в мировой научной литературе отмечают как перспективный в первой четверти XXI века препарат «карбетоцин» (Пабал®). Однако отсутствие его в Российской Федерации не позволяло оценить преимущества и недостатки данного препарата в условиях отечественной системы родовспоможения. В связи с этим регистрация и появление в России утеротоника Пабал® (карбетоцин, «Ferring GmbH») вызывают большой интерес у акушеров-гинекологов, анестезиологов-реаниматологов и организаторов здравоохранения.

Карбетоцин является синтетическим аналогом человеческого окситоцина с модификациями его химической структуры, которые увеличивают период полувыведения окситоцина, усиливая и пролонгируя его фармакологические эффекты.

Несмотря на большое количество сравнительных исследований эффективности карбетоцина и окситоцина для профилактики послеродовых кровотечений за рубежом [1–30], в России аналогичных исследований не проводилось.

Исходя из этого, применение карбетоцина (1-деамино-1-монокарба-[2-0-метилтирозин]-окситоцин) — агониста окситоцина длительного действия для профилактики послеродовых гипотонических кровотечений представляется весьма актуальным.

Сравнительное исследование эффективности и безопасности препарата Пабал® (карбетоцин) и окситоцина проведено в соответствии с заказом компании разработчика ООО «Ферринг Фармасетикалз» в 7 центрах по единому утвержденному протоколу.

### Характеристика препарата Пабал® (карбетоцин)

**Состав.** Активное вещество: карбетоцин 100 мкг (окситоциновая активность около 50 МЕ окситоцина/мл). Вспомогательные вещества: натрия хлорид 9 мг, уксусная кислота ледяная до pH 3,8, вода д/и до 1 мл:

Раствор для в/в и в/м введения 100 мкг/мл — 1 ампула.

**Фармакологические свойства.** Пабал® (карбетоцин) (1-деамино-1-монокарба-[2-0-метилтирозин]-окситоцин) является агонистом окситоцина длительного действия.

Подобно окситоцину, Пабал® (карбетоцин) избирательно связывается с рецепторами окситоцина в гладкой мускулатуре матки, стимулирует ритмичные сокращения матки, увеличивает частоту схваток и повышает тонус маточной мускулатуры.

В послеродовой матке Пабал® (карбетоцин) увеличивает скорость и силу спонтанных маточных сокращений. После введения карбетоцина сокращения матки учащаются, и через 2 мин наступает резкая схватка. Одной дозы Пабала® (карбетоцина) 100 мкг достаточно для того, чтобы сохранялись адекватные сокращения матки, предупреждающие маточную атонию и обильное кровотечение, что можно сравнить с непрерывным введением окситоцина в течение нескольких часов.

**Фармакокинетика.** Распределение:  $C_{max}$  в плазме достигается в течение 15 мин после введения и составляет  $1035 \pm 218$  пг/мл в пределах 60 мин. Пабал® (карбетоцин) проникает в грудное молоко, при этом его  $C_{max}$  приблизительно в 56 раз ниже, чем в плазме крови через 120 мин.

**Метаболизм.** По аналогии с окситоцином карбетоцин гидролизуете протеиназами.

**Выведение.** Выведение Пабал® (карбетоцин) носит двухфазный характер с линейной фармакокинетикой в интервале доз 400–800 мкг.  $T_{1/2}$  составляет около 40 мин. Почечный клиренс неизменной формы низ-

кий, менее 1% от введенной дозы выводится почками в неизменном виде.

#### **Показания к применению:**

- предупреждение атонии матки после извлечения ребенка при оперативном родоразрешении путем операции кесарева сечения;
- предупреждение атонии матки у рожениц с повышенным риском послеродового кровотечения после родов через естественные родовые пути.

#### **Способ применения и дозы**

Пабал® (карбетоцин) вводят 1 раз внутривенно или внутримышечно только после рождения ребенка. Не следует применять препарат повторно. Не надо смешивать Пабал® (карбетоцин) с другими препаратами в одном шприце. Не следует применять препарат, если в растворе наблюдаются нерастворимые частицы или раствор изменил цвет. Неиспользованный препарат подлежит уничтожению.

Во время операции кесарева сечения 1 дозу препарата Пабал® (карбетоцин) 100 мкг/мл вводят сразу после извлечения ребенка, желательнее до отделения плаценты.

При родоразрешении через естественные родовые пути 1 дозу препарата Пабал® (карбетоцин) 100 мкг/мл вводят в верхнюю часть бедра сразу же после выделения последа.

#### **Особенности применения**

Пабал® (карбетоцин) вводят внутримышечно или внутривенно только в специализированных акушерских отделениях, соответственно оборудованных и имеющих в штате квалифицированный и опытный медперсонал.

Применение препарата Пабал® (карбетоцин) на любой стадии родов до рождения ребенка запрещено, поскольку стимулирующее действие карбетоцина на матку после однократного введения 100 мкг/мл длится несколько часов в отличие от быстрого снижения эффекта окситоцина.

В случае непрекращающегося маточного кровотечения после применения препарата Пабал® (карбетоцин) следует исключить такие причины, как неотделившиеся фрагменты плаценты и нарушения свертываемости крови.

Пабал® (карбетоцин) вводят только 1 раз. В случае гипотонии или атонии матки, сопровождающихся обильным кровотечением, следует рассмотреть возможность применения окситоцина и/или эргометрина.

#### **Побочные действия**

Характер и частота развития побочных эффектов при применении карбетоцина сопоставимы с побочными эффектами окситоцина.

**В качестве препарата сравнения** использовали окситоцин — раствор для внутривенного и внутримышечного введения — 1,0 (5 МЕ/мл) № 5 производства «Гедеон Рихтер» (Венгрия).

Рандомизация осуществлялась методом «конвертов».

**Цель исследования** — оценить клиническую эффективность и безопасность препарата Пабал® (карбетоцин) в сравнении с окситоцином для профилактики послеродовых кровотечений при абдоминальном родоразрешении пациенток с высоким акушерским и перинатальным риском.

#### **Задачи исследования**

1. Сравнить объем кровопотери при использовании препаратов Пабал® (карбетоцин) и окситоцин при родоразрешении путем кесарева сечения у пациенток:

- с рубцом на матке;
- крупным плодом;
- при кесаревом сечении в сочетании с консервативной миомэктомией;
- с многоплодной беременностью (двойней);
- предложением плаценты;
- преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты.

2. Изучить взаимосвязь введения препарата Пабал® (карбетоцин) и величины послеродового кровотечения.

3. Выявить осложнения и побочные эффекты при применении препаратов Пабал® (карбетоцин) и окситоцин.

**Продолжительность исследования:** март—июль 2014 г. В настоящее время применение препарата в повседневной клинической практике продолжается.

#### **Клиническая характеристика пациенток, включенных в исследование**

**Критерии включения в исследование.** Пациентки с факторами риска гипо- и атонических послеродовых кровотечений (табл. 1).

Таблица 1. **Распределение женщин в соответствии с критериями включения в исследование**

Условие включения (основное)	Контрольная группа		Основная группа	
	абс.	%	абс.	%
1. Рубец на матке после операции кесарева сечения (O82)*	109	60,5	69	42,3
2. Многоплодная беременность (O84.2)	9	5	27	16,5
3. Предложение плаценты (O44)	9	5	23	14,3
4. Крупный плод (O33.5)	17	9,4	22	13,5
5. Кесарево сечение с консервативной миомэктомией (O82, D25)	18	10	8	4,9
6. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (O45)	9	5	7	4,3
7. Гипотоническое кровотечение (O72)	9	5	7	4,3
Всего...	180	100	163	100

\* В скобках — код по МКБ-10.

### **Критерии исключения из исследования:**

- пациентки с планируемой гистерэктомией во время родоразрешения (вращание плаценты);
- коагулопатическое кровотечение при приобретенных или врожденных дефектах системы гемостаза;
- другие причины послеродовых кровотечений, кроме гипо- и атонии матки;
- декомпенсированные заболевания печени и почек;
- артериальная гипертензия (преэклампсия и эклампсия);
- беременность и роды;
- повышенная чувствительность к карбетоцину, окситоцину или к одному из компонентов препарата;
- эпилепсия;

### **Определение конечных критериев эффективности:**

- объем кровопотери до и после введения утеротонических препаратов;
- необходимость гистерэктомии при неэффективности методов поэтапного хирургического и консервативного гемостаза;
- осложнения при применении препаратов.

В исследование включены 163 пациентки, соответствующие критериям включения (основная группа), получившие препарат Пабал® (карбетоцин).

Контрольную группу составили 180 женщин, у которых использовался окситоцин. Все пациентки родоразрешены путем операции кесарева сечения.

В рамках проведенного исследования 10 пациенткам выполнена гистерэктомия (5 в основной группе и 5 в контрольной). Причины гистерэктомии указаны в табл. 4.

Плановые операции кесарева сечения были выполнены в 66,1% случаев.

В контрольной группе среди пациенток с рубцом на матке срок родоразрешения составил 38–39 нед. У 58 (77,3%) пациенток имелось 2 и более рубца от кесарева сечения, в основной группе — у 31 (73,8%).

Среди пациенток с предлежанием плаценты в контрольной группе у 5 (55,55%) имелось полное предлежание, в основной группе данный тип предлежания выявлен у 18 (78,3%) женщин. В остальных случаях выявлено неполное предлежание. Срок родоразрешения в контрольной группе составил  $36,22 \pm 0,83$  нед, в основной —  $35,9 \pm 0,82$  нед. Показанием к экстренному родоразрешению в обеих группах стало кровотечение.

При родоразрешении пациенток с данной акушерской патологией в основной группе после введения препарата Пабал® (карбетоцин) отмечено снижение кровоточивости плацентарной площадки в области нижнего сегмента, что позволило в ряде случаев отказаться от превентивного применения управляемой баллонной тампонады и наложения компрессионных швов на область нижнего сегмента.

Среди пациенток с многоплодной беременностью в контрольной группе у всех женщин имелась дихориальная двойня, срок родоразрешения составил  $36,4 \pm 0,88$  нед. В основной группе срок родоразрешения составил

$36,1 \pm 0,89$  нед. В 2 (7,4%) случаях имелась монохориальная двойня. В обеих группах показанием для родоразрешения в плановом порядке явилось неправильное членорасположение плодов. Показанием к экстренному родоразрешению стало преждевременное излитие околоплодных вод при неправильном членорасположении плодов.

В одном случае препарат Пабал® (карбетоцин) применен при родоразрешении пациентки с тройней в сроке 34 нед. Матка после извлечения детей и введения препарата сократилась хорошо. Общая кровопотеря составила 800 мл. Дополнительные методы профилактики кровотечения не применялись.

Среди пациенток с консервативной миомэктомией при кесаревом сечении в основной группе отмечено снижение кровоточивости ложа узлов, отсутствие необходимости дополнительного гемостаза.

Преждевременная отслойка плаценты в контрольной группе в 3 случаях произошла в первом периоде родов, у 3 пациенток с рубцами на матке, в одном случае — при многоплодной беременности, у 2 пациенток в сроке преждевременных родов 33 и 35 нед соответственно.

В основной группе преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты произошла у 2 пациенток с рубцами на матке, у 2 женщин с многоплодной беременностью, в 2 случаях в первом периоде родов, в одном при проведении родовозбуждения амниотомией в сроке 41 нед, в связи с формированием крупного плода.

**Информированное согласие.** Информированное согласие пациентки на применение препарата Пабал® (карбетоцин), как и на все прочие препараты, включено в общее информированное согласие на медицинское вмешательство данного ЛПУ.

**Рецензия этического комитета.** Препарат Пабал® (карбетоцин) используется в соответствии с инструкцией к препарату, он включен в стандарты оказания медицинской помощи и может быть применен для профилактики послеродовых гипо- и атонических кровотечений.

Таблица 2. **Дополнительные методы остановки кровотечения в группах женщин, включенных в исследование**

Метод	Контрольная группа		Основная группа	
	абс.	%	абс.	%
Управляемая баллонная тампонада	36	20	24	14,7
Компрессионные швы на матку	10	5,6	5	3,1
Перевязка маточных сосудов	15	8,3	8	4,9
Ректальное введение простагландинов E <sub>1</sub>	15	8,3	10	5,6
Перевязка внутренних подвздошных артерий	1	0,55	2	1,2

Примечание. Указан % от общего количества пациенток.

Таблица 3. Оценка величины кровопотери (в мл) у женщин, включенных в исследование

Критерии включения	Контрольная группа (окситоцин) ( $M \pm m$ )	Основная группа (Пабал® (карбетоцин) ( $M \pm m$ ))	Тест Манна–Уитни
1. Рубец на матке после операции кесарева сечения (O82)*	677,6 ± 68,9	591,6 ± 45,6	$p = 0,026$
2. Многоплодная беременность (O84.2)	877,8 ± 93,9	686,5 ± 40,9	$p = 0,02$
3. Предлежание плаценты (O44)	1361,1 ± 223,8	836,8 ± 70,1	$p = 0,0076$
4. Крупный плод (O33.5)	694,11 ± 57,6	558,9 ± 40,3	$p = 0,016$
5. Кесарево сечение с консервативной миомэктомией (O82, D25)	972,2 ± 77,4	1125,0 ± 92,0	$p = 0,25$
6. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (O45)	1477,7 ± 256,4	1757,1 ± 370,2	$p = 0,53$
7. Гипотоническое кровотечение (O72)	1777,7 ± 250,9	1757,1 ± 216,9	$p = 0,95$

\* В скобках — код по МКБ-10.

**Способ применения и дозы.** Препарат Пабал® (карбетоцин) вводили внутривенно после извлечения плода до отделения плаценты в соответствии с инструкцией для профилактики послеродовых кровотечений.

**Статистическую обработку** полученных данных проводили с использованием пакета Statistica 10.0 («StatSoft») с расчетом средней величины и ошибки средней ( $M \pm m$ ), оценку достоверности различий между группами — при помощи теста Манна–Уитни, а корреляционный анализ — с использованием коэффициента  $R$  Спирмена.

### Результаты и обсуждение

Проведенное сравнительное исследование эффективности и безопасности препаратов Пабал® (карбетоцин) и окситоцин показало, что препарат Пабал® (карбетоцин) обладает более выраженным и продолжительным, по сравнению с окситоцином утеротоническим действием и соответственно большей клинической эффективностью для профилактики кровотечения, связанного с нарушением тонуса матки. Клиническая оценка эффекта препарата Пабал® (карбетоцин) показала, что через 1–2 мин после введения развивались тетанические сокращения матки. Интраоперационно это представляло картину резкого нарушения микроциркуляции. Матка приобретала «мраморный» вид. Обычная окраска миометрия восстанавливалась через 2–3 мин. Тонус матки сохранялся до 40 мин.

При родоразрешении пациенток с предлежанием плаценты во всех случаях отмечено снижение кровотока плацентарной площадки в области нижнего сегмента.

В группе женщин с крупным плодом ( $n = 22$ ) после введения препарата Пабал® (карбетоцин) и контрольной группе ( $n = 17$ ) дополнительного введения утеротонических препаратов не потребовалось.

Дополнительные меры по профилактике и лечению послеродовых кровотечений в контрольной и основной группах представлены в табл. 2.

Средние величины объема кровопотери в контрольной группе (окситоцин) и основной группе (Пабал® (карбетоцин)) представлены в табл. 3. В группах с до-

статочным количеством наблюдений — с рубцом на матке после операции кесарева сечения, многоплодной беременностью, крупным плодом и предлежанием плаценты при использовании препарата Пабал® (карбетоцин) объем кровопотери был достоверно меньше, чем при использовании окситоцина (на 86, 191,3, 145,2 и 524,3 мл соответственно).

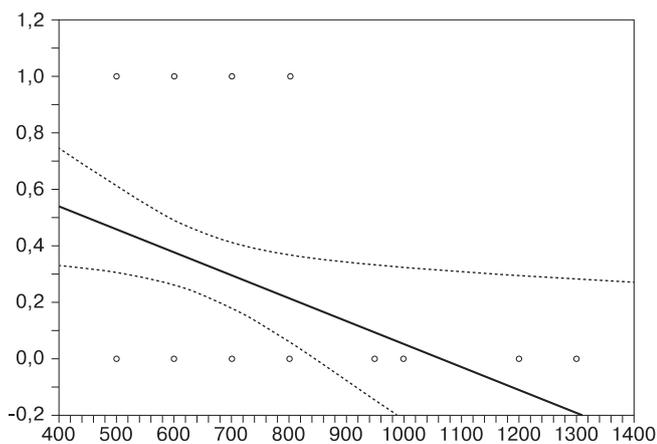
По показаниям во всех группах женщин, включенных в исследование, проводился поэтапный хирургический гемостаз (баллонная тампонада матки, компрессионные швы на матку, перевязка маточных и внутренних подвздошных артерий), но частота этих методов в большей степени зависела от принятой в клинике технологии и характера патологии.

Таблица 4. Коэффициент корреляции Спирмена между объемом кровопотери и введением препарата Пабал® (карбетоцин) у женщин, включенных в исследование

Введение препарата Пабал® (карбетоцин)	Объем кровопотери	
	корреляция $r$ Спирмена	достоверность, $p$
Многоплодная беременность	-0,35	0,03
Предлежание плаценты	-0,52	0,004
Рубец на матке после операции кесарева сечения	0,26	0,026

Таблица 5. Причины удаления матки в группах женщин, включенных в исследование

Показание	Удаление матки	
	Пабал® (карбетоцин)	окситоцин
Гипотонические кровотечения	—	2
Предлежание + вращение плаценты	4	2
Отслойка плаценты (матка Кювелера)	1	1
Всего...	5	5



**Рис. 1.** График корреляционного поля объема кровопотери и применения препарата Пабал® (карбетоцин) в группе женщин с рубцом на матке после операции кесарева сечения.

Несмотря на весьма слабую обратную корреляционную связь между введением препарата Пабал® (карбетоцин) и объемом кровопотери, она была достоверной у женщин с многоплодной беременностью, предлежанием плаценты и рубцом на матке после операции кесарева сечения (табл. 4, рис. 1–3). Возможно, такая слабая корреляционная связь обусловлена малым количеством наблюдений.

В табл. 5 приведены причины гистерэктомий, выполненных у пациенток, которым применяли препараты Пабал® (карбетоцин) и окситоцин.

Массивное кровотечение развилось у 5 женщин в каждой из групп (см. табл. 5). Как видно из табл. 4, ни одной из пациенток, которым применялся Пабал® (карбетоцин), не потребовалось удаление матки в связи с развитием гипотонического кровотечения. В контрольной группе (окситоцин) удаление матки в связи с гипотоническим кровотечением выполнено 2 пациенткам. В остальных случаях удаление матки было связано с абсолютными показаниями и введение утеротоников не могло оказать положительного влияния.

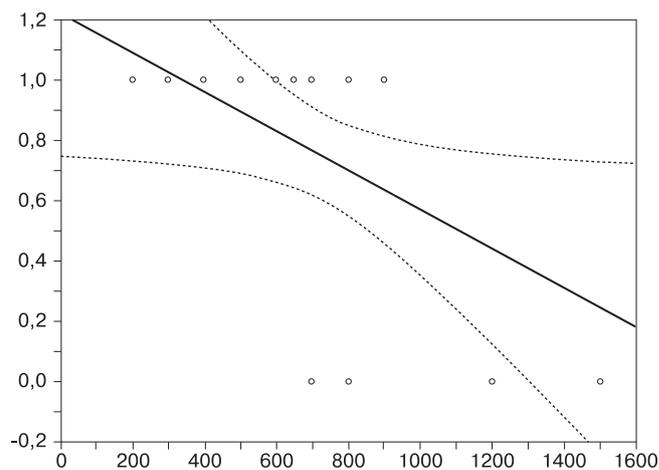
**Побочных и нежелательных эффектов** при применении препаратов Пабал® (карбетоцин) и окситоцин в рамках проведенного исследования не наблюдалось.

### Выводы

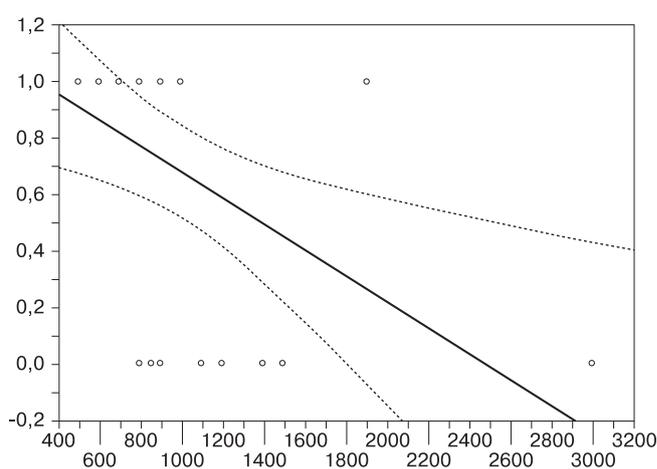
1. Препарат Пабал® (карбетоцин) является эффективным утеротоническим средством, применение которого достоверно снижает объем кровопотери при абдоминальном родоразрешении по сравнению с окситоцином у пациенток с рубцом на матке, крупным плодом, многоплодной беременностью.

2. При профилактике кровотечения препаратом Пабал® (карбетоцин) значимо реже требуются дополнительные методы остановки кровотечения.

3. Однократность применения и продолжительный эффект препарата Пабал® (карбетоцин) создают преимущества для эффективной профилактики послеродовых кровотечений, связанных с нарушением тонуса матки по сравнению с инфузией окситоцина.



**Рис. 2.** График корреляционного поля объема кровопотери и применения препарата Пабал® (карбетоцин) в группе женщин с двойней.



**Рис. 3.** График корреляционного поля объема кровопотери и применения препарата Пабал® (карбетоцин) в группе женщин с предлежанием плаценты.

4. Применение препарата Пабал® (карбетоцин) способствует снижению частоты экстирпаций матки, обусловленных гипотоническим кровотечением.

5. Сложные клинические ситуации, сочетающие предлежание и вращение плаценты, отслойку нормально или аномально расположенной плаценты, когда кровотечение обусловлено комплексом причин и нарушение тонуса матки не является ведущей, не служат прямым показанием для применения препарата Пабал® (карбетоцин); его применение при органосохраняющих операциях позволяет обеспечить надежный гемостаз и уменьшить объем кровопотери.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Amsalem H., Aldrich C.J., Oskamp M., Windrim R., Farine D. Postpartum uterine response to oxytocin and carbetocin. *J. Reprod. Med.* 2014; 59 (3–4): 167–73.
2. Askar A.A., Ismail M.T., El-Ezz A.A., Rabie N.H. Carbetocin versus syntometrine in the management of third stage of labor following vaginal delivery. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2011; 284 (6): 1359–65.
3. Attilakos G., Psaroudakis D., Ash J., Buchanan R., Winter C., Donald F. et al. Carbetocin versus oxytocin for the prevention of postpartum haemorrhage following caesarean section: the results of a double-blind randomized trial. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 2010; 117 (8): 929–36.

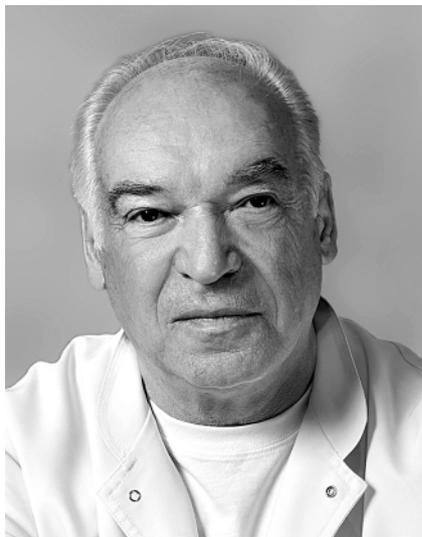
4. Borruto F., Treisser A., Comparetto C. Utilization of carbetocin for prevention of postpartum hemorrhage after cesarean section: a randomized clinical trial. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2009; 280 (5): 707–12.
5. Bruyere M., Ait Hamou N., Benhamou D., Chousterman B., Boulard V., Charbit B. QT interval prolongation following carbetocin in prevention of post-cesarean delivery hemorrhage. *Int. J. Obstet. Anesth.* 2014; 23 (1): 88–9.
6. Carbetocin: a synthetic oxytocin analogue with no clear advantages. *Prescrire Int.* 2008; 17 (96): 150.
7. Cordovani D., Balki M., Farine D., Seaward G., Carvalho J.C. Carbetocin at elective Cesarean delivery: a randomized controlled trial to determine the effective dose. *Can. J. Anaesth.* 2012; 59 (8): 751–7.
8. De Bonis M., Torricelli M., Leoni L., Berti P., Ciani V., Puzzutiello R. et al. Carbetocin versus oxytocin after cesarean section: similar efficacy but reduced pain perception in women with high risk of postpartum haemorrhage. *J. Matern. Fetal Neonat. Med.* 2012; 25 (6): 732–5.
9. Demetz J., Clouqueur E., D'Haveloose A., Staelen P., Ducloy A.S., Subtil D. Systematic use of carbetocin during cesarean delivery of multiple pregnancies: a before-and-after study. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2013; 287 (5): 875–80.
10. Elgafor el Sharkwy I.A. Carbetocin versus sublingual misoprostol plus oxytocin infusion for prevention of postpartum hemorrhage at cesarean section in patients with risk factors: a randomized, open trail study. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2013; 288 (6): 1231–6.
11. Feifel D., Shilling P.D., Belcher A.M. The effects of oxytocin and its analog, carbetocin, on genetic deficits in sensorimotor gating. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2012; 22 (5): 374–8.
12. Gamboa-López Gde J., Bolado-García P.B., Alvarez-Nemegyei J. Biochemical markers of cardiac damage increased after carbetocin infusion during cesarean section. *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc.* 2012; 50 (5): 477–80.
13. Gizzo S., Patrelli T.S., Gangi S.D., Carrozzini M., Saccardi C., Zambon A. et al. Which uterotonic is better to prevent the postpartum hemorrhage? Latest news in terms of clinical efficacy, side effects, and contraindications: a systematic review. *Reprod. Sci.* 2013; 20 (9): 1011–9.
14. Higgins L., Mechery J., Tomlinson A.J. Does carbetocin for prevention of postpartum haemorrhage at caesarean section provide clinical or financial benefit compared with oxytocin? *J. Obstet. Gynaecol.* 2011; 31 (8): 732–9.
15. Holleboom C.A., van Eyck J., Koenen S.V., Kreuwel I.A., Bergwerff F., Creutzberg E.C., Bruinse H.W. Carbetocin in comparison with oxytocin in several dosing regimens for the prevention of uterine atony after elective caesarean section in the Netherlands. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2013; 287 (6): 1111–7.
16. Kalinka J., Lipińska M., Sosnowski D., Wiliński W., Skoczylas M., Serafin M. et al. Evaluation of carbetocin (pabal) efficacy in the prevention of the postpartum hemorrhage in women after cesarean section—preliminary report. *Ginekol. Pol.* 2009; 80 (7): 512–7.
17. Karpenko I.A., Kreder R., Valencia C., Villa P., Mendre C., Mouillac B. et al. Red fluorescent turn-on ligands for imaging and quantifying G protein-coupled receptors in living cells. *ChemBioChem.* 2014; 15 (3): 359–63.
18. Larciprete G., Montagnoli C., Frigo M., Panetta V., Todde C., Zuppani B. et al. Carbetocin versus oxytocin in caesarean section with high risk of post-partum haemorrhage. *J. Prenat. Med.* 2013; 7 (1): 12–8.
19. Moertl M.G., Friedrich S., Kraschl J., Wadsack C., Lang U., Schlembach D. Haemodynamic effects of carbetocin and oxytocin given as intravenous bolus on women undergoing caesarean delivery: a randomized trial. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 2011; 118 (11): 1349–56.
20. Nirmala K., Zainuddin A.A., Ghani N.A., Zulkifli S., Jamil M.A. Carbetocin versus syntometrine in prevention of post-partum hemorrhage following vaginal delivery. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2009; 35 (1): 48–54.
21. Ortiz-Gómez J.R., Morillas-Ramírez F., Fornet-Ruiz I., Palacio-Abizanda F.J., Bermejo-Albares L. Clinical and pharmacological study of the efficacy of carbetocin in elective caesareans compared to low and usual doses of oxytocin. *Rev. Esp. Anestesiol. Reanim.* 2013; 60 (1): 7–15.
22. Posadas Robledo F.J. Carbetocin use to prevent obstetric hemorrhage. *Ginecol. Obstet. Mex.* 2011; 79 (7): 419–27.
23. Rath W. Prevention of postpartum haemorrhage with the oxytocin analogue carbetocin. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2009; 147 (1): 15–20.
24. Reyes O.A., Gonzalez G.M. Carbetocin versus oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage in patients with severe preeclampsia: a double-blind randomized controlled trial. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2011; 33 (11): 1099–104.
25. Rosseland L.A., Hauge T.H., Grindheim G., Stubhaug A., Lange-saeter E. Changes in lood pressure and cardiac output during cesarean delivery: the effects of oxytocin and carbetocin compared with placebo. *Anesthesiology.* 2013; 119 (3): 541–51.
26. Steckler D., Naidoo V., Gerber D., Kähn W. Ex vivo influence of carbetocin on equine myometrial muscles and comparison with oxytocin. *Theriogenology.* 2012; 78 (3): 502–9.
27. Su L.L., Chong Y.S., Samuel M. Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 4: CD005457.
28. Su L.L., Chong Y.S., Samuel M. Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 2: CD005457.
29. Su L.L., Rauff M., Chan Y.H., Mohamad Suphan N., Lau T.P., Biswas A., Chong Y.S. Carbetocin versus syntometrine for the third stage of labour following vaginal delivery – a double-blind randomised controlled trial. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 2009; 116 (11): 1461–6.
30. Triopon G., Goron A., Agenor J., Aya G.A., Chaillou A.L., Begler-Fonnie J. et al. Use of carbetocin in prevention of uterine atony during cesarean section. Comparison with oxytocin. *Gynecol. Obstet. Fertil.* 2010; 38 (12): 729–34.

Поступила 02.10.14

Received 02.10.14

УДК 618:92 Айламазян

## ЭДУАРД КАРПОВИЧ АЙЛАМАЗЯН (к 75-летию со дня рождения)



2 января 2015 г. исполнилось 75 лет со дня рождения академика РАН, заслуженного деятеля науки РФ профессора Эдуарда Карповича Айламазяна.

После окончания II Московского медицинского института им. Н.И. Пирогова Э.К. Айламазян работал главным врачом участковой больницы в Карелии. С 1965 г. его судьба связана с I Ленинградским медицинским институтом им. акад. И.П. Павлова (ныне Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова), где он работал в качестве врача-ординатора, ассистента, доцента, а с 1983 г. — заведующего кафедрой акушерства и гинекологии. С 1988 г. по настоящее время Эдуард Карпович Айламазян — директор Научно-исследовательского института акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта. В 1970 г. он защитил кандидатскую диссертацию на тему «Особенности сократительной деятельности матки при тазовом предлежании плода», в 1984 г. — докторскую диссертацию на тему «Новые подходы к диагностике и лечению хронической гипоксии плода при позднем токсикозе беременных». В 1994 г. Эдуард Карпович Айламазян избран членом-корреспондентом, а в 1999 г. — действительным членом (академиком) РАМН, с 2014 г. — действительным членом РАН.

Под руководством академика Э.К. Айламазяна получили развитие новейшие направления фундаментальных и прикладных научных исследований

в акушерстве и гинекологии, внесшие существенный вклад в развитие медицинской науки рубежа XX–XXI веков: перинатология и перинатальная медицина, пренатальная диагностика наследственных и врожденных заболеваний плода, эндокринология репродукции. Сферой особых интересов Э.К. Айламазяна являются неотложные состояния в акушерской практике — аномалии сократительной деятельности матки, акушерские кровотечения, гестозы, невынашивание беременности, а также проблемы оперативного родоразрешения, кесарева сечения. Благодаря научным работам, выполненным по инициативе и под руководством Э.К. Айламазяна, созданы новые диагностические и терапевтические перинатальные технологии, решены вопросы диагностики внутриутробных инфекций, лечения гемолитической болезни плода, внедрены в практическую деятельность методы антенатальной хирургической коррекции пороков развития, сформулировано представление о генетическом паспорте беременной, выявлены этиологические факторы и механизмы развития гиперпластических процессов органов репродуктивной системы (миомы матки, генитального эндометриоза, гиперпластических процессов эндометрия, мастопатии), предложены новые направления их профилактики и патогенетически ориентированные методы лечения.

В 1997 г. Указом Президента РФ за большие заслуги в развитии отечественной медицинской науки Э.К. Айламазян награжден «Орденом Дружбы». В 2002 г. за разработку и внедрение мер по охране репродуктивного здоровья женщин при воздействии вредных факторов окружающей, в том числе производственной, среды он награжден премией Правительства РФ.

В 2003 г. за выдающиеся достижения в области перинатологии и перинатальной медицины, пренатальной диагностики наследственных и врожденных заболеваний Э.К. Айламазяну присуждена премия имени И.П. Павлова в области физиологии и медицины Правительства Санкт-Петербурга и Санкт-Петербургского научного центра РАН.

Организаторский талант Эдуарда Карповича Айламазяна, его бережное отношение к старшему поколению специалистов, поддержка моло-

дых кадров, укрепление материально-технического потенциала сумели возродить Институт для национальной науки и здравоохранения. Сегодня Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта — один из лучших в России, в Европе и мире. Он оснащен современной аппаратурой, здесь работает высококвалифицированный коллектив ученых и врачей, царит интеллектуальная, творческая атмосфера. По инициативе Э.К. Айламазяна создан целый ряд практических направлений и специализированных медицинских центров по оказанию помощи тяжелым контингентам больных — страдающим сахарным диабетом, опухолями органов репродуктивной системы, беременным с гемолитической болезнью плода и аномалиями его развития. Большое внимание уделяется качеству здоровья молодежи и женщин старших возрастных групп.

Широко известен педагогический талант Эдуарда Карповича Айламазяна. Он воспитал сотни специалистов, работающих в разных уголках России и за рубежом. Эдуард Карпович обладает удивительной способностью увидеть и раскрыть талант человека, лучшие и сильные стороны его характера. Личной заслугой академика Э.К. Айламазяна является создание научно-учебно-производственного объединения кафедры акушерства и гинекологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. Э.К. Айламазяном организована кафедра акушерства и гинекологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета.

Одно из направлений деятельности Э.К. Айламазяна с 2001 г. — курация службы охраны материнства и детства Северо-Западного федерального округа РФ. Под его руководством осуществляется методическая и организационная помощь региональным лечебно-профилактическим учреждениям.

В настоящее время Э.К. Айламазян — признанный лидер петербургской школы акушеров-гинекологов, он является главным акушером-гинекологом Санкт-Петербурга и Северо-Западного региона РФ, председателем Ассоциации акушеров и гинекологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного региона РФ, вице-президентом Российской ассоциации акушеров-гинекологов. Под его руководством выполнено 28 докторских и 108 кандидатских диссертаций. Э.К. Айламазян — автор более 700 научных и учебно-методических работ, опубликованных как в России, так и за рубежом, в том числе 2 учебников для студентов медицинских вузов — «Акушерство» (9 изданий) и «Гинекология», руководства «Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике» (2 издания).

Отличительной чертой Эдуарда Карповича является его глубокое уважение и почтение к своим учителям, благодарность всем, кто делает с ним одно дело. Он как никто иной умеет вдохновить своих сотрудников, ободрить их, помочь в трудную минуту, порадоваться их успехам. Он обладает замечательным чувством юмора. Для многих людей академик Эдуард Карпович Айламазян стал Учителем в науке, врачевании и жизни!

***Эдуард Карпович, примите в день своего замечательного юбилея самые теплые, сердечные и искренние поздравления от всех нас, Ваших коллег, соратников, учеников и друзей! Мы желаем Вам крепкого здоровья, новых свершений в науке, успехов в педагогической и врачебной деятельности, преданных учеников, последователей и большого личного счастья!***

## Обе жизни в надежных руках



#### Показания для применения

Предупреждение атонии матки после рождения ребенка при помощи кесарева сечения.  
Предупреждение атонии матки для женщин, у которых наблюдается риск кровотечения после родов через естественные родовые пути.

#### Противопоказания

Повышенная чувствительность к карбетоцину, окситоцину или к одному из компонентов препарата.  
Период беременности и родов до рождения ребенка.  
Заболевания печени или почек.  
Серьезные нарушения сердечно-сосудистой системы.  
Эпилепсия.  
Пабал не применяется для индуктирования родов.

#### Способ применения и дозы

Пабал вводится один раз внутривенно или внутримышечно только после рождения ребенка. Не следует применять препарат повторно. Не следует смешивать Пабал с другими препаратами в одном шприце. Не следует применять препарат, если в растворе наблюдаются нерастворимые частицы или раствор изменил цвет. Ниспользованный препарат подлежит уничтожению.  
После кесарева сечения одна доза Пабала (100 мкг/мл) вводится внутривенно как можно быстрее после родов, желательнее до отделения плаценты.  
После рождения через естественные родовые пути — одна доза Пабала (100 мкг/мл) вводится внутримышечно в верхнюю часть бедра как можно быстрее после отделения плаценты.

#### Побочные действия

Характер и частота развития побочных эффектов при применении карбетоцина сопоставимы с побочными эффектами окситоцина. Нарушения со стороны нервной системы: головная боль, тремор. Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: повышение артериального давления, гиперемия лица. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, боль в животе.

#### Форма выпуска

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения  
100 мкг/мл.

По 1 мл раствора в ампуле объемом 1 мл из бесцветного стекла типа I, с возможным цветным кодированием в виде цветной точки и/или одного или нескольких колец.

По 5 ампул в пластиковой ячейковой упаковке в картонной пачке с инструкцией по медицинскому применению.

#### Условия хранения

При температуре 2-8°С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять после истечения срока годности.

#### Производитель

Ферринг ГмбХ, Витланд 11, 24109 Киль, Германия  
Или Ферринг Инк., 200 Йоркленд бульвар,  
800 Северный Йорк, M2J5C1 Онтарио, Канада

На правах рекламы.

Литература:

Инструкция по применению препарата Пабал.

Рег.уд. №ЛП-001424 от 12.01.2012 г.

Перед применением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

Информация для специалистов здравоохранения.

ООО «Ферринг Фармасетикалз»

115054, г. Москва, Космодамианская наб., 52 стр. 4

Тел: (495) 287-0343; факс: (495) 287-0342

www.ferring.ru

НОВЫЙ ПРЕПАРАТ

# ВАГИФЕРОН®

## СУППОЗИТОРИИ ВАГИНАЛЬНЫЕ

Интерферон альфа-2b + метронидазол + флуконазол  
(Рег. уд. № ЛП-001339)

### ЛЕЧЕНИЕ

- ✓ бактериального вагиноза
- ✓ бактериальных (неспецифических) вагинитов
- ✓ вагинитов, вызванных смешанной инфекцией (трихомонады, гарднереллы, дрожжеподобные грибы, вирус простого герпеса 1 и 2 типа, микопlasма, уреapлазма)



БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ  
ФИРН М [www.firm.ru](http://www.firm.ru)



Инструкция по применению препарата Вагиферон® утверждена  
Министерством здравоохранения и социального развития РФ, ЛП 001339-081211

Отпуск по рецепту

Информация для специалистов