



FUNDAMENTAL AND CLINICAL MEDICINE

2019 | TOM 4, № 3 | VOL. 4, № 3

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

16+

DOI 10.23946/2500-0764-2019-4-3

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор), свидетельство о регистрации ПИ №ФС77-65159 от 28 марта 2016 г.

Журнал основан в 2016 г.

Учредитель: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 650056, Кемеровская область, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а

ISSN 2500-0764 (Print)

ISSN 2542-0941 (Online)

Адрес редакции и издателя: 650056, Кемеровская область, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а,
Тел/факс: (3842) 73-48-56,
e-mail: journal_author@kemsma.ru

Адрес типографии: 650024, Кемеровская область, г. Кемерово, ул. Сибирская, д.35а, ООО «Принт», тел. (3842) 35-21-19

Периодичность: 4 раза в год.

Подписано в печать 27.09.19 г.
Дата выхода в свет 30.09.19 г.

Печать офсетная.
Тираж 950 шт.
Заказ № 808.

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ научно-практический рецензируемый журнал «Фундаментальная и клиническая медицина» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук по следующим специальностям:

14.01.01 – акушерство и гинекология,
14.01.04 – внутренние болезни,
14.01.05 – кардиология,
14.02.01 – гигиена,
14.02.02 – эпидемиология,
14.03.03 – патологическая физиология (медицинские науки).
Полная версия журнала в электронном виде доступна на сайте Российской электронной библиотеки (www.elibrary.ru)

Распространяется по подписке.

Подписной индекс П3593 в каталоге «Почта России», 80843 в каталоге «Роспечать».

Свободная цена

Журнал «Фундаментальная и клиническая медицина»

Главный редактор

- **Брусина Елена Борисовна**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой эпидемиологии, г. Кемерово, РФ

Редакционная коллегия

- **Абу-Абдаллах Мишель**, доктор медицины; Ближневосточная клиника фертильности, директор, Ливан
- **Акимкин Василий Геннадьевич**, д.м.н., профессор, академик РАН; ФБН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, директор, г. Москва, РФ
- **Артымук Наталья Владимировна**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой, г. Кемерово, РФ
- **Барбараш Леонид Семенович**, д.м.н., профессор, академик РАН; ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», главный научный сотрудник, г. Кемерово, РФ
- **Барбараш Ольга Леонидовна**, д.м.н., профессор; член-корреспондент РАН, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», директор, г. Кемерово, РФ
- **Белокриницкая Татьяна Евгеньевна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации и постдипломной подготовки специалистов, г. Чита, РФ
- **Ботвинкин Александр Дмитриевич**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой эпидемиологии, г. Иркутск, РФ
- **Брико Николай Иванович**, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, академик РАН; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), директор института общественного здоровья, заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины, г. Москва, РФ
- **Бухтияров Игорь Валентинович**, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова», директор, г. Москва, РФ
- **Григорьев Евгений Валерьевич**, д.м.н., профессор; ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», заместитель директора по научной и лечебной работе, г. Кемерово, РФ
- **Злобин Владимир Игоревич**, д.м.н., профессор, академик РАН; ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии, г. Иркутск, РФ
- **Занько Сергей Николаевич**, заслуженный деятель науки, д.м.н., профессор; УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, г. Витебск, Республика Беларусь, РФ
- **Ивойлов Валерий Михайлович**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, президент, г. Кемерово, РФ
- **Кира Евгений Федорович**, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор; ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой женских болезней и репродуктивного здоровья, г. Москва, РФ

- **Коськина Елена Владимировна**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, проректор по учебной работе, заведующая кафедрой гигиены, г. Кемерово, РФ
- **Крамер Аксель**, профессор; медицинский университет Грайсвальда, институт гигиены и медицинской экологии, г. Грайсвальд, Германия
- **Кувшинов Дмитрий Юрьевич**, д.м.н., доцент; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой нормальной физиологии, г. Кемерово, РФ (**научный редактор**)
- **Куркин Владимир Александрович**, д.ф.н., профессор; ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии, г. Самара, РФ
- **Леванова Людмила Александровна**, д.м.н., доцент; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой микробиологии, иммунологии, вирусологии, г. Кемерово, РФ (**ответственный секретарь**)
- **Лех Медард**, профессор; исследовательский центр фертильности и бесплодия, г. Варшава, Польша
- **Медведев Михаил Андреевич**, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, академик РАН; ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой нормальной физиологии, г. Томск, РФ
- **Начева Любовь Васильевна**, д.б.н., профессор, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой биологии с основами генетики и паразитологии, г. Кемерово, РФ
- **Онищенко Александр Леонидович**, д.м.н., профессор; Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей-филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора по научной работе, г. Новокузнецк, РФ
- **Попонникова Татьяна Владимировна**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ректор, г. Кемерово, РФ (**заместитель главного редактора**)
- **Потеряева Елена Леонидовна**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, проректор по лечебной работе, г. Новосибирск, РФ
- **Радзинский Виктор Евсеевич**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, г. Москва, РФ
- **Рудаков Николай Викторович**, д.м.н., профессор; ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора, директор, г. Омск, РФ
- **Салмина Алла Борисовна**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник и руководитель НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, проректор по инновационному развитию и международной деятельности, г. Красноярск, РФ
- **Цубке Вольфганг**, приват-доцент, Университет Тюбингена, медицинский факультет, Тюбинген, Германия.
- **Цуканов Владислав Владимирович**, д.м.н., профессор; ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера Министерства образования и науки Российской Федерации, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, г. Красноярск, РФ
- **Шиндлер Адольф**, профессор; Университет Эссена, институт медицинских исследований и образования, отдел акушерства и гинекологии, директор, г. Эссен, Германия
- **Уразова Ольга Ивановна**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой патологической физиологии, г. Томск, РФ
- **Эл-Джефут Моамар**, доцент; Университет Муты, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Карак, Иордания
- **Эльнашар Абуабакр**, профессор, университет Бенхи, Бенха, Египет
- **Яковлев Сергей Владимирович**, д.м.н., профессор; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), профессор кафедры госпитальной терапии №2 лечебного факультета, г. Москва, РФ

DOI 10.23946/2500-0764-2019-4-3

The Journal is officially registered in the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media (Roskomnadzor), registration certificate PO №FS77-65159 from 2016/03/28.

Journal was founded in 2016.

Founder: Kemerovo State Medical University, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, Kemerovo Region, 650056, Russian Federation

ISSN 2500-0764 (Print)
ISSN 2542-0941 (Online)

Editorial/Publisher Address:

22a, Voroshilova Street, Kemerovo, Kemerovo Region, 650056, Russian Federation
Phone: +7 (3842) 73-48-56,
e-mail:
journal_author@kemsma.ru

Printing House Address:

35a, Sibirskaya Street, Kemerovo, Kemerovo Region, 650024, Russian Federation, LLC "Print", phone: (3842) 35-21-19

The Journal is published quarterly.

Signed and confirmed for publication on 2019/09/27
Published on 2019/09/30

Offset printing, 950 copies.

Order № 808.

The Journal is included in the List of peer-reviewed research journals recommended by Higher Education Committee of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation in the following research fields:
14.01.01 – Obstetrics and Gynecology,
14.01.04 – Internal Medicine,
14.01.05 – Cardiology,
14.02.01 – Hygiene,
14.02.02 – Epidemiology,
14.03.03 – Pathophysiology (Medical Sciences).

The Journal is entirely available at the official site of Scientific Electronic Library (www.elibrary.ru)

Subscription-based distribution.

Subscription index
P3593 (Russian Post catalogue),
80843 («Rospechat» catalogue).

Free Price

Fundamental and Clinical Medicine

Editor-in-Chief

- **Elena B. Brusina**, MD, DSc, Professor; Kemerovo State Medical University, Head of the Department of Epidemiology, Kemerovo (Russian Federation)

Editorial Board

- **Michel Abou Abdallah**, MD; Middle East Fertility Clinic, Medical Director, Beirut (Lebanon)
- **Vasily G. Akimkin**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; Central Research Institute of Epidemiology, Chief Executive Officer, Moscow (Russian Federation)
- **Moamar Al-Jefout**, MD, PhD; University of Mutah, Department of Obstetrics and Gynecology, Associate Professor, Karak (Jordan)
- **Natalia V. Artyuk**, MD, DSc, Professor; Kemerovo State Medical University, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo (Russian Federation)
- **Leonid S. Barbarash**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Chief Research Officer, Kemerovo (Russian Federation)
- **Olga L. Barbarash**, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Chief Executive Officer, Kemerovo (Russian Federation)
- **Tatiana E. Belokrinitskaya**, MD, DSc, Professor; Chita State Medical Academy, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Chita, (Russian Federation)
- **Alexandr D. Botvinkin**, MD, DSc, Professor; Irkutsk State Medical University, Head of the Department of Epidemiology, Irkutsk (Russian Federation)
- **Nikolay I. Briko**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University, Head of the Institute of Public Health and the Department of Epidemiology and Evidence-based Medicine, Moscow (Russian Federation)
- **Igor V. Bukhtiyarov**, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Izmerov Research Institute of Occupational Health, Chief Executive Officer, Moscow (Russian Federation)
- **Aboubakr M. Elnashar**, MD, PhD, Professor; Benha University, Department of Obstetrics and Gynecology, Benha (Egypt)
- **Evgeniy V. Grigoriev**, MD, DSc, Professor; Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Deputy Chief Executive Officer, Kemerovo (Russian Federation)
- **Valeriy M. Ivoylov**, MD, DSc, Professor; Kemerovo State Medical University, President, Kemerovo (Russian Federation)
- **Evgeniy F. Kira**, MD, DSc, Professor; Pirogov National Medical and Surgical Center, Head of the Department of Women's Diseases and Reproductive Health, Moscow (Russian Federation)
- **Lyudmila A. Levanova**, MD, DSc; Kemerovo State Medical University, Head of the Department of Microbiology, Immunology and Virology, **Deputy Editor-in-Chief**, Kemerovo (Russian Federation)
- **Axel Kramer**, MD, PhD, Professor; Ernst Moritz Arndt University Institute of Hygiene and Environmental Medicine, Greifswald (Germany)

- **Elena V. Kos'kina**, MD, DSc, Professor; Kemerovo State Medical University, Deputy Chief Executive Officer, Kemerovo (Russian Federation)
- **Dmitriy Y. Kuvshinov**, MD, DSc; Kemerovo State Medical University, Head of the Department of Physiology, **Deputy Editor-in-Chief**, Kemerovo (Russian Federation)
- **Vladimir A. Kurkin**, MD, DSc, Professor; Samara State Medical University, Head of the Department of Pharmacognosy, Botany and Phytotherapy, Samara (Russian Federation)
- **Medard Lech**, MD, PhD, Professor; Fertility and Sterility Research Center, Chief Executive Officer, Warsaw (Poland)
- **Mikhail A. Medvedev**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; Siberian State Medical University, Head of the Department of Physiology, Tomsk (Russian Federation)
- **Lyubov V. Nacheva**, MD, DSc, Professor; Kemerovo State Medical University, Head of the Department of Biology, Genetics and Parasitology, Kemerovo (Russian Federation)
- **Alexander L. Onishchenko**, MD, DSc; Novokuznetsk State Institute of Advanced Medical Training, Deputy Chief Executive Officer, Novokuznetsk (Russian Federation)
- **Tatiana V. Poponnikova**, MD, DSc, Professor; Kemerovo State Medical University, Chief Executive Officer, **Deputy Editor-in-Chief**, Kemerovo (Russian Federation)
- **Elena L. Poteryaeva**, MD, DSc, Professor; Novosibirsk State Medical University, Head of the Department of Emergency Therapy, Endocrinology and Occupational Medicine, Deputy Chief Executive Officer, Novosibirsk (Russian Federation)
- **Viktor E. Radzinskiy**, MD, DSc, Professor; Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Peoples' Friendship University of Russia, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow (Russian Federation)
- **Nikolay V. Rudakov**, MD, DSc, Professor; Research Institute of Zoonoses, Chief Executive Officer, Omsk (Russian Federation)
- **Alla B. Salmiina**, MD, DSc, Professor; Voino-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Head of The Department of Biochemistry, Medical, Pharmaceutical, and Toxicological Chemistry, Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, Chief Executive Officer, Krasnoyarsk (Russian Federation)
- **Adolf Schindler**, MD, PhD, Professor; University of Essen, Institute for Medical Research and Education, Department of Obstetrics and Gynecology, Chief Executive Officer, Essen (Germany)
- **Olga I. Urazova**, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Siberian State Medical University, Head of the Department of Pathophysiology, Tomsk (Russian Federation)
- **Sergey V. Yakovlev**, MD, DSc, Professor; Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Internal Diseases #2, Moscow (Russian Federation)
- **Sergey N. Zan'ko**, MD, DSc, Professor; Vitebsk State Medical University, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Vitebsk (Republic of Belarus)
- **Vladimir I. Zlobin**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; Irkutsk State Medical University, Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology and the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk (Russian Federation)
- **Wolfgang Zubke**, MD, PhD; University of Tübingen, University Clinic, Medical Faculty, Associate Professor, Tübingen, (Germany)
- **Vladimir V. Zukanov**, MD, DSc, Professor; Research Institute for Medical Problems in The North, Head of the Digestive Diseases Unit, Krasnoyarsk (Russian Federation)

СОДЕРЖАНИЕ

КОЛОНКА РЕДАКТОРА	с. 7
ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ	
Беглова А.Ю., Елгина С.И., Артымук Н.В., Гордеева Л.А. ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ЦИТОХРОМОВ У ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ (г. Кемерово, Россия)	с. 8
Ремнева О.В., Фадеева Н.И., Кореновский Ю.В., Колядо О.В. ПРЕДИКТОРЫ ТЯЖЕЛОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ (г. Барнаул, Россия)	с. 15
Ордянец И.М., Барабашева С.С., Савичева А.М. ПРОФИЛЬ ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ У ЖЕНЩИН С НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТЬЮ (г. Москва, Россия)	с. 22
Баринов С.В., Белинина А.А., Молчанова И.В., Колядо О.В. ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН С МНОГОПЛОДИЕМ, ЖИТЕЛЬНИЦ АЛТАЙСКОГО КРАЯ (г. Омск, г. Барнаул, Россия)	с. 27
Эйзенах И.А., Власова В.В., Мозес В.Г. СИМУЛЬТАННАЯ АМПУТАЦИЯ ГИПЕРТРОФИЧЕСКИ УДЛИНЕННОЙ ШЕЙКИ МАТКИ ПРИ ПЛАСТИКЕ ПРОЛАПСА ГЕНИТАЛИЙ – ЗА И ПРОТИВ (г. Новокузнецк, г. Кемерово, Россия)	с. 34
Ремнева О.В., Ершова Е.Г., Чернова А.Е., Гальченко А.И., Боровков В.А. МАССИВНЫЕ АКУШЕРСКИЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ: МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЙ ПОРТРЕТ «NEAR MISS», ОПТИМИЗАЦИЯ АКУШЕРСКИХ И ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ НА ОСНОВЕ СТРАТЕГИИ РИСКА (г. Барнаул, Россия)	с. 41
Елгина С.И., Захаров И.С., Рудаева Е.В. РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН И ОСОБЕННОСТИ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ (г. Кемерово, Россия)	с. 48
Сурина М.Н., Чванова Е.А., Марочко Т.Ю., Карелина О.Б. БЕРЕМЕННОСТЬ И АНЕМИЯ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ: ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ (г. Кемерово, Россия)	с. 54
Федорова Ю.С., Сухих А.С., Сулов Н.И., Захарова Ю.В., Соболева О.М. ХРОМАТОГРАФИЯ ЭКСТРАКТОВ РАСТЕНИЙ РОДА КОПЕЕЧНИК НА МОДИФИЦИРОВАННЫХ СОРБЕНТАХ SERHAROSE CL (г. Кемерово, г. Томск, Россия)	с. 61
Штрек С.В., Рудаков Н.В., Пеньевская Н.А., Савельев Д.А., Блох А.И. МНОГОЛЕТНЯЯ ДИНАМИКА И ИНТЕНСИВНОСТЬ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА СИБИРСКОГО КЛЕЩЕВОГО ТИФА В ФЕДЕРАЛЬНЫХ ОКРУГАХ И СУБЪЕКТАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В ПЕРИОД 2002 – 2018 ГГ. (г. Омск, Россия)	с. 68
ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ	
Эл-Джефут М., Артымук Н.В. НОВОЕ О ТЕОРИЯХ ПАТОГЕНЕЗА ЭНДОМЕТРИОЗА (Аль-Айн, Объединенные Арабские Эмираты)	с. 77
Успенская Ю.А., Моргун А.В., Осипова Е.Д., Антонова С.К., Салмина А.Б. ЭПЕНДИМОЦИТЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА В НЕЙРОГЕНЕЗЕ И РЕГУЛЯЦИИ СТРУКТУРНО- ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ЦЕЛОСТНОСТИ ГЕМАТО-ЛИКВОРНОГО БАРЬЕРА (г. Красноярск, Россия)	с. 83
Минина В.И., Буслаев В.Ю. ОЦЕНКА ГЕНОТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ С ПОМОЩЬЮ МИКРОЯДЕРНОГО ТЕСТА НА ЛИМФОЦИТАХ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА (г. Кемерово, Россия)	с. 95
Рудаева Е.В., Мозес В.Г., Кашгалап В.В., Захаров И.С., Елгина С.И., Рудаева Е.Г. ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА И БЕРЕМЕННОСТЬ (г. Кемерово, Россия)	с. 102
Подолужный В.И., Лесников С.М., Шабалина О.В. ГРЫЖИ ПАХОВО-БЕДРЕННОЙ ОБЛАСТИ: ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О ГЕРНИОГЕНЕЗЕ И ПОДХОДАХ К ДИАГНОСТИКЕ И ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ (г. Кемерово, Россия)	с. 113
КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ	
Помыткина Т. Е. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПАРЦИАЛЬНОГО ГИПОПИТУИТАРИЗМА (г. Кемерово, Россия)	с. 122
Мальшенко Ю.А., Сороко И.В., Кобер Д.В., Богачев Р.С., Митюков А.Е. СИНДРОМ ФАРА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ (г. Калининград, Россия)	с. 128

TABLE OF CONTENTS

EDITORIAL	p. 7
ORIGINAL RESEARCH	
Anzhelika Yu. Beglova, Svetlana I. Yelgina, Natalia V. Artymuk, Lyudmila A. Gordeeva POLYMORPHISMS OF CYTOCHROME GENES IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME (Kemerovo, Russian Federation)	p. 8
Olga V. Remneva, Natalia I. Fadeeva, Yuriy V. Korenovskiy, Olga V. Kolyado PREDICTORS OF SEVERE CEREBRAL ISCHEMIA IN PREMATURE INFANTS (Barnaul, Russian Federation)	p. 15
Irina M. Ordiyants, Sofia S. Barabasheva, Anna M. Savicheva SERUM AND ENDOMETRIAL ORGANIC ACID PROFILE IN WOMEN WITH MISSED ABORTION (Moscow, Russian Federation)	p. 22
Sergey V. Barinov, Antonina A. Belinina, Irina V. Molchanova, Olga V. Kolyado OBSTETRIC AND PERINATAL OUTCOMES IN WOMEN WITH MULTIPLE PREGNANCY IN ALTAI REGION (Omsk, Barnaul, Russian Federation)	p. 27
Igor A. Eizenach, Veronika V. Vlasova, Vadim G. Mozes EXCISION OF ELONGATED CERVIX DURING RECONSTRUCTIVE SURGERY IN PATIENTS WITH PELVIC ORGAN PROLAPSE – PRO ET CONTRA (Novokuznetsk, Kemerovo, Russian Federation)	p. 34
Olga V. Remneva, Elena G. Ershova, Anastasia E. Chernova, Anzhelika I. Galchenko, Vladimir A. Borovko MAJOR OBSTETRIC HAEMORRHAGE: PORTRAIT OF "NEAR MISS" AND RISK MANAGEMENT- BASED OPTIMISATION OF OBSTETRIC TECHNIQUES AND TELEMEDICINE TECHNOLOGIES (Barnaul, Russian Federation)	p. 41
Svetlana I. Yelgina, Igor S. Zakharov, Elena V. Rudaeva WOMEN'S REPRODUCTIVE HEALTH AND FEATURES OF EATING BEHAVIOR (Kemerovo, Russian Federation)	p. 48
Maria N. Surina, Elizaveta A. Chvanova, Tatiana Yu. Marochko, Olga B. Karelina PREGNANCY AND ANEMIA: PROBLEMS IN DIAGNOSIS AND TREATMENT (Kemerovo, Russian Federation)	p. 54
Yulia S. Fedorova, Andrey S. Sukhikh, Nikolay I. Suslov, Yulia V. Zakharova, Olga M. Soboleva CHROMATOGRAPHY OF HEDYSARUM EXTRACTS ON MODIFIED SEPHAROSE CL SORBENTS (Kemerovo, Tomsk, Russian Federation)	p. 61
Sergey V. Shtrek, Nikolay V. Rudakov, Natalia A. Penjevsckaya, Dmitriy A. Saveliev, Alexey I. Blokh LONG-TERM DYNAMICS AND EPIDEMIC INTENSITY OF SIBERIAN TICK TYPHUS IN FEDERAL DISTRICTS AND REGIONS OF RUSSIAN FEDERATION DURING 2002-2018 (Omsk, Russian Federation)	p. 68
REVIEW ARTICLES	
Moamar Al-Jefout, Natalia V. Artymuk CAUSES AND MECHANISMS OF ENDOMETRIOSIS: AN UPDATE (Al-Ain, United Arab Emirates)	p. 77
Yulia A. Uspenskaya, Andrey V. Morgun, Elena D. Osipova, Svetlana K. Antonova, Alla B. Salmina BRAIN EPENDYMOCYTES IN NEUROGENESIS AND MAINTAINING INTEGRITY OF BLOOD- CEREBROSPINAL FLUID BARRIER (Krasnoyarsk, Russian Federation)	p. 83
Varvara I. Minina, Vladislav Yu. Buslaev ESTIMATING GENOTOXIC EFFECTS OF ANTICANCER DRUGS USING CYTOKINESIS-BLOCK MICRONUCLEUS ASSAY ON HUMAN LYMPHOCYTES (Kemerovo, Russian Federation)	p. 95
Elena V. Rudaeva, Vadim G. Mozes, Vasilii V. Kashtalap, Igor S. Zakharov, Svetlana I. Yelgina, Elena G. Rudaeva CONGENITAL HEART DISEASE AND PREGNANCY (Kemerovo, Russian Federation)	p. 102
Valeriy I. Podoluzhnyi, Stepan M. Lesnikov, Olga V. Shabalina GROIN HERNIAS: CAUSES, DIAGNOSTICS, AND SURGERY (Kemerovo, Russian Federation)	p. 113
CASE REPORTS	
Tatiana E. Pomytkina A CLINICAL CASE OF PARTIAL HYPOPITUITARISM (Kemerovo, Russian Federation)	p. 122
Yulia A. Malysenko, Irina V. Soroko, Denis V. Kober, Robert S. Bogachev, Alexandr E. Mityukov PRIMARY FAMILIAL BRAIN CALCIFICATION: A CLINICAL CASE (Kaliningrad, Russian Federation)	p. 128

Уважаемые коллеги!

В фокусе этого номера журнала проблемы репродуктивного здоровья женщин. Исследования посвящены изучению молекулярно-генетических аспектов синдрома поликистозных яичников, роли органических кислот в патогенезе неразвивающейся беременности, теориям патогенеза эндометриоза, отдаленным исходам хирургической коррекции пролапса гениталий у женщин.

С позиций стратегии риска обсуждаются пути совершенствования эффективности акушерских и телемедицинских технологий оказания помощи женщинам с массивными акушерскими кровотечениями, особенности течения беременности, родов и перинатальных исходов при многоплодной беременности, у женщин с анемией тяжелой степени, врожденными пороками сердца.

Авторы публикуют результаты поиска информативных предикторов тяжелой церебральной ишемии у недоношенных новорожденных, изучают связь репродуктивного здоровья женщин и особенностей пищевого поведения, обобщают современный опыт использования микроядерного теста для оценки генотоксических эффектов действия современных противоопухолевых препаратов.

Широкий спектр обсуждаемых вопросов сохранения и восстановления репродуктивного здоровья женщин несомненно будет интересен специалистам.

Главный редактор

доктор медицинских наук, профессор

Е.Б. Брусина



<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-3-8-14>

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ЦИТОХРОМОВ У ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

БЕГЛОВА А.Ю.^{1*}, ЕЛГИНА С.И.¹, АРТЫМУК Н.В.¹, ГОРДЕЕВА Л.А.²

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

²ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН», г. Кемерово, Россия

Резюме

Цель. Изучение полиморфизма генов *CYP11A1*, *CYP17A1*, *CYP19A1* у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) репродуктивного возраста в сравнении с женщинами без СПКЯ.

Материалы и методы. В исследование включено 188 женщин репродуктивного возраста. I группу составили 94 женщины с СПКЯ; II группу – 94 женщины без СПКЯ. Всем пациенткам проведен молекулярно-генетический анализ полиморфизмов генов *VNTR* пентануклеотидного ((ttta)n) полиморфизма в позиции -528 промоторного региона гена *CYP11A1* и *CYP17A1*(-34T>C (MspA1), rs743572) и *CYP19A1* (с.-39+15658 C>T, C40824T, rs2470152) с использованием тест-системы ООО «СибДНК» (г. Новосибирск), с последующей статистической обработкой данных.

Результаты. Распределение частот генотипов генов *CYP11A1* (ttta)n, *CYP17A1* rs743572 и

CYP19A1 rs2470152 в группах женщин с СПКЯ и у здоровых женщин статистически значимо не отличалось ($p>0,05$). Однако для полиморфизма *CYP11A1* (ttta)n наблюдалась тенденция к накоплению аллелей с большим количеством (ttta)n-повторов у женщин с СПКЯ, чем у здоровых женщин. Типичны были VNTR генотипы с 6/6, 6/8 и 8/8 пентануклеотидными повторами.

Заключение. Полиморфизм исследованных генов цитохромов не играл ключевой роли в развитии СПКЯ в обследованной группе женщин. Наше исследование может быть полезным для проведения последующих мета-анализов, которые могут позволить раскрыть представление о патогенезе заболевания.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, бесплодие, генетический полиморфизм, *CYP11A1*, *CYP17A1*, *CYP19A1*.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Беглова А.Ю., Елгина С.И., Артымук Н.В., Гордеева Л.А. Полиморфизм генов цитохромов у женщин с синдромом поликистозных яичников. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019. Т. 4, №3. С. 8-14.

ORIGINAL RESEARCH

POLYMORPHISMS OF CYTOCHROME GENES IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

ANZHELIKA YU. BEGLOVA^{1*}, SVETLANA I. YELGINA¹, NATALIA V. ARTYMUК¹, LYUDMILA A. GORDEEVA²

¹Kemerovo State Medical University, Kemerovo (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Russian Federation

²Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (18, Sovetskiy Prospekt, Kemerovo, 650000), Russian Federation

Abstract

Aim. To study the polymorphisms of *CYP11A1*, *CYP17A1*, and *CYP19A1* genes in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) of reproductive age in comparison with women without PCOS.

Materials and Methods. We consecutively recruited 94 women with polycystic ovary syndrome of reproductive age and 94 age-matched healthy women. All patients were subjected to molecular genetic analysis of pentanucleotide ((tttta)n) polymorphism at -528 position within the promoter region of the *CYP11A1* gene, rs743572 polymorphism within the *CYP17A1* gene, and rs2470152 polymorphism within the *CYP19A1* gene. We further compared the frequencies of respective genotypes and alleles between the groups.

Results. Genotype distribution of the indicated polymorphisms did not differ significantly between the groups. However, for *CYP11A1* (tttta)n polymorphism, a trend to the accumulation of the alleles with a large number of (tttta)n-repeats was observed in women with polycystic ovary syndrome as compared to healthy women. The most common were VNTR genotypes with 6/6, 6/8 and 8/8 pentanucleotide repeats.

Conclusion. The studied polymorphisms of cytochrome genes did not affect the risk of PCOS in the examined group of women. Our study may be useful for the further meta-analyses related to the genetic predisposition to PCOS.

Keywords: polycystic ovary syndrome, infertility, genetic polymorphism, *CYP11A1*, *CYP17A1*, *CYP19A1*.

◀ English

Conflict of Interest: the authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this article.

For citation:

Anzhelika Yu. Beglova, Svetlana I. Yelgina, Natalia V. Artymuk, Lyudmila A. Gordeeva. Polymorphisms of cytochrome genes in women with polycystic ovary syndrome. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019; 4 (3): 8-14.

Введение

По имеющимся данным, синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является распространенным заболеванием, относится к одной из наиболее актуальных проблем современной гинекологии и характеризуется широким индивидуальным разнообразием клинических проявлений [1]. СПКЯ – гетерогенная группа нарушений с широкой клинической и биохимической вариабельностью, при котором хроническая ановуляция является следствием нарушения механизма обратной связи в гипоталамо-гипофизарной системе. Данный полиэндокринный синдром сопровождается нарушениями функции яичников и других желез внутренней секреции [2, 3]. Его можно обнаружить у каждой десятой женщины репродуктивного возраста в популяции, а по некоторым оценкам – у каждой пятой. Частота СПКЯ составляет от 6,0 % до 20,0 % [4]. Активно изучаются механизмы развития СПКЯ на уровне гипоталамо-гипофизарного комплекса, яичников, надпочечников, жировой ткани. Доказана связь СПКЯ с бесплодием. Однако механизмы, посредством которых СПКЯ влияет на репродуктивную функцию, остаются предметом дискуссий. Предполагается, что при СПКЯ нарушаются секреция гонадотропного гормона

и стероидов, процессы фолликулогенеза, что приводит к дефекту овуляции, нарушению развития эндометрия, снижению секреции эстрадиола в гранулезе. Наряду с репродуктивными нарушениями СПКЯ ассоциирован с инсулинорезистентностью, нарушением углеводного обмена, психического статуса, сердечно-сосудистыми заболеваниями. Несмотря на длительную историю изучения детали причин, патогенеза и патофизиологии заболевания до конца не ясны, не завершен поиск единого фундаментального механизма, позволяющего объяснить истинную природу заболевания.

СПКЯ – полигенное эндокринное расстройство, обусловленное как наследственными факторами, так и факторами внешней среды. Вклад генетических факторов в этиологию СПКЯ составляет 79,0 %, а окружающей среды, образа жизни и индивидуальной истории болезни – 21,0 % [3]. Генетическая теория развития СПКЯ является актуальной, современной и активно изучается при развитии заболевания [5, 6].

В тека-клетках яичников у женщин с СПКЯ происходит секреция всех стероидогенных предшественников биосинтеза андрогенов. Процесс ароматизации андрогенов до эстрогенов обеспечивается ферментом P450 arom - ароматазой. Ароматаза – ключевой фермент,

ответственный за биосинтез эстрогена. Система цитохрома играет ключевую роль в функционировании яичников, фолликулогенезе, росте и развитии фолликула. Стартовым этапом стероидогенеза является превращение холестерина в прегненолон, который катализируется ферментом отщепления боковой цепи холестерина или P450_{ssc}. P450_{c17} катализирует синтез 17-гидроксипрегненолона и 17-ОН прогестерона из прегненолона и прогестерона соответственно, а затем производит конверсию этих стероидов в дегидроэпиандростерон и андростендион. P450_{c17} α является основным звеном в биосинтезе андрогенов в яичниках и надпочечниках [7].

Считается, что ряд полиморфизмов генов, связанных с ферментным комплексом цитохрома P 450 (CYP), играет ведущую роль в патогенезе СПКЯ. Можно предположить, что снижение ароматазной активности проявляется синдромом поликистозных яичников [8]. Ген *CYP11A1* (ген фермента отщепления боковой цепи P450_{ssc}) кодирует ферменты P450_{ssc} и рассматривается как ген-кандидат СПКЯ. Усиление активности *CYP11A* лежит в основе повышенной продукции андрогенов [9]. Ген *CYP17* кодирует фермент P450_{c17} α, который обладает как 12 α-гидроксилазной, так и 17, 20-лиазной активностью. Ген *CYP19* кодирует ароматазу (P450_{arom}), с помощью которой происходит конверсия C 19-стероидов (андрогенов) в C 18-стероиды (эстрогены). Предполагается, что при изменении в структуре гена снижается ароматазная активность в клетках гранулезы и формируется относительный избыток андрогенов, блокирующий развитие фолликулов [10, 11].

Генетическая теория СПКЯ играет важную роль в патогенезе заболевания и выявлении генетических маркеров патологии. Исследования полиморфизмов генов потенциально способны пролить свет на генетические аспекты этиологии СПКЯ.

Цель исследования

Изучить полиморфизм генов *CYP11A1*, *CYP17A1*, *CYP19A1* у женщин с СПКЯ репродуктивного возраста в сравнении с женщинами без СПКЯ.

Материалы и методы

Исследование проводилось с информированного согласия женщин на базе ГАУЗ КО «Кемеровская городская клиническая поликли-

ника № 5» г. Кемерово, одобрено комитетом по этике и доказательности медицинских исследований ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России и соответствовало этическим стандартам биоэтического комитета, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 г. № 266.

Дизайн исследования: ретроспективное аналитическое исследование «случай-контроль». В исследовании приняли участие 94 пациентки с СПКЯ – основная группа; группу сравнения составили 94 здоровых женщины без СПКЯ. Критерии включения в основную группу: женщины репродуктивного возраста с диагнозом СПКЯ, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения из основной группы: женщины моложе 18 и старше 35 лет; отсутствие согласия на участие в исследовании; женщины, принимающие гормональную терапию, комбинированные оральные контрацептивы. Критерии включения в группу сравнения: здоровые женщины репродуктивного возраста без СПКЯ, не имеющие бесплодия, тяжелых соматических заболеваний, либо соматическая патология находится в стадии компенсации. Критерии исключения из группы сравнения: женщины моложе 18 и старше 35 лет; женщины репродуктивного возраста, имеющие бесплодие, тяжелую соматическую патологию в стадии декомпенсации; отказ от участия в исследовании; женщины, принимающие гормональную терапию, комбинированные оральные контрацептивы.

Диагноз СПКЯ устанавливался на основании критериев клинического протокола «СПКЯ в репродуктивном возрасте. Современные подходы к диагностике и лечению» (Москва, 2015 г.) [12]. Анализ состояния здоровья женщин репродуктивного возраста проведен на основании обращаемости и диспансеризации.

Выделение ДНК из лимфоцитов периферической крови проводили с помощью метода фенол-хлороформной экстракции с последующим осаждением этанолом (Sambrook J., Fritsch E.F., Maniatis T.). Образцы ДНК хранили при температуре -20°C.

Для молекулярно-генетического анализа SNP-полиморфизмов генов VNTR пентану-

клеотидного ((tttta)n) полиморфизма в позиции -528 промоторного региона гена *CYP11A*, *CYP17A1* (-34T>C, MspA1, rs743572) и *CYP19A1* (с.-39+15658 C>T, rs2470152) использовали тест-системы ООО «СибДНК» (г. Новосибирск).

Пентануклеотидный ((tttta)n) полиморфизм гена *CYP11A* определяли с помощью электрофоретического разделения продуктов амплификации в 8% ПААГ. VNTR аллели в гене *CYP11A1* обозначали следующим образом: аллель 4 – содержал четыре tandemных (tttta)n повтора; аллель 6 – шесть tandemных (tttta)n повторов; аллель 8 – восемь tandemных (tttta)n повторов; аллель 9 – девять tandemных (tttta)n повторов; аллель 10 – десять tandemных (tttta)n повторов.

Реакцию амплификации проводили на термоциклере «Терцик» (НПФ «ДНК-Технология», Россия) при следующих условиях: денатурация (95°C – 3 мин.), 32 цикла в режиме 92°C-10 сек, 68°C – 10 сек, 72°C – 10 сек, заключительный синтез (72°C – 3 мин). Общий объем реакционной смеси составил 15 мкл. Визуализацию продуктов амплификации осуществляли с помощью видеосистемы для документирования гелей «GelDoc XR+ System» (Bio-Rad, США).

Типирование полиморфизма гена *CYP17A1* (rs743572) осуществляли с помощью метода асимметричной Real-time ПЦР с использованием флуоресцентно-меченого олигонуклеотидного зонда, комплементарного исследуемому участку ДНК. Общий объем реакционной смеси составил 20 мкл. Реакцию амплификации проводили в следующих условиях: начальная денатурация 3 мин при 96°C; затем 40 циклов, включающих денатурацию при 96°C, – 8 сек, отжиг праймеров и последующую элонгацию при 60°C – 35 сек (каждый шаг сопровождался регистрацией флуоресцентного сигнала в диапазонах, соответствующим интервалам флуоресценции флуорофоров).

Типирование полиморфизма гена *CYP19A1* (rs2470152) проводили методом TaqMan Real-time ПЦР. Реакцию амплификации проводили в следующих условиях: начальная денатурация (96°C – 3 мин.); затем 50 циклов, включающих денатурацию при 96°C, – 8 сек, отжиг праймеров при 58°C – 40 сек и последующую элонгацию при 72°C – 8 сек. Общий объем реакционной смеси был 20 мкл. Амплификацию проводили с помощью термоциклера CFX96 (Bio-Rad, США).

Статистическую обработку полученных результатов производили с использованием пакета прикладных программ StatSoft Statistica 6.1, IBM SPSS Statistics 20.0. Характер распределения данных оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные данные представлены центральными тенденциями и рассеянием: среднее арифметическое (M) и стандартное отклонения (SD) в формате M (SD).

Сравнение двух независимых групп, имеющих нормальное распределение, проводилось с помощью t-критерия Стьюдента. В этом случае и при использовании других критериев нулевую гипотезу отвергали при $p \leq 0,05$.

Соответствие частот генотипов полиморфных вариантов исследуемых генов равновесию Харди-Вайнберга проверяли по критерию χ^2 . Парное сравнение частот аллелей и генотипов исследуемых генов проводили с помощью критерия χ^2 и двустороннего точного теста Фишера (при $n < 5$).

Результаты

Основными причинами обращения пациентов с СПКЯ было бесплодие (первичное – у 41 женщины (43,6 %), вторичное – у 11 женщин (11,7 %); нарушение менструального цикла – олиго/аменорея было у 28 женщин (29,7 %); нарушение менструального цикла – олиго/аменорея и первичное бесплодие – 14 женщин (14,8 %).

Средний возраст женщин в исследованных группах не имел статистически значимых отличий (28,2 (2,3) против 28,6 (1,7), $p=0,92$). На следующем этапе исследования изучали влияние генетического фактора на риск развития СПКЯ.

Анализ распределения частот генотипов генов *CYP17A1* (rs743572) и *CYP19A1* (rs2470152) в группах женщин с СПКЯ и у здоровых женщин на их соответствие равновесию Харди-Вайнберга показал, что наблюдаемые частоты генотипов изучаемых полиморфных вариантов генов в обеих группах соответствовали их ожидаемым частотам ($P_{HWE} > 0,05$, **таблица 1**).

Сопоставление частот аллелей и генотипов генов *CYP17A1* -34T>C (rs743572) и *CYP19A1* с.-39+15658 C>T (rs2470152) у женщин изучаемых групп не выявило каких-либо статистических отличий между ними ($p > 0,05$).

Согласно данным литературы, аллель A2 (-34C) в гене *CYP17A1* обладает усиленной скоростью транскрипции, поэтому предполагает-

Таблица 1.

Распределение частот встречаемости аллелей и генотипов *CYP17A1* rs743572 и *CYP19A1* rs2470152 у женщин изучаемых групп.

Table 1.

Distribution of alleles and genotypes within the *CYP17A1* rs743572 and *CYP19A1* rs2470152 polymorphisms in women with and without polycystic ovary syndrome.

Ген и полиморфизм Генотип и аллели <i>Gene and polymorphism Genotypes and alleles</i>	Женщины <i>Women</i>		P
	С СПКЯ <i>With polycystic ovary syndrome (n, %)</i>	Здоровые <i>Healthy (n, %)</i>	
<i>CYP17A1</i> rs743572			
T/T	31 (33,0)	38 (39,2)	0,41
T/C	43 (45,7)	45 (46,4)	
C/C	20 (21,3)	14 (14,4)	
C	105 (55,9)	121 (62,4)	0,20
T	83 (44,1)	73 (37,2)	
<i>P_{HWE}</i>	0,48	0,91	
<i>CYP19A1</i> rs2470152			
C/C	41 (43,6)	38 (39,2)	0,36
T/C	44 (46,8)	43 (44,3)	
T/T	9 (0,096)	16 (16,5)	
C	126 (67,0)	119 (61,3)	0,25
T	62 (33,0)	75 (38,7)	
<i>P_{HWE}</i>	0,57	0,52	

P_{HWE} – уровень значимости при равновесии Харди-Вайнберга
P_{HWE} is a P value for Hardy-Weinberg equilibrium

ся, что у его носителей может наблюдаться повышение активности фермента 17-альфа-гидроксилазы и, соответственно, усиливаться синтез стероидов. Анализ литературы показал, что связь между полиморфизмом гена *CYP17A1* -34T>C (rs743572) и СПКЯ далеко не однозначна. Так, одни исследователи указывают на связь полиморфизма – 34T>C гена *CYP17A1* с СПКЯ [Kaur R. и соавторы (2018)], тогда как другие, напротив, считают, что аллель A2 (-34C) играет незначительную роль в развитии СПКЯ, но может оказывать влияние на гиперандрогенный фенотип [13 – 17].

Отдельные медико-генетические исследования указывают на наличие ассоциации между полиморфизмом гена *CYP19A1* с.-39+15658 C>T (rs2470152) и риском СПКЯ [18]. N. Gharañi была предложена гипотеза, согласно которой при изменении в структуре гена, кодирующего P450 aom, снижается ароматазная активность в клетках гранулезы [19]. Предполагается, что ген *CYP19A1* является одним из ключевых факторов, ответственных за этиопатогенез СПКЯ, особенно в подростковом возрасте. Это может быть связано с активностью фермента ароматазы. Полиморфизм гена *CYP19A1* с.-39+15658 C>T (rs2470152) оказывает влияние на активность фермента ароматазы, катализирующего превращение тестостерона и андростендиона в эстрадиол и эстрон. Предполагается, что избыток андрогенов у девочек может способствовать менархе в более раннем возрасте [20]. С другой стороны, имеются работы, не подтверждающие связь полиморфизма rs2470152 гена *CYP19A1* с развитием СПКЯ у женщин отдель-

ных этносов [21,22]. Исходя из данных литературы и собственного исследования, можно предположить, что полиморфные локусы генов *CYP17A1* rs743572 и *CYP19A1* rs2470152 не являются основными факторами риска СПКЯ у обследуемых нами женщин, но они могут оказывать влияние на клиническую картину СПКЯ, поэтому требуется продолжение исследования.

Установлено, что полиморфизм промоторной области гена *CYP11A1* включает разное количество пентануклеотидных повторов (tttta)n, начиная с позиции -528. Как выяснилось, повышенная продукция андрогенов коррелирует с большим количеством (tttta)n-повторов у женщин и ассоциирована с риском СПКЯ [9]. Поэтому далее мы изучали распределение частот генотипов полиморфизма гена *CYP11A1* (tttta)n в двух группах – у женщин с СПКЯ и у здоровых женщин (таблица 2).

Сопоставление частот генотипов гена *CYP11A1* (tttta)n у женщин изучаемых групп показало отсутствие статистически значимых отличий между ними ($P>0,05$). Следует отметить, что наиболее часто выявляемым генотипом у женщин в двух группах был генотип 4/4 (45,7% в СПКЯ и 51,5% у здоровых женщин, соответственно). В то же время наблюдалась тенденция к накоплению у женщин с СПКЯ аллелей с большим количеством (tttta)n-повторов, чем у здоровых женщин. Типичны были VNTR генотипы с 6/6, 6/8 и 8/8 пентануклеотидными повторами. Возможно, данное количество обследуемых женщин не позволило нам выявить какой-либо четкой закономерности связи поли-

Генотип Genotype	Женщины Women		P
	С СПКЯ With polycystic ovary syndrome (n, %)	Здоровые Healthy (n, %)	
4/4	43 (45,7%)	50 (53,1%)	Генотип сравнения Reference
4/6	23 (24,5%)	26 (27,6%)	0,86
4/8	10 (10,6%)	7 (7,4%)	0,43
4/9	1 (1,1%)	-	0,46
4/10	1 (1,1%)	-	0,46
6/6	7 (7,4%)	4 (4,2%)	0,34
6/8	6 (6,4%)	5 (5,3%)	0,75
8/8	3 (3,2%)	2 (2,1%)	0,66

Таблица 2.

Распределение частот генотипов микросателлитного полиморфизма CYP11A1 ((tttta)n) в изучаемых группах.

Table 2.

Genotype distribution of microsatellite polymorphism ((tttta)n) within the CYP11A1 gene in women with and without polycystic ovary syndrome.

морфизма гена CYP11A1 (tttta)n с СПКЯ, поэтому необходимо продолжить исследование.

Заключение

Проведенное нами исследование не выявило ассоциации между полиморфными локусами генов CYP11A1 (tttta)n, CYP17A1 rs743572 и CYP19A1 rs2470152 и развитием СПКЯ. Из проведенного исследования следует, что данные полиморфизмы роли не играют, но это не исключает в целом генетическую причину и

возможность влияния других полиморфизмов. Наше исследование может быть полезным для проведения последующих мета-анализов, которые могут позволить раскрыть представление о патогенезе заболевания.

Источник финансирования

Данная работа не имела источников финансирования.

Funding

There was no funding for this project.

Литература / References:

- Nazarenko TA, Mishieva NG: Infertility and age: ways to solve the problem. 2nd ed. Moscow: Medpress-inform, 2014. Russian (Назаренко Т.А., Мишиева Н.Г. Бесплодие и возраст: пути решения проблемы. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2014:216-220).
- Lizneva D, Suturina L, Walker W. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev*. 2016;106(1):6-15. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.05.003
- Joham AE, Teede HJ, Ranasinha S, Zoungas S, Boyle J. Prevalence of infertility and use of fertility treatment in women with polycystic ovary syndrome: data from a large community-based cohort study. *J Womens Health*. 2015;24(4):299-307. DOI: 10.1089/jwh.2014.5000
- Joseph S, Barai RS, Bhujbalrao R, Idicula-Thomas S. A Knowledgebase on genes, diseases, ontology terms and biochemical pathways associated with Polycystic Ovary Syndrome. *Nucleic Acids Res*. 2015;44(D1): d1032-d1035. DOI: 10.1093/nar/gkv1146
- Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JS, Legro RS, Lizneva D, Natterson-Horowitz B, Teede HJ, Yildiz BO. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016; 2:16057. DOI: 10.1038/nrdp.2016.57
- Найдукова А.А., Каприна Е.К., Донников А.Е., Чернуха Г.Е. Генетические аспекты формирования синдрома поликистозных яичников. *Акушерство и гинекология*. 2016;(3):16-22. DOI: 10.18565/aig.2016.3.16-22. [Naidukova AA, Kaprina EC, Donnikov AE, Chernukha KE. Genetic aspects of the formation of polycystic ovary syndrome. Scientific and practical journal. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2016;(3):16-22. (In Russ.)]
- Ibanez L, Oberfield ShE, Witchel SF, Auchus RJ, Chang RJ, Codner E, Dabadghao P, Darendeliler F, Elbarbary NS, Gambineri A, Garcia Rudaz C, Hoeger KM, López-Bermejo A, Ong K, Peña AS, Reinehr T, Santoro N, Tena-Sempere M, Tao R, Yildiz BO, Alkhayyat H, Deeb A, Joel D, Horikawa R, de Zenger F, Lee PA. An international consortium update: pathophysiology, diagnosis, and treatment of polycystic ovarian syndrome in adolescence. *Horm Res Paediatr*. 2017;88(6):371-395. DOI: 10.1159/000479371
- Day FR, Hinds DA, Tung JY, Stolk L, Styrkarsdottir U, Saxena R, Bjonnes A, Broer L, Dunger DB, Halldorsson BV, Lawlor DA, Laval G, Mathieson I, McCardle WL, Louwers Y, Meun C, Ring S, Scott RA, Sulem P, Uitterlinden AG, Wareham NJ, Thorsteinsdottir U, Welt C, Stefansson K, Laven JSE, Ong KK, Perry JRB. Causal mechanisms and balancing selection inferred from genetic associations with polycystic ovary syndrome. *Nat Commun*. 2015;6:8464. DOI: 10.1038/ncomms 9464
- Reddy K, Ranjith, Deepika MLN, Supriya K, Prasanna K Latha, Lakshmana SS, Jahan P. CYP11A1 microsatellite (tttta)n polymorphism in PCOS women from South India. *J Assist Reprod Genet*. 2014;31:857-863. DOI: 10.1007/s10815-014-0236-x
- Kaur R, Kaur T, Kaur A. Genetic association study from North India to analyze association of CYP19A1 and CYP17A1 with polycystic ovary syndrome. *J Assist Reprod Genet*. 2018;35(6):1123-1129. DOI: 10.1007/s10815-018-1162-0
- Дубровина С.О. Синдром поликистозных яичников: современный обзор. *Гинекология*. 2016;18(5):14-17. [Dubrovina SO. Polycystic Ovary Syndrome: A Modern Review. *Ginekologiya*. 2016;18(5):14-17. (In Russ.)]
- Sindrom polikistoznykh yaichnikov v reproduktivnom vozraste (sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu). *Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya)*. Moscow; 2015. Accessed August 25, 2019. Russian (Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации (протокол лечения). М.; 2015.) https://kuzdrav.ru/special/guideline/cragmz.php?PAGEN_1=3

13. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, Norman RJ, International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol*. 2018;89(3):251-268. DOI: org/10.1111/cen.13795
14. Akgul S, Derman O, Alikasifoglu M, Aktaş D. CYP1A1 polymorphism in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynecol Obstet*. 2011; 112:8-10. DOI: 10.1016/j.ijgo.2010.07.032
15. Chua AK, Azziz R, Goodarzi MO. Association study of CYP17 and HSD11B1 in polycystic ovary syndrome utilizing comprehensive gene coverage. *Mol Hum Reprod*. 2012;18(6):320-324.
16. Diamanti-Kandarakis E, Bartzis MI, Zapanti ED, Spina GG, Filandra FA, Tsianateli TC, Bergiele AT, Kouli CR. Polymorphism T → C (-34 bp) of gene CYP17 promoter in Greek patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 1999;71(3):431-435. DOI: 10.1016/s0015-0282(98)00512-3
17. Echiburú B, Pérez-Bravo F, Maliqueo M, Sánchez F, Crisosto N, Sir-Petermann T. Polymorphism T → C (-34 base pairs) of gene CYP17 promoter in women with polycystic ovary syndrome is associated with increased body weight and insulin resistance: a preliminary study. *Metabolism*. 2008; 57:1765-1771.
18. Park J, Lee E, Ramakrishna S, Cha D, Baek K. Association study for single nucleotide polymorphisms in the CYP17A1 gene and polycystic ovary syndrome. *Int J Mol Med*. 2008; 22:249-254.
19. Unsal T, Konac E, Yesilkaya E, Yilmaz A, Bideci A, Ilke OH, Cinnaz P, Menevse A. Genetic polymorphisms of FSHR, CYP17, CYP1A1, CAPN10, INSR, SERPINE1 genes in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *J Assist Reprod Genet*. 2009;26(4):205-216.
20. Jin JL, Sun J, Ge HJ, Cao YX, Wu XK, Liang FJ, Sun HX, Ke L, Yi L, Wu ZW, Wang Y. Association between CYP19 gene SNP rs2414096 polymorphism and polycystic ovary syndrome in Chinese women. *BMC Med Genet*. 2009; 10:139. DOI: 10.1186/1471-2350-10-139.
21. Gharani N, Waterworth D, Batty S, White D, Gilling-Smith C, Conway GS, McCarthy M, Franks S, Williamson R. Association of the steroid synthesis gene CYP 11A with PCOS and hyperandrogenism. *Hum Mol Genet*. 1997;6(3):397-402. DOI: 10.1093/hmg/6.3.397
22. Jin JL, Sun J, Ge HJ, Cao YX, Wu XK, Liang FJ, Sun HX, Ke L, Yi L, Wu ZW, Wang Y. Association between CYP19 gene SNP rs2414096 Polymorphism and polycystic ovary syndrome in Chinese. *BMC Med Genet*. 2009;10. DOI: 10.1186/1471-2350-10-139.

Сведения об авторах

Беглова Анжелика Юрьевна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии имени профессора Г. А. Ушаковой ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: организация и участие в проведении исследований, оформление статьи.
ORCID: 0000-0001-5574-4275

Елгина Светлана Ивановна, профессор кафедры акушерства и гинекологии имени профессора Г. А. Ушаковой, доцент, доктор медицинских наук, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: организация и участие в проведении исследований, консультативная помощь, оформление статьи.
ORCID: 0000-0002-6966-2081

Артмук Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии имени профессора Г. А. Ушаковой ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: организация и участие в проведении исследований, консультативная помощь, оформление статьи.
ORCID: 0000-0001-7014-6492

Гордеева Людмила Александровна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммуногенетики Института экологии человека ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН», г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: участие в проведении исследований
ORCID: 0000-0002-2050-1342

Корреспонденцию адресовать:

Беглова Анжелика Юрьевна
22а, ул. Ворошилова, г. Кемерово, 650056
E-mail: angelik-1986@mail.ru

Статья поступила: 05.07.2019 г.

Принята в печать: 31.08.2019 г.

Authors

Dr. Anzhelika Yu. Beglova, MD, Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: conceived and designed the study; collected and processed the data; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0001-5574-4275

Prof. Svetlana I. Yelgina, MD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: conceived and designed the study; collected and processed the data; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-6966-2081

Prof. Natalia V. Artymuk, MD, DSc, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: conceived and designed the study; collected and processed the data; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0001-7014-6492

Dr. Lyudmila A. Gordееva, MD, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Immunogenetics, Institute of Human Ecology of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: performed the experiments.
ORCID: 0000-0002-2050-1342

Corresponding author:

Dr. Anzhelika Y. Beglova
22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation
E-mail: angelik-1986@mail.ru

Received: 05.07.2019

Accepted: 31.08.2019

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-3-15-21>

ПРЕДИКТОРЫ ТЯЖЁЛОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

РЕМНЁВА О.В., ФАДЕЕВА Н.И., КОРЕНОВСКИЙ Ю.В., КОЛЯДО О.В.*

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Барнаул, Россия

Резюме

Цель. Выявление информативных предикторов тяжёлой церебральной ишемии у недоношенных новорождённых.

Материалы и методы. Обследовано 80 новорожденных, рожденных в сроке 28 – 34 недели гестации, и перенесших ante- и интранатальную гипоксию. Определены уровень матричной металлопротеиназы-9 (ММП-9) и активность основных показателей оксидантно-антиоксидантного статуса: супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы и тиобарбитурат-реактивных продуктов в пуповинной крови недоношенных новорожденных сразу после рождения.

Результаты. Исследование продемонстрировало, что повышенный уровень ММП-9 и тиобарбитурат-реактивных продуктов в пуповинной крови новорожденных ассоциирован с тяжёлой церебральной ишемией.

Заключение. ММП-9 и тиобарбитурат-реактивные продукты могут быть использованы в качестве предикторов тяжелых поражений центральной нервной системы у недоношенных новорожденных.

Ключевые слова: перинатальное поражение ЦНС, матричная металлопротеиназа-9, окислительный стресс, недоношенный новорожденный, преждевременные роды.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Ремнева О.В., Фадеева Н.И., Кореновский Ю.В., Колядо О.В. Предикторы тяжёлой церебральной ишемии у недоношенных новорожденных. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019. Т. 4, № 3. С. 15-21.

ORIGINAL RESEARCH

PREDICTORS OF SEVERE CEREBRAL ISCHEMIA IN PREMATURE INFANTS

OLGA V. REMNEVA, NATALIA I. FADEEVA, YURIY V. KORENOVSKIY, OLGA V. KOLYADO*

Altai State Medical University (40, Lenina Street, Barnaul, 656038), Russian Federation

Abstract

Aim. To identify informative predictors of severe cerebral ischemia in preterm neonates.

Materials and Methods. Study sample consisted of 80 preterm infants with intrauterine hypoxia or perinatal asphyxia delivered on the 28th-34th week of gestation. Levels of matrix metalloproteinase-9

(MMP-9) and thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) as well as activity of antioxidant enzymes superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase in cord blood plasma of premature infants were evaluated immediately after birth.

Results. As compared to other newborns, neonates with severe cerebral ischemia had higher lev-

◀ English

els of MMP-9 (MMP-9 > 305.6 ng/mL in 14.6% versus 69.7%, respectively) and TBARS in cord blood plasma.

Conclusion. MMP-9 and TBARS measured in cord blood plasma of preterm infants may be uti-

lised in diagnostics of severe cerebral ischemia.

Keywords: intrauterine hypoxia, perinatal asphyxia, severe cerebral ischemia, matrix metalloproteinase-9, oxidative stress, preterm infants, preterm labor.

Conflict of Interest: the authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this article.

For citation:

Olga V. Remneva, Natalia I. Fadeeva, Yuriy V. Korenovskiy, Olga V. Kolyado. Predictors of severe cerebral ischemia in premature infants. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019; 4 (3): 15-21.

Введение

Гипоксия является основной причиной перинатального поражения центральной нервной системы [1 – 4]. У недоношенных новорожденных церебральная ишемия и лейкомаляция наблюдаются в 88% случаев [5,6]. Знания, основанные на патофизиологии церебральной ишемии, привели к открытию роли матриксных металлопротеиназ и ферментов оксидантного и антиоксидантного статуса как потенциальных биомаркёров повреждения тканей нервной системы. Известно, что существует ряд функциональных и биохимических маркёров перинатальных повреждений центральной нервной системы (ЦНС), предложенных для оценки их наличия и степени тяжести. У недоношенных новорождённых наблюдается высокая частота неврологических нарушений, что связано с морфофункциональной незрелостью и рядом анатомических особенностей нервной системы [5,6]. Именно неврологическая патология вносит основной вклад в структуру смертности и инвалидности недоношенных детей [5,6]. Перспективы диагностики поражения нервной ткани, по-видимому, будут развиваться по направлениям, с одной стороны, поиска малоинвазивных методов получения плодового материала, с другой стороны, выявления специфических предикторов поражения ЦНС плода в периферической крови матери. Поиск новых маркёров основан на знании основных патофизиологических процессов, сопровождающих процесс ишемии/гипоксии. В условиях ишемического повреждения головного мозга избыток активных форм кислорода и дефицит антиоксидантов инициируют продукцию провоспалительных цитокинов, что приводит к активации синтеза матриксных металлопротеиназ (ММП) нейтрофилами и клетками соединительной ткани [7 – 11]. В связи с этим перспективным пред-

ставляется изучение показателей перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты в крови новорожденных, перенесших ante- и интранатальный дистресс, а также изучение активности ММП как основных мишеней свободных радикалов.

По мнению некоторых авторов, ММП-9 является ранним маркёром повреждения головного мозга у доношенных новорождённых, а ее определение может быть использовано с целью диагностики и прогнозирования перинатальной энцефалопатии [7,11]. Задачей нашего исследования было оценить информативность ММП-9 и показателей окислительного стресса в пуповинной крови недоношенных детей непосредственно после рождения в качестве предикторов перинатальных гипоксических поражений ЦНС и прогностических маркеров степени их тяжести.

Цель исследования

Выявление информативных предикторов тяжёлой церебральной ишемии у недоношенных новорождённых.

Материалы и методы

Были изучены и проанализированы биохимические маркёры развития тяжёлой церебральной ишемии (ЦИ) у 80 недоношенных новорождённых, перенесших ante- или интранатальный дистресс, матери которых были родоразрешены в 28-34 недели беременности. Ретроспективно новорожденные разделены на две группы с учётом способа родоразрешения и тяжести диагностированной у них ЦИ: I группа – 42 новорождённых, родившихся путём операции кесарева сечения, в том числе 1А подгруппа – 21 ребёнок с лёгкой и средней ЦИ и 1Б подгруппа – 21 новорождённый с тяжёлой степенью ЦИ; II группа – 38 новорождённых,

родившихся через естественные родовые пути. Из них была выделена IIА подгруппа – 26 детей, имевших лёгкую и среднюю ЦИ и IIБ подгруппа – 12 детей с тяжёлой ЦИ.

В пуповинной крови обследуемых детей были определены уровни ММП-9, тиобарбитуратреактивных продуктов (ТБРП) и основных ферментов антиоксидантной защиты: супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (КАТ), глутатионпероксидазы (ГП). Пуповинную кровь забирали сразу после рождения. Оксидантный статус определяли с помощью критерия общей прооксидантной активности, оценка которой проводилась фотометрическим методом с использованием спектрофотометра КФК-3 по накоплению в модельной системе с Твин-80 продуктов перекисного окисления липидов при длине волны 535 нм с помощью набора реактивов фирмы ZeptoMetrix Corporation (США). Активность ферментов системы антиоксидантной защиты определяли спектрофотометрическим методом. Для этого использовали вертикальный фотометр Multiscan фирмы Labsystem (Финляндия), длина волны 540 нм. Для определения уровня супероксиддисмутазы использовали реактивы фирмы Dojindo (Япония). Определение уровня каталазы проведено с помощью реактивов фирмы Cayman Chemical (США). Уровень глутатионпероксидазы оценен при использовании реагентов фирмы ZeptoMetrix Corporation (США). Активность матриксной металлопроте-

иназы-9 оценена методом иммуноферментного анализа при длине волны 450 нм. Использован фотометр Multiscan (Labsystem, Финляндия), реактивов RayBiotech (США).

Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы считали соответствующим $p \leq 0,05$. С помощью ROC-анализа оценена чувствительность и специфичность уровня ММП-9 для диагностики тяжелой ЦИ. Исследование биопроб проводилось после получения информированного согласия пациентов.

Результаты и обсуждение

В плазме пуповинной крови новорождённых сопоставляемых групп и подгрупп активность СОД, отражающей степень окислительного стресса, не различалась: $1,1 \pm 0,3$; $1,1 \pm 0,2$; $1,1 \pm 0,2$; $1,0 \pm 0,1$ в подгруппах 1А, 1Б, 2А и 2Б соответственно ($p > 0,05$). При этом она имела обратную корреляционную зависимость ($r = -0,40$, $p = 0,006$) с оценкой новорождённого по шкале Апгар при рождении. У детей 2Б подгруппы с тяжёлой ЦИ, перенесших родовой стресс, была обнаружена достоверно более низкая активность КАТ по сравнению с новорождёнными 2А подгруппы ($p < 0,05$) (рисунок 1).

В пуповинной крови новорождённых 1Б подгруппы, имевших тяжёлую ЦИ и родоразрешенных оперативным путем, активность ГП была снижена по сравнению с детьми обеих подгрупп А (рисунок 2).

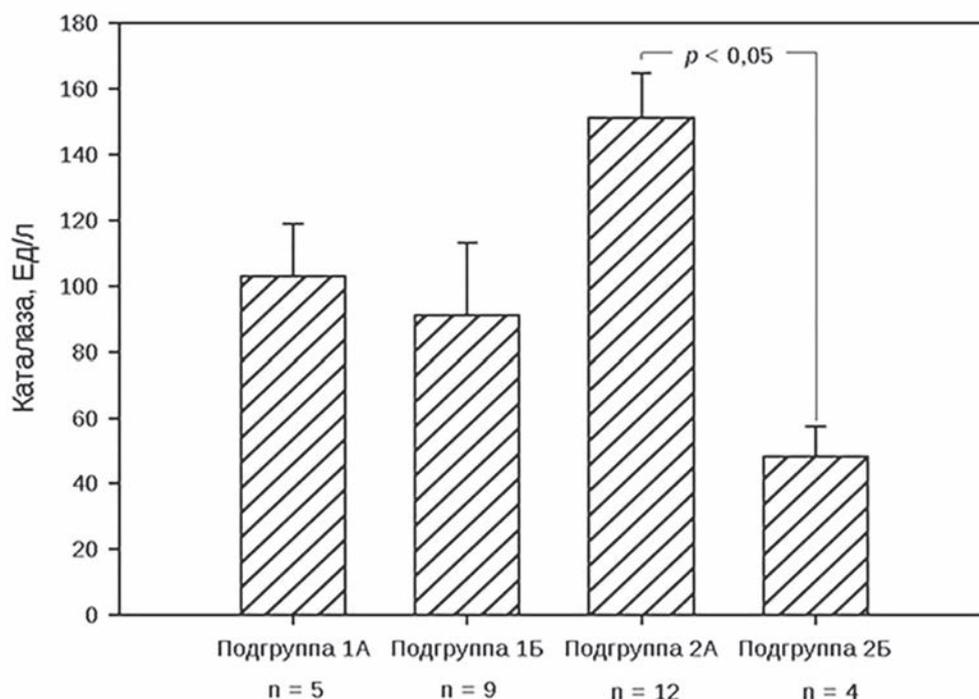


Рисунок 1.

Активность каталазы в пуповинной крови новорожденных.

Figure 1.

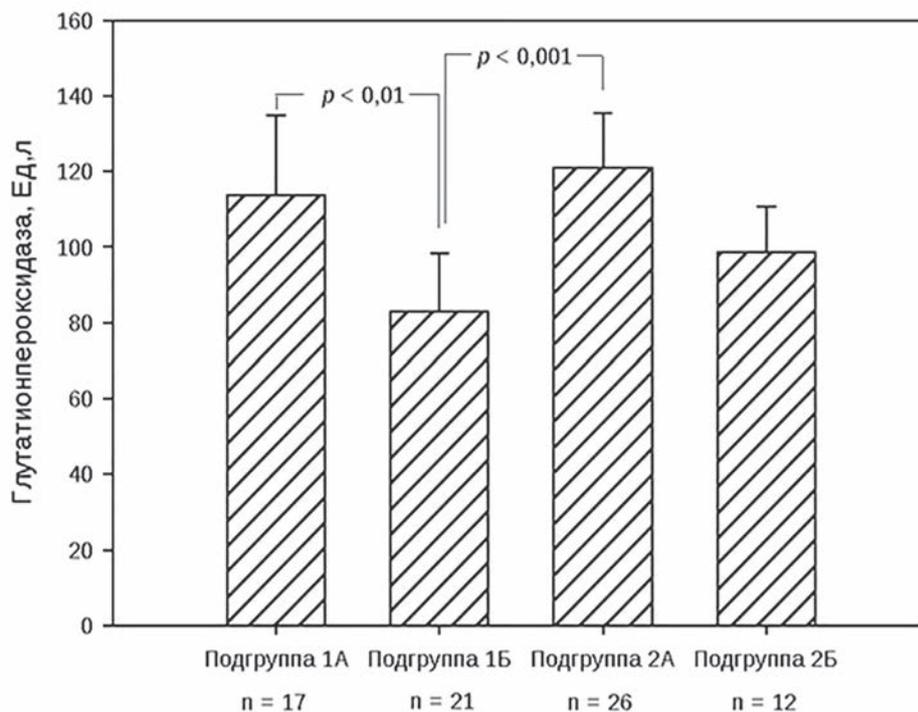
Catalase activity in cord blood plasma of preterm infants.

Рисунок 2.

Активность глутатионпероксидазы (ГП) в плазме пуповинной крови.

Figure 2.

Glutathione peroxidase activity in cord blood plasma of preterm infants.



Концентрация ТБРП в крови новорождённых, имевших тяжёлую ЦИ и родившихся через естественные родовые пути, напротив, была выше по сравнению с таковой у детей после абдоминального родоразрешения и зависела от степени тяжести церебральной ишемии (рисунок 3).

У недоношенных детей с тяжёлой церебральной ишемией нами было выявлено значительное повышение концентрации ММП-9 по сравнению с детьми, имеющими лёгкую и среднюю степень ЦИ (рисунок 4).

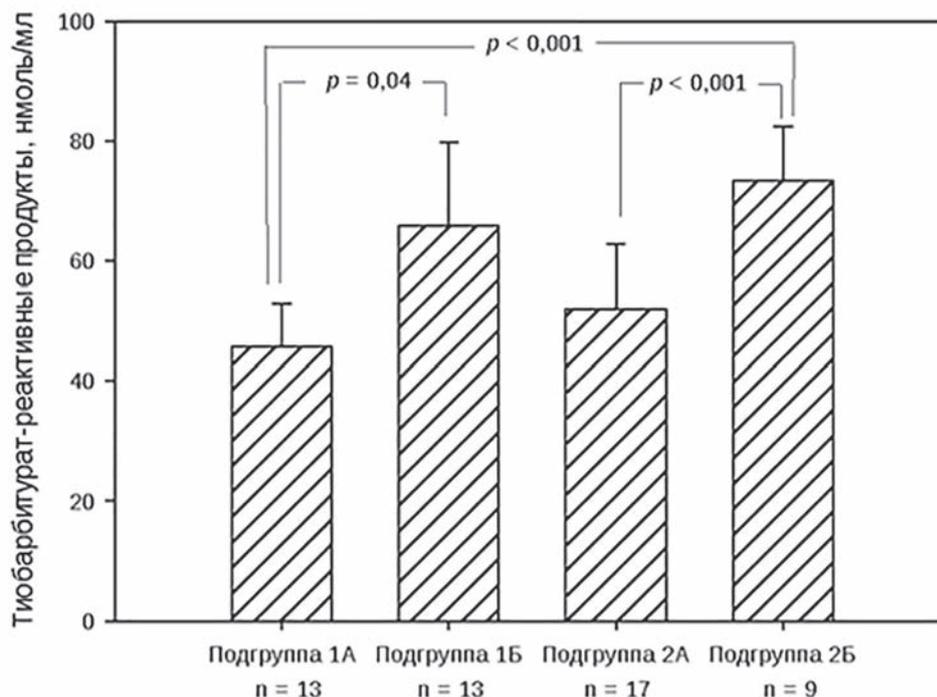
Как видно из рисунка 4, у новорождённых 1Б подгруппы, родоразрешённых абдоминаль-

Рисунок 3.

Активность тиобарбитурат-реактивных продуктов в плазме пуповинной крови.

Figure 3.

Level of thiobarbituric acid reactive substances in cord blood plasma of preterm infants.



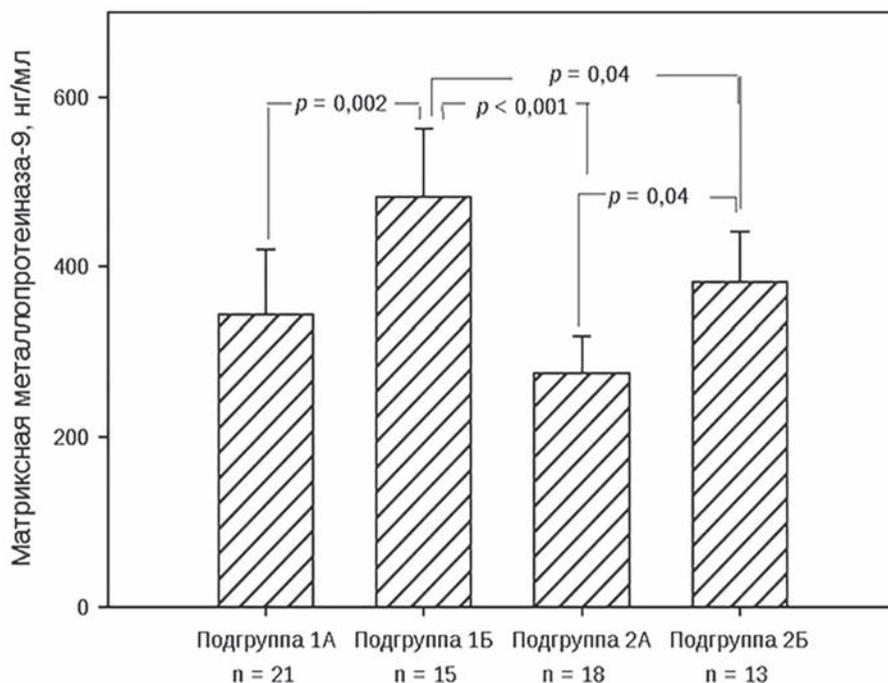


Рисунок 4.

Активность матричной металлопротеиназы-9 в пуповинной крови недоношенных новорожденных.

Figure 4.

Level of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in cord blood plasma of preterm infants.

ным путём, концентрация ММП-9 была выше, чем таковая у детей 2Б подгруппы ($p=0,04$). Концентрация ММП-9, определенная в плазме пуповинной крови сразу после рождения, прямо коррелировала с балльной оценкой новорожденного по шкале Апгар при рождении ($r=0,36$; $p=0,023$). Кроме того, в плазме пуповинной крови новорожденных, имеющих тяжёлую ЦИ, была обнаружена прямая корреляция между уровнями ММП-9 и ТБРП ($r=0,057$; $p=0,023$).

Для прогнозирования тяжёлой церебральной ишемии у недоношенных новорожденных с помощью ROC-анализа нами была оценена чувствительность и специфичность определения концентрации ММП-9 в плазме пуповинной крови недоношенных новорожденных. **Рисунок 5** характеризует зависимость чувствительности (доли положительных) от вероятности (доли ложноположительных) результатов [7].

Как следует из **рисунка 5**, площадь под ROC-кривой (AUC) составляет 0,783, что указывает на высокую эффективность ROC-модели для прогноза тяжёлой ЦИ у недоношенных новорожденных ($p<0,001$). Модель обладает высокой чувствительностью (92,0%) и средней специфичностью (66,7%). Активность ММП-9 в пуповинной крови, позволяющая разделить новорожденных на группы по тяжести ЦИ (cut-off value), соответствует значению 305,6 нг/мл. Для выяснения зависимости активности ММП-9 в пуповинной крови недоношенных новоро-

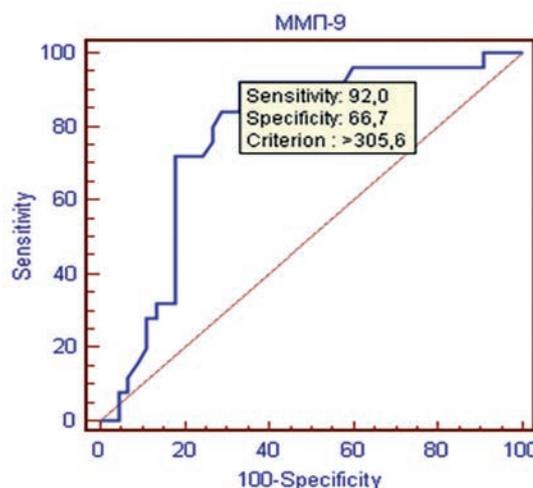


Рисунок 5.

Чувствительность и специфичность определения активности ММП-9 в пуповинной крови недоношенных новорожденных для прогнозирования тяжёлой церебральной ишемии.

Figure 5.

Specificity and sensitivity of matrix metalloproteinase-9 in cord blood plasma of preterm infants to predict severe cerebral ischemia.

Area under the ROC curve (AUC)	0,783
Standard error	0,061
95% Confidence interval	0,668 to 0,872
z statistic	4,635
Significance level P (Area=0.5)	0,0001

жденных и степени нарушения плацентарного кровообращения в антенатальный период, а также характера перинатальных поражений ЦНС, новорожденные были разделены на две группы: с высокой (>305,6 нг/мл) и низкой активностью данного фермента (<305,6 нг/мл).

Мы сопоставили состояние недоношенных новорожденных, имевших разные уровни ММП-9 (**таблица 1**). Как видно из **таблицы 1**,

Таблица 1.

Характеристика осложнений периода адаптации у недоношенных новорожденных в зависимости от значений матриксной металлопротеиназы-9.

Table 1.

Complications of adaptation period in preterm infants as depending on the level of MMP-9 in cord blood plasma.

Нозология <i>Disease</i>	Новорождённые со значениями ММП-9 более 305,6 нг/мл (n = 33), абс. (%) <i>Cord blood plasma MMP-9 > 305.6 ng/mL, n (%)</i>	Новорождённые со значениями ММП-9 менее 305,6 нг/мл (n = 34), абс. (%) <i>Cord blood plasma MMP-9 < 305.6 ng/mL, n (%)</i>	P
<i>Respiratory failure</i> - 0 степени / <i>Grade 0</i> - 1 степени / <i>Grade 1</i> - 2 степени / <i>Grade 2</i> - 3 степени / <i>Grade 3</i>	3 (9,1) 14 (42,4) 3 (9,1) 13 (39,4)	8 (23,5) 9 (26,5) 1 (2,9) 16 (47,1)	0,18 0,20 0,35 1,00
Пневмония <i>Pneumonia</i>	8 (24,2)	1 (2,9)	0,01
Церебральная ишемия <i>Cerebral ischemia</i> - 1 степени / <i>Grade 1</i> - 2 степени / <i>Grade 2</i> - 3 степени / <i>Grade 3</i>	3 (9,1) 7 (21,2) 23 (69,7)	4 (11,8) 25 (73,5) 5 (14,7)	1,00 0,0001 0,0001
Внутрижелудочковые кровоизлияния <i>Intraventricular hemorrhage</i>	6 (18,2)	1 (2,9)	0,05
Внутриутробная гипотрофия <i>Intrauterine growth restriction</i>	5 (15,2)	3 (8,8)	0,47

высокие (>305,6 нг/мл) значения ММП-9 отмечались у новорождённых не только со средней и тяжёлой степенью церебральной ишемии ($p < 0,001$), но и при наличии внутрижелудочковых кровоизлияний. Кроме того, у детей с высокими значениями ММП-9 при рождении чаще диагностировались внутриутробные пневмонии ($p = 0,01$) по сравнению с детьми, значения ММП-9 в пуповинной крови которых были ниже 305,6 нг/мл.

Заключение

Таким образом, независимо от способа родоразрешения, тяжёлая церебральная ишемия у недоношенных новорожденных сопровождалась активацией перекисного окисления липидов, что характеризовалось повышением концентрации тиобарбитурат-реактивных продуктов в плазме пуповинной крови недоношенных новорожденных. Наряду с этим, тяжёлая церебральная ише-

мия сочеталась со снижением активности компонентов антиоксидантной защиты: глутатионпероксидазы у рожденных путем кесарева сечения и каталазы у рожденных через естественные родовые пути. Тяжёлая церебральная ишемия у недоношенных новорожденных сопровождалась наличием в плазме их пуповинной крови высокой активности матриксной металлопротеиназы-9, имеющей прямую корреляционную зависимость с концентрацией тиобарбитурат-реактивных продуктов. Высокий уровень матриксной металлопротеиназы-9 в плазме крови сочетался с наличием внутрижелудочковых кровоизлияний и пневмоний у недоношенных новорождённых.

Источник финансирования

Исследование и публикация работы проведены без внешнего финансирования.

Funding

The research has no financial support.

Литература / References:

- Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev.* 2010;86(6):329-338. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2010.05.010
- Lawn JE, Cousens S, Zupan J; Lancet Neonatal Survival Steering Team. 4 million neonatal deaths: When? Where? Why? *Lancet.* 2005;365(9462):891-900. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)71048-5
- Marlow N, Budge H. Prevalence, causes, and outcome at 2 years of age of newborn encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;(3):193-194. DOI: 10.1136/adc.2004.057059
- Al-Macki N, Miller SP, Hall N, Shevell M. The spectrum of abnormal neurologic outcomes subsequent to term intrapartum asphyxia. *Pediatr Neurol.* 2009;41(6):399-405. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2009.06.001
- Brew N, Walker D, Wong FY. Cerebral vascular regulation and brain injury in preterm infants. *Am J Physiol Regul*

- Integr Comp Physiol.* 2014;306(11):773-786. DOI: 10.1152/ajpregu.00487.2013
6. Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. *Pediatr Res.* 2010;67(1):1-8. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3181c1b176
 7. Кореновский Ю.В., Ельчанинова С.А., Шабалина Ю.В. Матриксные металлопротеиназы и тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ при перинатальном поражении центральной нервной системы. *Мать и Дитя в Кузбассе.* 2013;(2(49)):14-17. [Korenovsky YV, Elchaninova SA, Shabalina YV. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases in perinatal nervous system lesions. *Mat' i ditya v Kuzbasse.* 2012;(2(49)):14-17. (In Russ.)]
 8. Cunningham L, Wetzel M, Rosenberg G. Multiple Roles for MMPs and TIMPs in Cerebral Ischemia. *Glia.* 2005;50(4):329-339. DOI: 10.1002/glia.20169
 9. Rosell A, Ortega-Aznar J, Alvarez-Sabín J, Fernández-Cadenas I, Ribó M, Molina CA, Lo EH, Montaner J. Increased brain expression of matrix metalloproteinase-9 after ischemic and hemorrhagic human stroke. *Stroke.* 2006;37(6):1399-1406. DOI: 10.1161/01.STR.0000223001.06264.af
 10. Bednarek N, Svedin P, Garnotel R, Favrais G, Loron G, Schwendiman L, Hagberg H, Morville P, Mallard C, Gressens P. Increased MMP-9 and TIMP-1 in mouse neonatal brain and plasma and in human neonatal plasma after hypoxia-ischemia: a potential marker of neonatal encephalopathy. *Pediatr Res.* 2012;71(1):63-70. DOI: 10.1038/pr.2011.3
 11. Yang S, Sharrocks A, Whitmarsh A. MAP kinase signalling cascades and transcriptional regulation. *Gene.* 2013;513(1):1-13. DOI: 10.1016/j.gene.2012.10.033

Сведения об авторах

Ремнёва Ольга Васильевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Барнаул, Россия.
Вклад в статью: научный руководитель исследования.
ORCID: 0000-0002-5984-1109

Фадеева Наталья Ильинична, доктор медицинских наук, профессор, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Барнаул, Россия.
Вклад в статью: осуществляла сбор данных, внесла существенный вклад в концепцию и дизайн статьи.
ORCID: 0000-0002-9930-2062

Кореновский Юрий Владимирович, кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой общей и биологической химии, клинической и лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Барнаул, Россия.
Вклад в статью: анализ лабораторных исследований.
ORCID: 0000-0002-4434-5217

Колядо Ольга Викторовна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Барнаул, Россия.
Вклад в статью: сбор, статистическая обработка данных и написание статьи.
ORCID: 0000-0002-5812-4925

Корреспонденцию адресовать:

Колядо Ольга Викторовна
656038, г. Барнаул, ул. Ленина, д. 40
E-mail: kolyado.ov@gmail.com

Статья поступила: 05.07.2019 г.
Принята в печать: 31.08.2019 г.

Authors

Prof. Olga V. Remneva, MD, DSc, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation.
Contribution: conceived and designed the study.
ORCID: 0000-0002-5984-1109

Prof. Natalia I. Fadeeva, MD, DSc, Department of Obstetrics and Gynecology, Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation.
Contribution: conceived and designed the study; collected the data.
ORCID: 0000-0002-9930-2062

Dr. Yuriy V. Korenovskiy, MD, PhD, Head of the Department of General and Biological Chemistry and Clinical and Laboratory Diagnostics, Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation.
Contribution: performed the biochemical measurements.
ORCID: 0000-0002-4434-5217

Dr. Olga V. Kolyado, MD, PhD Student, Department of Obstetrics and Gynecology, Altai State Clinical Perinatal Centre, Barnaul, Russian Federation.
Contribution: collected and processed the data; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-5812-4925

Corresponding author:

Dr. Olga V. Kolyado
40, Lenina Street, Barnaul, 656038, Russian Federation
E-mail: kolyado.ov@gmail.com

Received: 05.07.2019
Accepted: 31.08.2019

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-3-22-26>

ПРОФИЛЬ ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ У ЖЕНЩИН С НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТЬЮ

ОРДИЯНЦ И.М., БАРАБАШЕВА С.С.*, САВИЧЕВА А.М.

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации, г. Москва, Россия

Резюме

Цель. Определить роль органических кислот в патогенезе неразвивающейся беременности.

Материалы и методы. Были обследованы 2 группы пациенток (всего 30 женщин): основную группу составили 20 женщин с неразвивающейся беременностью (НБ), группу сравнения – 10 женщин с физиологически протекающей беременностью. Отбор всех образцов производился непосредственно при вакуумаспирации содержимого полости матки. После двукратного центрифугирования материала, отбора надосадка и его ультрафильтрации проводилось определение органических кислот методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Количественную оценку органических кислот проводили, сравнивая результаты анализа проб с внешними стандартами при 214 нм.

Результаты. У женщин основной группы в сыворотке крови и эндометрии концентра-

ция молочной кислоты составила $10,01 \pm 0,16$ и $8,28 \pm 0,20$ ммоль/л соответственно, что было достоверно выше, чем у женщин в группе сравнения ($8,16 \pm 0,24$ and $7,57 \pm 0,20$ ммоль/л). В основной группе в эндометрии были снижены концентрации пировиноградной кислоты более чем на 10 ммоль/л ($27,71 \pm 0,04$ ммоль/л), что также достоверно отличалось от группы сравнения ($34,1 \pm 0,40$ ммоль/л). Также у женщин с НБ определялась 4-гидроксифенилуксусная кислота, в то время как в группе сравнения она не определялась ни у одной женщины.

Заключение. Выявленные метаболические изменения могут играть важную роль в патофизиологических механизмах, лежащих в основе неразвивающейся беременности, и являться новыми биомаркерами гестационных потерь.

Ключевые слова: неразвивающаяся беременность, органические кислоты, метаболиты, цикл Кребса.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Ордыянц И.М., Барабашева С.С., Савичева А.М. Профиль органических кислот у женщин с неразвивающейся беременностью // *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019. Т. 4, № 3. С. 22-26.

ORIGINAL RESEARCH

SERUM AND ENDOMETRIAL ORGANIC ACID PROFILE IN WOMEN WITH MISSED ABORTION

IRINA M. ORDİYANTS, SOFIA S. BARABASHEVA*, ANNA M. SAVICHEVA

Peoples' Friendship University of Russia (6, Miklukho-Maklaya Street, Moscow, 117198), Russian Federation

English ►

Abstract

Aim. To determine the role of organic acids in the pathogenesis of missed abortion.

Materials and Methods. To analyze the endometrial organic acid content, we applied high performance liquid chromatography. Sampling was

performed from 20 women with missed abortion and 10 patients with normal pregnancy utilising the vacuum aspiration. Following protein separation by means of double centrifugation and ultrafiltration, supernatant was profiled for the organic acids.

Results. Women who experienced missing abortion had significantly higher concentrations of serum and endometrial lactic acid concentrations (10.01 ± 0.16 and 8.28 ± 0.20 mmol/L, respectively) than those with healthy pregnancy (8.16 ± 0.24 and 7.57 ± 0.20 mmol/L, respectively). In contrast,

endometrial pyruvic acid level was lower in abortion group (27.71 ± 0.04 mmol/L) as compared to the controls (34.1 ± 0.40 mmol/L). Furthermore, *4-hydroxyphenylacetic acid* was found exclusively in women with missed abortion.

Conclusion. Changes in organic acid profile may play a major role in pathogenesis of missed abortion. Serum and endometrial *4-hydroxyphenylacetic acid* can be suggested as a novel biomarker of early pregnancy loss.

Keywords: missed abortion, organic acids, metabolites, citric acid cycle.

Conflict of Interest: the authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this article.

For citation:

Irina M. Ordiyants, Sofia S. Barabasheva, Anna M. Savicheva. Serum and endometrial organic acid profile in women with missed abortion. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019; 4 (3): 22-26.

Введение

Невынашивание беременности (НБ) – не только медицинская, но и социальная проблема, что особенно актуально в настоящее время, когда происходит снижение естественного прироста населения. Поистине «черным ящиком» потерянных гестаций следует считать НБ [1].

НБ – патологический симптомокомплекс, включающий нежизнеспособность плода (эмбриона), патологическую инертность миометрия и нарушения в системе гемостаза.

По оценкам различных авторов, до 26% всех беременностей заканчиваются самопроизвольным выкидышем и до 10% из них диагностируются как НБ. Более того, 80% ранних выкидышей происходит в первом триместре [2]. По мнению В.Е. Радзинского (2015), каждая пятая желанная беременность примерно в равной пропорции завершается самопроизвольным абортom или останавливается в развитии [1].

Нет единого предиктора к развитию НБ. Причины и механизмы НБ очень сложны и тесно связаны с иммунной функцией, инфекционным фактором, наследственностью, эндокринными заболеваниями, заболеваниями органов малого таза, образом жизни, окружающей средой и другими факторами. У 40-50% беременных точная причина замиранья беременности не установлена [1,2].

В последние годы при обсуждении генеза большинства акушерских осложнений особое внимание уделяют протеомным и метаболомным факторам, которые являются наименее изученными и могут создать новые возможности для рас-

ширения представлений о патогенезе замиранья беременности на ранних сроках [3], что и послужило основой для выбора цели нашего исследования.

Цель исследования

Определить роль органических кислот в патогенезе неразвивающейся беременности.

Материалы и методы

Было обследовано 30 женщин, которые сформировали 2 группы: I основную группу составили 20 женщин с НБ, II группу сравнения – женщины с физиологически протекающей беременностью, обратившиеся за искусственным абортom.

Критерии включения: женщины репродуктивного возраста с НБ, подтвержденной ультразвуковым исследованием (УЗИ).

Критерии исключения из исследования: наличие онкологических заболеваний, пороки развития органов малого таза, антифосфолипидный синдром (АФС) и системные заболевания.

Всем женщинам определяли органические кислоты в сыворотке крови и эндометрии методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Отбор всех образцов производился непосредственно при вакуумаспирации содержимого полости матки. После забора материал сразу центрифугировали, отделяя сыворотку с плазмой и ткань эндометрия. Пробы хранили при -70° C до анализа. В день анализа образцы размораживали, энергично встряхивали с помо-

щью встряхивателя Vortex в течение 10 сек. Выпавшие в осадок белки удаляли центрифугированием (10000g, 15 мин). Супернатант отбирали и готовили для дальнейшей работы. Для проведения исследования применяли высокоочищенные реактивы (analytical grade) и воду очищенную Milli-Q, Milli-RO ("Millipore", США). Образец сыворотки и ткани эндометрия разводились эквивалентным количеством буфера, содержащим 5 мМ K_2HPO_4 , 25 мМ KH_2PO_4 , pH 3,5, белки отделяли фильтрованием через фильтр UltrafreeR-MC 10,000 NMWL Filter Units, 20 мкл ультрафильтра были анализированы в хроматографе ВЭЖХ ("Shimadzu" Япония) на колонке Multospher SAX-5 мкм. В качестве элюирующего раствора использовали буфер, содержащий 5мМ KH_2PO_4 , 25 мМ KH_2PO_4 , pH 3,5. Количественную оценку органических кислот проводили, сравнивая результаты анализа проб с внешними стандартами при 214 нм.

Проанализированы достоверно значимые органические кислоты в сыворотке крови и эндометрии, связанные с нарушениями обмена жирных кислот, аминокислот, а также являющиеся промежуточными метаболитами в цикле Кребса.

Статистический анализ полученных данных выполнен с помощью пакета модулей STATISTICA® for Windows, Release 6.0 компании StatSoft®Inc., США (2003), серийный номер AXAR802D898511FA. При сравнении количественных признаков двух независимых групп использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Оценка статистической значимости частотных различий в двух независимых

группах осуществлялась при помощи критерия Пирсона χ^2 и точного критерия Фишера. При проверке нулевых гипотез критическое значение уровня статистической значимости принималось равным 0,05.

Результаты

Большая часть обследованных женщин основной группы находилась в активном репродуктивном возрасте – их средний возраст составил $29,8 \pm 5,8$ лет. Средний возраст женщин группы сравнения был несколько ниже и составил $24,3 \pm 3,7$ лет. По соматическому и акушерскому анамнезу группы были сопоставимы.

При исследовании сыворотки крови не определялись в обеих группах десять органических кислот: этилмалоновая, мевалоновая, 2-гидроксиизокапроновая, фенилмолочная, 2-метил-3-гидроксиасляная, 3-метилглутаровая, себациновая, сукциновая, N-ацетиласпартамовая и 3-гидрокси-3-метилглутаровая кислоты.

Были выявлены в сыворотке крови, но не имели достоверно значимых различий в исследуемых группах изовалериановая, адипиновая и глутаровая кислоты. В сравниваемых группах достоверно значимые различия имели молочная, пировиноградная, гиппуровая, гидроксифенилмолочная, 4-гидроксифенилуксусная и 4-гидроксифенилпировиноградная кислоты (таблица 1).

При исследовании аналогичных показателей в эндометрии не определялись ни в одной из исследуемых групп девять органических кислот: 3-гидрокси-3-метилглутаровая, этилмалоновая, 2-гидроксиизокапроновая, фенилмолочная, 2-ме-

Таблица 1.

Органические кислоты в сыворотке крови.

Table 1.
Serum organic acid content.

Органические кислоты в сыворотке крови <i>Serum organic acids</i>	I группа (ммоль/л) <i>Patients with missing abortion (mmol/L)</i>	II группа (ммоль/л) <i>Patients with healthy pregnancy (mmol/L)</i>	P
Изовалериановая <i>Isovaleric acid</i>	0,18 ± 0,30	0,18 ± 1,20	p = 0,106
Адипиновая <i>Adipic acid</i>	0,10 ± 0,30	0,24 ± 0,50	p = 0,101
Глутаровая <i>Glutaric acid</i>	0,41 ± 0,30	0,03 ± 0,90	p = 0,121
Молочная <i>Lactic acid</i>	10,01 ± 0,16	8,16 ± 0,24	p = 0,05
Пировиноградная <i>Pyruvic acid</i>	27,71 ± 0,04	34,1 ± 0,40	p = 0,051
Гиппуровая <i>Hippuric acid</i>	0,19 ± 0,80	0,23 ± 0,90	p = 0,052
Гидроксифенилмолочная <i>Hydroxyphenyllactic acid</i>	0,11 ± 0,40	0,17 ± 0,20	p = 0,051
4-гидроксифенилуксусная <i>4-hydroxyphenylacetic acid</i>	0,06 ± 0,30	0,00 ± 0,00	p = 0,051
4-гидроксифенилпировиноградная <i>4-hydroxyphenylpyruvic acid</i>	0,14 ± 0,70	0,17 ± 0,20	p = 0,002

Органические кислоты в эндометрии <i>Endometrial organic acids</i>	I группа (ммоль/л) <i>Patients with missing abortion (mmol/L)</i>	II группа (ммоль/л) <i>Patients with healthy pregnancy (mmol/L)</i>	P
Глутаровая <i>Glutaric acid</i>	0,41 ± 0,30	0,03 ± 0,90	p = 0,121
Адипиновая <i>Adipic acid</i>	0,15 ± 0,30	0,17 ± 0,50	p = 0,201
Изовалериановая <i>Isovaleric acid</i>	0,12 ± 0,60	0,28 ± 6,20	p = 0,126
Гидроксифенилмолочная <i>Hydroxyphenyllactic acid</i>	0,08 ± 0,40	0,05 ± 0,20	p = 0,122
4-гидроксифенилпировиноградная <i>4-hydroxyphenylpyruvic acid</i>	0,04 ± 0,70	0,10 ± 0,20	p = 0,131
Мевалоновая <i>Mevalonic acid</i>	0,005 ± 0,20	0,025 ± 0,20	p = 0,112
Молочная <i>Lactic acid</i>	8,28 ± 0,20	7,57 ± 0,20	p = 0,05
Пировиноградная <i>Pyruvic acid</i>	23,72 ± 0,90	24,60 ± 0,80	p = 0,05
4-гидроксифенилуксусная <i>4-hydroxyphenylacetic acid</i>	0,08 ± 0,30	0,00 ± 0,00	p = 0,05
Гиппуровая <i>Hippuric acid</i>	0,19 ± 0,70	0,13 ± 0,90	p = 0,03

Таблица 2.

Органические кислоты в эндометрии.

Table 2.

Endometrial organic acid content.

тил-3-гидроксимасляная, 3-метилглутаровая, себациновая, сукциновая и N-ацетиласпартамовая кислоты.

Не имели достоверных различий содержание глутаровой, адипиновой, изовалериановой, гидроксифенилмолочной, 4-гидроксифенилпировиноградной и мевалоновой кислот. Достоверно значимые различия имели молочная, пировиноградная, 4-гидроксифенилуксусная и гиппуровая кислоты (таблица 2).

Обсуждение

Мы обнаружили достоверно значимые изменения в профиле органических кислот у женщин с НБ, в сравнении с контрольной группой. Увеличение концентрации молочной кислоты может указывать на повышение ее выработки при сниженном клиренсе, на нарушение оксигенации тканей, ишемию и повышение выработки пировиноградной кислоты, являющейся ключевым этапом метаболизма [4].

Соотношение лактат/пируват является показателем окислительно-восстановительного равновесия в клетке, и сдвиг может быть следствием окислительного стресса, дефекта пируватдегидрогеназного комплекса (ПДК), при котором реакция превращения лактата в пируват не пройдет и лактат будет накапливаться. По данным литературы, в крови здоровых людей величина отношения пируват/лактат равна в среднем 10 (9,3 – 14,3), а ее изменение указывает на нарушение нормального метаболизма [5], что мы и увидели у женщин с НБ.

Учитывая то, что ишемия не ограничивается с патобиохимической точки зрения только ги-

поксией, а является и нарушением поставки питательных субстратов окисления, в частности, глюкозы, органические кислоты, образующиеся в результате протеолиза собственных белков, являются основной альтернативой для получения энергии в ходе катаболизма. Они теряют аминогруппы, превращаются в кетокислоты и вливаются в пути распада или через пируват, или через промежуточные продукты цикла Кребса.

4-гидроксифенилуксусная кислота является промежуточным продуктом распада в организме человека незаменимой ароматической аминокислоты – фенилаланина, который при окислении превращается в тирозин, являющийся заменимой аминокислотой, участвующей в синтезе белка, в образовании гормонов щитовидной железы, катехоламинов, меланина. В результате нарушения превращения фенилаланина в тирозин образуется дефицит тирозина, дефицит катехоламинов, гормонов щитовидной железы, меланина. Большие концентрации фенилаланина ограничивают транспорт тирозина и триптофана через гематоэнцефалический барьер и тормозят синтез нейромедиаторов. На возможное нарушение превращения фенилаланина в тирозин могут указывать достоверно значимые изменения в концентрациях гиппуровой, гидроксифенилмолочной и 4-гидроксифенилпировиноградной кислот, которые также являются их промежуточными соединениями в процессе катаболизма. Обращает на себя внимание то, что 4-гидроксифенилуксусная кислота определялась только у женщин с НБ.

На нарушение рецептивности эндометрия может указывать определение мевалоновой кисло-

ты, которая была определена только в эндометрии у исследуемых женщин. Это один из ключевых метаболитов в цикле Кребса, предшественник стероидов.

Особо важным для клинициста должно быть понимание того, что в этих условиях возврат к нормальному метаболизму практически невозможен, что, вероятно, и объясняет отсутствие эффективных способов профилактики гестационных потерь на ранних сроках.

Заключение

Исходя из результатов нашего исследования, мы можем предположить, что в основе НБ лежат

детерминанты нарушенного метаболома организма – определение 4-гидроксифенилуксусной кислоты, повышенные уровни молочной кислоты и нарушение соотношения ее с пировиноградной кислотой могут играть важную роль в патобиохимических механизмах, лежащих в основе прерывания беременности, и являться новыми биомаркерами гестационных потерь.

Источник финансирования

Данная работа не имела источников финансирования.

Funding

There was no funding for this project.

Литература / References:

1. *Неразвивающаяся беременность*. Под ред. Радзинского В.Е. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. [Nerazvivayushchayasya beremennost'. Radzinski E, eds. 2-nd ed., revised and supplemented with new information. Moscow: GEOTAR-MediaPubl; 2015. (In Russ.).]
2. Dugas C, Gossman WG. Miscarriage. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018. Accessed Jan 11 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532992>
3. Liu X, Wang X, Sun H, Guo Z, Liu X, Yuan T, Fu Y, Tang X, Li J, Sun W, Zhao W. Urinary metabolic variation analysis during pregnancy and application in Gestational Diabetes Mellitus and spontaneous abortion biomarker discovery. *Sci Rep*. 2019;9(1):2605. DOI:10.1038/s41598-019-39259-2
4. Ilias I, Apollonatu S, Nikitas N, Theodorakopoulou M, Vassiliou AG, Kotanidou A, Dimopoulou I. Microdialysis-Assessed Adipose Tissue Metabolism, Circulating Cytokines and Outcome in Critical Illness. *Metabolites*. 2018;8(4):62. DOI:10.3390/metabo8040062
5. Xing H, Luo Y, Wang S. Effects of Negative Emotions and Life Events on Women's Missed Miscarriage. *Iran J Public Health*. 2018;47(2):219-224.

Сведения об авторах

Ордянец Ирина Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации, г. Москва, Россия.

Вклад в статью: концепция, дизайн исследования.
ORCID: 0000-0001-5882-9995

Барабашева Софья Сергеевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации, г. Москва, Россия.

Вклад в статью: анализ литературы, написание статьи.
ORCID: 0000-0003-4348-5987

Савичева Анна Михайловна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации, г. Москва, Россия.

Вклад в статью: дизайн исследования, анализ литературы.
ORCID: 0000-0003-4348-5987

Корреспонденцию адресовать:

Барабашева Софья Сергеевна
127282, г. Москва, Заревый проезд, д. 10
E-mail: vorkina@list.ru

Authors

Dr. Irina M. Ordyanants, MD, DSc, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology, and Maternal-Fetal Medicine, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation.

Contribution: conceived and designed the study.
ORCID: 0000-0001-5882-9995

Dr. Sofia S. Barabasheva, MD, PhD Student, Department of Obstetrics, Gynecology, and Maternal-Fetal Medicine, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation.

Contribution: performed the literature analysis; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0003-4348-5987

Dr. Anna M. Savicheva, MD, PhD Student, Department of Obstetrics, Gynecology, and Maternal-Fetal Medicine, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation.

Contribution: designed the study; performed the literature analysis.
ORCID: 0000-0003-4348-5987

Corresponding author:

Sofya S. Barabasheva
10, Zarevyi Proezd, Moscow, 127282, Russian Federation
E-mail: vorkina@list.ru

Статья поступила: 05.07.2019 г.

Принята в печать: 31.08.2019 г.

Received: 05.07.2019

Accepted: 31.08.2019

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-3-27-33>

ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И ИСХОДЫ РОДОВ У ЖЕНЩИН С МНОГОПЛОДИЕМ, ЖИТЕЛЬНИЦ АЛТАЙСКОГО КРАЯ

БАРИНОВ С.В.¹, БЕЛИНИНА А.А.^{2*}, МОЛЧАНОВА И.В.², КОЛЯДО О.В.²

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Омск, Россия

²КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр», г. Барнаул, Россия

Резюме

Цель. Изучение особенностей течения беременности, родов и перинатальных исходов при многоплодной беременности у жительниц Алтайского края.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 678 беременных, из которых основную группу составили 378 женщин с многоплодной беременностью. В группу сравнения были включены 300 женщин с одноплодной беременностью. Проанализированы данные анамнеза, результаты клинического осмотра, ультразвукового исследования (УЗИ).

Результаты. Пациентки с многоплодной беременностью отличались отягощенным акушерско-гинекологическим и соматическим анамнезом. Многоплодие является значимым фактором риска преждевременных родов

(62,26% и 21,82% соответственно, $p \leq 0,001$, ОШ 5,9, 95% ДИ 4,2-8,4). Коррекция шейки акушерским пессарием у беременных с многоплодием позволяет пролонгировать беременность на 4 недели дольше по сравнению с пациентками, не получающими коррекцию.

Заключение. Профилактика и диагностика угрожающих преждевременных родов при многоплодии является актуальным направлением, позволяющим улучшить перинатальные исходы. Полученные результаты показали эффективность акушерского пессария как метода профилактики развития ранних преждевременных родов при многоплодии.

Ключевые слова: многоплодная беременность, преждевременные роды, истмико-цервикальная недостаточность, акушерский пессарий, плацентарная недостаточность, преэклампсия.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Баринов С.В., Белинина А.А., Молчанова И.В., Колядо О.В. Течение беременности и родов у женщин с многоплодием, жительниц Алтайского края // *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019. Т. 4, № 3. С. 27-33.

ORIGINAL RESEARCH

OBSTETRIC AND PERINATAL OUTCOMES IN WOMEN WITH MULTIPLE PREGNANCY IN ALTAI REGION

SERGEY V. BARINOV¹, ANTONINA A. BELININA^{2*}, IRINA V. MOLCHANOVA², OLGA V. KOLYADO²

¹Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, 644099), Russian Federation

²Altai Regional Clinical Perinatal Centre (154, Fomina Street, Barnaul, 656045), Russian Federation

Abstract

Aim. To study complications and perinatal outcomes of multiple pregnancy in women of the Al-

tai Region.

Materials and Methods. We recruited 678 consecutive pregnant women, including 378 with mul-

◀ English

multiple pregnancy, with the subsequent analysis of clinical and ultrasound examination data as well as perinatal outcomes.

Results. Women with multiple pregnancy were characterised by a significantly higher rate of gynecological and somatic diseases including pregnancy-related anemia (20.2% versus 4.3% in women with multiple and singleton pregnancy, respectively, OR = 6.0, 95% CI = 3.2-11.3). Further, multiple pregnancy was a significant risk factor for preterm birth (62.26% and 21.82%, respectively, OR = 5.9,

95% CI = 4.2-8.4, $p \leq 0.001$). Application of cervical pessary was able to prolong the multiple pregnancy for 4 weeks.

Conclusion. Prevention of threatening preterm birth in women with a multiple pregnancy using a cervical pessary improves perinatal outcomes.

Keywords: multiple pregnancy, preterm labor, cervical weakness, cervical pessary, placental insufficiency, pre-eclampsia.

Conflict of Interest: the authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this article.

For citation:

Sergey V. Barinov, Antonina A. Belinina, Irina V. Molchanova, Olga V. Kolyado. Obstetric and perinatal outcomes in women with multiple pregnancy in Altai Region. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019; 4 (3):27-33.

Введение

Многоплодная беременность, по данным различных авторов, встречается в 0,5–4% наблюдений [1]. Во всем мире отмечен рост числа двоен в связи с увеличением среднего фертильного возраста и более частой обращаемостью за вспомогательными репродуктивными технологиями. Так, в успешных циклах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) 24% беременностей – многоплодные, в то время как при естественном зачатии – только 3% [2]. Актуальность проблемы многоплодия для акушерства заключается в значительном числе гестационных осложнений, повышении удельного веса оперативных родоразрешений, послеродовых осложнений, уровня перинатальных потерь и заболеваемости у выживших детей [3]. Даже при современном уровне развития перинатальной медицины смертность новорожденных при многоплодной беременности в 5 раз выше, чем при одноплодной [4]. Уровень мертворождаемости в 2-10 раз превышает таковой у пациенток с одноплодной беременностью. Перинатальная заболеваемость и смертность в первую очередь связаны с недоношенностью [5]. Более половины (56%) многоплодных родов происходит до 37 недель гестации по сравнению с 6% у одноплодных родов [4]. По сравнению с детьми от одноплодных беременностей выжившие близнецы испытывают более высокий риск респираторного дистресс-синдрома, гипотермии, судорог и повторной госпитализации, а также двигательных и когнитивных проблем в детстве [5]. Отсутствие адекватных методов скри-

нинга угрожающих преждевременных родов или профилактических мер при многоплодной беременности представляет собой серьезную проблему. Недостаточно изучены факторы, предрасполагающие к досрочному завершению беременности, а методы лечения, предотвращающие преждевременные роды при одноплодной беременности, такие, например, как цервикальный серкляж, оказываются неэффективными в случае многоплодия. Таким образом, данное направление требует подробного изучения.

Цель исследования

Изучение особенностей течения беременности, родов, перинатальных исходов при многоплодной беременности у жительниц Алтайского края.

Материалы и методы

Работа выполнена на базе КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр». Проведено ретроспективное, наблюдательное, контролируемое исследование. Под наблюдением находились 678 беременных, которые были разделены на 2 группы. Основную группу составили 378 пациенток, наблюдаемых с многоплодной беременностью, в группу сравнения были включены 300 женщин с одноплодной беременностью. В сравнительном аспекте проанализированы данные анамнеза, результаты клинического осмотра, ультразвукового исследования (УЗИ). Статистический анализ данных включал расчет отношения шансов, 95% доверительных интервалов. Уровень статисти-

ческой значимости при проверке нулевой гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Современная демографическая картина в Алтайском крае такова, что за последние 5 лет снижаются количество женщин фертильного возраста и показатель рождаемости, что соответствует демографической ситуации в Российской Федерации в целом. В 2018 г. показатель рождаемости в Алтайском крае снизился на 8% и составил 10 рождений на 1000 населения (**рисунок 1**).

Динамика показателя многоплодных родов за аналогичный период времени в Российской

Федерации в целом остается на одном уровне. В то же время в Алтайском крае за 2018 год отмечается увеличение в 1,2 раза количества многоплодных родов (**рисунок 2**).

По нашему мнению, увеличение частоты многоплодной беременности связано с широким применением вспомогательных репродуктивных технологий. Однако это, в свою очередь, способствует актуализации проблемы вынашивания и родоразрешения пациенток с многоплодием.

Среди общего количества беременностей в результате вспомогательных репродуктивных технологий, прошедших в Алтайском крае за 2018 год, частота многоплодных родов соста-

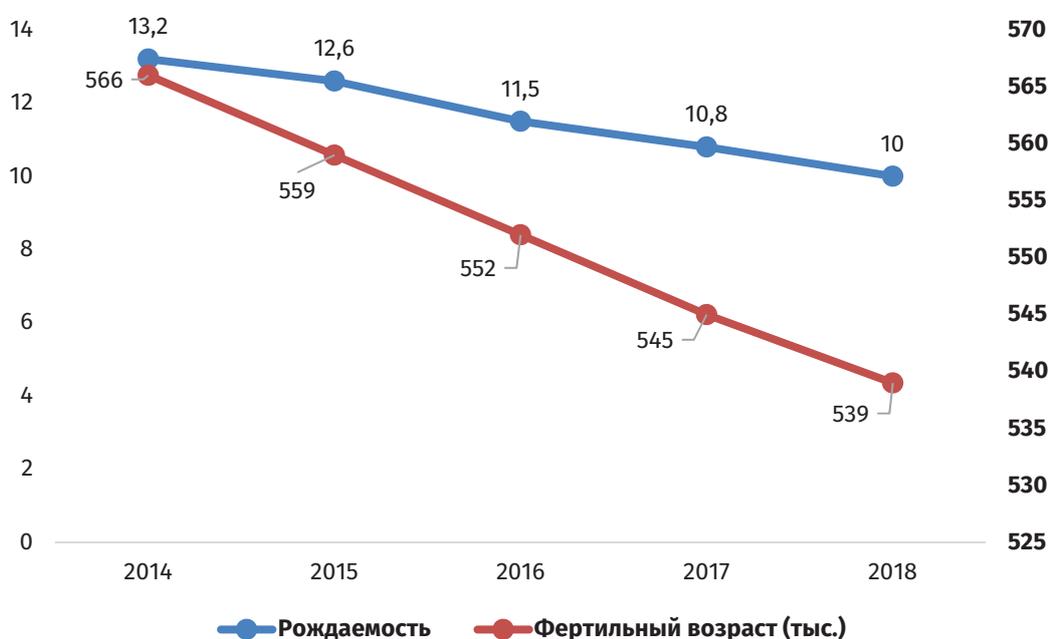


Рисунок 1.

Динамика показателей рождаемости и женщин фертильного возраста в Алтайском крае за последние 5 лет.

Figure 1.

Birth trends as compared to the number of fertile women in Altai Region in 2014-2018.



Рисунок 2.

Динамика показателя многоплодных родов в РФ и Алтайском крае за последние 5 лет.

Figure 2.

Multiple birth trends in Russian Federation and Altai Region in 2014-2018.

вила 15,7%. За этот период отмечен один случай родов самостоятельно наступившей тройней, что составило 0,3 % от общего числа многоплодных беременностей.

При анализе многоплодия по типу плацентации и амниальности отмечены следующие варианты двоен: дихориальная диамниотическая двойня (ДХДА) выявлена в 55% случаев, монохориальная диамниотическая двойня (МХДА) – в 41,2% случаев, монохориальная моноамниотическая (МХМА) – в 2,4% случаев, монохориальная триамниотическая тройня (МХТА) – в 0,5% случаев, дихориальная триамниотическая тройня (ДХТА) – в 0,9 % случаев.

Как показали результаты проведенного исследования, средний возраст беременных с многоплодием был достоверно выше по сравнению с женщинами с одноплодной беременностью: $29,2 \pm 1,7$, $26,8 \pm 1,2$ лет соответственно ($p < 0,01$). Пациентки с многоплодной беременностью чаще, чем при одноплодной, были старше 31 года ($p < 0,05$). Из литературы известен факт, что повышение возраста матери ассоциировано с большей вероятностью наступления многоплодной беременности. Согласно Mc. Lennan и соавт. (2017), частота двоен у женщин после 40 лет составляет 6,9 %, 35 – 39 лет – 5 %, 4,1% – у женщин от 30 до 34 лет [6].

Оценка акушерского анамнеза пациенток анализируемых групп показала, что повторяющиеся чаще встречались в группе пациенток основной группы (64% и 52% соответственно, $p \leq 0,05$). Артифициальные аборт в анамнезе чаще ($p < 0,05$) имели пациентки с многоплодной беременностью по сравнению с женщинами с одноплодной беременностью (40,2% и 25% соответственно).

Анализ гинекологического анамнеза показал, что у пациенток основной группы по сравнению с контрольной группой значимо чаще имели место бесплодие (63,2% и 17,1% соответственно, $p < 0,001$), хронический эндометрит (21,7% и 7,4% соответственно, $p < 0,05$) и операции на органах малого таза (18,8% и 4,3% соответственно, $p < 0,05$). Поэтому женщины данной группы в большей степени нуждались в применении вспомогательных репродуктивных технологий.

Проведенный анализ соматической патологии в изучаемых группах показал, что она чаще связана с более старшим репродуктивным возрастом. В структуре соматической патологии у пациенток исследуемых групп болезни сердечно-сосудистой

системы (варикозная болезнь, гипертоническая болезнь) встречались с одинаковой частотой (45,8% и 36% соответственно). Болезни мочевыводящей системы (хронический пиелонефрит, цистит, мочекаменная болезнь) у пациенток с многоплодием регистрировались чаще по сравнению женщинами с одноплодной беременностью (20,1% и 8,5% соответственно, $p \leq 0,001$). Эндокринные заболевания (сахарный диабет, болезни щитовидной железы, нарушение липидного обмена) у пациенток с многоплодием были значимо (в 2,3 раза) чаще, чем у пациенток с одноплодной беременностью (29,2% и 12,6% соответственно, $p \leq 0,001$).

Наше исследование показало, что многоплодная беременность является фактором риска осложненного течения гестационного процесса, прежде всего невынашиванием, преэклампсией, задержкой роста плода, анемией и гестационным диабетом (рисунок 3). Истмико-цервикальная недостаточность и угрожающие преждевременные роды в 6 раз чаще выявлялись у пациенток с многоплодной беременностью по сравнению с женщинами с одноплодной беременностью (ОШ 6,4, 95% ДИ [4,5–9,3]), что подтверждается данными других исследований [7]. Анемия во втором триместре беременности также чаще регистрировалась у пациенток с многоплодием (ОШ 6, 0, 95% ДИ [3,2–11,3]).

Среди специфических осложнений, встречающихся только при многоплодной беременности, зарегистрировано пять случаев фето-фетального трансфузионного синдрома (3,1%) с монохориальным типом плацентации.

Анализ исходов родов в группах показал, что у пациенток с многоплодием в три раза чаще беременность заканчивалась преждевременно по сравнению с одноплодной (62,26% и 21,82% соответственно, $p \leq 0,001$, ОШ 5,9, 95% ДИ [4,2–8,4]). По сроку гестации почти половину случаев составили роды в сроке до 33,6 недель, т.е. превалировали ранние преждевременные роды, из которых роды в 22–27,6 недель были у 6,6% наблюдаемых, 28–31,6 недель – у 12,4% и в 32 – 33,6 недель – у 22,4%.

Треть пациенток были родоразрешены по медицинским показаниям, в первую очередь – по поводу тяжелой преэклампсии (39,2%) и декомпенсированной плацентарной недостаточности (42,8%), в 7,1% случаев диагностирована преждевременная отслойка плаценты, другие причины составили 10,9 % случаев. Необходимо отме-

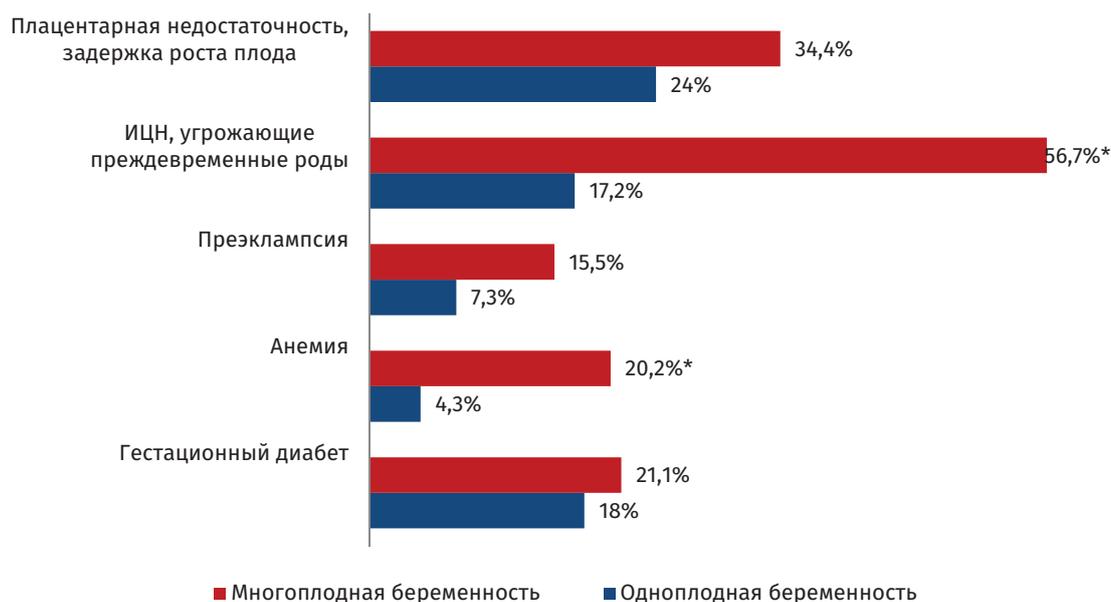


Рисунок 3.

Гестационные осложнения у пациенток с многоплодной и одноплодной беременностью.

Figure 2.

Prevalence of pregnancy complications in women of Altai Region with singleton and multiple pregnancy.

титель, что в подавляющем большинстве случаев (у 71% пациенток) роды были спонтанные.

По нашему мнению, высокий процент ранних преждевременных родов обусловил высокую заболеваемость новорожденных в раннем неонатальном периоде от многоплодной беременности по отношению к новорожденным от матерей с одноплодной беременностью, которая проявлялась перинатальным поражением центральной нервной системы средней степени (58,1% и 12,2%, $p \leq 0,001$), а также задержкой развития плода (17,8% и 1,8% соответственно, $p \leq 0,001$). Тяжелое перинатальное поражение центральной нервной системы встречалось у новорожденных только в группе с многоплодием (23,6%). Мертворождение и неонатальная смертность регистрировались только при многоплодной беременности (16 и 10 случаев соответственно). Перинатальную смертность мы наблюдали только в случае преждевременных родов до 33,6 недель гестации. Данный факт позволил начать поиск факторов риска по преждевременным родам у беременных с многоплодием. Многоплодные беременности составляют группу риска развития истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН), что связано с более выраженным давлением со стороны двух и более плодных яиц на область перешейка матки, а также с гормональными и иммунологическими механизмами [8]. Это подтверждается нашим исследованием.

По нашим данным, ИЦН как вариант преждевременного прерывания беременности была зарегистрирована в 24% случаев спонтанных родов. В 40% случаев из всех спонтанных

родов имел место преждевременный разрыв плодных оболочек.

Согласно данным ретроспективного когортного исследования 2016 года (PECER-Twins), у женщин с многоплодной беременностью и короткой шейкой матки лечение вагинальным прогестероном, дополненное наложением акушерского пессария, увеличивает продолжительность гестации и снижает риски неблагоприятных неонатальных исходов [8].

Все пациентки с многоплодной беременностью получали микронизированный прогестерон вагинально в дозе 200 мг/сутки до 34 недель беременности. Коррекция шейки матки акушерским пессарием проводилась каждой третьей пациентке (126 женщинам). Пессарий устанавливался пациенткам, имеющим наличие признаков ИЦН, подтвержденных ультразвуковой цервикометрией (укорочение шейки матки менее 25 мм и/или дилатацией цервикального канала более 10 мм). С целью коррекции использовался перфорированный силиконовый пессарий доктора Арабин. Предварительно всем пациенткам проводилась микробиологическое исследование влагалищного содержимого и pH-метрия. По нашим данным, в половине случаев пациентки имели те или иные нарушения микробиоценоза влагалища, в основном в виде бактериального вагиноза (22,3%) и грибкового вагинита (17%). Средняя длительность ношения акушерского пессария составила 15,5 недели. Согласно данным, полученным в результате рандомизированного контролируемого исследования (Dang, 2019),

наложение акушерского пессария женщинам с двойней и длиной шейки матки менее 38 мм, показало одинаковую эффективность с использованием 400 мкг вагинального прогестерона [9], а у пациенток с длиной шейки матки 28 мм или менее пессарий более эффективен в качестве метода пролонгирования беременности, чем вагинальный прогестерон.

Средний срок родоразрешения у пациенток с коррекцией пессарием составил 35,6 недель, что на 4 недели больше, чем без коррекции пессарием, – 32,3 недели. Установка пессария позволила доносить беременность 47% пациенток, в то время как в группе без коррекции лишь 23% родов – срочные. Таким образом, комплексный подход к ведению многоплодной беременности с применением микронизированного прогестерона и коррекцией шейки путем наложения куполообразного силиконового пессария увеличивает частоту поздних преждевременных родов.

Заключение

Исследование демонстрирует, что многоплод-

ная беременность является фактором риска развития преждевременных родов, частота которых составила 62,26%. В их структуре ранние преждевременные роды составили 41,4%. Среди гестационных осложнений у беременных с многоплодной беременностью преобладали декомпенсированная плацентарная недостаточность (42,8%) и тяжелая преэклампсия (39,2%). Коррекция шейки акушерским пессарием у беременных с многоплодием позволила увеличить гестационный срок в сравнении с аналогичными пациентками без коррекции шейки на 4 недели, и он составил 35,6 недель. Проблема угрожающих преждевременных родов при многоплодии требует дальнейшего изучения, разработки алгоритмов их профилактики, своевременной диагностики и коррекции.

Источник финансирования

Данная работа не имела источников финансирования.

Funding

There was no funding for this project.

Литература / References:

- Ananth CV, Chauhan SP. Epidemiology of twinning in developed countries. *Semin Perinatol.* 2012; 36(3):156-161. DOI: 10.1053/j.semperi.2012.02.001
- Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK. Three decades of twin births in the United States, 1980-2009. *NCHS Data Brief.* 2012;(80):1-8.
- Баринов С.В., Рогова Е.В., Долгих Т.И., Кадцына Т.В. Особенности течения многоплодной беременности в сочетании с тромбофилиями. *Мать и дитя в Кузбассе.* 2014;2(57):39-42. [Barinov SV, Rogova EV, Dolgich TI, Kadtcina TV. Features of course of polycarpous pregnancy in combination with thrombophilia. *Mat' i ditja v Kuzbasse.* 2014;2(57):39-42. (In Russ.)]
- McClure EM, Saleem S, Goudar SS, Moore JL, Garcés A, Esamai F, Patel A, Chomba E, Althabe F, Pasha O, Kodkany BS, Bose CL, Berreuta M, Liechty EA, Hambidge K, Krebs NF, Derman RJ, Hibberd PL, Buekens P, Manasyan A, Carlo WA, Wallace DD, Koso-Thomas M, Goldenberg RL. Stillbirth rates in low-middle income countries 2010-2013: a population-based, multi-country study from the Global Network. *Reprod Health.* 2015; 90(12):1379-1385. DOI: 10.1186/1742-4755-12-S2-S7.
- Smith KL, Manktelow NB, Draper ES, Boyle EM, Johnson SJ, Field DJ. Paediatrics Research Trends in the incidence and mortality of multiple births by socioeconomic deprivation and maternal age in England: population-based cohort study. *BMJ.* 2014;4(4):16-32. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-004514.
- McLennan AS, Gyamfi-Bannerman C, Ananth CV, Wright JD, Siddiq Z, D'Alton ME, Friedman AM. The Role of Maternal Age in Twin Pregnancy Outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2017; 217(1):80.e1-80.e8. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.03.002.
- Баринов С.В., Рогова Е.В., Долгих Т.И., Кадцына Т.В., Новиков Д.Г., Раздобедина И.Н. Прогнозирование риска тяжелой преэклампсии при многоплодной беременности и пути ее профилактики. *Вестник РУДН.* 2015;1:69-75. [Barinov SV, Rogova EV, Dolgich TI, Kadtcina TV, Novikov DG, Razdobedina IN. Prediction of the risk of severe pre-eclampsia in multiple pregnancies and ways of its prevention. *Vestnik RUDN.* 2015;1:69-75. (In Russ.)]
- Goya M, de la Calle M, Pratorcorona L, Merced C, Rodó C, Muñoz B, Juan M, Serrano A, Llurba E, Higuera T, Carreras E, Cabero L; PECEP-Twins Trial Group. PECEP-Twins Trial Group. Cervical pessary to prevent preterm birth in women with twin gestation and sonographic short cervix: a multicenter randomized controlled trial (PECEP-Twins). *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(2):145-152. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.11.012
- Dang VQ, Nguyen LK, Pham TD, He YTN, Vu KN, Phan MTN, Le TQ, Le CH, Vuong LN, Mol BW. Pessary Compared With Vaginal Progesterone for the Prevention of Preterm Birth in Women With Twin Pregnancies and Cervical Length Less Than 38 mm: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2019;133(3):459-467. DOI:10.1097/AOG.0000000000003136

Сведения об авторах

Баринов Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии

Authors

Prof. Sergey V. Barinov, MD, DSc, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology #2, Omsk State Medical University,

№2, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Омск, Россия.

Вклад в статью: научное руководство исследованием.
ORCID: 0000-0002-0357-7097

Белинина Антонина Анатольевна, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по клинко-экспертной работе КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр», г. Барнаул, Россия.

Вклад в статью: сбор данных, разработка концепции и дизайна статьи, статистическая обработка данных.
ORCID: 0000-0002-1038-3661

Молчанова Ирина Владимировна, кандидат медицинских наук, главный врач КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр», г. Барнаул, Россия.

Вклад в статью: сбор данных, концепция исследования.
ORCID: 0000-0002-0741-8974

Колядо Ольга Викторовна, заведующая акушерским наблюдением отделением КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр», г. Барнаул, Россия.

Вклад в статью: сбор данных, статистическая обработка.
ORCID: 0000-0002-5812-4925

Корреспонденцию адресовать:

Белинина Антонина Анатольевна
656045, г. Барнаул, ул. Фомина, 154
antonina_belinina@mail.ru

Статья поступила: 05.07.2019 г.

Принята в печать: 31.08.2019 г.

Omsk, Russian Federation.

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-0357-7097

Dr. Antonina A. Belinina, MD, PhD, Deputy Chief Executive Officer, Altai Regional Clinical Perinatal Centre, Barnaul, Russian Federation.

Contribution: conceived and designed the study; collected and processed the data.

ORCID: 0000-0002-1038-3661

Dr. Irina V. Molchanova, MD, PhD, Chief Executive Officer, Altai State Clinical Perinatal Centre, Barnaul, Russian Federation.

Contribution: conceived and designed the study; collected the data.

ORCID: 0000-0002-0741-8974

Dr. Olga V. Kolyado, MD, Head of the Obstetric Unit, Altai Region Clinical Perinatal Centre, Barnaul, Russian Federation.

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0002-5812-4925

Corresponding author:

Antonina A. Belinina
154, Fomina Street, Barnaul, 656045, Russian Federation
E-mail: antonina_belinina@mail.ru

Received: 05.07.2019

Accepted: 31.08.2019

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-3-34-40>

СИМУЛЬТАННАЯ АМПУТАЦИЯ ГИПЕРТРОФИЧЕСКИ УДЛИНЕННОЙ ШЕЙКИ МАТКИ ПРИ ПЛАСТИКЕ ПРОЛАПСА ГЕНИТАЛИЙ – ЗА И ПРОТИВ

ЭЙЗЕНАХ И.А.¹, ВЛАСОВА В.В.², МОЗЕС В.Г.^{3*}

¹ГКУЗ КО «Новокузнецкая городская клиническая больница №1», г. Новокузнецк, Россия

²ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», Кемерово, Россия

³ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Россия

Резюме

Цель. Определить отдаленные исходы хирургической коррекции пролапса гениталий у женщин с сохраненной гипертрофически удлиненной шейкой матки (ГУШМ).

Материалы и методы. Сплошным методом были обследованы 99 женщин с несостоятельностью мышц тазового дна 2-3 степени по классификации POP-Q, поступивших на оперативное лечение. У всех пациенток непосредственно перед операцией проводилось измерение объема и длины шейки матки при помощи трансвагинального ультразвукового исследования (УЗИ), при этом в качестве критерия ГУШМ использовалась длина шейки 6 см и более. После этого все пациентки были разделены на две группы: А (n = 55) с ГУШМ и В (n = 44) без ГУШМ. Всем пациенткам выполнялась хирургическая коррекция пролапса с установкой сетчатых имплантов по общепринятой методике. Первичным исходом исследования являлось клиническое проявление пролапса тазовых органов у пациенток на 12-м месяце наблюдения после операции. Вторичными исходами исследования являлись: длина и объем шейки матки при трансвагинальном исследовании на 12-м месяце наблюдения после операции.

Результаты. Через 12 месяцев после оперативного лечения элонгация гипертрофи-

чески удлиненной шейки матки выявлена у 18,1% в группе А и 0% в группе В (p = 0,008). Диспареунию отмечали 14,5% женщин в группе А и 2,2% – в группе В (p = 0,034). Трансвагинальная ультразвуковая цервикометрия, проведенная через 12 месяцев после операции, выявила статистически значимое увеличение длины и объема шейки матки в группе А. Длина шейки матки до и через 12 месяцев после операции в группе А составила 7,6 (7; 7,9) см и 8,4 (7,9; 8,9) см соответственно (p = 0,001); объем – 23,7 (23,4; 24,4) см³ и 26,9 (25,7; 31,9) см³ соответственно (p = 0,001). В группе В статистически значимого увеличения длины и объема шейки матки не выявлено.

Заключение. Проведенное исследование показало, что у женщин с пролапсом гениталий, сочетающимся с ГУШМ, при длине шейки матки, превышающей 6 см, по данным ультразвуковой цервикометрии, при коррекции пролапса гениталий целесообразно выполнять симультанную ампутацию шейки матки. Сохранение у таких пациенток шейки матки сопровождается большей частотой рецидива заболевания за счет прогрессирующей гипертрофии шейки матки и ее элонгации даже при скорригированном пролапсе.

Ключевые слова: гипертрофически удлиненная шейка матки, пролапс тазовых органов, элонгация шейки матки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Эйзенах И.А., Власова В.В., Мозес В.Г. Симультанная ампутация гипертрофически удлиненной шейки матки при пластике пролапса гениталий – за и против // *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019. Т. 4, № 3. С. 34-40.

ORIGINAL RESEARCH

EXCISION OF ELONGATED CERVIX DURING RECONSTRUCTIVE SURGERY IN PATIENTS WITH PELVIC ORGAN PROLAPSE – PRO ET CONTRA

IGOR A. EIZENACH¹, VERONIKA V. VLASOVA², VADIM G. MOZES^{3*}¹Novokuznetsk City Clinical Hospital №1 (28, Bardina Prospekt, Novokuznetsk, 654057), Russian Federation²Belyaev Kemerovo Regional Clinical Hospital (22, Oktyabr'skiy Prospekt, 650000), Russian Federation³Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650029), Russian Federation

Abstract

Aim. To determine whether the cervical elongation affects long-term outcomes of reconstructive surgery of pelvic organ prolapse.

Materials and Methods. We consecutively enrolled 99 patients with grade 2-3 pelvic organ prolapse (Pelvic Organ Prolapse Quantification System) who underwent vaginal mesh surgery. Volume and length of the cervix were measured using vaginal ultrasonography immediately before the surgery. Cervical elongation was defined as cervix > 6 cm in length (n = 55). Upon 1 year of follow-up, we evaluated the primary outcome (pelvic organ prolapse) and secondary outcomes (cervical length and volume).

Results. After 1 year of follow-up, cervical elongation was still detected in 18.1% of patients with cervical elongation before the surgery but not in those without (p = 0.008). Dyspareunia was

documented in 14.5% and 2.2% of women with and without cervical elongation, respectively (p = 0.034). In patients with cervical elongation, the length of the cervix before the surgery and after 1 year of follow-up was 7.6 (7; 7.9) cm and 8.4 (7.9; 8.9) cm, respectively (p = 0.001); the respective values of cervical volume were 23.7 (23.4; 24.4) cm³ and 26.9 (25.7; 31.9) cm³, respectively (p = 0.001); however, these differences were insignificant in patients without cervical elongation.

Conclusion. Cervical excision may be recommended for the patients with pelvic organ prolapse and concurrent cervical elongation (length of the cervix > 6 cm). Cervical preservation in such patients may lead to progression of the elongation even after the correction of pelvic organ prolapse.

Keywords: cervical elongation, pelvic organ prolapse, vaginal mesh surgery.

◀ English

Conflict of Interest: the authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this article.

For citation:

Igor A. Eizenach, Veronika V. Vlasova, Vadim G. Mozes. Excision of elongated cervix during reconstructive surgery in patients with pelvic organ prolapse – pro et contra. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019; 4 (3): 34-40.

Введение

Гипертрофическое удлинение шейки матки (ГУШМ) по международной классификации болезней 10 пересмотра относится к рубрике N88 «другие невоспалительные болезни шейки матки» и является следствием увеличения объема ее влагалищной части, обусловленное избыточным развитием соединительнотканной стромы, не сопровождающимся количественными и структурными изменениями клеток. Причины развития ГУШМ точно не определены,

однако считается, что в генезе заболевания большую роль играет хроническое воспаление. При ГУШМ происходит прогрессирующее увеличение не только объема, но и длины шейки матки (элонгация), что увеличивает степень пролапса гениталий уже на начальных стадиях его развития [1].

Вопрос одномоментного удаления ГУШМ при хирургической коррекции пролапса тазовых органов остается предметом дискуссий, особенно если речь идет о молодых пациентках

[2]. С одной стороны, прогрессивное течение ГУШМ при органосохраняющей операции в дальнейшем может привести к элонгации шейки матки и «клиническому рецидиву» заболевания даже при скорректированном пролапсе [3]. С другой стороны, проведение симультанного удаления ГУШМ увеличивает время и стоимость хирургического вмешательства, сопровождается большим риском интра – и послеоперационных осложнений [4].

Все это определило цель настоящего исследования.

Цель исследования

Определить отдаленные исходы хирургической коррекции пролапса гениталий у женщин с сохраненной гипертрофически удлиненной шейкой матки (N88.4).

Материалы и методы

Исследование было проведено с соблюдением этических норм в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

Исследование включало в себя два визита.

На визите 1 сплошным методом были обследованы 99 пациенток с несостоятельностью мышц тазового дна 2-3 степени по классификации POP-Q, поступивших на оперативное лечение в гинекологическое отделение ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница №1 им. С.В. Беляева» в период с 2015-2018 гг.

Критериями включения на этом этапе исследования были: 2-3 степень пролапса тазовых органов по системе POP-Q [5], отсутствие тяжелой соматической патологии по основным классам заболеваний (МКБ-10), информированное согласие на участие в исследовании. Всем женщинам проводилось обследование согласно рубрике «Опущение и выпадение внутренних половых органов в сочетании с недержанием мочи или без» Приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 ноября 2012 г. № 572н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология" (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».

Критериями исключения являлись: 1 степень пролапса тазовых органов по системе

POP-Q, наличие тяжелой соматической патологии по основным классам заболеваний (МКБ-10), отказ от участия в исследовании.

У всех пациенток непосредственно перед операцией проводилось измерение объема и длины шейки матки при помощи трансвагинального УЗИ, при этом в качестве критерия ГУШМ использовалась длина шейки 6 см и более. После этого все пациентки были разделены на две группы: А (n=55) с ГУШМ и В (n=44) без ГУШМ.

Всем пациенткам выполнялась хирургическая коррекция пролапса с установкой сетчатых имплантов по общепринятой методике.

Визит 2 проводился на 12-м месяце наблюдения после оперативного лечения. **Первичным исходом** исследования являлось клиническое проявление пролапса тазовых органов у пациенток на 12-м месяце наблюдения после операции. **Вторичными исходами** исследования являлись: длина и объем шейки матки при трансвагинальном исследовании на 12-м месяце наблюдения после операции.

Статистический анализ осуществлялся при помощи программы Statsoft Statistica 6,0. Выборочные параметры, приводимые в таблицах, имеют следующие обозначения: n – объем анализируемой подгруппы, p – достигнутый уровень значимости. Абсолютные значения, представленные дискретными показателями, описывались медианой (Me) и межквартильным интервалом, относительные величины – процентными долями. При сравнении количественных признаков двух независимых групп использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Оценка статистической значимости частотных различий в двух независимых группах осуществлялась при помощи критерия Пирсона χ^2 и точного критерия Фишера. При проверке нулевых гипотез, критическое значение уровня статистической значимости, принималось равным 0,05.

Результаты

Пациентки в обеих группах были сопоставимы по большинству критериев. Средний возраст женщин статистически значимо не различался и составил $52,3 \pm 4,2$ лет в группе А и $57,9 \pm 6,1$ лет в группе В, $p=0,148$. По степени пролапса тазовых органов пациентки ранжировались следующим образом: 2 степень выявлена у 40% в группе А и у 36,3% в группе В; 3 степень выявлена у 60% в группе А и у 63,7% в группе В, $p=0,711$.

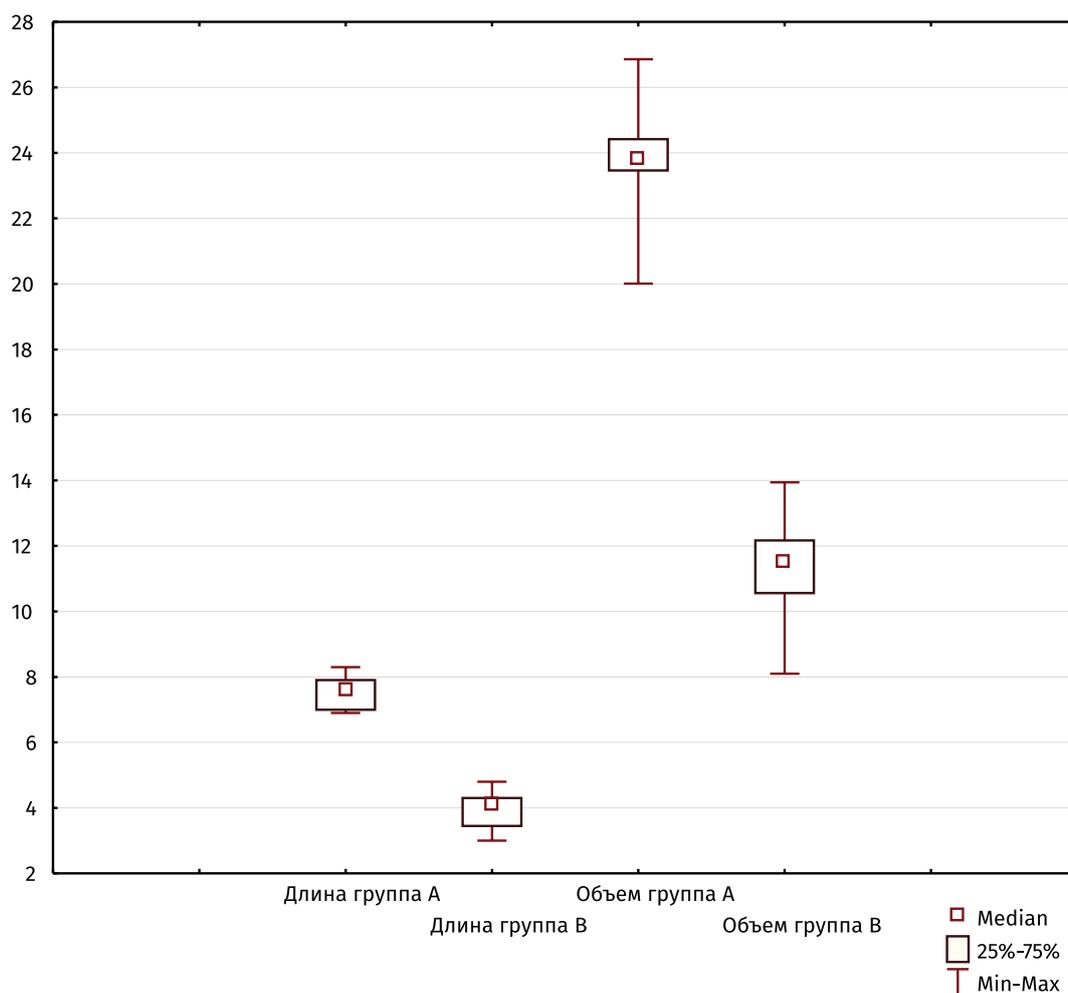


Рисунок 1.

Показатели цервикометрии у пациенток обеих групп на визите 1.

Figure 1.

Preoperative length and volume of the cervix in patients with and without cervical elongation (Groups A and B).

Показатели трансвагинальной ультразвуковой цервикометрии у пациенток обеих групп представлены на **рисунке 1**. Длина шейки матки составила 7,6 (7;7,9) см в группе А и 4,1 (3,4;4,3) см в группе В, $p=0,001$; объем 23,7 (23,4;24,4) см³ и 11,4 (10,5;12,1) см³ соответственно, $p=0,001$.

Передняя пластика выполнялась у 7,2% в группе А и у 9,1% в группе В ($p=0,741$), передняя пластика – у 7,2% и 6,8% соответственно ($p=0,93$), передняя и задняя пластика – у 76,3% и 84% соответственно ($p=0,99$).

Через 12 месяцев после оперативного лечения элонгация гипертрофически удлиненной шейки матки выявлена у 18,1% в группе А и 0% в группе В, $p=0,008$. Диспареунию отмечали 14,5% женщин в группе А и 2,2% в группе В, $p=0,034$, декубитальные язвы выявлены у 1,8% женщин в группе А и у 0% в группе В, $p=0,368$.

Трансвагинальная ультразвуковая цервикометрия, проведенная через 12 месяцев после операции, выявила статистически значимое увеличение длины и объема шейки матки в группе А (**рисунке 2**). Длина шейки матки до

и через 12 месяцев после операции составила 7,6 (7;7,9) см и 8,4 (7,9;8,9) см соответственно, $p=0,001$; объем 23,7 (23,4;24,4) см³ и 26,9 (25,7;31,9) см³ соответственно, $p=0,001$.

В группе В статистически значимого увеличения длины и объема шейки матки не выявлено (**рисунке 3**). Длина шейки матки до и через 12 месяцев после операции составила 4,1 (3,4;4,3) см и 4,2 (3,3;4,3) см соответственно, $p=0,167$; объем 11,4 (10,5;12,1) см³ и 11,3 (10,4;11,9) см³ соответственно, $p=0,178$.

Обсуждение

Современные синтетические материалы и новые техники оперативного лечения сделали хирургическую коррекцию пролапса тазовых органов первой линией лечения пациенток, страдающих данным заболеванием [6]. Тем не менее, при выполнении пластики пролапса гениталий существует ряд дискуссионных вопросов, которые требуют уточнения. В частности, в современных клинических протоколах отсутствует единое мнение, касающееся тактики и объема хирургического лечения пролапса гениталий, со-

Рисунок 2.

Показатели цервикометрии у пациенток группы А до и через 12 месяцев после операции.

Figure 2.

Cervical length and volume in patients with cervical elongation before the surgery and after 1 year of follow-up (group A).

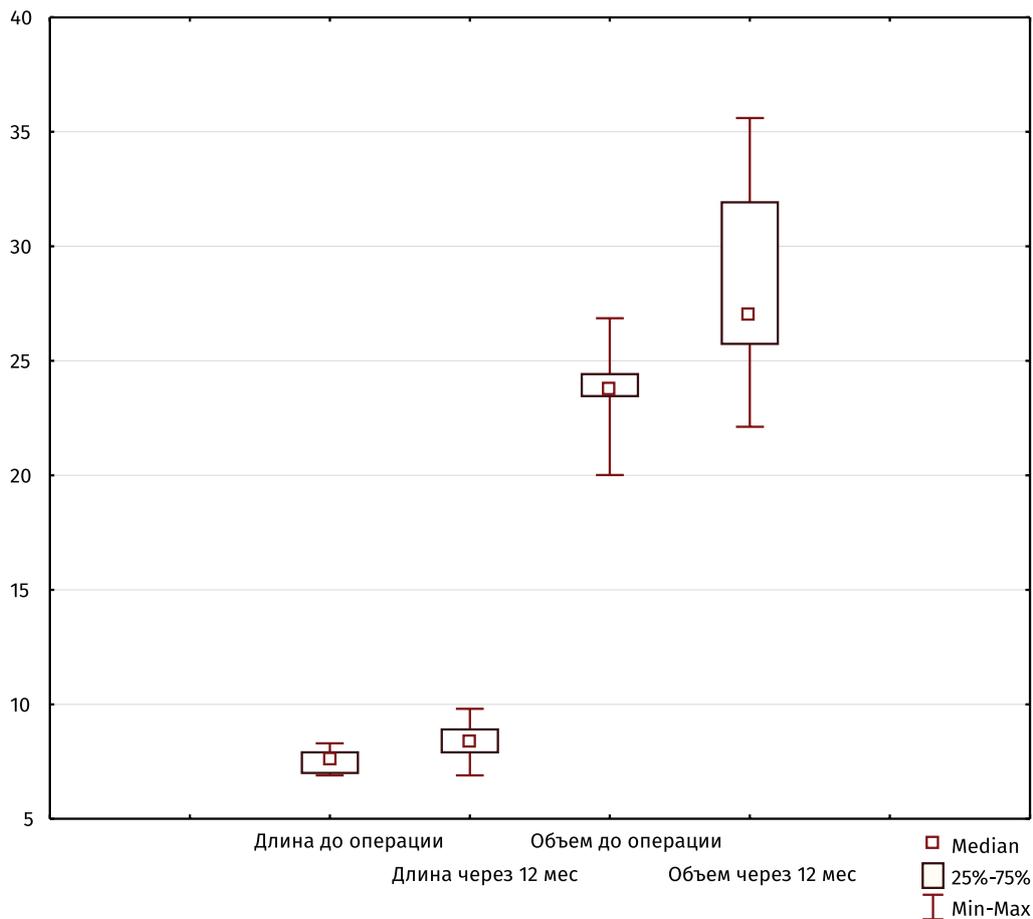
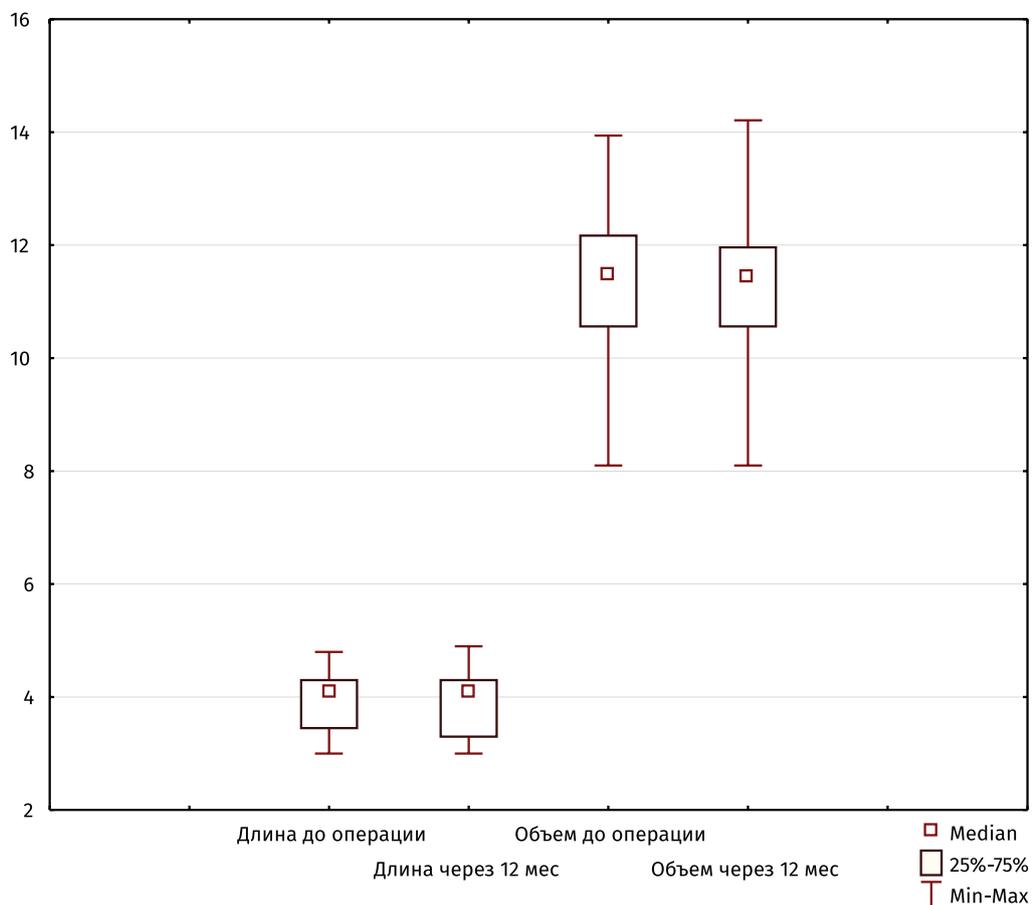


Рисунок 3.

Показатели цервикометрии у пациенток группы В до и через 12 месяцев после операции.

Figure 3.

Cervical length and volume in patients with cervical elongation before the surgery and after 1 year of follow-up (group B).



четающегося с гипертрофическим удлинением шейки матки (ГУШМ), приводящим к ее элонгации. Основными методами коррекции пролапса гениталий, сочетающегося с элонгацией шейки матки, являются различные вариации манчестерской операции, основные этапы которой включают в себя переднюю кольпорафию, ампутацию шейки матки, укрепление культи шейки матки кардинальными связками и кольпоперинеолеваторопластику [7]. Современные техники манчестерской операции для укрепления шейки матки вместо кардинальных связок используют синтетические импланты, которые более надежно обеспечивают ее укрепление и снижают риск рецидива заболевания. Тем не менее, в протоколах регламентирующих объем оперативного лечения тазового пролапса отсутствует четкий диагностический критерий, позволяющий определить необходимость выполнения органосохраняющей, либо органоносящей операции у женщин с пролапсом гениталий, сочетающимся с ГУШМ.

В качестве такого критерия в настоящем исследовании использовался не визуальный осмотр шейки матки, а более объективный метод – трансвагинальная цервикометрия с определением длины шейки матки. В норме при ультразвуковом исследовании шейка матки у женщин репродуктивного возраста имеет цилиндрическую или коническую форму, ее длина по разным данным составляет от 3,2 до 5 см, а объем от 6 до 12 см³ [8], поэтому в качестве критерия ГУШМ была выбрана длина шейки матки, пре-

вышающая при ультразвуковой цервикометрии 6 см.

Проведенное исследование показало, что у женщин с пролапсом гениталий, сочетающимся с ГУШМ, при длине шейки матки, превышающей 6 см, при коррекции пролапса гениталий целесообразно выполнять симультанную ампутацию шейки матки. Сохранение у таких пациенток шейки матки сопровождается большей частотой рецидива заболевания за счет прогрессирующей гипертрофии шейки матки и ее элонгации даже при скорректированном пролапсе.

Тем не менее, необходим дальнейший поиск диагностических критериев ГУШМ, позволяющих практикующему врачу более точно определять, какой объем оперативного вмешательства – органосохраняющий или органоносящий, выполнять у женщин с пролапсом тазовых органов [9].

Заключение

У женщин с пролапсом гениталий, сочетающимся с гипертрофическим удлинением шейки матки, при ее длине превышающей по данным ультразвуковой цервикометрии - 6 см при хирургической коррекции целесообразно выполнять симультанную ампутацию шейки матки.

Источник финансирования

Данная работа не имела источников финансирования.

Funding

There was no funding for this project.

Литература / References:

- Ищенко А.И., Александров Л.С., Ищенко А.А., Худoley Е.П. Способ коррекции пролапса гениталий в сочетании с элонгацией шейки матки. *Вестник РАМН*. 2016;71(6):413-419. [Ishenko AI, Alexandrov LS, Ishenko AA, Hudolei EP. Method of Surgical Management of Genital Prolapse with Cervical Elongation. *Vestnik RAMN*. 2016;71(6):413-419. (In Russ.)] DOI:10.15690/vramn727
- Williams KS, Rosen L, Pilkinton ML, Dhariwal L, Winkler HA. Putting POP-Q to the test: does C - D = cervical length? *Int Urogynecol J*. 2018;29(6):881-885. DOI: 10.1007/s00192-017-3464-7
- Hsiao SM, Chang TC, Chen CH, Li YI. Risk factors for coexistence of cervical elongation in uterine prolapse. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;229:94-97. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.08.011
- Эйзенах И.А., Мозес В.Г., Власова В.В., Мозес К.Б. Сравнительная эффективность симультанной и двухэтапной методики оперативного лечения пролапса переднего отдела тазового дна, сочетающегося со стрессовым недержанием мочи. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019;4(1):22-28. [Eizenach IA, Mozes VG, Vlasova VV, Mozes KB. One-stage and two-stage surgical treatment of the pelvic organ prolapse combined with stress urinary incontinence. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina*. 2019;4(1):22-28. (In Russ.)] DOI: 10.23946/2500-0764-2019-4-1-22-28
- Geoffrion R, Louie K, Hyakutake MT, Koenig NA, Lee T, Filipenko JD. Study of Prolapse-Induced Cervical Elongation. *J Obstet Gynaecol Can*. 2016;38(3):265-259. DOI: 10.1016/j.jogc.2016.01.008
- Laso-García IM, Rodríguez-Cabello MA, Jiménez-Cidre MA, Orosa-Andrada A. Prospective long-term results, complications and risk factors in pelvic organ prolapse treatment with vaginal mesh. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;211:62-67. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2017.02.005
- Эйзенах И.А., Короткевич О.С., Мозес В.Г., Власова В.В. Осложнения при хирургической коррекции стрессового недержания мочи у женщин установкой полипропиленовых субуретральных петель различными способами. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2018;14(2):277-

280. [Eisenakh IA, Korotkevich OS, Mozes VG, Vlasova VV. Complications after different surgical methods of setting polypropylene suburethral meshes in women with stress urinary incontinence. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2018;14(2):277-280 (In Russ.).]
8. Макаров И.О., Овсянникова Т.В., Шеманаева Т.В., Боровкова Е.И., Куликов И.А., Гуриев Т.Д. 3D УЗИ в норме и при изменениях шейке матки. *Акушерство, гинекология, репродукция*. 2013;7(2):23-26. [Makarov IO, Ovsyannikova TV, Shemanaeva TV, Borovkova EI, Kulikov I.A., Guриев TD. 3D ultrasound in normal and changes in the cervix. *Akusherstvo, ginekologiya, reproduksiya*. 2013;(2):23-26. (In Russ.).]
9. Mothes AR, Mothes H, Fröber R, Radosa MP, Runnebaum IB. Systematic classification of uterine cervical elongation in patients with pelvic organ prolapse. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;200:40-44. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.02.029>

Сведения об авторах

Эйзенх Игорь Александрович, кандидат медицинских наук, врач-уролог ГКУЗ КО «Новокузнецкая городская клиническая больница №1», г. Новокузнецк, Россия.

Вклад в статью: концепция исследования.

ORCID: 0000-0002-0895-2626

Власова Вероника Валерьевна, врач-акушер-гинеколог ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: обследование и лечение больных, участвующих в исследовании.

ORCID: 0000-0001-5103-118X

Мозес Вадим Гельевич, доцент, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0002-3269-9018

Корреспонденцию адресовать:

Мозес Вадим Гельевич
650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а
E-mail: vadimmoses@mail.ru

Статья поступила: 05.07.2019 г.

Принята в печать: 31.08.2019 г.

Authors

Dr. Igor A. Eizenakh, MD, PhD, Urologist, Novokuznetsk City Clinical Hospital №1, Novokuznetsk, Russian Federation.

Contribution: conceived and designed the study.

ORCID: 0000-0002-0895-2626

Dr. Veronika V. Vlasova, MD, Gynecologist, Belyaev Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: provided the medical care.

ORCID: 0000-0001-5103-118X

Prof. Vadim G. Mozes, MD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-3269-9018

Corresponding author:

Prof. Vadim G. Mozes
22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation
E-mail: vadimmoses@mail.ru

Received: 05.07.2019

Accepted: 31.08.2019

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-3-41-47>

МАССИВНЫЕ АКУШЕРСКИЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ: МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЙ ПОРТРЕТ «NEAR MISS», ОПТИМИЗАЦИЯ АКУШЕРСКИХ И ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ НА ОСНОВЕ СТРАТЕГИИ РИСКА

РЕМНЁВА О.В.², ЕРШОВА Е.Г.¹, ЧЕРНОВА А.Е.², ГАЛЬЧЕНКО А.И.^{2*}, БОРОВКОВ В.А.³

¹Министерство здравоохранения Алтайского края, г. Барнаул, Россия

²ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Барнаул, Россия

³КГБУЗ «Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства», г. Барнаул, Россия

Резюме

Цель. Совершенствование эффективности акушерских и телемедицинских технологий оказания помощи женщинам – жительницам Алтайского края с массивными акушерскими кровотечениями с позиций стратегии риска.

Материалы и методы. Проведён клинико-статистический анализ медицинской документации 54 женщин, имевших массивные акушерские кровотечения до (2008 – 2012 гг.) и после (2013 – 2017 гг.) разработки стратегии риска с помощью телемедицинской технологии «Регистр беременных», родоразрешенных в сроки 28–36,6 недель гестации в родовспомогательных учреждениях Алтайского края. В I группу вошли пациентки, имевшие массивные акушерские кровотечения до-, во II группу – пациентки, имевшие массивные акушерские кровотечения после внедрения стратегии риска

Результаты. После внедрения стратегии риска маршрутизация пациенток привела к их концентрации в стационарах III уровня, тогда как до внедрения медицинская помощь им оказывалась и на II уровне. В период 2013 – 2017 гг. отмечено увеличение частоты кесарева сечения (с 55,6% до 96,3%) в группе женщин с акушерскими кровотечениями за счёт увеличения

случаев полного предлежания/вращения плаценты. В 73,0% случаев беременные с этим осложнением родоразрешались в учреждении III уровня, где разработаны кровосберегающие технологии: аутоплазмодонорство, баллонная тампонада матки и аппаратная реинфузия аутоэритроцитов. Несмотря на абсолютное увеличение частоты кровотечений, это позволило снизить их тяжесть за счёт уменьшения объёма кровопотери, отсутствия постгеморрагических и посттрансфузионных осложнений, увеличения органосохраняющих операций.

Заключение. Система мероприятий по оптимизации акушерской помощи, основанная на разработке стратегии риска с помощью инновационных лечебных и телемедицинских технологий, рациональной маршрутизации пациенток групп высокого риска в регионе с низкой плотностью населения и большой сетью маломощных учреждений здравоохранения позволяет предотвратить летальный исход, демонстрирует готовность акушерского стационара III уровня к оказанию urgentной медицинской помощи, даже в случаях «near miss».

Ключевые слова: массивные акушерские кровотечения, медико-социальный портрет, случаи «near miss».

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Ремнева О.В., Ершова Е.Г. Чернова А.Е., Гальченко А.И., Боровков В.А. Массивные акушерские кровотечения: медико-социальный портрет «Near miss», оптимизация акушерских и телемедицинских технологий на основе стратегии риска // *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019. Т. 4, № 3. С. 41-47.

ORIGINAL RESEARCH

MAJOR OBSTETRIC HAEMORRHAGE: PORTRAIT OF "NEAR MISS" AND RISK MANAGEMENT-BASED OPTIMISATION OF OBSTETRIC TECHNIQUES AND TELEMEDICINE TECHNOLOGIES

OLGA V. REMNEVA², ELENA G. ERSHOVA¹, ANASTASIA E. CHERNOVA², ANZHELIKA I. GALCHENKO^{2*}, VLADIMIR A. BOROVKO³

¹Ministry of Health of Altai Region (95a, Krasnoarmeyskiy Prospekt, Barnaul, 656031), Russian Federation

²Altai State Medical University (40, Lenina Prospekt, Barnaul, 656038), Russian Federation

³Altai Regional Clinical Center for Maternity and Child Welfare Surveillance (29, Popova Street, Barnaul, 656019), Russian Federation

English ►

Abstract

Aim. To identify measures for the improvement of obstetric techniques and telemedicine technologies in women with major obstetric haemorrhage.

Materials and Methods. We analyzed medical documentation of 54 women in Altai Krai who experienced major obstetric haemorrhage within 28-36 weeks of gestation before (2008-2012) and after (2013-2017) implementation of risk management using the telemedicine "Registry of pregnancies" technology.

Results. Implementation of risk management principles led to the admission of women with major obstetric haemorrhage exclusively to specialised hospitals in contrast to the preceding period. Further, it was associated with a higher prevalence of caesarean sections (from 55.6% to 96.3%) in women with major

obstetric haemorrhage due to an increase in cases of complete placenta previa or placenta increta. In 73.0% of cases, such patients delivered in specialised hospitals where autologous blood transfusion or intrauterine balloon tamponade could be applied. In spite of increase in frequency of major obstetric haemorrhages, risk management reduced their severity by decreasing blood loss and, hence, the risk of posthaemorrhagic complications and blood transfusion side effects.

Conclusions. Risk management-based strategy for optimising obstetric care by telemedicine technologies leads to the admission of high-risk, even "near miss" patients in specialised hospitals that is particularly efficient in regions with low population density and a large network of primary healthcare facilities.

Keywords: massive obstetric haemorrhage, medical and social portrait, "near miss" cases.

Conflict of Interest: the authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this article.

For citation:

Olga V. Remneva, Elena G. Ershova, Anastasia E. Chernova, Anzhelika I. Galchenko, Vladimir A. Borovko. Major obstetric haemorrhage: portrait of "near miss" and risk management-based optimisation of obstetric techniques and telemedicine technologies. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019; 4 (3):41-47.

Введение

Проблема охраны материнского здоровья является одной из восьми целей развития тысячелетия, которые были разработаны на Саммите в 2000 году на основе Декларации тысячелетия Организации Объединенных Наций (ООН) [1]. Во многих странах предметом систематического изучения является глубокий анализ тяжёлых акушерских осложнений, случаев «Near miss maternal morbidity» – «материнская болезнь, близкая к потере». Тяжёлые формы материнской заболеваемости ре-

гистрируются приблизительно у 1% рожениц в США, в 9% – в развивающихся странах. К примеру, коэффициент near miss на одну материнскую смертность к 2015 г. в Великобритании составил 1:118, а в России — 1:30 [2,3]. Исследование случаев серьёзных материнских осложнений, проводимых российскими учеными, показало, что подавляющее большинство женщин (70-80%) было госпитализировано в учреждения родовспоможения I уровня, где при акушерских кровотечениях удаление матки выполняется достоверно чаще [3,4].

Критические акушерские состояния, по существу, являются основным фактором, определяющим уровень и структуру материнской смертности, а своевременная диагностика и предупреждение могут существенно увеличить репродуктивный потенциал и сохранить здоровье женщины [4,5]. Основной причиной критических акушерских состояний являются акушерские кровотечения, при которых анализ ошибок оказания помощи имеет дополнительные преимущества и позволяет найти незадействованные резервы для снижения материнской смертности [6,7].

Цель исследования

Совершенствование и оценка эффективности акушерских и телемедицинских технологий оказания помощи с позиций стратегии риска женщинам-жительницам Алтайского края, перенесшим массивные акушерские кровотечения.

Материалы и методы

Проведён клинико-статистический анализ медицинской документации женщин, имевших массивные акушерские кровотечения (МАК), до (2008 – 2012 гг.) и после (2013 – 2017 гг.) разработки стратегии риска в Алтайском крае с по-

мощью телемедицинской технологии «Регистр беременных», которые были родоразрешены в сроки 28–36,6 недель гестации в родовспомогательных учреждениях Алтайского края. Были сформированы две клинические группы с учётом этапа исследования. В I группу вошли пациентки, имевшие МАК, до разработки стратегии риска в период 2008–2012 гг. (n = 27), во II группу – пациентки, имевшие МАК, после внедрения стратегии риска в период 2013–2017 гг. (n = 27).

Основой для выводов послужили результаты математико-статистической обработки данных, выполненных с помощью пакета статистических программ Microsoft Excel 2010, Statistica 7, Medcalc (9.3.5.0), SigmaPlot. Полученные данные объединяли в вариационные ряды с расчетом средних арифметических величин (M) и ошибки среднего значения (m). При нормальном распределении, определяемом по критерию Колмогорова-Смирнова, использовали t-критерий Стьюдента. Для сравнения наблюдаемых частот, представленных в процентах, применяли непараметрический критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность. Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали соответствующий $p < 0,05$.

Статус Status	Before implementation of risk management strategy (n = 27) n (%)	After implementation of risk management strategy (n = 27) n (%)
Профессиональная занятость Professional employment		
Студентки, учащиеся Students	1 (3.7)	0 (0.0)
Рабочие Employees	8 (29.6)	7 (25.9)
Домохозяйки Housewives	14 (51.9)	16 (59.3)
Служащие Clerks	4 (14.8)	4 (14.8)
Образование Education		
Начальное Elementary	2 (7.4)	4 (14.8)
Среднее/среднее специальное Secondary or vocational	20 (74.1)	17 (63.0)
Высшее Higher	5 (18.5)	6 (22.2)
Семейное положение Marital status		
Замужем Married	17 (63.0)	20 (74.1)
Брак не зарегистрирован Cohabitation	8 (29.6)	4 (14.8)
Одинокая Unmarried	2 (7.4)	3 (11.1)

Таблица 1.

Социальная характеристика женщин, имевших массивные акушерские кровотечения, до и после разработки стратегии риска.

Table 1.

Social characteristics of women with major obstetric hemorrhages documented before and after implementation of risk management strategy.

$P > 0.05$ для всех сравнений

$P > 0.05$ for all comparisons

Результаты

Возрастной состав беременных находился в пределах от 17 лет до 41 года. Средний возраст женщин до и после разработки стратегии риска не различался: $30,2 \pm 1,01$ года и $32,9 \pm 0,96$ года в I, II группах соответственно ($f=52$; $t=2,00$). Социальная характеристика женщин сопоставляемых групп представлена в **таблице 1**. Каждая вторая пациентка, независимо от этапа исследования, была домохозяйкой, подавляющее большинство имели среднее или средне-специальное образование и находились в законном браке.

В большинстве случаев пациентки имели отягощенный соматический анамнез. У них часто выявлялись сердечно-сосудистые (66,7% и 63,0%; $\chi^2=0,1$; $p=0,77$), эндокринные заболевания (29,6% и 44,4%; $\chi^2=1,3$; $p=0,26$), реже – болезни мочевыводящих путей (18,5% и 29,6%; $\chi^2=0,9$; $p=0,34$) без достоверных различий по группам I, II соответственно.

В акушерском анамнезе женщин групп сравнения после разработки стратегии риска произошли некоторые изменения. Среди пациенток, роды которых осложнились акушерским кровотечением, достоверно преобладали повторнородящие (48,1% и 77,8%; $\chi^2=5,1$; $p=0,03$) с наличием рубца на матке (14,8% и 55,6%; $\chi^2=9,8$; $p=0,002$) в I, II группах соответственно. У каждой третьей пациентки I группы (33,3%) и у каждой второй женщины II груп-

пы (44,4%) в анамнезе имели место репродуктивные потери ($\chi^2=0,7$; $p=0,40$). Отмеченное увеличение количества женщин, родоразрешённых путем операции кесарева сечения (55,6% и 96,3% в I, II группах соответственно; $\chi^2=12,2$; $p<0,001$), связано с ростом частоты полного предлежания плаценты на фоне выраженных деструктивных изменений стенки матки, особенно при наличии двух и более рубцов на матке (42,1%) (**рисунок 1**).

В результате анализа структуры акушерских кровотечений выявлено, что до внедрения телемедицинских технологий в регионе каждое третье кровотечение расценивалось как гипотоническое и с одинаковой частотой происходило на всех уровнях оказания помощи. Каждое пятое кровотечение было связано с преждевременной отслойкой плаценты и полным предлежанием/врастанием плаценты, причем большая часть этих пациенток концентрировалась в стационарах II уровня оказания помощи (**рисунок 2**).

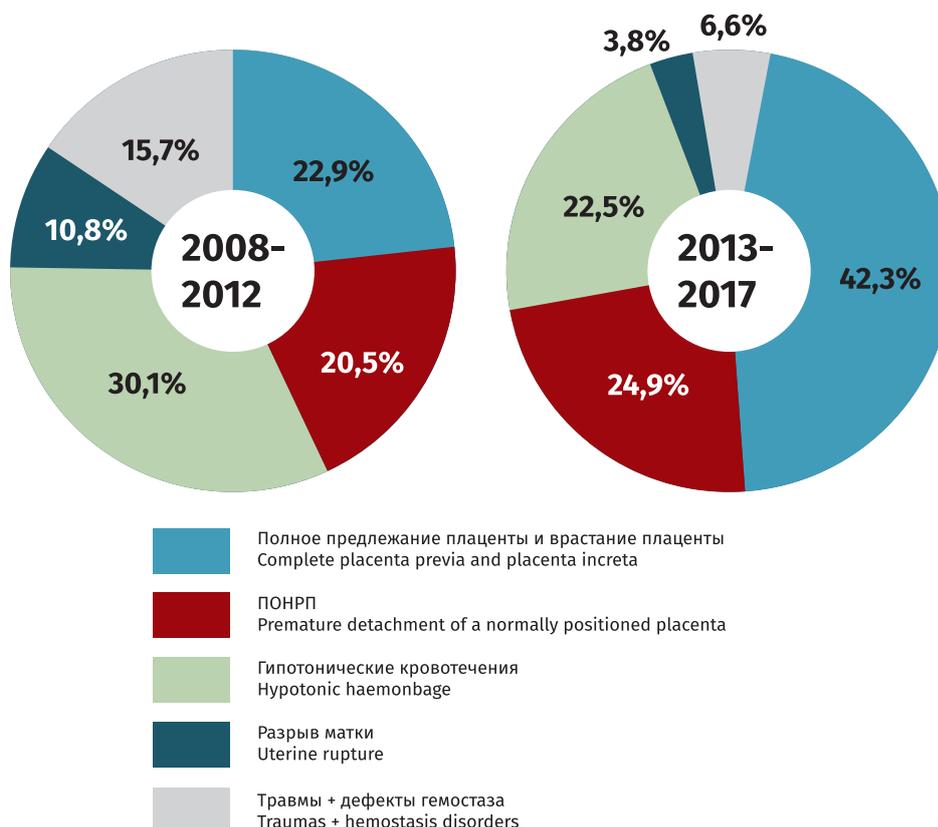
За период 2013–2017 гг. в краевом перинатальном центре было родоразрешено 255 женщин с полным предлежанием плаценты, из них УЗ-признаки врастания плаценты имела четверть пациенток (26,7%). В 72,1% случаев произведена гистерэктомия, у остальных – органосохраняющая операция. Гистерэктомией при полном предлежании без врастания плаценты после внедрения стратегии риска не было. При этом средний объём

Рисунок 1.

Структура кровотечений в Алтайском крае за периоды 2008-2012 гг. и 2013-2017 гг.

Figure 1.

Causes of major obstetric haemorrhages in Altai Krai before (2008-2012) and after (2013-2017) the implementation of risk management strategy.



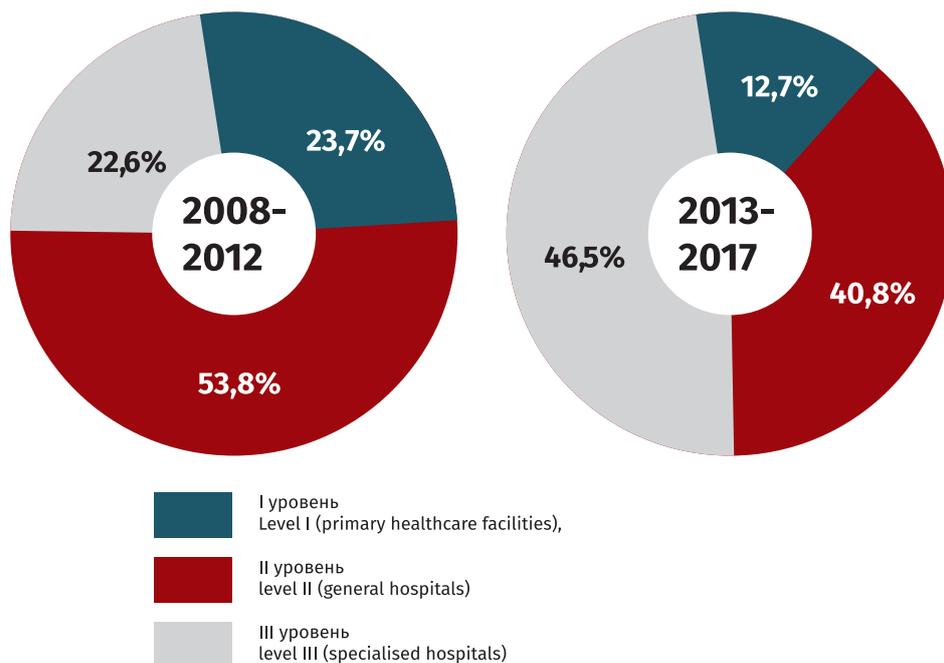


Рисунок 2.

Распределение кровотечений по уровням учреждений в 2008–2012 гг. и 2013–2017 гг.

Figure 2.

Distribution of haemorrhages by health-care facilities before (2008-2012) and after (2013-2017) the implementation of risk management strategy.

ем кровопотери составил 1050 мл, тогда как в 2008–2012 гг. – удаление матки было произведено в 8,3% случаев, и средний объем кровопотери составил 1850 мл ($p < 0,001$). Внедрение управляемой баллонной тампонады матки позволило существенно сократить число органосоносящих операций при гипотонических кровотечениях после естественных родов (один случай за 2013-2017 гг.) и значимо сократить объем кровопотери. Об эффективности данного метода свидетельствует и анализ объема кровопотери. До 2012 года средний объем теряемой крови при данном осложнении составлял 2170 мл, после использования метода он сократился в 1,7 раза и составил 1250 мл ($p < 0,001$) (рисунок 3).

Комплексное использование современных

методов кровосбережения в течение 10 лет привело к трехкратному снижению частоты использования препаратов крови (свежезамороженной плазмы – со $122,3 \pm 5,42$ до $44,2 \pm 3,60$ л), эритроцитарной массы – с $82,5 \pm 4,26$ до $27,4 \pm 1,92$ литров ($p < 0,001$).

Обсуждение

Проведенный клинико-статистический анализ пациенток, имевших МАК, показал, что до и после разработки в регионе стратегии риска они имели идентичный медико-социальный портрет: были, как правило, старше 30 лет, повторнородящими с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, со средним/средним-специальным образованием, замужем, занимались домашним хо-

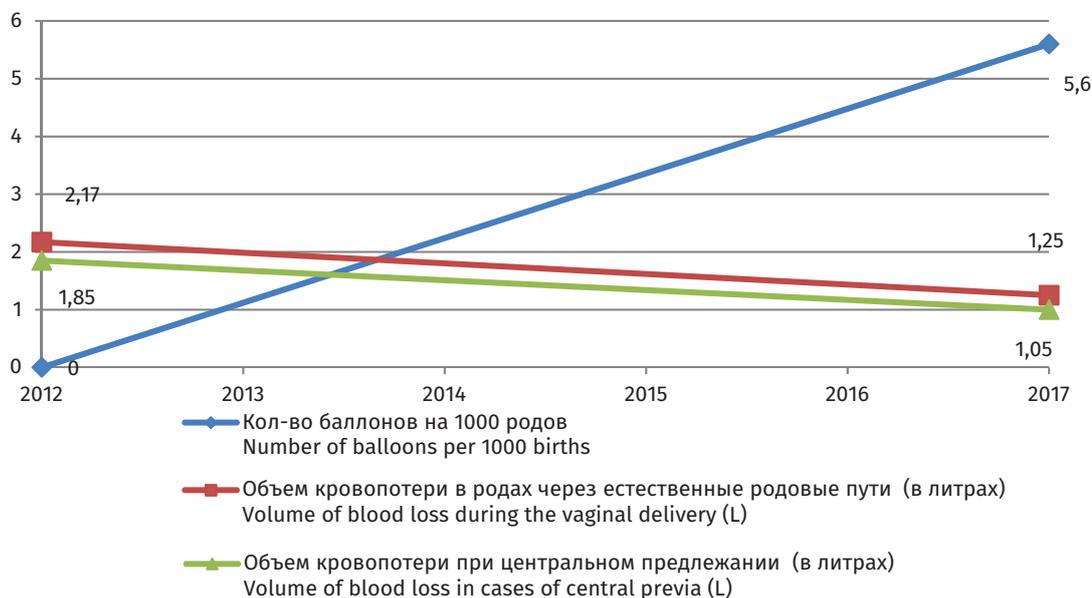


Рисунок 3.

Соотношение использования баллонной тампонады и объема кровопотери

Figure 2.

Uterine balloon tamponade / delivery blood loss ratio.

зьяством, страдали сердечно-сосудистыми и эндокринными заболеваниями. Социально-гигиенические и клинико-анамнестические особенности по большинству позиций совпадают с данными, полученными Суриной М.Н. и соавт. (2014) [6].

После внедрения стратегии риска в группе женщин с акушерскими кровотечениями отмечен резкий рост частоты кесарева сечения (с 55,6% до 96,3%) за счёт увеличения случаев полного предлежания/врастания плаценты на фоне выраженных деструктивных изменений стенки матки, особенно при наличии двух и более рубцов.

Технология родоразрешения беременных с полным предлежанием/врастанием плаценты всегда связана с патологической кровопотерей, даже при использовании кровосберегающих технологий.

Следует отметить, что до внедрения стратегии риска нередко медицинская помощь пациентам группы высокого риска по кровотечению оказывалась на II уровне, тогда как рациональная маршрутизация позволила не допустить случаев материнской смертности, что полностью согласуется с данными других исследователей [3,4,5,7]. С внедрением в регионе «Регистра беременных» подавляющее большинство этих женщин (73,0%) были родоразрешены в акушерских стационарах III уровня с наличием всех необходимых условий (аутоплазмодонорство, баллонная тампонада матки и аппаратная реинфузия аутоэритроцитов). После внедрения риск-ориентированного подхода в акушерском стационаре III уровня имело место увеличение объёмов заготовленной аутоплазмы в 1,7 раза. В учреждениях II уровня зарегистрированы остальные случаи кровотечений, что можно расценить как негативный факт, свидетельствующий о недостатках организационной системы. По данным Лебеденко Е.Ю. и соавт. (2016), отсутствие дефектов в проведенных диагностических и лечебных мероприятиях сокращает риск материнской потери в 380 раз, а достаточный уровень профессиональной подготовки специалиста – в 206 раз [5].

Таким образом, следуя стратегии риска, удалось получить следующие результаты в аку-

шерской службе региона:

- не иметь летальных исходов от кровотечений при преобладании в структуре более тяжелых акушерских осложнений (предлежания/врастания плаценты);
- увеличить количество органосохраняющих операций;
- уменьшить среднюю величину кровопотери после естественных родов при гипотонических кровотечениях и после оперативного родоразрешения по поводу предлежания плаценты;
- сократить использование донорской крови и ее препаратов.

Заключение

Медико-социальный портрет женщин с МАК до и после внедрения стратегии риска идентичен и имеет следующие характеристики: повторно-родящие домохозяйки в возрасте старше 30 лет, со средним/средним специальным образованием, находящиеся в зарегистрированном браке, страдающие сердечно-сосудистыми и эндокринными заболеваниями. Они имеют крайне отягощенный акушерский анамнез: два и более рубца на матке, являющиеся провоцирующим фактором для предлежания и врастания плаценты.

Система мероприятий по оптимизации акушерской помощи, основанная на разработке стратегии риска с помощью инновационных лечебных и телемедицинских технологий, рациональной маршрутизации пациенток групп высокого риска в регионе с низкой плотностью населения и большой сетью маломощных учреждений здравоохранения позволяет предотвратить летальный исход и демонстрирует готовность акушерского стационара III уровня к оказанию urgentной медицинской помощи, даже в случаях «near miss».

Источник финансирования

Данная работа не имела источников финансирования.

Funding

There was no funding for this project.

Литература / References:

1. Декларация тысячелетия Организации Объединенных Наций (принята в г. Нью-Йорке 08.09.2000 резолюцией 55/2 Генеральной Ассамблеи ООН). Ссылка активна на 31.07.2019. [United Nations Millennium Declaration. Resolution adopted by the General Assembly in New York 8 September 2000 55/2. (In Russ.).] https://www.un.org/ru/documents/decl_conv/declarations/summitdecl.shtml.
2. Trends in Maternal Mortality: 1990 to 2013. Estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, The World Bank and the United Nations Population Division. Geneva: World Health Organization; 2014. Accessed April 14, 2015. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112682/2/9789241507226_eng.pdf.
3. Лебеденко Е.Ю. Near miss. На грани материнских потерь. Под ред. Радзинского В.Е. М.: Status Praesens; 2015. [Lebedenko EYu. Near miss. On the verge of maternal losses. Radzinskiy VE, eds. M.: Status Praesens Publ.; 2015. (In Russ.).]

4. Айламазян Э.К., Атласов В.О., Ярославский К.В., Ярославский В.К. Аудит качества медицинской помощи при критических состояниях в акушерстве (near miss). *Журнал акушерства и женских болезней*. 2016;65(4):15-23. [Ailamazian EK, Atlasov VO, Yaroslavsky KV, Yaroslavsky VK. Audit of quality of care in critical conditions in obstetrics ("near miss"). *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2016;65(4):15-23. (In Russ.). DOI:10.17816/JOWD65415-23]
5. Лебедево Е.Ю., Михельсон А.Ф., Розенберг И.М., Сонченко Е.А. Многофакторный анализ влияния дефектов лечебно-диагностических мероприятий на исходы критических акушерских состояний. *Успехи современной науки и образования*. 2016;(7):6-10. [Lebedenko EYu, Mikhelson AF, Rozenberg IM, Sonchenko EA. Multiple-factor analysis of influence of medical and diagnostic actions on outcomes of critical obstetric conditions. *Uspekhi sovremennoi nauki i obrazovaniya*. 2016;7:6-10. Russian ((In Russ.).)]
6. Сурина М.Н., Артымук Н.В., Марочко Т.Ю., Зеленина Е.М. Погибшие и «едва не погибшие» женщины от акушерских кровотечений: социально-гигиенические и клинико-anamnestические особенности. *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2014;2(57):137-141. [Surina MN, Artyumuk NV, Marochko TYu, Zelenina EM. Dead and «near miss» women from obstetric hemorrhage: a socio-hygienic and clinic-anamnesic features. *Mat' i ditya v Kuzbasse*. 2014;2:137-141.(In Russ.).]
7. Сурина М.Н., Марочко Т.Ю. Акушерские кровотечения как основная причина критических состояний и материнской смертности. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2016;(3):81-87. [Surina MN, Marochko TYu. Obstetric hemorrhages as the main cause of critical conditions and maternal mortality. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina*. 2016;(3):81-87.) (In Russ.).]

Сведения об авторах

Ремнёва Ольга Васильевна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Барнаул, Россия.

Вклад в статью: организация проведения исследования, консультативная помощь, оформление статьи.

ORCID: 0000-0002-5984-1109

Ершова Елена Германовна, консультант акушер-гинеколог Министерства здравоохранения Алтайского края, г. Барнаул, Россия

Вклад в статью: организация проведения исследования, сбор и анализ данных.

ORCID: 0000-0002-1345-7056

Чернова Анастасия Евгеньевна, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Барнаул, Россия.

Вклад в статью: сбор и анализ данных, участие в написании статьи.

ORCID: 0000-0002-0598-6396

Гальченко Анжелика Ивановна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: анализ литературы, помощь в оформлении статьи.

ORCID: 0000-0003-3013-7764

Боровков Владимир Анатольевич, заместитель главного врача по акушерско-гинекологической помощи КГБУЗ «Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства», г. Барнаул, Россия.

Вклад в статью: выполнение акушерских операций, анализ данных.

ORCID: 0000-0003-2628-9319

Корреспонденцию адресовать:

Гальченко Анжелика Ивановна,
656038, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Ленина, 40
E-mail: calchenco-ang@mail.ru

Статья поступила: 05.07.2019 г.

Принята в печать: 31.08.2019 г.

Authors

Dr. Olga V. Remneva, MD, DSc, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation.

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-5984-1109

Dr. Elena G. Ershova, MD, Consultant Obstetrician-Gynecologist, Ministry of Health of Altai Krai, Barnaul, Russian Federation.

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0002-1345-7056

Dr. Anastasia E. Chernova, MD, Resident, Department of Obstetrics and Gynecology, Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation.

Contribution: collected and processed the data; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-0598-6396

Dr. Anzhelika I. Galchenko, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation.

Contribution: performed the literature analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-3013-7764

Dr. Vladimir A. Borovkov, MD, Deputy Chief Executive Officer, Altai Regional Clinical Center for Maternity and Child Welfare Surveillance, Barnaul, Russian Federation.

Contribution: provided the medical care; processed the data.

ORCID: 0000-0003-2628-9319

Corresponding author:

Dr. Anzhelika I. Galchenko
40, Lenina Prospekt, Altai Region, Barnaul, 656038, Russian Federation
E-mail: calchenco-ang@mail.ru

Received: 05.07.2019

Accepted: 31.08.2019

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-3-48-53>

РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН И ОСОБЕННОСТИ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ

ЕЛГИНА С.И.* , ЗАХАРОВ И.С. , РУДАЕВА Е.В.

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Россия

Резюме

Цель. Изучить репродуктивное здоровье женщин в зависимости от типов нарушений пищевого поведения.

Методы исследования. Проведено анкетирование и ретроспективно проанализированы истории болезни 200 женщин. Женщины находились в репродуктивном возрасте, менструировали, исследованы общеклиническим, статистическим методами.

Результаты. Все без исключения проанкетированные женщины имели нарушение пищевого поведения: эмоциогенное – 46 (23,0 %), ограничительное – 120 (60,0 %) и экстернальное – 34 (17,0 %). Женщины с нормальным и избыточным индексом массы тела (ИМТ) чаще имели ограничительный тип пищевого поведения, в то время как среди пациенток с ожирением преобладали эмоциогенный и экстернальный типы. При анализе репродуктивного здоровья у женщин в зависимости от ИМТ выявлено, что такие гинекологические заболевания, как диффузная мастопатия, миома тела матки, синдром поликистозных яичников, бесплодие, рак молочной железы чаще

встречались у женщин с ожирением. Анализ гинекологических заболеваний у пациенток с наличием ожирения показал прямую сильную зависимость ($r=0,74$, $p<0,05$). При изучении корреляций между гинекологическими заболеваниями и типами нарушения пищевого поведения у женщин установлено, что воспалительные заболевания органов малого таза чаще встречались при эмоциогенном типе ($\chi^2=8,21$; $p<0,05$). При ограничительном преобладали диффузная мастопатия ($\chi^2=4,74$; $p<0,05$), миома тела матки ($\chi^2=14,98$; $p<0,05$), синдром поликистозных яичников ($\chi^2=4,31$; $p<0,05$). При экстернальном – рак молочной железы ($\chi^2=3,58$; $p<0,05$).

Заключение. Установлено, что женщины репродуктивного возраста имеют различные типы нарушения пищевого поведения. Женщины с ожирением чаще имеют отклонения в репродуктивном здоровье. Типы нарушений пищевого поведения женщин коррелируют с определенными гинекологическими заболеваниями.

Ключевые слова: женщины репродуктивного возраста, репродуктивное здоровье, типы нарушения пищевого поведения.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Елгина С.И., Захаров И.С., Рудаева Е.В. Репродуктивное здоровье женщин и особенности пищевого поведения // *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019. Т. 4, № 3. С. 48-53.

ORIGINAL RESEARCH

WOMEN'S REPRODUCTIVE HEALTH AND FEATURES OF EATING BEHAVIOR

SVETLANA I. YELGINA*, IGOR S. ZAKHAROV, ELENA V. RUDAIEVA

Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Russian Federation

Abstract

Aim. To study reproductive health of women with and without eating disorders.

Materials and Methods. We designed an original questionnaire, surveyed and analyzed the medical records of 200 women of reproductive age.

Results. All the study participants suffered from eating disorders. Out of 200 patients, 46 (23%), 120 (63%), and 34 (17%) had emotional, restrictive, and external eating disorders, respectively. Women with normal body mass index (BMI) or overweight were more likely to have an avoidant/restrictive food intake disorder while emotional and external types prevailed among obese patients. Fibrocystic breast changes, uterine fibroids, polycystic ovary syndrome, infertility, and breast

cancer were significantly more common in women with obesity ($r = 0.74$ for gynecological diseases in total). Pelvic inflammatory disease was more frequently diagnosed in women with emotional eating disorders while fibrocystic breast changes, uterine fibroids, and polycystic ovary syndrome were more prevalent in those with restrictive food intake disorder. Breast cancer prevailed in women with external eating disorders.

Conclusion. Women of reproductive age are frequently diagnosed with different types of eating disorders. Obese women are more likely to have reproductive system disease. Each of eating disorders correlate with different gynecological diseases.

Keywords: reproductive age, reproductive health, eating disorders.

◀ English

Conflict of Interest: the authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this article.

For citation:

Svetlana I. Yelgina, Igor S. Zakharov, Elena V. Rudaeva. Women's reproductive health and features of eating behavior. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019; 4 (3): 48-53.

Введение

Согласно данным отечественных и зарубежных исследователей, в современном мире наметилась тенденция к росту количества людей, имеющих нарушение пищевого поведения [1–6].

Расстройство пищевого поведения у женщин представляет важную проблему. У 5–10,0 % молодых женщин отмечаются указанные нарушения [7]. Выявлена связь между нарушением репродуктивной функции и пищевыми расстройствами [8–10]. В настоящее время показано, что увеличение индекса массы тела и ожирение ассоциированы с развитием нарушений женского здоровья, которые включают нарушения менструального цикла, бесплодие, развитие гиперпластических процессов эндометрия и рака молочных желез [11–14]. Недостаточная масса тела также является фактором риска нарушения менструальной функции с последующим невынашиванием беременности и бесплодием.

Выделяют три основных типа нарушения пищевого поведения: эмоциогенное, ограниченное и экстернальное [15]. Эмоциогенное пищевое поведение обусловлено эмоциональным дискомфортом: человек ест, потому что испытывает чувство тревоги, беспокойства, скуки, обиды или раздражительности, вплоть до апатии и депрессии. Прием пищи в данном

случае помогает снять напряжение, успокоиться, развлечься и поощрить себя. Ограничительный стиль питания – это избыточные пищевые самоограничения и бессистемные строгие диеты. В свою очередь, периоды ограничительного пищевого поведения сменяются переизбытком, формируется так называемый порочный круг, где периоды пищевого вознаграждения сменяются периодами пищевого наказания. Экстернальный тип питания характеризуется повышенной реакцией человека не на внутренние стимулы к приему пищи (чувство голода, наполнение желудка), а на внешние стимулы, такие как накрытый стол, запах приготовленной пищи, принимающий пищу человек, переизбыток «за компанию», реклама пищевых продуктов, покупка излишнего количества продуктов.

Цель исследования

Изучить репродуктивное здоровье женщин в зависимости от типов нарушений пищевого поведения.

Материалы и методы

Исследование проводилось после получения письменного информированного согласия женщин в женской консультации ГБУЗ КО «Клиническая поликлиника № 20», г. Кемерово.

Дизайн исследования. Проведено анкетирование и ретроспективно проанализированы

истории болезни 200 женщин. Женщины находились в репродуктивном возрасте, менструировали.

Тип нарушения пищевого поведения проводился с использованием Голландского опросника DEBQ, который включал 33 вопроса с пятью вариантами ответов: «никогда», «редко», «иногда», «часто», «очень часто». Далее оценивалась выраженность нарушения пищевого поведения в баллах. После подсчета числа баллов в анкете выявлялись клинически значимые типы нарушения пищевого поведения. Превышение пограничных значений баллов указывало на наличие клинически значимых нарушений пищевого поведения: эмоциогенное – 1,8 – 2,39, ограничительное – 2,4 – 2,69, и экстернальное – 2,7 баллов и выше [15].

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы «Statistica 6.0». Количественные данные представлены центральными тенденциями и рассеянием: среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). Сравнение двух независимых групп, имеющих нормальное распределение, проводилось с помощью t-критерия Стьюдента. В этом случае и при использовании других критериев нулевую гипотезу отвергали при $p \leq 0,05$.

Для оценки межгрупповых различий использовали критерий χ^2 Пирсона; для характеристики зависимости параметров применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Минимальную вероятность справедливости нулевой гипотезы принимали при 5 % уровне значимости ($p < 0,05$).

Результаты

Средний возраст женщин составил $32,3 \pm 7,6$ года (min=18 года; max=45 лет).

Все без исключения проанкетированные женщины имели нарушение пищевого поведения: эмоциогенное – 46 (23,0 %), ограничительное – 120 (60,0 %) и экстернальное – 34 (17,0 %).

Нормальную или избыточную массу тела имели 106 (53,0 %) женщин, средний ИМТ составил $23,0 \pm 3,2$ кг/м². 94 (47,0 %) пациентки были с ожирением 1–3 степени, средний ИМТ составил $35,2 \pm 5,4$ кг/м². При изучении типа нарушения пищевого поведения в зависимости от массы тела установлено, что женщины с нормальным и избыточным ИМТ чаще имели ограничительный тип пищевого поведения, в то время как среди пациенток с ожирением преобладали эмоциогенный и экстернальный типы (таблица 1).

Гинекологически здоровыми были 17 (8,5 %) проанкетированных женщин. Среди гинекологических заболеваний диагностировалась сочетанная патология, имели место диффузная мастопатия – в 84 случаях, воспалительные заболевания органов малого таза – в 75, миома тела матки – в 68, хронические аномальные маточные кровотечения – в 23, синдром поликистозных яичников – в 18, бесплодие – в 15, наружный эндометриоз – в 9, рак молочной железы – в 7.

При анализе репродуктивного здоровья у женщин в зависимости от ИМТ выявлено, что гинекологические заболевания, такие как диффузная мастопатия, миома тела матки, синдром поликистозных яичников, бесплодие, рак молочной железы чаще встречались у женщин с ожирением. Женщины с нормальной массой тела и избыточным весом чаще имели воспалительные заболевания органов малого таза, наружный эндометриоз. Хронические аномаль-

Таблица 1.

Типы нарушения пищевого поведения у женщин в зависимости от ИМТ.

Table 1.

Types of eating disorders in women with respect to their body mass index.

Тип нарушения пищевого поведения <i>Types of eating disorders</i>	Женщины репродуктивного возраста <i>Women of reproductive age</i>				P
	Группа 1 нормальная и избыточная масса тела <i>Normal body mass index or overweight</i>		Группа 2 ожирение <i>Obesity</i>		
	n	%	n	%	
Эмоциогенный <i>Emotional</i>	22	21	24	26	< 0,05
Ограничительный <i>Restrictive</i>	69	65	51	54	< 0,05
Экстернальный <i>External</i>	15	14	19	20	< 0,05

Гинекологические заболевания <i>Gynecological diseases</i>	Женщины репродуктивного возраста <i>Women of reproductive age</i>				P
	Группа 1 Нормальная и избыточная масса тела <i>Normal body mass index or overweight</i>		Группа 2 Ожирение <i>Obesity</i>		
	n	%	n	%	
Мастопатия <i>Fibrocystic breast changes</i>	17	20	67	80	< 0,05
Воспалительные заболевания органов малого таза <i>Pelvic inflammatory disease</i>	53	71	22	29	< 0,05
Миома тела матки <i>Uterine fibroids</i>	18	27	50	73	< 0,05
Хронические аномальные маточные кровотечения <i>Abnormal uterine bleeding</i>	11	48	12	52	< 0,05
Синдром поликистозных яичников <i>Polycystic ovary syndrome</i>	7	38	11	62	< 0,05
Бесплодие <i>Infertility</i>	4	25	11	75	< 0,05
Наружный эндометриоз <i>External endometriosis</i>	11	75	4	25	< 0,05
Рак молочной железы <i>Breast cancer</i>	1	14	6	86	< 0,05

Таблица 2.

Гинекологические заболевания у женщин в зависимости от ИМТ.

Table 2.

Gynecological diseases in women with respect to their body mass index.

ные маточные кровотечения встречались с одинаковой частотой в двух группах (таблица 2).

Анализ гинекологических заболеваний с наличием ожирения у пациенток показал прямую сильную зависимость ($r=0,74$, $p<0,05$).

Специфика гинекологических заболеваний у женщин при различных типах пищевого поведения определена путем корреляционного анализа указанных показателей. В дальнейшем учитывались только статистически значимые корреляционные связи.

Эмоциогенный тип нарушения пищевого поведения у женщин коррелировал с воспалительными заболеваниями органов малого таза ($\chi^2=8,21$; $p<0,05$). Ограничительный тип нарушения пищевого – с диффузной мастопатией ($\chi^2=4,74$; $p<0,05$), миомой тела матки ($\chi^2=14,98$; $p<0,05$), синдромом поликистозных яичников ($\chi^2=4,31$; $p<0,05$). Экстернальный тип – раком молочной железы ($\chi^2=3,58$; $p<0,05$).

Обсуждение

Специалисты, и не только акушеры-гинекологи, знают, что повышение массы тела сопряжено с самыми разными заболеваниями, а значит ликвидация этого фактора в прямом смысле слова «оздоровит» пациентку. У ги-

некологов свои счеты с ожирением и свои интересы в борьбе с ним – сохранение репродуктивного потенциала, восстановление и поддержание фертильности, прегравидарная подготовка, удержание правильного менструального цикла [16-18]. Современный взгляд практикующих врачей на патогенез избыточной массы тела и ожирения предполагает значимую роль психосоматического компонента, когда сложный и многокомпонентный букет генетических и эндокринно-обменных факторов серьезно усугубляет факторы психологические. Эту точку зрения поддерживают многие эндокринологи [19-21]. Настоящая работа четко демонстрирует роль ожирения как одну из причин гинекологических заболеваний, а также связь психологических нарушений пищевого поведения с репродуктивным здоровьем женщин.

Заключение

Установлено, что женщины репродуктивного возраста имеют различные типы нарушения пищевого поведения. Женщины с ожирением чаще имеют отклонения в репродуктивном здоровье. Типы нарушений пищевого поведения женщин коррелируют с

определенными гинекологическими заболеваниями.

Источник финансирования

Работа выполнена за счет средств обязательного медицинского страхования ГБУЗ КО «Ке-

меровская городская клиническая поликлиника № 20», Кемерово, Россия.

Funding

The study was funded by Kemerovo City Clinical Polyclinic №20 (Kemerovo, Russian Federation).

Литература / References:

- Dedov I.I., Melnichenko G.A. Endocrinology: National Guideline, M.: GEOTAR-Media; 2013. - 752 p. Russian (Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология: Национальное руководство, М.: ГЭТАР-Медиа, 2013. – 752 с.).
- Hoffmann K, De Gelder R, Hu Y, Ворр М, Vitrai J, Lahelma E, Menvielle G, Santana P, Regidor E, Ekholm O, Mackenbach JP, van Lenthe FJ. Trends in educational inequalities in obesity in 15 European countries between 1990 and 2010. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2017;14(1):63. DOI: 10.1186/s12966-017-0517-8
- Newton S, Braithwaite D, Akinyemiju TF. Socio-economic status over the life course and obesity: systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(5):e0177151. DOI: 10.1371/journal.pone.0177151
- Wagner KJ, Bastos JL, Navarro A, Boing AF. Socio-economic life course and obesity among adults in Florianopolis, southern Brazil. *Gac Sanit.* 2018;32(3):244-250.
- Blackburne T, Rodriguez A, Johnstone SJ. A serious game to increase healthy food consumption in overweight or obese adults: Randomized controlled trial. *JMIR Serious Games.* 2016;4:e10. DOI: 10.1016/j.gaceta.2017.01.006
- Boutelle KN, Monreal T, Strong DR, Amir N. An open trial evaluating an attention bias modification program for overweight adults who binge eat. *J Behav Ther Exp Psychiatry.* 2016;52:138-146. DOI: 10.1016/j.jbtep.2016.04.005
- Dingemans A, Danner U, Parks M. Emotion Regulation in Binge Eating Disorder: A Review. *Nutrients.* 2017;9(11):E1274. DOI: 10.3390/nu9111274.
- Forman EM, Shaw JA, Goldstein SP, Butryn ML, Martin LM, Meiran N, Crosby RD, Manasse SM. Mindful decision making and inhibitory control training as complementary means to decrease snack consumption. *Appetite.* 2016;103:176-183. DOI: 10.1016/j.appet.2016.04.014.
- Hall KD, Kahan S. Maintenance of Lost Weight and Long-Term Management of Obesity. *Med Clin North Am.* 2018;102(1):107-124. DOI: 10.1016/j.mcna.2017.08.012.
- Houben K, Dassen FC, Jansen A. Taking control: Working memory training in overweight individuals increases self-regulation of food intake. *Appetite.* 2016;105:567-574. DOI: 10.1016/j.appet.2016.06.029.
- Wang SB, Lydecker JA, Grilo CM. Rumination in patients with binge-eating disorder and obesity: Associations with eating-disorder psychopathology and weight-bias internalization. *Eur Eat Disord Rev.* 2017; 25(2):98-103. DOI: 10.1002/erv.2499.
- Moley KH, Colditz GA. Effects of obesity on hormonally driven cancer in women. *Sci Transl Med.* 2016;8(323):323ps3. DOI: 10.1126/scitranslmed.aad8842.
- Maffei C, Morandi A. Effect of maternal obesity on fetal growth and metabolic health of the offspring. *Obes Facts.* 2017;10 (2):112-117. DOI: 10.1159/000456668.
- Artymuk NV, Radzinskiy VE, Infertile marriage: versions and contraversions. M.: GEOTAR-Media; 2018. 404 p. Russian (Артымук Н.В., Радзинский В.Е., ред. Бесплодный брак: версии и контраверсии. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2018. 404 с.)
- The Dutch Eating Behavior questionnaire (DEBQ) <http://yandex.ru/>. Russian (Голландский опросник пищевого поведения (DEBQ) <http://yandex.ru/>)
- Upadhyaya B, Larsen T, Barwari S, Louwagie EJ, Baack ML, Dey M. Prenatal exposure to a maternal high-fat diet affects histone modification of cardiometabolic genes in newborn rats. *Nutrients.* 2017;9(4):E407. DOI: 10.3390/nu9040407.
- Marciniak A, Patro-Małyśza J, Kimber-Trojnar Ż, Marciniak B, Oleszczuk J, Leszczyńska-Gorzela B. Fetal programming of the metabolic syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2017;56(2):133-138. DOI: 10.1016/j.tjog.2017.01.001.
- Tibana RA, Franco OL, Pereira RW, Navalta J, Prestes J. Exercise as an effective transgenerational strategy to overcome metabolic syndrome in the future generation: are we there? *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2017;125(6):347-352. DOI: 10.1055/s-0042-120538.
- Fernandez-Twinn DS, Gascoin G, Musial B, Carr S, Duque-Guimaraes D, Blackmore HL, Alfaradhi MZ, Loche E, Sferruzzi-Perri AN, Fowden AL, Ozanne SE. Exercise rescues obese mothers' insulin sensitivity, placental hypoxia and male offspring insulin sensitivity. *Sci Rep.* 2017;7:44650. DOI: 10.1038/srep44650.
- Rodríguez-González GL, Vega CC, Boeck L, Vázquez M, Bautista CJ, Reyes-Castro LA, Saldaña O, Lovera D, Nathanielsz PW, Zambrano E. Maternal obesity and overnutrition increase oxidative stress in male rat offspring reproductive system and decrease fertility. *Int J Obes (Lond).* 2015;39(4):549-556. DOI: 10.1038/ijo.2014.209.
- Santos M, Rodríguez-González GL, Ibáñez C, Vega CC, Nathanielsz PW, Zambrano E. Adult exercise effects on oxidative stress and reproductive programming in male offspring of obese rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2015;308(3):R219-225. DOI: 10.1152/ajpregu.00398.2014.

Сведения об авторах

Елгина Светлана Ивановна, доцент, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Россия.

Вклад в статью: дизайн исследования, обработка материала.

ORCID: 0000-0002-6966-2081

Захаров Игорь Сергеевич, доцент, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Россия.

Вклад в статью: написание текста статьи.

ORCID: 0000-0001-6167-2968

Рудаева Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Россия.

Вклад в статью: сбор анкет.

ORCID: 0000-0002-6599-9906

Корреспонденцию адресовать:

Елгина Светлана Ивановна
650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а
E-mail: elginas.i@mail.ru

Статья поступила: 05.07.2019 г.

Принята в печать: 31.08.2019 г.

Authors

Prof. Svetlana I. Yelgina, MD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: conceived and designed the study; collected and processed the data.

ORCID: 0000-0002-6966-2681

Prof. Igor S. Zakharov, MD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-6167-2968

Dr. Elena V. Rudaeva, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: collected the data.

ORCID: 0000-0002-6599-9906

Corresponding author:

Dr. Svetlana I. Elgina
22a, Voroshilova Street, Kemerovo,
650056, Russian Federation
E-mail: elginas.i@mail.ru

Received: 05.07.2019

Accepted: 31.08.2019

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-3-54-60>

БЕРЕМЕННОСТЬ И АНЕМИЯ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ: ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

СУРИНА М.Н.^{1*}, ЧВАНОВА Е.А.^{1,2}, МАРОЧКО Т.Ю.¹, КАРЕЛИНА О.Б.¹

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

²ГАУЗ КО «Областной клинический перинатальный центр им. Л.А. Решетовой», г. Кемерово, Россия

Резюме

Цель. Изучение особенностей течения, осложнений и исходов беременности и родов у женщин с анемией тяжелой степени.

Материалы и методы. Проведен анализ 39 историй родов женщин с тяжелой анемией, родоразрешенных в ГАУЗ КО «ОКПЦ им. Л.А. Решетовой» за 2017 и 2018 г.

Результаты. Средний возраст женщин в исследуемой выборке составил 30 ± 5 лет (возраст начала половой жизни – 17 ± 1 лет). Доля первородящих и курящих женщин составляла 28% и 56% соответственно. По данным соматического анамнеза, до беременности исследуемые женщины в 69% случаев имели хроническую анемию различного генеза и в 21% были ВИЧ-положительными. В среднем первый визит в женскую консультацию регистрировался во втором триместре (14 ± 6 неделя беременности), а 13% женщин не обследовались и не наблюдались в женской консультации в период беременности. Доля преждевременных и срочных родов у женщин с тяжелой анемией составила 31% и 69% соответственно; 80% пациенток нуждались в кесаревом сечении для родоразрешения. Масса новорожденного у таких

пациенток составила 2820 ± 805 г. В 28% случаев наблюдалась задержка внутриутробного развития плода. При постановке на учет среднее значение гемоглобина составляло 103 ± 13 г/л, при поступлении в стационар – 74 ± 8 г/л, на момент гемотрансфузии – 65 ± 4 г/л. Уровень сывороточного железа при постановке на учет и при поступлении в стационар составлял 11 ± 5 ммоль/л и 8 ± 3 ммоль/л соответственно. Терапия препаратами железа не была эффективной у 84% получавших ее пациенток (90% от общей выборки).

Заключение. В большинстве случаев тяжелая анемия развивалась на фоне хронической анемии, возникшей до беременности, что говорит об отсутствии прегравидарной подготовки и обследования до беременности. Кроме того, терапия препаратами железа не способствовала коррекции анемии у данной категории пациенток. Среди осложнений беременности наиболее часто встречалась тяжелая преэклампсия, что увеличивало количество родоразрешений операцией кесарева сечения.

Ключевые слова: беременность, тяжелая анемия, дефицит железа, препараты железа, гемотрансфузия.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Сурина М.Н., Чванова Е.А., Марочко Т.Ю., Карелина О.Б. Беременность и анемия тяжелой степени: проблемы диагностики и лечения // *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019. Т. 4, № 3. С. 54-60.

ORIGINAL RESEARCH

PREGNANCY AND SEVERE ANEMIA: PROBLEMS IN DIAGNOSIS AND TREATMENT

MARIA N. SURINA^{1*}, ELIZAVETA A. CHVANOVA^{1,2}, TATIANA YU. MAROCHKO¹, OLGA B. KARELINA¹

¹Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Russian Federation

²Reshetova Kemerovo Regional Perinatal Center (22, Oktyabr'skiy Prospekt, Kemerovo, 650000), Russian Federation

Abstract

Aim. To determine features, course, complications, and outcomes of pregnancy in women with severe anemia.

Materials and Methods. We retrospectively analysed 39 case histories of women with severe anemia during pregnancy who delivered in Reshetova Kemerovo Regional Perinatal Center during 2017-2018.

Results. Average age of women was 30 ± 5 years (average age of sexual debut 17 ± 1 years). The proportions of primiparous and smoking women were 28% and 56%, respectively. More than two-thirds (69%) of women suffered from chronic anemia before the pregnancy, and 21% were HIV-infected. Average first visit to the obstetrician was registered during the second trimester (at 14 ± 6 weeks of gestation), and 13% did not receive the medical care during the pregnancy. The prevalence of preterm and emergency childbirth was 31%

and 69%, respectively; 80% of patients required a Cesarean section, and the average birth weight was $2,820 \pm 805$ g. Intrauterine growth restriction was observed in 28% of cases. Average values of hemoglobin at the first visit, at hospital admission, and at the time of blood transfusion were 103 ± 13 g/L, 74 ± 8 g/L, and 65 ± 4 g/L, respectively; average serum iron at the first visit and at hospital admission was 11 ± 5 $\mu\text{mol/L}$ and 8 ± 3 $\mu\text{mol/L}$, respectively. Iron replacement therapy was inefficient in 84% of women who received it (90%).

Conclusion. In the majority of cases, severe anemia developed from chronic anemia which had occurred before pregnancy and could not be corrected by means of iron replacement therapy. Pregnant women with severe anemia often require Cesarean section due to pre-eclampsia.

Keywords: pregnancy, severe anemia, iron deficiency, iron preparations, blood transfusion, pre-eclampsia.

◀ English

Conflict of Interest: the authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this article.

For citation:

Maria N. Surina, Elizaveta A. Chvanova, Tatiana Yu. Marochko, Olga B. Karelina. Pregnancy and anemia: problems in diagnosis and treatment. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019; 4 (3): 54-60.

Введение

Во время беременности в организме женщины происходят специфические изменения, которые влияют на референсные значения показателей крови. Знание этих изменений помогает избежать ненужных вмешательств, вызванных неправильной интерпретацией анализов крови. К концу второго триместра объем материнской плазмы увеличивается примерно на 50% по сравнению с небеременным значением. Масса эритроцитов увеличивается только на 25–30%, что приводит к снижению концентрации гемоглобина («физиологическая анемия беременности») [1].

Анемия во время беременности встречается в развивающихся странах в 80% случаев, в развитых странах – в 5,4% случаев. Анемия ассоциирована с материнской смертностью, низким весом новорожденного, а также с неблагоприятными исходами беременности [2,3,4].

Поскольку существует повышенная потребность в железе во время беременности, неудивительно, что дефицит железа остается наибо-

лее распространенной причиной анемии и требует превентивного подхода для предотвращения дальнейшего снижения уровня гемоглобина. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет анемию у беременных женщин как $\text{Hb} < 110$ г/л и послеродовую анемию как $\text{Hb} < 100$ г/л. Принимая во внимание физиологические изменения концентрации Hb во время беременности, Британский комитет по стандартам гематологии (BCSH) Великобритании 2011 года по управлению дефицитом железа при беременности рекомендует следующие пороговые значения для исследования анемии:

- Первый триместр: $\text{Hb} < 110$ г / л
- Второй и третий триместры: $\text{Hb} < 105$ г / л
- Послеродовой период: $\text{Hb} < 100$ г / л.

Около 30% женщин репродуктивного возраста имеют латентный дефицит железа до наступления беременности по причине нерационального питания и регулярных менструаций. Дети, рожденные от матерей с дефицитом железа, чаще страдают анемией в первые 3 месяца жизни и имеют более высокий риск задержки пси-

хомоторного развития. Тяжелый дефицит железа у матери, распространенный в менее развитых странах, может вызвать повышенный риск преждевременных родов и низкого веса при рождении. Матери с дефицитом железа часто страдают повышенной утомляемостью, эмоциональными нарушениями, имеют плохую концентрацию. После родов данная ситуация снижает возможность должным образом ухаживать за новорожденным и предотвращает успешное начало грудного вскармливания [1,3].

Рационального питания недостаточно для восполнения дефицита железа во время беременности. Пероральные препараты железа с терапевтической дозой от 100 до 200 мг элементарного железа в день являются стандартом лечения. Концентрация Hb должна увеличиться примерно на 20 г/л в течение 3–4 недель. При отсутствии эффекта от пероральных препаратов следует рассмотреть возможность лечения парентеральным железом. Современные препараты железа для внутривенного введения безопасны после первого триместра и могут давать более быстрый эффект, чем пероральное железо. При отсутствии должного лечения анемии таким пациенткам требуется переливание крови [1].

Эксперты ВОЗ (2011) при оценке службы родовспоможения применяют анализ случаев «near miss» – «почти потерянные» или «едва не умершие». «Near miss» – это пациентки с органной дисфункцией или недостаточностью, требующие интенсивной терапии и перевода в реанимационное отделение, которые погибли бы при отсутствии проведения соответствующего лечения. Материнские случаи «near miss» определяются как случаи женщин, близких к смерти из-за осложнений, возникших во время беременности, родов и в течение 42 дней после родов, но выживших. Согласно критериям ВОЗ к категории “near-miss” относятся пациентки, которым проводилась гемотрансфузия.

В Кемеровской области с 2015 г. проводится аудит случаев near miss. Остается высоким процент количества женщин, беременности которых осложняются тяжелой анемией, что приводит к гемотрансфузии во время беременности. Результаты аудита 2016–2018 гг. показали, что в 2016 году из всех случаев near miss (104) 16,5% были вследствие анемии тяжелой степени, в 2017 году из 76 случаев near miss – 26,3% и в 2018 году среди всех случаев near miss (66) – 18,2% пациенток с анемией тяжелой степени, потребовавшей гемотрансфузии [5,6].

Цель исследования

Изучение особенностей течения, осложнений и исходов беременности и родов у женщин с анемией тяжелой степени, родоразрешенных в Кемеровском областном клиническом перинатальном центре имени Л.А. Решетовой за 2017 и 2018 г.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование 39 историй родов женщин, родоразрешенных в ГАУЗ КО «Областной клинический перинатальный центр им. Л.А. Решетовой» за 2017 и 2018 гг. Критерии включения: анемия тяжелой степени, потребовавшая гемотрансфузии во время беременности.

Средний возраст исследуемых женщин составил 30±5 лет.

Исследованы особенности становления менструальной функции, паритет родов, данные соматического и акушерско-гинекологического анамнеза, течение настоящей беременности, исход родов, течение послеродового периода, а также особенности ведения женщин на этапе женской консультации и стационара.

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2010.

Результаты и обсуждение

При анализе данных был составлен «социальный портрет» исследуемых пациенток. Показатели представлены в **таблице 1**.

По данным анамнеза репродуктивной функции у исследуемых женщин становление менструальной функции проходило без особенностей. Первородящими из них были 28%. Медиана медицинских абортот составила – 1 (1 – нижний квартиль; 1 – верхний квартиль), самопроизвольных выкидышей и замерших беременностей – 1 (1 – нижний квартиль; 2 – верхний квартиль), внематочных беременностей – 1 (1 – нижний квартиль; 1 – верхний квартиль), родов через естественные родовые пути – 1 (1 – нижний квартиль; 2 – верхний квартиль), родов путем операции кесарева сечения – 1,5 (1 – нижний квартиль; 2 – верхний квартиль). Начало половой жизни в среднем составило 17±1 лет.

Показатели соматического анамнеза представлены в **таблице 2**. Обращает на себя внимание то, что в 69% случаев женщины имели хроническую анемию различного генеза (железодефицитную, B12-дефицитную, токсическую, смешанную). Генез токсической анемии был обусловлен тем, что

Местность проживания <i>Place of residence</i>	
Городская / <i>urban</i> – 72%	Сельская / <i>rural</i> – 28%
Условия проживания <i>Living place</i>	
Квартира / <i>flat</i> – 53%	Частный дом / <i>house</i> – 47%
Занятость <i>Working status</i>	
Работающие / <i>workers</i> – 69%	Безработные / <i>unemployed</i> – 31%
Социальный статус <i>Marital status</i>	
Замужние / <i>married</i> – 56%	Одинокие / <i>single</i> – 44%
Образование <i>Education</i>	
Высшее / <i>higher</i> – 81%	Среднее / <i>secondary or vocational</i> – 19%
Курение <i>Smoking status</i>	
Никотиновая зависимость / <i>smokers</i> – 56%	Не имеют / <i>non-smokers</i> – 44%
Масса тела <i>Body weight</i>	
Нормальная масса тела / <i>normal</i> – 77%	Ожирение / <i>overweight or obesity</i> – 23%

Таблица 1.

«Социальный портрет» женщин с анемией тяжелой степени.

Table 1.

Social portrait of pregnant women with severe anemia.

в 21% случаев пациентки имели ВИЧ-инфекцию. В 12% случаев пациентки с тяжелой анемией были консультированы гематологом, в трех случаях анемия оказалась В12-дефицитной, выявлен один случай острого лейкоза.

Среди наблюдавшихся по беременности женщин первая явка была во втором триместре – в 14±6 недель, 13% не обследовались и не наблюдались. Такая ситуация осложняла раннюю диагностику анемии и своевременное начало терапии.

При исследовании лабораторных показателей (гемоглобин, сывороточное железо, ферритин, общая железосвязывающая способность) выявлено, что при постановке на учет среднее значение гемоглобина составило 103±13 г/л, минимальное значение гемоглобина, по данным обменных карт, составило 80±9 г/л. Медиана количества измерений гемоглобина на этапе женской консультации составила 3 (2 – нижний квартиль; 5 – верхний квартиль). При поступлении в стационар ОКПЦ перед родами уровень гемоглобина

составлял 74±8 г/л, на момент гемотрансфузии – 65±4 г/л. Сывороточное железо на этапе женской консультации измерялось в 46% случаев, среднее значение составило 11±5 мкмоль/л, на этапе стационара забор крови на сывороточное железо составлял 61%, среднее значение – 8±3 мкмоль/л. Измерение ферритина осуществлялось только на этапе стационарного лечения в 10% случаев, среднее значение составило 16±6 нг/мл. Общая железосвязывающая способность не исследовалась ни на одном из этапов. Показатели представлены в **таблицах 3, 4.**

Согласно Приказа Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»" обследование пациенток с диагнозом Анемия (О99.0) должно включать: общий белок, сывороточное железо, ферритин, трансферрин, билирубин общий и прямой.

Заболевание <i>Disease</i>	Частота, % <i>Prevalence, %</i>
Системы крови и кроветворения (хроническая анемия) <i>Blood disorders (chronic anemia)</i>	69%
Сердечно-сосудистой системы <i>Cardiovascular disease</i>	5%
Желудочно-кишечного тракта <i>Gastrointestinal disease</i>	10%
Мочевыделительной системы <i>Urinary tract disease</i>	15%
Эндокринной системы <i>Endocrine disorders</i>	13%

Таблица 2.

Соматический анамнез.

Table 2.

Disease status before pregnancy.

Таблица 3.

Уровень гемоглобина.

Период исследования	Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L
При первой явке <i>At the first visit to the obstetrician</i>	103 ± 13
Минимальный уровень в женской консультации <i>Minimum level during the observation period</i>	80 ± 8
На момент гемотрансфузии <i>At the time of blood transfusion</i>	65 ± 4
Перед родами <i>At hospital admission</i>	74 ± 8

Table 3.

The level of hemoglobin.

Таблица 4.

Другие лабораторные показатели.

Женская консультация <i>Outpatient clinic</i>		
	Проведение анализа <i>Test prevalence</i>	Значение <i>Value</i>
Сывороточное железо, мкмоль/л <i>Serum iron, μmol/L</i>	46%	11 ± 5
Ферритин <i>Ferritin</i>	-	-
Стационар <i>At hospital admission</i>		
	Проведение анализа <i>Test prevalence</i>	Значение <i>Value</i>
Сывороточное железо, мкмоль/л <i>Serum iron, μmol/L</i>	61%	8 ± 3
Ферритин, нг/мл <i>Ferritin, ng/mL</i>	10%	16 ± 6

Table 4.

Other laboratory parameters.

Сывороточный ферритин – это гликопротеин, который вне воспалительного процесса четко отражает запасы железа в организме (являясь неспецифическим маркером воспаления, ферритин повышается в ответ на воспалительный процесс вне зависимости от истинных показателей феррокинетики): это первый и основной показатель, который снижается при недостатке железа. Кроме того, значение его не меняется в случае приема препарата железа накануне исследования (в отличие от железа сыворотки).

Начальный этап формирования дефицита железа – истощение его запасов в организме, измеряемого уровнем сывороточного ферритина.

Снижение ферритина менее 15 мкг/л является четким подтверждением железодефицита.

При уровне ферритина ниже 30 мкг/л можно говорить об истощении необходимых запасов железа в организме и необходимости назначения препаратов железа.

Что касается медикаментозной терапии, в 10% случаев женщины не получали препараты железа, 72% женщин получали препараты железа в стандартной дозировке по 100 мг 2 раза в сутки. В 84% случаев положительной динамики на фоне приема препаратов железа не отмечалось, парентеральные препараты на этапе женской консультации не назначались. Всем пациенткам на этапе стационар-

ного лечения проводилась гемотрансфузия.

Подходы к лечению анемии и тяжелой анемии при беременности разные в разных странах мира, так, например, в Швейцарии и Германии при снижении уровня гемоглобина до 90г/мл используется внутривенное железо, в Великобритании во втором триместре используется только пероральное железо, а в третьем триместре только внутривенное железо. [7-9]. Согласно клиническим рекомендациям (протокол лечения): Кровесберегающие технологии в акушерской практике (утв. Российским обществом акушеров-гинекологов 15 мая 2014 г.) при анемии легкой степени (по данным ВОЗ, гемоглобин более 110 г/л) показана терапия пероральными препаратами железа в виде солей железа (II) или полимальтозы железа (III), 160 – 200 мг в день предпочтительно натощак за 1 час до еды, желателен в несколько приемов.

В ряде случаев предпочтителен переход на внутривенное введение препаратов железа: при отсутствии ответа на прием железа внутрь (повышение уровня гемоглобина менее чем на 10 г/л через 14 дней лечения), несоблюдении назначенного лечения, непереносимости пероральных препаратов железа (побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта), стремлении быстро достичь эффекта (необходимость скорейшего проведения оперативного лечения, при лечении

свидетелей Иеговы и в ряде других случаев).

При большей выраженности анемии (гемоглобин менее 80 – 110 г/л) необходима терапия препаратами железа парентерально.

Среди осложнений беременности у пациенток с тяжелой анемией чаще всего встречалась преэклампсия – 39%, в том числе тяжелая – 10 случаев из 15, гестационный сахарный диабет – в 5% случаев и аномалии прикрепления плаценты – в 15%.

В 2014 году опубликовано исследование, проведенное ВОЗ (Факторы риска преэклампсии/эклампсии и неблагоприятные исходы в странах с низким и средним доходом), включавшее 276388 женщин и их детей, среди них преэклампсия и эклампсия была зарегистрирована в 10754 случаях (4%). По результатам исследования, тяжелая анемия явилась значимым фактором риска тяжелой преэклампсии (AOR: 2.98; 95%CI 2.47-3.61) [10].

Количество родов путем операции кесарева сечения было выше, чем родов через естественные родовые пути (рисунок 1).

Среди осложнений, возникших в процессе родов, особенностей не выявлено. В 8% случаев роды осложнились хориоамнионитом.

Количество преждевременных родов у женщин с тяжелой анемией составило 31%, срочных – 69% соответственно. Согласно исследованию риска развития преждевременных родов, опубликованному в 2013 году, анемия в первом и втором триместрах беременности является фактором риска преждевременных родов (1,21 [1.13 - 1.30]) и рождения детей с низкой массой тела (OR 1,29 [1.09 - 1.53]) [11].

Кровопотеря в родах через естественные родовые пути составила 184±59 мл, при операции кесарева сечения – 687±222 мл, что не превышало физиологическую.

Масса новорожденного у таких пациенток составила 2820±805 г. В 28% случаев наблюдалась задержка внутриутробного развития плода.

Заключение

Таким образом, среди исследуемых женщин в большинстве случаев тяжелая анемия развивалась на фоне хронической анемии, возникшей до беременности, что говорит об отсутствии прегравидарной подготовки. Нельзя не отметить, что в большинстве случаев женщины вставляли на учет по бе-



Рисунок 1.

Родоразрешение пациенток с тяжелой анемией, %.

Figure 1.

Type of delivery in patients with severe anemia, %.

реименности лишь в начале второго триместра. На этапе женской консультации в более чем половине случаев не осуществлялся забор крови на сывороточное железо, ни в одном случае не исследовался ферритин. На фоне отсутствия положительной динамики от приема пероральных препаратов железа тактика ведения пациенток не менялась. Таким образом, мы видим, что при отсутствии должного наблюдения и обследования на этапе женской консультации не выявлено значимой разницы между пациентками с тяжелой анемией, которые наблюдались регулярно, и теми, кто не наблюдался совсем. Тяжелая преэклампсия в большинстве случаев явилась осложнением беременности у женщин с тяжелой анемией, которая также увеличила количество родоразрешенных путем экстренной операции кесарева сечения. Новорожденные у женщин с тяжелой анемией имеют вес, меньший должного к сроку гестации. Благодаря проведенному анализу выявлены проблемы диагностики и лечения анемии как в женских консультациях, так и в стационаре.

Источник финансирования

Данная работа не имела источников финансирования.

Funding

There was no funding for this project.

Литература / References:

1. EFFECTIVE transfusion in obstetric practice. In: Transfusion Handbook. 5th ed. 2014. Accessed August 6, 2019. [https://www.transfusionguidelines.org/transfusion-handbook/9-effective-](https://www.transfusionguidelines.org/transfusion-handbook/9-effective-transfusion-in-obstetric-practice)
2. Sun D, McLeod A, Gandhi S, Malinowski AK, Shehata N. Anemia in Pregnancy: A Pragmatic Approach. *Obstet Gynecol Surv.*

- 2017;72(12):730-737. DOI: 10.1097/OGX.0000000000000510
- El Guindi W, Pronost J, Carles G, Largeaud M, El Gareh N, Montoya Y, Arbeille P. Severe maternal anemia and pregnancy outcome. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2004;33(6 Pt1):506-509.
 - Tripathi R, Tyagi S, Singh T, Dixit A, Manju, Mala YM. Clinical evaluation of severe anemia in pregnancy with special reference to macrocytic anemia. *J Obstet Gynaecol Res*. 2012;38(1):203-207. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2011.01679.x
 - Сурина М.Н., Зеленина Е.М., Артымук Н.В. Near miss и материнская смертность в Кемеровской области. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2013;1(52):3-7. [Surina MN, Zelenina EM, Artyuk NV. Near miss and maternal mortality in Kemerovo region. *Mat' i ditya v Kuzbasse*. 2013;1(52):3-7. (In Russ..)]
 - Белокриницкая Т.Е., Иозефсон С.А., Лига В.Ф., Анохова Л.И., Белозерцева Е.П., Хавень Т.В., Гольгин Е.В. Первый конфиденциальный аудит случаев «NEAR MISS» в Забайкальском крае. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2015;(3):26-29. [Belokrinitskaya T.E., Iozefson, S.A. Liga V.F., Anohova L.I., Belozertseva E.P., Haven T.V., Goligin E.V. First Confidential Audit of the «NEAR MISS» Cases in Transbaikal Region. *Dal'nevostochniy meditsinskiy zhurnal*. 2015;(3):26-29. (In Russ..)]
 - Breyman C, Honegger C, Holzgreve W, Surbek D. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia during pregnancy and postpartum. *Arch Gynecol Obstet*. 2010;282:577-580. DOI: 10.1007/s00404-010-1532-z.
 - Bergmann RL, Dudenhausen JW, Ennen JC, Kainer F, Rath W, Schmidt S, Vetter K. Diagnostik und Behandlung der Anämie und des Eisenmangels in der Schwangerschaft und im Wochenbett. *Geburtsh Frauenheilk*. 2009;69(8):682-686. DOI: 10.1055/s-0029-1185993
 - Breyman C, Bian XM, Blanco-Capito LR, Chong C, Mahmud G, Rehman R. Expert recommendations for the diagnosis and treatment of iron-deficiency anemia during pregnancy and the postpartum period in the Asia-Pacific region. *J Perinat Med*. 2011;39:113-121. DOI: 10.1515/JPM.2010.132
 - Bilano VL, Ota E, Ganchimeg T, Mori R, Souza JP. Risk factors of pre-eclampsia/eclampsia and its adverse outcomes in low- and middle-income countries: a WHO secondary analysis. *PLoS One*. 2014;21;9(3):e91198. DOI: 10.1371/journal.pone.0091198
 - Haider BA, Olofin I, Wang M, Spiegelman D, Ezzati M, Fawzi WW. Anaemia: prenatal iron use and risk of adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. Nutrition Impact Model Study Group (anaemia). *BMJ*. 2013;346:f3443. DOI:10.1136/bmj.f3443

Сведения об авторах

Сурина Мария Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии имени Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: концепция, дизайн исследования, анализ литературы, написание статьи.

ORCID: 0000-0002-4756-6680

Чванова Елизавета Анатольевна, врач акушер-гинеколог Кемеровского областного клинического перинатального центра имени Л.А. Решетовой, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии имени Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: выборка пациенток, статистический анализ, формирование выводов.

ORCID: 0000-0003-4121-7188

Марочко Татьяна Юрьевна, кандидат медицинских наук, доцент, кафедра акушерства и гинекологии имени Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: статистический анализ, формирование выводов.

ORCID: 0000-0001-5641-5246

Карелина Ольга Борисовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии имени Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: разработка дизайна исследования, статистический анализ.

ORCID: 0000-0003-2506-9250

Корреспонденцию адресовать:

Сурина Мария Николаевна,
650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а
E-mail: masha_surina@mail.ru

Статья поступила: 05.07.2019 г.

Принята в печать: 31.08.2019 г.

Authors

Dr. Maria N. Surina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: conceived and designed the study; collected and processed the data; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-4756-6680

Dr. Elizaveta A. Chvanova, MD, Obstetrician-Gynecologist, Reshetova Kemerovo Regional Perinatal Center, Kemerovo, Russian Federation; Resident, Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0003-4121-7188

Dr. Tatiana Yu. Marochko, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: processed the data.

ORCID: 0000-0001-5641-5246

Dr. Olga B. Karelina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: conceived and designed the study; processed the data.

ORCID: 0000-0003-2506-9250

Corresponding author:

Dr. Maria N. Surina
22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation
E-mail: masha_surina@mail.ru

Received: 05.07.2019

Accepted: 31.08.2019

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-3-61-67>

ХРОМАТОГРАФИЯ ЭКСТРАКТОВ РАСТЕНИЙ РОДА КОПЕЕЧНИК НА МОДИФИЦИРОВАННЫХ СОРБЕНТАХ SEPHAROSE CL

ФЁДОРОВА Ю.С.^{1*}, СУХИХ А.С.¹, СУСЛОВ Н.И.^{2,3}, ЗАХАРОВА Ю.В.¹, СОБОЛЕВА О.М.¹

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Россия

³«Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга» ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Россия

Резюме

Цель. Изучение хроматографической эффективности модифицированных сорбентов Sepharose CL-4B для разделения, очистки и препаративного накопления доминирующих компонентов из экстрактов корней *Hedysarum theinum* Krasnob. и *Hedysarum neglectum* Ledeb.

Материалы и методы. В режимах изократического и градиентного элюирования изучены сорбционная способность нативных матриц сефарозы, а также их химически модифицированного аналога. В качестве лиганда модификатора сорбента использовано производное 4-пиридинкарбоновой кислоты [(4-гидрокси-3-метоксифенил)метил]ен]гидразид (фтивазид). В работе рассмотрены хроматографические свойства сорбентов: Sepharose CL-4B, Sepharose CL-6B, а также азоэпоксидсорбента Sepharose CL-4-БЭП-п-нитробензгидразид-фтивазид.

Результаты. Проведенное хроматографическое исследование показало высокую эффективность применения сорбента Sepharose CL-4B и его химически модифицированного аналога в качестве носителей для жидкост-

ной колоночной хроматографии водно-этанольных экстрактов, полученных из растений рода *Hedysarum*. Установлено, что полное элюирование биологически активных веществ исследуемых экстрактов достигается только с применением в качестве элюента насыщенного раствора натрия тетрабората. В полученных хроматографических фракциях определены флавоноиды и таниды различной степени конденсированности.

Заключение. Сравнительное хроматографирование биологически активных веществ экстрактов корней растений рода *Hedysarum* на сорбентах Sepharose CL-4B и Sepharose CL-6B в равных условиях элюции показало наиболее эффективное разделение компонентов на Sepharose CL-4B. При применении химически модифицированного аналога – азоэпоксидсорбента Sepharose CL-4-БЭП-п-нитробензгидразид-фтивазид показана лучшая эффективность разделения танидов и флавоноидов.

Ключевые слова: растения рода *Hedysarum*, конденсированные танины, хроматографические сорбенты, азоэпоксидсорбенты.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Федорова Ю.С., Сухих А.С., Суслов Н.И., Захарова Ю.В., Соболева О.М. Хроматография экстрактов растений рода копеечник на модифицированных сорбентах Sepharose CL // *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019. Т. 4, №3. С. 61-67.

ORIGINAL RESEARCH

CHROMATOGRAPHY OF HEDYSARUM EXTRACTS ON MODIFIED SEPHAROSE CL SORBENTS

YULIA S. FEDOROVA^{1*}, ANDREY S. SUKHIKH¹, NIKOLAY I. SUSLOV^{2,3}, YULIA V. ZAKHAROVA¹, OLGA M. SOBOLEVA¹

¹Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Russian Federation

²Siberian State Medical University (2, Moskovskiy Trakt, Tomsk, 634050), Russian Federation

³Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk, Russia (3, Lenina Prospekt, 634028, Tomsk) Russian Federation

English ►

Abstract

Aim. To study the chromatographic efficiency of modified Sepharose CL-4B sorbents for separation, purification, and preparation of major components from *Hedysarum theinum* Krasnob. and *Hedysarum neglectum* Ledeb. root extracts.

Materials and Methods. Sorption capacity of the native and modified sepharose was evaluated in both isocratic and gradient elution modes. 4-pyridinecarboxylic acid derivative [(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)methylene]hydrazide (ftivazide) was used as a sorbent modifier ligand. We studied chromatographic properties of Sepharose CL-4B, Sepharose CL-6B, and azoepoxyadsorbent Sepharose CL-4B-DEP-p-nitrobenzohydrazide-ftivazide, a chemically modified analogue of Sepharose CL-4B.

Results. Sepharose CL-4B and Sepharose

CL-4B-DEP-p-nitrobenzohydrazide-ftivazide were found efficient carriers for liquid column chromatography of water-ethanol *Hedysarum* extracts. Complete elution of bioactive substances has been achieved exclusively by using sodium tetraborate as an eluent. We were able to identify flavonoids and tannins of different condensation in chromatographic fractions.

Conclusion. Comparative chromatography of bioactive substances from *Hedysarum* root extracts is more efficient if employing Sepharose CL-4B instead of Sepharose CL-6B as a sorbent. Sepharose CL-4B-DEP-p-nitrobenzohydrazide-ftivazide demonstrates excellent separation capacity for tannins and flavonoids.

Keywords: *Hedysarum*, condensed tannins, chromatographic sorbents, azoepoxyadsorbents.

Conflict of Interest: the authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this article.

For citation:

Yulia S. Fedorova, Andrey S. Sukhikh, Nikolay I. Suslov, Yulia V. Zakharova, Olga M. Soboleva. Chromatography of *Hedysarum* extracts on modified Sepharose CL sorbents. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019; 4 (3): 61-67.

Введение

Род копеечник (*Hedysarum*, сем. *Fabaceae*) является ценным лекарственным растением [1]. Для выделения биологически активных веществ (БАВ) из растений данного рода широко используются различные хроматографические методы [1–3]. Метод жидкостной колонной хроматографии успешно применяется как в России, так и в зарубежных странах. Для разделения, выделения и очистки БАВ из растительных экстрактов используются сорбенты на основе – Sepharose, Sephadex, полиамид, Silicagel [1,4]. Использование оригинальных сорбентов при сочетании тандемных вариантов хроматографии в исследовании БАВ копеечников позволило выделить уникальные

вещества с ранее не описанными химическими структурами и биологическими свойствами [5–7]. Агарозные сорбенты (Sepharose 4B, Sepharose 6B) очень гидрофильны, в условиях хроматографии химически неактивны, но уязвимы при действии кислот, щелочей и окислителей, а также подвержены разрушению при высыхании. Химически модифицированные агарозные сорбенты (Sepharose CL-4B, Sepharose CL-6B) обладают большей жесткостью, устойчивы в широком диапазоне pH среды и способны выдерживать длительный контакт со многими органическими растворителями.

В настоящее время применение жестких агарозных сорбентов в колонной хроматографии превалирует, а мягкие сорбенты практиче-

ски не применяются. Ограничено использование эпоксимодифицированных (сверхсшитых) гелей [1]. По данным работ [8–10] показано, что модифицированные полисахаридные сорбенты являются универсальными для разделения, выделения и очистки различных БАВ. Таким образом, возможность практического применения эпоксимодифицированных сорбентов в колоночной хроматографии для аналитических и препаративных задач делает исследование в этой области крайне актуальным.

Цель исследования

Изучение хроматографической эффективности модифицированных сорбентов Sepharose CL-4B для разделения, очистки и препаративного накопления доминирующих компонентов из экстрактов корней *Hedysarum theinum* Krasnob. и *Hedysarum neglectum* Ledeb.

Материалы и методы

Объектами исследования являлись водно-этанольные экстракты, полученные известным способом из растительного сырья малоизученных видов копеечника – корней копеечника чайного (*Hedysarum theinum* Krasnob.) и копеечника забытого (*Hedysarum neglectum* Ledeb.). Заготовка сырья, его сушка и экстракция проводились согласно известным подходам, описанным в литературе [1].

Колоночную хроматографию осуществляли на сорбентах: Sepharose CL-4B, Sepharose CL-6B («Pharmacia», Швеция), азоэпоксиадсорбент Sepharose CL-4-БЭП-*n*-нитробензгидразид-фтывазид (ЦНИЛ, КемГМУ). В качестве модифицирующего лиганда использован 4-пири-

динкарбоновой кислоты [(4-гидрокси-3-метоксифенил)метил]гидразид – далее обозначаемый как фтывазид. Детектирование проводили на длине волны 270 нм. Хроматографирование изучаемых объектов осуществляли в режиме колоночной хроматографии с применением различных режимов элюирования:

1) Режим А – элюент 0,01MNaOH;

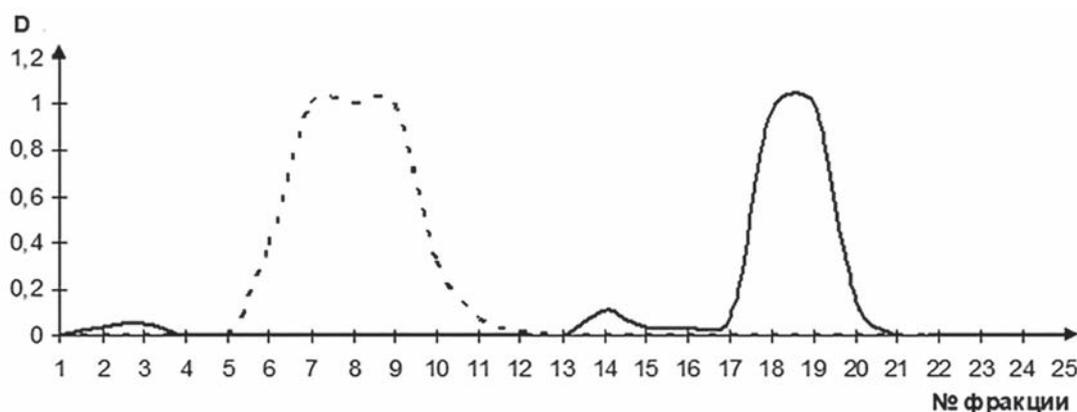
2) Режим Б – вода очищенная, спирт этиловый (1:1), 0,01MNaOH;

3) Режим В – вода очищенная, спирт этиловый (1:1), 0,01MNaOH, насыщенный раствор тетрабората натрия, 0,1MNaOH.

Антибактериальную активность экстрактов определяли по отношению к условно-патогенным микроорганизмам: *Escherichia coli hly+*, *E. Coli lac-*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* на среде Мюллер-Хинтон (ФБУН ГНЦ ПМБ, г. Оболенск). Чистые культуры бактерий высевали на питательную среду методом «газона», затем капельным методом наносили экстракты копеечников. Посевы инкубировали 18 часов при 37°C. Положительным считали результат при отсутствии роста микроорганизмов в месте нанесения экстрактов растений.

Результаты и обсуждение

Хроматографическое разделение экстрактов копеечников в режиме гелепроникающей хроматографии на сорбенте Sepharose CL-4B с применением однокомпонентной системы элюирования (режим А) показало наличие только одного ключевого пика. В экстракте копеечника забытого отмечено наличие одного ключевого и двух минорных компонентов (рисунки 1).



— экс тракт корней *Hedysarum neglectum* Ledeb. - - - экс тракт корней *Hedysarum theinum* Krasnob.

Рисунок 1.

Хроматографическое разделение экстрактов копеечников на Sepharose CL-4B (режим элюции А).

Figure 1.

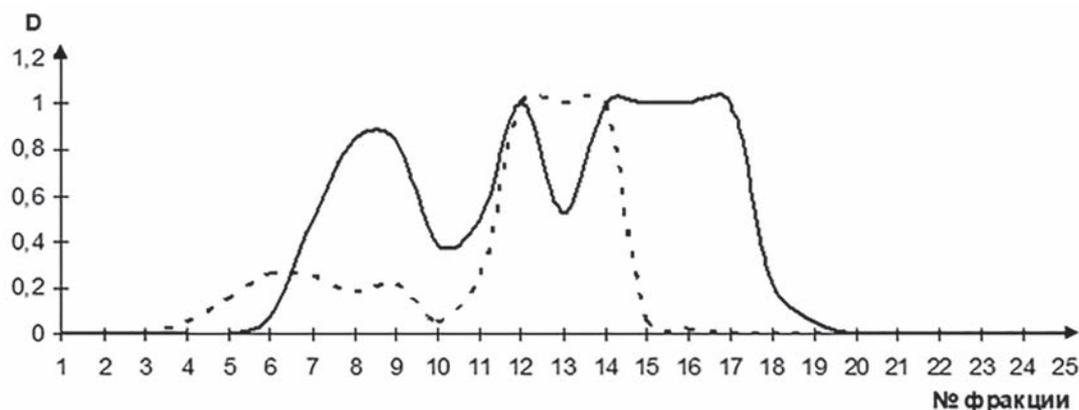
Chromatographic separation of *Hedysarum* root extracts on Sepharose CL-4B (elution mode A).

Рисунок 2.

Хроматографическое разделение экстрактов копеечников на Sepharose CL-4B (режим элюции Б).

Figure 2.

Chromatographic separation of Hedysarum root extracts on Sepharose CL-4B (elution mode B).



— экстракт корней Hedysarum neglectum Ledeb. - - - экстракт корней Hedysarum theinum Krasnob.

Таким образом, данный вариант элюции не позволяет получить полное разделение БАВ экстрактов копеечников, поэтому было опробовано несколько режимов градиентного элюирования. При хроматографировании БАВ исследуемых экстрактов в режиме Б наблюдалось наличие трех ключевых пиков и отсутствие минорных компонентов (рисунок 2).

Ультрафиолетовые (УФ)-спектры пиковых фракций исследуемых экстрактов при хроматогра-

фическом режиме Б подобны УФ-спектрам танинов конденсированного типа (рисунок 3). Это также подтверждается положительной пробой с 1% раствором желатина (выпадение осадка), реакции с FeCl₃ (черно-зеленое окрашивание) и др. [1].

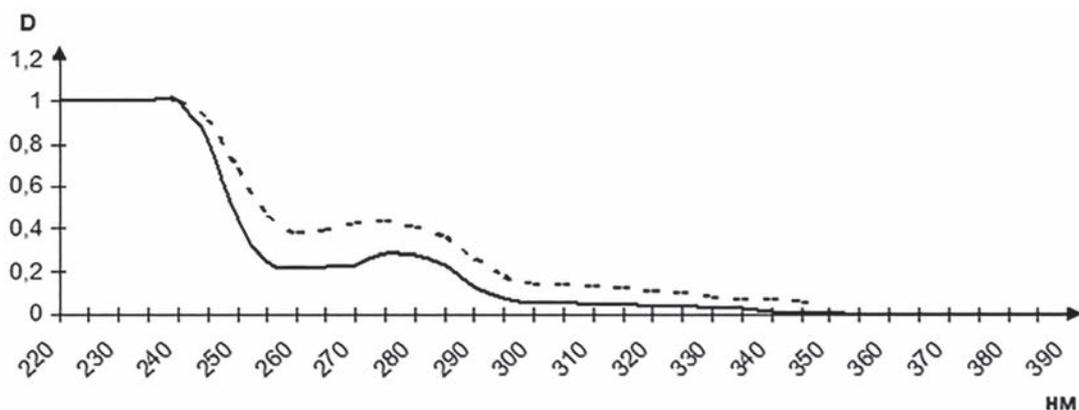
Таким образом, при хроматографировании с применением режима элюции А не происходит разделения основной группы БАВ исследуемых экстрактов Hedysarum theinum Krasnob. и Hedysarum neglectum Ledeb. – конденсированных та-

Рисунок 3.

УФ-спектр ключевых пиковых фракций, полученных на Sepharose CL-4B (режим элюции Б).

Figure 3.

Ultraviolet spectrum of major peak fractions from Hedysarum root extracts obtained on Sepharose CL-4B (elution mode B).



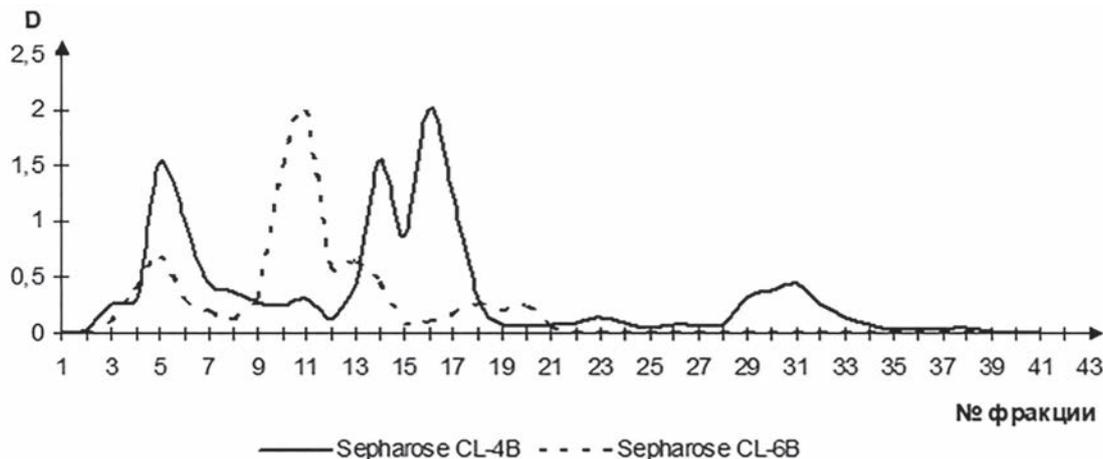
— экс тракт корней Hedysarum neglectum Ledeb. - - - экс тракт корней Hedysarum theinum Krasnob.

Рисунок 4.

Хроматографическое разделение экстракта корней копеечника забытого на сорбентах Sepharose CL-4B и Sepharose CL-6B (режим элюции Б).

Figure 4

Chromatographic separation of the Hedysarum neglectum root extract on Sepharose CL-4B and Sepharose CL-6B (elution mode B).



— Sepharose CL-4B - - - Sepharose CL-6B

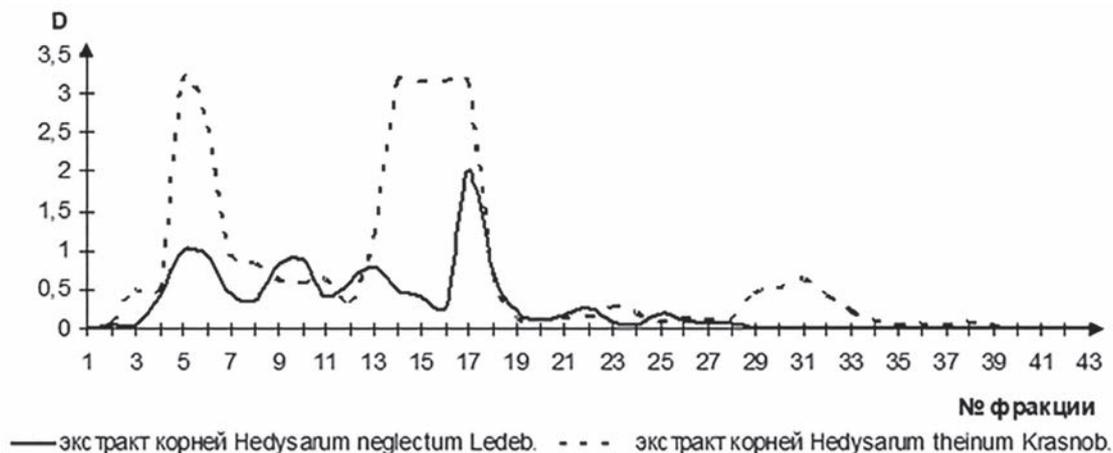


Рисунок 5.

Хроматографическое разделение экстрактов копеечников на Sepharose CL-4B (режим элюции В).

Figure 5.

Chromatographic separation of *Hedysarum* root extracts on Sepharose CL-4B (elution mode C).

нинов, при этом в режиме Б данную группу веществ удалось частично разделить (рисунок 4).

Сравнительное хроматографическое разделение БАВ экстракта корней *Hedysarum neglectum* Ledeb. на сорбентах Sepharose CL-4B и Sepharose CL-6B в условиях элюции режима Б, показано на рисунке 4. Применение сорбента Sepharose CL-6B дает наличие только одного ключевого пика БАВ и четыре пика минорных компонентов, в отличие от Sepharose CL-4B – три ключевых пика и два минорных. Аналогичные данные были получены при разделении экстракта корней *Hedysarum theinum* Krasnob.

Хроматографическое разделение БАВ экстрактов корней *Hedysarum theinum* Krasnob. и *Hedysarum neglectum* Ledeb. на Sepharose CL-4B в условиях элюции режима В показало наличие шести пиковых фракций (рисунок 5).

УФ-спектры полученных пиковых фракций экстрактов копеечников являются однотипными и имеют характерные для конденсированных танинов, но относительно слабые полосы поглощения в зоне λ 265-280нм (рисунок 6).

В продолжение хроматографического изу-

чения БАВ экстрактов копеечников чайного и забытого был предложен азоэпоксиадсорбент Sepharose CL-4-БЭП *n*-нитробензгидразид-фтивазид (рисунок 7).

В результате хроматографии при применении системы элюции режима (В) наблюдалось наличие нескольких пиков ключевых и минорных компонентов БАВ исследуемых экстрактов копеечников. Оптимизированный режим элюции с применением модифицированного сорбента на основе Sepharose CL-4B позволяет выделять индивидуальные вещества растительного происхождения. В исследуемых условиях сорбент сохранял эффективность после пятидесяти циклов регенерации. Важно отметить, что применение азоэпоксиадсорбентов делает возможным исключить использование в качестве компонентов подвижной фазы органических растворителей. Данное обстоятельство особенно актуально в свете тенденций «зелёной химии». Выделение индивидуальных биологически активных веществ из растительных экстрактов в режиме препаративной хроматографии, позволяет продолжить стандартизированные исследования по изучению

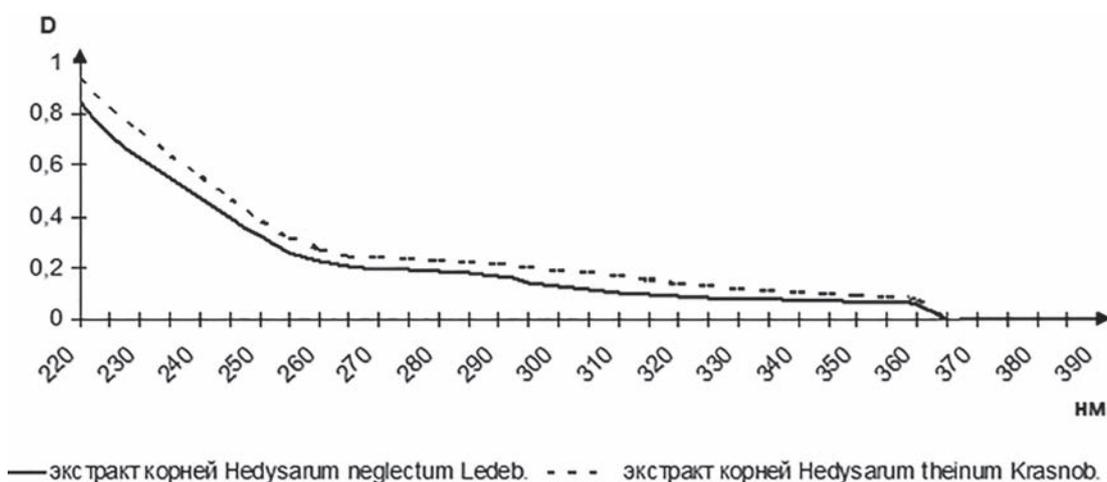


Рисунок 6.

УФ-спектр ключевых пиковых фракций, полученных на Sepharose CL-4B (режим элюции В).

Figure 6.

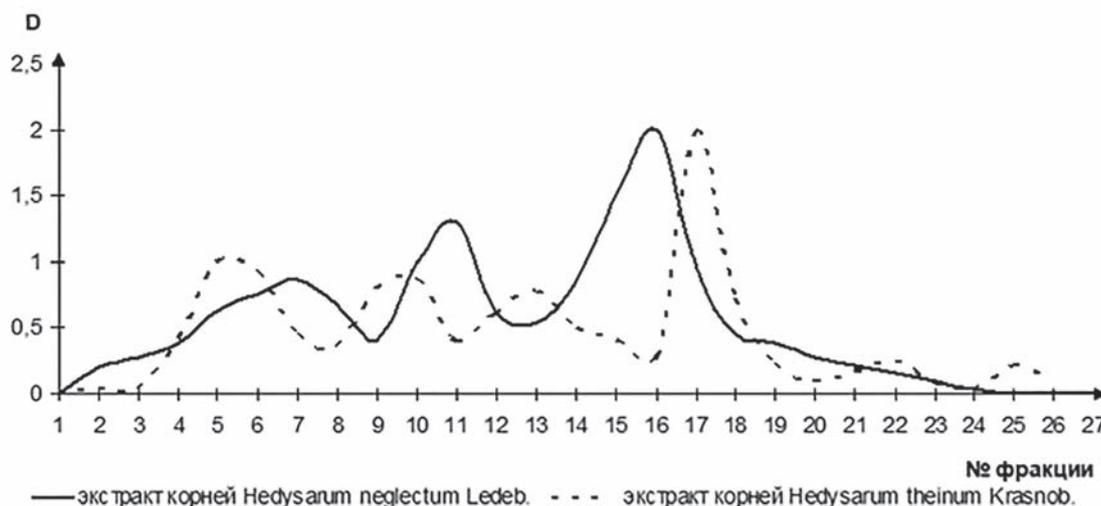
Ultraviolet spectrum of major peak fractions from *Hedysarum* root extracts obtained on Sepharose CL-4B (elution mode C).

Рисунок 7.

Хроматографическое разделение экстрактов копеечников на сорбенте Sepharose CL-4-БЭП-п-нитробензгидразид-фтивазид (режим элюции В).

Figure 7.

Chromatographic separation of *Hedysarum* root extracts on Sepharose CL-4B-DEP-p-nitrobenzohydrazide-ftivazide (elution mode C).



биологических и фармакологических эффектов. Исследуемые экстракты копеечников проявили выраженные антибактериальные свойства как в отношении грамположительных, так и грамотрицательных условно-патогенных бактерий.

Заключение

Таким образом, данные проведенного хроматографического исследования доказывают

высокую эффективность применения сорбента Sepharose CL-4B и его химически модифицированного аналога в качестве носителей для жидкостной колоночной хроматографии водно-этанольных экстрактов, полученных из растений рода *Hedysarum*. Азэпоксидсорбенты, исключительно актуальны для разделения, выделения, накопления и очистки различных типов БАВ в химии природных соединений.

Литература / References:

1. Федорова Ю.С., Кузнецов П.В., Суслов Н.И. Современные перспективы фитохимических исследований биологически активных веществ растений рода копеечник (*Fabaceae, Hedysarum*). Кемерово: АИКузбассвузиздат; 2018. [Fedorova YuS, Kuznetsov PV, Suslov NI. Current prospects of phytochemical studies of biologically active substances of plants of the genus *Kopeechnik* (*Fabaceae, Hedysarum*). Kemerovo: AIKuzbassvuzizdat; 2018. (In Russ.).]
2. Nazarenko DV, Kharyuk PV, Oseledets IV, Rodina IA, Shpigun OA. Machine learning for LC-MS medicinal plants identification. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*. 2016;156(15):174-180. DOI: 10.1016/j.chemolab.2016.06.003
3. Salah NB, Herve C, Ismahen E, Chenavas IE, Fildier A, Sanglar C, Jannet HB, Bouzouita N. Isolation and structure elucidation of two new antioxidant flavonoid glycosides and fatty acid composition in *Hedysarum carnosum* Desf. *Industrial Crops and Products*. 2016;81:95-101. DOI: 10.1016/j.indcrop.2015.11.057
4. Guo J, Lin H, Wang J, Lin Y, Zhang T, Jiang Z. Recent advances in bio-affinity chromatography for screening bioactive compounds from natural products. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2019;165:182-197. DOI: 10.1016/j.jpba.2018.12.009
5. Shi Y, Zhao L, Liu X, Hu F, Cui F, Bi Y, Ma YF, Feng SL. Structural characterization of a sulfated glucan isolated from the aqueous extract of *Hedysarum polybotrys* Hand.-Mazz. *Carbohydrate Polymers*. 2012;87(1):160-169. DOI: 10.1016/j.carbpol.2011.07.032
6. Dang Z, Feng D, Liu X, Yang T, Guo L, Liang J, Liang J, Hu F, Cui F, Feng S. Structure and antioxidant activity study of sulfated acetamido-polysaccharide from radix *Hedysari*. *Fitoterapia*. 2013;89:20-32. DOI: 10.1016/j.fitote.2013.05.011
7. Zhao L, Zhao H, Sheng X, Chen T, Dang Z, An L. Structural characterization and stimulating effect on osteoblast differentiation of a purified heteropolysaccharide isolated from *Hedysarum polybotrys*. *Carbohydrate Polymers*. 2014;111:714-721. DOI: 10.1016/j.carbpol.2014.05.001
8. Petrovaj J, Kudličková Z, Budovská M, Salayová A, Balážb M, Lindner W, Gondová T. Liquid chromatographic chiral recognition of phytoalexins on immobilized polysaccharides chiral stationary phases. Unusual temperature behavior. *Journal of Chromatography A*. 2019;1601:178-188 DOI: 10.1016/j.chroma.2019.04.070
9. Федорова Ю.С., Сухих А.С., Кузнецов П.В. Ключевые биологические активные вещества на основе растений рода Копеечник. *Сорбционные и хроматографические процессы*. 2011;11(5):708-713. [Fedorova YuS, Sukhikh AS, Kuznetsov PV. Key biological active substances based on plants of the genus *Kopeechnik*. *Sorbtsionnye i khromatograficheskie protsessy*. 2011;11(5):708-713. (In Russ.).]
10. Wu SG, Lin AY, Hsieh HY, Tsui HW. Elucidation of adsorption mechanisms of solvent molecules with distinct functional groups on amylose tris (3,5-dimethylphenylcarbamate)-based sorbent. *Journal of Chromatography A*. 2016;1460:123-134. DOI: 10.1016/j.chroma.2016.07.024

Сведения об авторах

Федорова Юлия Сергеевна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической и общей химии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: получение растительных экстрактов, проведение хроматографического анализа, дизайн исследования, написание статьи.

ORCID: 0000-0002-5543-0513

Сухих Андрей Сергеевич, кандидат фармацевтических наук, доцент, старший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: синтез сорбентов, выполнение физико-химических исследований хроматографических фракций.

ORCID: 0000-0001-9300-5334

Суслов Николай Иннокентьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией фитотерапии и специального питания, «Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга» ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Россия.

Вклад в статью: обобщение и обсуждение результатов проведения биологического и фармакологического исследования экстрактов.

ORCID: 0000-0002-7993-5639

Захарова Юлия Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии, иммунологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: изучение антибактериальной активности экстрактов и хроматографических фракций, статистическая обработка данных.

ORCID: 0000-0002-3475-9125

Соболева Ольга Михайловна, кандидат биологических наук, доцент кафедры микробиологии, иммунологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: изучение антибактериальной активности экстрактов и хроматографических фракций, статистическая обработка данных.

ORCID: 0000-0001-8806-3230

Корреспонденцию адресовать:

Федорова Юлия Сергеевна
650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а
E-mail: fedorova_yuliya_sergeevna@mail.ru

Статья поступила: 30.04.2019 г.

Принята в печать: 31.08.2019 г.

Authors

Dr. Yulia S. Fedorova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pharmaceutical and General Chemistry, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: conceived and designed the study; obtained plant extracts; performed the chromatographic analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-5543-0513

Dr. Andrey S. Sukhikh, MD, PhD, Senior Researcher, Central Research Laboratory, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: synthesised the sorbents, analyzed chromatographic fractions.

ORCID: 0000-0001-9300-5334

Prof. Nikolay I. Suslov, MD, DSc, Professor, Head of the Laboratory for Phytopharmacology and Special Nutrition, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk, Russian Federation.

Contribution: analyzed the results; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-7993-5639

Dr. Yulia V. Zakharova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Microbiology, Immunology and Virology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: assessed the antibacterial activity of extracts and chromatographic fractions; performed the statistical analysis.

ORCID: 0000-0002-3475-9125

Dr. Olga M. Soboleva, PhD, Associate Professor, Department of Microbiology, Immunology and Virology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: assessed the antibacterial activity of extracts and chromatographic fractions; performed the statistical analysis.

ORCID: 0000-0001-8806-3230

Corresponding author:

Dr. Yulia S. Fedorova
22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation
E-mail: fedorova_yuliya_sergeevna@mail.ru

Received: 30.04.2019

Accepted: 31.08.2019

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-3-68-76>

МНОГОЛЕТНЯЯ ДИНАМИКА И ИНТЕНСИВНОСТЬ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА СИБИРСКОГО КЛЕЩЕВОГО ТИФА В ФЕДЕРАЛЬНЫХ ОКРУГАХ И СУБЪЕКТАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В ПЕРИОД 2002–2018 ГГ.

ШТРЕК С.В.^{1,2*}, РУДАКОВ Н.В.^{1,2}, ПЕНЬЕВСКАЯ Н.А.^{1,2}, САВЕЛЬЕВ Д.А.^{1,2}, БЛОХ А.И.^{1,2}

¹ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора, г. Омск, Россия

²ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Россия

Резюме

Цель. Проанализировать интенсивность и динамику заболеваемости сибирским клещевым тифом (СКТ) на различных административных территориях Российской Федерации за многолетний период и дать прогноз развития эпидемического процесса на 2019 год.

Материалы и методы. Проведен анализ заболеваемости СКТ в РФ за 2002–2018 гг. стандартными статистическими методами с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2016. Градацию оценочной шкалы уровней заболеваемости проводили с использованием методики определения доверительных интервалов медианы по ГОСТ Р ИСО 16269-7-2004 «Статистическое представление данных. Медиана. Определение точечной оценки и доверительных интервалов».

Результаты. Проведено ранжирование субъектов РФ по уровням заболеваемости СКТ и определены тенденции развития эпидемического процесса в зависимости от степени эпидемической опасности территории. Ежегодно в течение всего анализируемого периода заболе-

ваемость СКТ регистрировалась в 17 субъектах РФ. В шести субъектах РФ выявлен тренд на снижение интенсивности эпидемического процесса (Алтайский и Красноярский края, Республика Хакасия, Амурская, Тюменская, Иркутская области). Исключение составляют Республика Тыва, Хабаровский край, Новосибирская и Омская области, в которых вероятен дальнейший рост заболеваемости СКТ. В остальных субъектах (Республики Алтай и Бурятия, Еврейская АО, Курганская и Кемеровская области, Забайкальский и Приморский края) уровень заболеваемости будет варьировать в пределах доверительных интервалов среднепогодных значений.

Заключение. Рекомендуется мониторинг активности и структуры природных очагов СКТ на эндемичных территориях юга Азиатской части России различной степени эпидемической опасности с акцентом на территории, где выявлен тренд к повышению заболеваемости.

Ключевые слова: сибирский клещевой тиф, клещевые риккетсиозы, заболеваемость, прогноз, *Rickettsia sibirica*.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Штрек С.В., Рудаков Н.В., Пеньевская Н.А., Савельев Д.А., Блох А.И. Многолетняя динамика и интенсивность эпидемического процесса сибирского клещевого тифа в федеральных округах и субъектах Российской Федерации в период 2002-2018 гг. // *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019. Т. 4, № 3. С. 68-77.

ORIGINAL RESEARCH

LONG-TERM DYNAMICS AND EPIDEMIC INTENSITY OF SIBERIAN TICK TYPHUS IN FEDERAL DISTRICTS AND REGIONS OF RUSSIAN FEDERATION DURING 2002-2018

SERGEY V. SHTRUK^{1,2*}, NIKOLAY V. RUDAKOV^{1,2}, NATALIA A. PENJEVSKAYA^{1,2}, DMITRIY A. SAVELIEV^{1,2}, ALEXEY I. BLOKH^{1,2}

¹Omsk Research Institute of Natural Focal Infections (7, Mira Prospekt, Omsk, 644080), Russian Federation

²Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, 644099), Russian Federation

Abstract

Aim. To analyze epidemic intensity and long-term dynamics of Siberian tick typhus (STT) in Siberian and Far Eastern regions of Russian Federation.

Materials and Methods. We analyzed STT incidence in different regions of Siberia and Far East during 2002-2018 utilising standardised data. Regions were further ranked according to incidence levels.

Results. Cases of STT were regularly documented in 17 regions of Siberia and Far East. In six regions (Republic of Khakassia, Altai, Amur, Tyu-

men, Irkutsk, and Krasnoyarsk Region), a declining trend was revealed while in four regions there was a trend towards an increase in STT incidence (Republic of Tyva, Khabarovsk Region, Novosibirsk Region, and Omsk Region).

Conclusion. The monitoring of STT foci and reservoirs natural foci in endemic areas in Central Asia is needed to predict the trends in STT incidence in Siberia and Far East.

Keywords: Siberian tick typhus, tick-borne rickettsioses, morbidity, forecast, *Rickettsia sibirica*.

◀ English

Conflict of Interest: the authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this article.

For citation:

Sergey V. Shtruk, Nikolay V. Rudakov, Natalia A. Penjevskaya, Dmitriy A. Saveliev, Alexey I. Blokh. Long-term dynamics and epidemic intensity of Siberian tick typhus in federal districts and regions of Russian Federation during 2002-2018. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019; 4 (3): 68-77.

Введение

Сибирский клещевой тиф (СКТ) – облигатно-трансмиссивная природно-очаговая инфекция, которая занимает ведущее место по уровню заболеваемости среди клещевых риккетсиозов группы клещевой пятнистой лихорадки (КПЛ) в России. Возбудитель СКТ относят к классу $\alpha 1$ -proteobacteria, порядку *Rickettsiales*, семейству *Rickettsiaceae*, роду *Rickettsia*, виду *R. sibirica*. Основным возбудителем *R. sibirica* subsp. *sibirica* передаётся человеку клещами преимущественно из родов *Dermacentor* (*D. nuttalli*, *D. silvarum*, *D. marginatus* и *D. reticulatus*) и *Haemaphysalis* (*H. concinna*). Выделяют три подвида *R. sibirica* – *R. sibirica* subsp. *sibirica*, *R. sibirica* subsp. *BJ-90* и *R. sibirica* subsp. *mongolotimonaе*. Из них в России доказано наличие *R. sibirica* subsp. *sibirica* и *R. sibirica* subsp. *BJ-90*.

Также получены данные о выявлении в искодовых клещах ещё пяти видов патогенных для человека риккетсий группы КПЛ – *R. heilongjiangensis*, *R. slovaca*, *R. raoultii*, *R. aeschlimannii* и *R. helvetica*, и ещё «*Candidatus Rickettsia tarasevichiae*» с неясной патогенностью для человека, относящейся к предковой группе риккетсий [1].

В связи с отсутствием диагностических тест-систем видовая верификация клещевых риккетсиозов зачастую не возможна. Клещевые риккетсиозы, вызванные другими видами риккетсий (не *R. sibirica*) группы КПЛ, обладают схожей клинической картиной и в официальной статистике на очаговых территориях юга Сибири и Дальнего Востока России регистрируются как СКТ [2].

Природные очаги СКТ распространены на территории 17 субъектов РФ. Эта нозологиче-

ская форма регистрируется в Уральском (Курганская и Тюменская область), Сибирском (Республики Алтай, Тыва и Хакасия, Алтайский и Красноярский края, Иркутская, Кемеровская, Новосибирская и Омская области) и Дальневосточном (Республика Бурятия, Забайкальский, Приморский и Хабаровский края, Амурская область, Еврейская автономная область) федеральных округах [1].

Цель исследования

Проанализировать интенсивность и динамику заболеваемости СКТ на различных административных территориях Российской Федерации за период 2002–2018 гг. и дать прогноз развития эпидемического процесса на 2019 год.

Материалы и методы

Ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости СКТ в РФ проведен на основании данных формы №2 государственной статистической отчетности «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» за 2002–2018 гг. Многолетние тенденции развития эпидемического процесса СКТ определяли прямолинейным выравниванием динамических рядов показателей заболеваемости (простая линейная регрессия: $y = ax + b$) методом наименьших квадратов с вычислением коэффициента детерминации (R^2) и проверкой значимости наклона линии регрессии с помощью F-критерия (критический уровень значимости принимали равным 0,05). Для количественной оценки тенденции вычисляли среднегодовой темп прироста/снижения ($T_{пр/сн.}$).

Ранжирование административных территорий по степени эпидемической опасности проводили с помощью оценочной шкалы, включающей среднесноголетние показатели заболеваемости СКТ, рассчитанные для 17 эндемичных субъектов РФ за период 2002–2018 гг. В качестве инструмента градации шкалы использовали интервал значений между доверительными границами медианы, определяемыми по ГОСТ Р ИСО 16269-7-2004 «Статистическое представление данных. Медиана. Определение точечной оценки и доверительных интервалов» [3].

Доверительные интервалы (95% ДИ) среднесноголетних показателей заболеваемости рассчитывали по методу Вальда.

Расчеты и составление диаграмм осуществляли с применением пакета прикладных программ MS Excel 2016 (Microsoft Office Professional Plus

2016). Для составления прогноза заболеваемости населения СКТ на 2019 год использовали экспоненциальное сглаживание, реализованное в модуле «Лист прогноза» в MS Excel 2016.

Результаты и обсуждение

Согласно данным официальной статистики, всего в России за указанный период сибирским клещевым тифом заболело 28803 человека. В Омской области случаи СКТ начали регистрировать только с 2014 г. (13 случаев за 5 лет). В Курганской области в 2012 году последний раз выявлено 29 случаев – это максимальное количество за весь наблюдаемый период, с 2013 года прекратилась официальная регистрация новых случаев. Отсутствие заболеваемости в данном регионе вызывает сомнение, что требует установления причины прекращения регистрации.

В целом по РФ максимальное количество заболеваний (2576 случаев) отмечено в 2002 году, минимальное (1364 случая) – в 2010 году. Как и при других трансмиссивных природно-очаговых инфекциях, интенсивность проявления эпидемического процесса СКТ характеризуется циклическостью и территориальной неравномерностью распространения из-за влияния многих биотических и абиотических факторов [4]. При построении диаграммы Парето (**рисунок 1**) установлено, что 74,1% всех заболеваний СКТ в РФ приходится на Сибирский федеральный округ (СФО), на втором месте – Дальневосточный федеральный округ (ДФО) – 25,2% и на третьем – Уральский федеральный округ (УФО) – 0,7%.

Характер чередования подъемов и спадов заболеваемости СКТ по годам в СФО и ДФО однотипен. Среднесноголетний показатель заболеваемости СКТ за 2002–2018 гг. в РФ составил $1,2^{0/0000}$ с минимальным уровнем в 2010 году ($0,96^{0/0000}$) и максимальным уровнем в 2002 году ($1,8^{0/0000}$). В целом за анализируемый период наметился тренд на снижение заболеваемости (**рисунок 2**), темп снижения за 2002–2018 гг. – 2,2% ($R^2 = 48,6\%$, $p=0,002$). Снижение заболеваемости в 2010 году может быть связано с климатическими факторами: по данным Федеральной службы по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды (Росгидромет), в 2010 году на территории Сибири отмечалась экстремально холодная зима (февраль стал третьим по рангу холодных лет), что могло сказаться на численности и активности клещей на данных территориях.

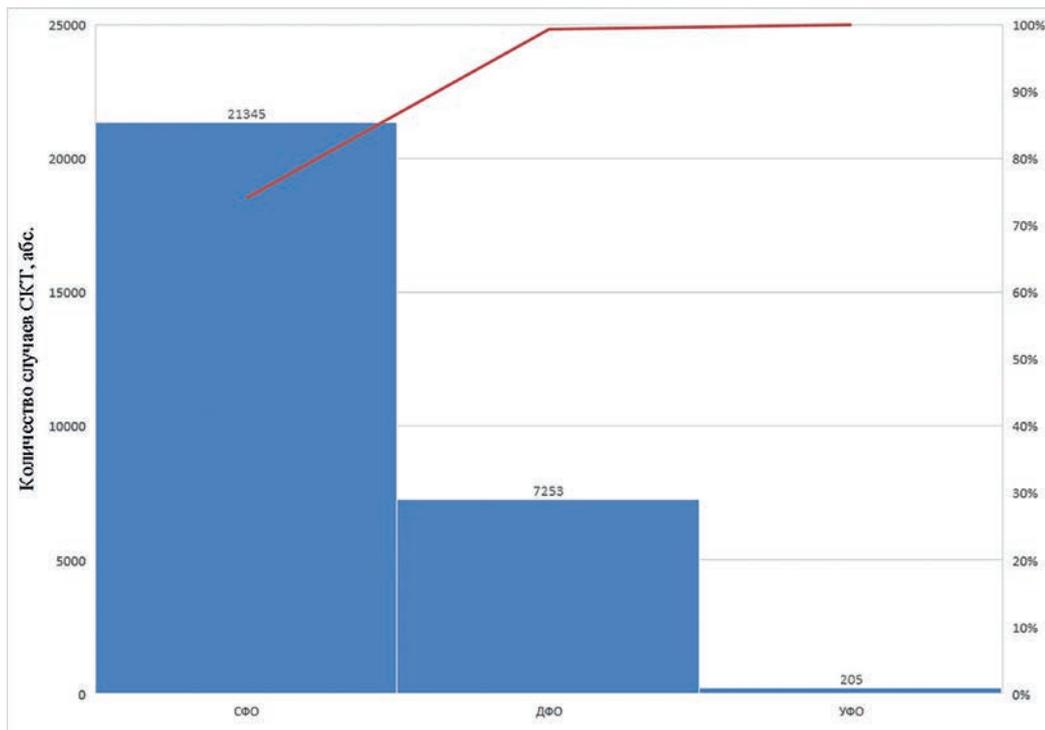


Рисунок 1.

Ранжирование федеральных округов Российской Федерации по количеству случаев СКТ в 2002–2018 гг.

Figure 1.

Incidence of Siberian tick typhus in Ural, Siberian, and Far Eastern regions of Russia during 2002–2018.

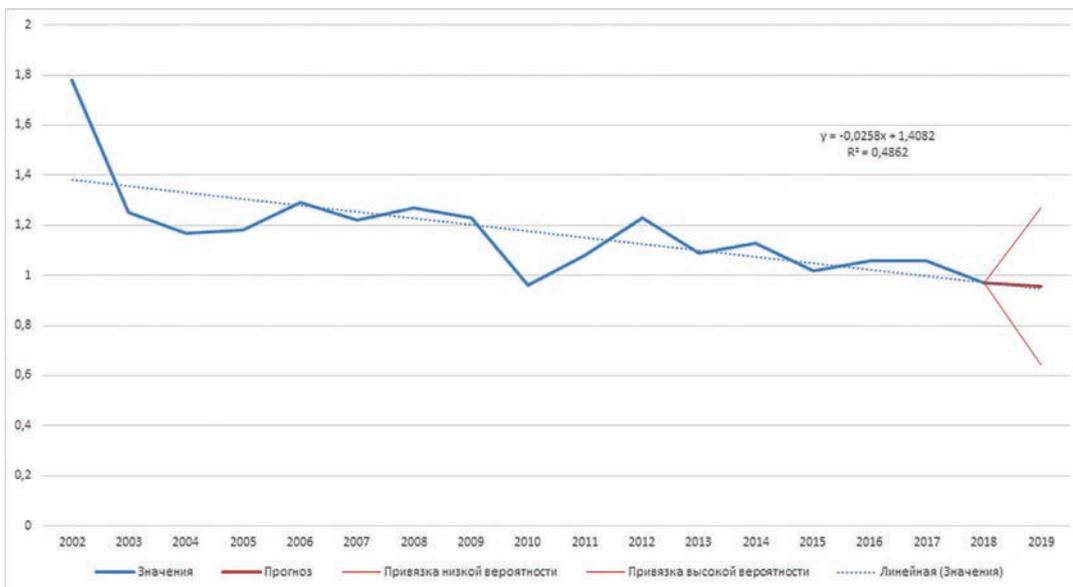


Рисунок 2.

Динамика заболеваемости СКТ в Российской Федерации за период 2002–2018 гг. и прогноз на 2019 год.

Figure 2.

Incidence of Siberian tick typhus in Russian Federation during 2002–2018 and forecast to 2019.

Между федеральными округами и между субъектами, входящими в их состав, существуют заметные отличия по уровням заболеваемости и тенденциям развития эпидемического процесса СКТ (таблица 1 и таблица 2). В целом максимальная относительная инцидентность СКТ характерна для СФО, в котором среднегодовалый показатель заболеваемости за 2002–2018 гг. составил 7,0 на 100 тысяч населения. На втором месте – ДФО (4,7⁰/₀₀₀₀), на третьем – УФО (0,1⁰/₀₀₀₀). При оценке семнадцатилетней динамики относительной инцидентности СКТ

по федеральным округам не выявлено значимой тенденции к её снижению/повышению в УФО ($T_{\text{сн.2002-2018}} = 5,6\%$, $R^2 = 8,7\%$, $p = 0,250$) и ДФО ($T_{\text{сн.2002-2018}} = 1,8\%$, $R^2 = 15,4\%$, $p = 0,119$). Для РФ в целом и СФО отмечено снижение уровня заболеваемости СКТ ($T_{\text{сн.2002-2018}} = 2,2\%$, $R^2 = 48,6\%$, $p = 0,002$ и $T_{\text{сн.2002-2018}} = 2,3\%$, $R^2 = 52,7\%$, $p = 0,001$).

Прогнозируемый показатель заболеваемости СКТ в 2019 г. для РФ составит 0,94 (0,64÷1,27) ⁰/₀₀₀₀; для УФО – 0,05 (0÷0,23) ⁰/₀₀₀₀; для СФО – 5,56 (3,63÷6,36) ⁰/₀₀₀₀; для ДФО – 5,43 (4,23÷9,00) ⁰/₀₀₀₀.

Таблица 1. Тенденции эпидемического процесса СКТ в федеральных округах РФ в 2002–2018 гг. и прогноз на 2019 год.

Table 1. Trends in Siberian tick typhus incidence in federal districts of Russian Federation during 2002 – 2018 and forecast to 2019.

Территории <i>Territories</i>	Среднеголетние показатели заболеваемости СКТ в 2002–2018 гг., $\frac{0}{0000}$ (95% ДИ по Вальду) <i>Annual incidence rates during 2002–2018, $\frac{0}{0000}$ (95% Wald confidence interval)</i>	Темп пр./сн. в 2002–2018 гг., % <i>Increment or decrement in 2002–2018, %</i>	Линейная тенденция <i>Linear trend</i>	Характеристика линии тренда $y = ax + b$ в 2002–2018 гг. <i>Trend line ($y = ax + b$) in 2002–2018</i>		Прогноз на 2019 г. <i>Forecast to 2019</i>	
				коэффициент детерминации (R^2), % <i>Determination coefficient (R^2), %</i>	p – уровень для коэф. наклона линии тренда (a) <i>P value for trend line slope (a)</i>	Среднее значение <i>Mean</i>	95% ДИ (“Лист прогноза” в Excel 2016) <i>95% confidence interval for the mean</i>
РФ <i>Russia</i>	1,18 (1,16÷1,19)	- 2,2	↓	48,6	0,002	0,94	0,64÷1,27
УФО <i>Ural</i>	0,09 (0,08÷0,11)	- 5,6	↔	8,7	0,250	0,05	0÷0,23
СФО <i>Siberia</i>	7,04 (6,95÷7,14)	- 2,3	↓	52,7	0,001	5,56	3,63÷6,36
ДФО <i>Far East</i>	4,66 (4,53÷4,78)	1,83	↔	15,4	0,119	5,43	4,23÷9,0

Различия в интенсивности эпидемического процесса на различных территориях требуют дифференцированного риск-ориентированного подхода к проведению профилактических и противоэпидемических мероприятий. Для сравнительной оценки эпидемической опасности по СКТ проведено ранжирование эндемичных субъектов РФ по среднеголетним показателям заболеваемости за период 2002 – 2018 гг. с выделением эпидемиологических зон низкого, среднего, выше среднего, высокого уровня заболеваемости (рисунки 3, таблица 2).

Низкий уровень заболеваемости характеризуют среднеголетние показатели, равные или менее 5,8 на 100 тысяч населения, средний

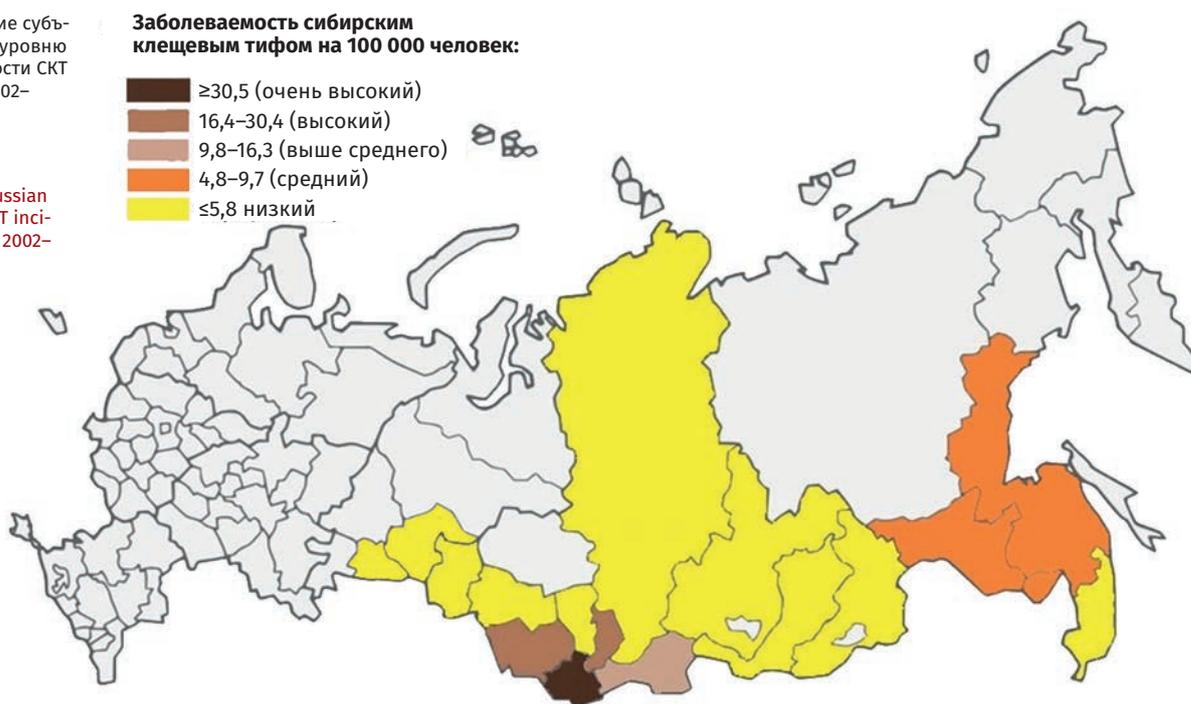
уровень – от 5,8 до 9,7 $\frac{0}{0000}$, выше среднего – от 9,8 до 16,3 $\frac{0}{0000}$, высокий – от 16,4 до 30,4 $\frac{0}{0000}$, очень высокий – $\geq 30,5\frac{0}{0000}$.

В СФО все субъекты, за исключением Томской области, эндемичны по СКТ. Республика Алтай отнесена к административным территориям с очень высоким уровнем заболеваемости СКТ (82,7 $\frac{0}{0000}$), Алтайский край и Республика Хакасия - с высоким уровнем (27,3 $\frac{0}{0000}$ и 20,3 $\frac{0}{0000}$ соответственно). Уровень заболеваемости СКТ выше среднего отмечен в Республике Тыва (15,7 $\frac{0}{0000}$). В остальных субъектах СФО среднеголетние показатели соответствуют низкому уровню заболеваемости СКТ (Красноярский край – 3,8 $\frac{0}{0000}$, Иркутская об-

Рисунок 3.

Ранжирование субъектов РФ по уровню заболеваемости СКТ за период 2002–2018 гг.

Figure 3. Ranking of Russian regions by STT incidence rate in 2002–2018



	Субъекты РФ Subject of Russian Federation	Округ Federal district	Средне- многолетние показатели заболеваемости СКТ в 2002-2018 гг., ‰/1000 (95%ДИ по Вальду) Annual incidence rates during 2002- 2018, ‰/1000 (95% Wald confidence interval)	Темп пр./сн. в 2002-2018 гг., % Increment or decrement in 2002-2018, %	Характеристика линии тренда $y = ax + b$ в 2002-2018 гг. Trend line ($y = ax + b$) in 2002-2018		Тенден- ция Linear trend
					коэффициент детерминации (R^2), % Determination coefficient (R^2), %	p – уровень для коэф. наклона линии тренда (a) P value for trend line slope (a)	
Очень высокий уровень заболеваемости Very high incidence							
1	Республика Алтай Altai Republic	СФО Siberia	82,7 (79,7÷85,7)	1,8%	16,1%	0,110	↔
Высокий уровень заболеваемости High incidence							
2	Алтайский край Altai Region	СФО Siberia	27,3 (26,8÷27,8)	-3,3%	65,9%	0,0001	↓
3	Республика Хакасия Republic of Khakassia	СФО Siberia	20,3 (19,4÷21,3)	-11,4%	70,7%	0,0000	↓
Уровень заболеваемости выше среднего Above-average incidence							
4	Республика Тыва Tyva Republic	СФО Siberia	15,7 (14,6÷16,7)	4,6%	33,8%	0,014	↑
Средний уровень заболеваемости Average incidence							
5	Хабаровский край Khabarovsk Region	ДФО Far East	9,4 (9,0÷9,8)	6,7%	56,2%	0,001	↑
6	Амурская область Amur Region	ДФО Far East	6,1 (5,7÷6,5)	-14,1%	64,4%	0,0001	↓
7	Еврейская АО Jewish Autonomous Region	ДФО Far East	7,5 (6,5÷8,5)	3,0%	16,0%	0,111	↔
Низкий уровень заболеваемости Low incidence							
8	Курганская обл. Kurgan Region	УФО Ural	0,8 (0,7÷0,9)	-4,5%	3,5%	0,475	↔
9	Тюменская обл. Tyumen Region	УФО Ural	0,34 (0,3÷0,4)	-6,7%	23,8%	0,047	↓
10	Красноярский край Krasnoyarsk Region	СФО Siberia	3,8 (3,6÷3,9)	-8,0%	78,7%	0,0000	↓
11	Иркутская область Irkutsk Region	СФО Siberia	3,1 (2,9÷3,2)	-3,8%	26,5%	0,034	↓
12	Кемеровская область Kemerovo Region	СФО Siberia	0,3 (0,26÷0,36)	0,1%	0,02%	0,954	↔
13	Новосибирская область Novosibirsk Region	СФО Siberia	5,1 (4,8÷5,3)	6,6%	62,2%	0,0002	↑
14	Омская область Omsk Region	СФО Siberia	0,04 (0,02÷0,06)	24,0%	32,0%	0,018	↑
15	Забайкальский край Transbaikal Region	ДФО Far East	2,3 (2,1÷2,5)	-3,0%	6,2%	0,337	↔
16	Приморский край Primorsky Region	ДФО Far East	5,4 (5,2÷5,7)	2,5%	22,9%	0,052	↔
17	Республика Бурятия Republic of Buryatia	ДФО Far East	2,5 (2,3÷2,8)	-4,5%	19,9%	0,073	↔

Таблица 2.
Тенденции эпидемиологического процесса СКТ в субъектах РФ с разным уровнем заболеваемости в период 2002–2018 гг.

Table 2.
Trends in Siberian tick typhus incidence among the regions of Ural, Siberia and Far East during 2002–2018.

ласть – $3,1\%_{0000}$, Кемеровская область – $0,3\%_{0000}$, Новосибирская область – $5,1\%_{0000}$, Омская область – $0,04\%_{0000}$).

В ДФО только в пяти из девяти субъектов ежегодно регистрируют заболеваемость СКТ. Средний уровень отмечен в Хабаровском крае ($9,4\%_{0000}$), Амурской области ($6,1\%_{0000}$) и Еврейской автономной области ($7,5\%_{0000}$), низкий уровень – в Республике Бурятия ($2,5\%_{0000}$), Забайкальском крае ($2,3\%_{0000}$) и Приморском крае ($5,4\%_{0000}$).

В УФО случаи заболеваний СКТ в 2002–2018 гг. регистрировали в Курганской и Тюменской областях ($0,8\%_{0000}$ и $0,3\%_{0000}$ соответственно). Остальные субъекты УФО не являются эндемичными по СКТ.

В Республике Алтай с очень высоким уровнем заболеваемости в период 2002-2018 гг. не выявлено тенденции на снижение/повышение заболеваемости, следовательно, в последующие годы наиболее вероятно ожидать колебания её показателей возле среднесноголетних значений.

В двух других субъектах СФО – Алтайском крае и Республике Хакасия, с высоким уровнем заболеваемости СКТ отмечена тенденция к снижению интенсивности эпидемического процесса со среднегодовыми темпами 3,3% и 11,4% соответственно.

В Республике Тыва со среднесноголетним уровнем заболеваемости СКТ выше среднего отмечен тренд к повышению анализируемого показателя.

В группе из трёх субъектов ДФО со средним уровнем заболеваемости СКТ в Хабаровском крае выявлен тренд на повышение заболеваемости, в Амурской области - на снижение, а в Еврейской АО - отсутствие снижения/повышения.

Среди десяти субъектов РФ с низким уровнем заболеваемости СКТ, только у половины выявлен тренд к изменению интенсивности эпидемического процесса, в том числе, к усилению – у 2-х: Новосибирская и Омская области (СФО).

В трёх субъектах РФ с низким уровнем заболеваемости СКТ отмечен тренд к снижению интенсивности эпидемического процесса: в СФО – Красноярский край, Иркутская область; в УФО – Тюменская область.

Не выявлено выраженной тенденции к изменению интенсивности эпидемического процесса в пяти субъектах РФ с низким уровнем заболеваемости: УФО – Курганская область; СФО

– Кемеровская область, ДФО – Забайкальский край, Приморский край и Республика Бурятия.

Заключение

В шести субъектах РФ выявлена тенденция к снижению показателей регистрируемой заболеваемости СКТ, что может быть связано с влиянием множества факторов. Одной из причин может быть отсутствие на ряде территорий лабораторной диагностики СКТ в связи с прекращением выпуска отечественных диагностических наборов для регламентированной серологической верификации клещевых риккетсиозов [2].

Набирающие популярность для диагностики риккетсиозов методы, основанные на ПЦР, используют преимущественно для исследования снятых с пациентов переносчиков и редко – для исследования биоптатов с места присасывания клеща (первичного аффекта) [5].

На эндемичных по СКТ территориях при указании в анамнезе на контакт с природными очагами (присасывание или наползание переносчика) и наличии характерных клинических проявлений у пациента, к которым относятся высокая температура, первичный аффект на месте присасывания, макуло-папулёзная сыпь и регионарный лимфаденит, диагноз должен быть выставлен на основе клинико-эпидемиологических данных [6].

Известна выраженная гетерогенность циркулирующих в природных очагах риккетсий по вирулентности. Риккетсиозы, вызванные другими видами риккетсий (не *R. sibirica*), могут протекать с менее выраженной или стертой симптоматикой, часто документируются как «реакция на укус клеща» [7]. В этих случаях на эндемичных по СКТ территориях обязательно должны применяться методы лабораторной диагностики, основанные на ПЦР-выявлении ДНК риккетсий и (или) антител к риккетсиям [8, 9].

Рекомендуется мониторинг активности и структуры природных очагов СКТ на эндемичных территориях юга Азиатской части России различной степени эпидемической опасности с акцентом на территории, где выявлен тренд к повышению заболеваемости. В связи с существующими проблемами в лабораторной верификации необходимо обратить особое внимание на официальную регистрацию всех случаев СКТ на очаговых территориях, в том числе на основании клинико-эпидемиологических данных.

Источник финансирования

Данная работа не имела источников финансирования.

Funding

There was no funding for this project.

Литература / References:

1. Рудаков Н.В. *Риккетсии и риккетсиозы: руководство для врачей*. Омск: ООО «Издательский центр Омский научный вестник», 2016. [Rudakov N.V. *Rickettsia and rickettsioses: a guide for doctors*. Omsk: FBUN Omskij NII prirodno-ochagovux infekcij; 2016. (In Russ.).]
2. Рудаков Н.В., Самойленко И.Е., Решетникова Т.А. Проблемы лабораторной диагностики риккетсиозов. Группы клещевой пятнистой лихорадки. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015;60(1):50-52. [Rudakov NV, Samojlenko IE, Reshetnikova TA. The problems of laboratory diagnosis of rickettsiosis of group spotted tick-bite fever in Russia. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2015;60(1):50-52. (In Russ.).]
3. Колпаков С.Л., Яковлев А.А. О методологии оценки эпидемиологической ситуации. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2015;20(4):34-39. [Kolpakov SL, Yakovlev AA. About assessment of the methodology of the epidemiological situation. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. 2015;20(4):34-39. (In Russ.).]
4. Рудаков Н.В., Шпынов С.Н., Транквиловский Д.В., Пакскина Н.Д., Савельев Д.А., Самойленко И.Е., Решетникова Т.А., Кумпан Л.В., Пенъевская Н.А. Особенности эпидемической ситуации по сибирскому клещевому тифу и другим клещевым риккетсиозам в Российской Федерации, прогноз на 2019 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2019;(1):89-97. [Rudakov NV, Shpynov SN, Trankvilevskij DV, Paksina ND, Savelev DA, Samojlenko IE, Reshetnikova TA, Kumpan LV, Penevskaya NA. Features of the Epidemiological Situation on Siberian Tick Typhus and other Tick-Borne Rickettsioses in the Russian Federation, Prognosis for 2019. *Problemy osobo opasnykh infektsiy*. 2019;(1):89-97. (In Russ.).] DOI: 10.21055/0370-1069-2019-1-89-97
5. Березкина Г.В., Штрек С.В., Зеликман С.Ю., Боброва О.А., Околева Н.А., Коломеец А.Н., Самойленко И.Е., Рудакова С.А., Петрова Ю.А., Любенко А.Ф., Кумпан Л.В. Комплексное выявление возбудителей природно-очаговых инфекций методом ПЦР в снятых с людей переносчиках в Омской области. *Национальные приоритеты России*. 2016;(4(22)):78-85. [Berezkina GV, Shtrek SV, Zelikman SY, Bobrova OA, Okolelova NA, Kolomeec AN, Samojlenko IE, Rudakova SA, Petrova YA, Lyubenko AF, Kumpan LV. Integrated Detection of Natural Focal Infections Agents in the Removal Vectors From People in Omsk Region. *Natsional'nye prioritety Rossii*. 2016;4(22):78-85. (In Russ.).]
6. Рудаков Н.В., Абрамова Н.В., Штрек С.В., Шаламова Е.В., Пенъевская Н.А., Рудакова С.А., Самойленко И.Е., Березкина Г.В., Зеликман С.Ю., Кумпан Л.В., Матущенко Е.В., Наумкина Е.В. Клинико-лабораторная диагностика клещевых риккетсиозов на территориях низкого риска инфицирования *Rickettsia sibirica*. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018;63(11):717-721. [Rudakov NV, Abramova NV, Shtrek SV, Shalamova EV, Penevskaya NA, Rudakova SA, Samojlenko IE, Berezkina GV, Zelikman SY, Kumpan LV, Matushenko EV, Naumkina EV. Clinical and laboratory diagnosis of tick-borne rickettsioses in areas of low risk of infection with *Rickettsia sibirica*. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2018;63(11):717-721. (In Russ.).] DOI: 10.18821/0869-2084-2018-63-11-717-721
7. Рудаков Н.В., Самойленко И.Е., Рудакова С.А., Кумпан Л.В., Белан Ю.Б., Решетникова Т.А., Шпынов С.Н., Абрамова Н.В., Коломеец А.Н. О роли *Rickettsia raoultii* в эпидемиологии клещевых риккетсиозов в России. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. 2015;(3):17-21. [Rudakov NV, Samojlenko IE, Rudakova SA, Kumpan LV, Belan YB, Reshetnikova TA, Shpynov SN, Abramova NV, Kolomeec AN. On the role of *Rickettsia raoultii* in the epidemiology of tick-borne rickettsioses in Russia. *Meditinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni*. 2015;3:17-21. (In Russ.).]
8. Иголкина Я.П., Рар В.А., Епихина Т.И., Тикунов А.Ю., Краснова Е.И., Проворова В.В., Хохлова Н.И., Савельева М.В., Тикунова Н.В. Выявление ДНК *Rickettsia raoultii* и *Rickettsia sibirica* в крови и ликворе пациентов в Западной Сибири. *Национальные приоритеты России*. 2016;4(22):85-88. [Igolkina YP, Rar VA, Epixina TI, Tikunov AY, Krasnova EI, Provorova VV, Hoxlova NI, Saveleva MV, Tikunova NV. DNA detection of *Rickettsia raoultii* and *Rickettsia sibirica* in the blood and cerebrospinal fluid of patients in Western Siberia. *Natsional'nye prioritety Rossii*. 2016;4(22):85-88. (In Russ.).]
9. Штрек С.В., Рудаков Н.В., Абрамова Н.В., Самойленко И.Е., Березкина Г.В., Зеликман С.Ю., Кумпан Л.В., Матущенко Е.В. Оценка эффективности серологических методов для выявления антител у больных клещевыми риккетсиозами на территориях различного риска заражения *Rickettsia sibirica*. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018;63(11):777-782. [Shtrek SV, Rudakov NV, Abramova NV, Samojlenko IE, Berezkina GV, Zelikman SY, Kumpan LV, Matushenko EV. Evaluation of the effectiveness of serological methods for the detection of antibodies in patients with tick-borne rickettsiosis in areas of different risk of infection with *Rickettsia sibirica*. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2018;63(11):777-782. (In Russ.).]

Сведения об авторах

Штрек Сергей Владимирович, младший научный сотрудник лаборатории зоонозных инфекций ФБУН «Омский научно-исследовательский институт природноочаговых инфекций» Роспотребнадзора, аспирант кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Омск, Россия.

Authors

Dr. Sergey V. Shtrek, MD, Junior Researcher, Laboratory of Zoonotic Infections, Omsk Research Institute of Natural Focal Infections, Omsk, Russian Federation; PhD Student, Department of Microbiology, Virology and Immunology, Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation.

Contribution: performed the literature analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-4509-1212

Вклад в статью: анализ литературы, написание статьи.
ORCID: 0000-0002-4509-1212

Рудаков Николай Викторович, д.м.н., профессор, директор ФБУН «Омский научно-исследовательский институт природноочаговых инфекций» Роспотребнадзора, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Омск, Россия.

Вклад в статью: концепция, дизайн исследования, написание статьи.

ORCID: 0000-0001-9566-9214

Пеньевская Наталья Александровна, д.м.н., доцент, заместитель директора по научной работе ФБУН «Омский научно-исследовательский институт природноочаговых инфекций» Роспотребнадзора, профессор кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Омск, Россия.

Вклад в статью: дизайн исследования, написание статьи.

ORCID: 0000-0002-7220-4366

Савельев Дмитрий Александрович, врач-методист ФБУН «Омский научно-исследовательский институт природноочаговых инфекций» Роспотребнадзора, ассистент кафедры безопасности жизнедеятельности, медицины катастроф ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Омск, Россия.

Вклад в статью: анализ данных.

ORCID: 0000-0002-0920-0100

Блох Алексей Игоревич, младший научный сотрудник отдела эпидемиологического надзора и методической работы ФБУН «Омский научно-исследовательский институт природноочаговых инфекций» Роспотребнадзора, аспирант кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Омск, Россия.

Вклад в статью: статистическая обработка данных.

ORCID: 0000-0002-0756-2271

Корреспонденцию адресовать:

Штрек Сергей Владимирович,
644080, г. Омск, Проспект Мира, д. 7
E-mail: studi1990@mail.ru

Статья поступила: 05.07.2019 г.

Принята в печать: 31.08.2019 г.

Prof. Nikolay V. Rudakov, MD, DSc, Chief Executive Officer, Omsk Research Institute of Natural Focal Infections, Omsk, Russian Federation; Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation.

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-9566-9214

Dr. Natalia A. Penjevskaia, MD, DSc, Deputy Chief Executive Officer, Omsk Research Institute of Natural Focal Infections, Omsk, Russian Federation; Professor, Department of Microbiology, Virology and Immunology, Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation.

Contribution: designed the study; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-7220-4366

Dr. Dmitriy A. Saveliev, MD, Methodologist, Omsk Research Institute of Natural Focal Infections, Omsk, Russian Federation; Assistant Professor, Department of Life Safety and Disaster Medicine, Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation.

Contribution: performed the data analysis.

ORCID: 0000-0002-0920-0100

Dr. Alexey I. Blokh, MD, Junior Researcher, Department of Epidemiological Surveillance and Methodology, Omsk Research Institute of Natural Focal Infections, Omsk, Russian Federation; PhD Student, Department of Microbiology, Virology and Immunology, Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation.

Contribution: performed the data analysis.

ORCID: 0000-0002-0756-2271

Corresponding author:

Dr. Sergey V. Shtrek
7, Mira Prospekt, Omsk, 644080, Russian Federation
E-mail: studi1990@mail.ru

Received: 05.07.2019

Accepted: 31.08.2019

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-3-77-82>

НОВОЕ О ТЕОРИЯХ ПАТОГЕНЕЗА ЭНДОМЕТРИОЗА

ЭЛ-ДЖЕФУТ М.^{1,2,3,4}, АРТЫМУК Н.В.^{5*}

¹Университет Объединенных Арабских Эмиратов, Аль-Айн, ОАЭ

²Больница Тавам, Аль-Айн, ОАЭ

³Университет Мутах, Мутах, Иордания

⁴ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), г. Москва, Россия

⁵ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

Резюме

В результате ряда исследований были предложены различные теории этиологии и патогенеза эндометриоза. В этом обзоре рассматриваются существующие теории о причине и жизненном цикле эндометриоза во всех его фенотипах. Однако, несмотря на обширные исследования, сложные первопричины развития эндометриоза остаются неопределенными,

и ни одна теория не может объяснить каждый случай эндометриоза. По нашему мнению, должна существовать одна теория, которая может объяснить все фенотипы эндометриоза и которая стоит за «единственной» причиной, запускающей все другие пути в патофизиологии эндометриоза.

Ключевые слова: эндометриоз, патогенез, эндометриозидная болезнь.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Эл-Джефут М., Артымук Н.В. Новое о теориях патогенеза эндометриоза // *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019. Т. 4, №3. С. 77-82.

REVIEW ARTICLE

CAUSES AND MECHANISMS OF ENDOMETRIOSIS: AN UPDATE

MOAMAR AL-JEFOUT^{1,2,3,4}, NATALIA V. ARTYMUК^{5*}

¹United Arab Emirates University (Shakhboot Bin Sultan Street, Al Makam Area, Al-Ain, 15551), United Arab Emirates

²Tawam Hospital (Executive Building Das Tower, Bin Zayad Street (32nd Street), Khalidia, Al-Ain, 109090), United Arab Emirates

³Mutah University (Mutah Street, Karak, 61710), Jordan

⁴Sechenov First Moscow State Medical University (8, Trubetskaya Street, Moscow, 119991), Russian Federation

⁵Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Russian Federation

Abstract

Despite extensive investigations, the causes of endometriosis and mechanisms of its development are largely unknown. Here we review the existing theories, analyzing the risk factors and triggers of endometriosis. We sug-

gest that all cases of endometriosis are initiated through a common pathophysiological mechanism which involves all downstream molecular pathways.

Keywords: endometriosis, pathogenesis, endometrial disease.

◀ English

Conflict of Interest: the authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this article.

For citation:

Moamar Al-Jefout, Natalia V. Artymuk. Causes and mechanisms of endometriosis: an update. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019; 4 (3): 77-82.

Введение

Эндометриоз по-прежнему является одним из самых загадочных заболеваний, поражающих женщин, его обычно характеризуют как многофакторное заболевание, болезнь гипотез и теорий. Для диагностики и лечения эндометриоза разработано множество концепций [1]. В поисках выявления основной причины этого заболевания ученые предложили большое количество теорий; некоторые из них имели солидные доказательства и были признаны в течение многих лет, в то время как другие имели менее убедительные доказательства. Вся предшествующая история выявления и описания эндометриоза столь же противоречива, как и обширные исследования понимания его патогенеза. Согласно литературным данным, первые упоминания об эндометриозе были в египетских свитках в шестнадцатом веке до нашей эры [2]. Кларк (1999) считает, что эндометриоз тазовой брюшины был впервые описан и, возможно, задокументирован в конце 1690 г. как язвы, расположенные на брюшине, мочевом пузыре, кишечнике, широкой связке матки [3].

Понятие «эндометриоз» было впервые введено Дж. Сэмпсоном в 1927 году [4, 5] на основании описания ткани, сходной по строению с эндометрием, обнаруженной Карлом Рокитанским (1913) в миометрии [6, 7], Томасом С. Калленом (1914) в ректовагинальной перегородке, который назвал эти изменения аденомиомой [8, 9], а также при «геморрагических (шоколадных) кистах в яичниках», описанных Жа (1921) [10]. Эндометриоз тогда описывался как «железы, похожие на эндометрий, и строма, расположенная вне полости матки».

Напротив, Benagiano и Brosens (1991; 2011) привнесли другое мнение в дискуссию, основанную на сегодняшних клинических и патофизиологических знаниях об эндометриозе [11, 12]. Benagiano и Brosens (2011) полагали, что самая ранняя идентификация эктопической ткани при эндометриозе была проведена Карлом Рокитанским в 1860 году, который установил «три фенотипа эндометриоза, состоящих из желез эндометрия и стромы». Однако, поскольку Рокитанский сообщил о своих наблюдени-

ях, как «маточных железах при саркомах матки и яичников», Benagiano и Brosens (1991) считали, что это его не квалифицирует. Поэтому, учитывая истинные (доброкачественные) гистологические параметры структуры и активности эндометрия, Benagiano и Brosens (1991; 2011) полагали, что Томас С. Каллен (1908) был первым, кто описал морфологическую и клиническую картину «аденомиомы матки» (как это было известно в то время), а теперь известно, как аденомиоз. Позднее Сэмсон разделил понятия «эндометриоз» и «аденомиоз» и дал ему современное название, а также разработал основную теорию этиологии [4, 5].

Ретроградная теория / теория имплантации Сэмпсона

Ретроградная теория менструации, вероятно, является самой старой теорией, объясняющей этиологию эндометриоза, впервые предложенной Дж. Сэмпсоном (1927) [4, 5], который считается первооткрывателем эндометриоза и первым, представившим теорию патогенеза эндометриоза (Benagiano and Brosens 2011) [11, 12]. Дж. Сэмпсон основал эту теорию на клинических и анатомических наблюдениях менструирующих женщин, у которых во время операции он обнаружил поражения брюшины, которые кровоточили аналогично зуптопическому эндометрию во время менструации. Эти наблюдения привели Сэмпсона к постулату, что присутствие клеток эндометрия вне полости матки было связано с рефлюксом менструальной крови во время менструации и распространению фрагментов эндометрия на органы малого таза.

До настоящего времени теория ретроградной менструации Сэмпсона остается наиболее широко принятой теорией патогенеза эндометриоза. Данные, подтверждающие теорию Сэмпсона, показали, что феномен ретроградной менструации, возникающий у большинства женщин с сохраненной проходимостью маточных труб, встречается почти у 90% женщин [13, 14]. Жизнеспособность фрагментов эндометрия [15, 16], анатомическое распределение эндометриозных поражений после ретроградной менструации [17] и увеличение частоты ретро-

градных менструаций приводит к увеличению вероятности развития эндометриоза [18–20]. Дополнительные доказательства в поддержку теории Сэмпсона получены из наблюдения, что факторы, препятствующие менструации, такие как врожденные аномалии, в том числе непрофирированная девственная плева, поперечная влагалищная перегородка и ятрогенный стеноз шейки матки, увеличивают вероятность ретроградной менструации и риск развития эндометриоза [21]. Считается, что ретроградный кровоток является источником эктопического эндометрия при раннем эндометриозе, начинающемся сразу с появлением менархе и телархе в раннем подростковом возрасте. Ранний эндометриоз может иметь происхождение, отличное от взрослого варианта, в основе развития заболевания могут быть маточные кровотечения у новорожденных [22].

Теория целомической метаплазии

Теория целомической метаплазии предполагает, что развитие эндометриoidных поражений возникает в результате соматических клеточных мутаций мезотелия тазовой брюшины или эпителия яичников [16, 23]. Первоначально теория была предложена Iwanoff (1898) [24], затем Мейер (1924) более подробно описал эту теорию [25].

Теория индукции является продолжением теории целомической метаплазии. Она постулирует, что отдельные фрагменты эндометрия продуцируют определенные факторы и вещества, способные индуцировать метаплазию мезотелия брюшины в эндометриоз [26]. Аналогично теория эмбриональных остатков, предложенная Von Recklinghausen (1896) и Russell (1899) [27, 28], предполагает, что клеточные остатки мюллерового происхождения могут стимулировать и активировать дифференцировку клеток в эндометриоз.

Теория лимфатического и сосудистого распространения

Теория лимфатического и сосудистого метастазирования [4, 5, 29] предполагает, что при менструации происходит распространение клеток эндометрия через лимфатическое и системное кровообращение, что может объяснить редкие случаи эндометриоза, такие, как эндометриоз лимфатических узлов малого таза, плевры, легких или головного мозга [30–33]. Подобно теории имплантации Сэмпсона, ретроградная менструация проникает в лимфатические и кровеносные сосуды и метастатиче-

ски распространяется, проникая в брюшину в отдаленных местах [31].

Комплексная теория

Комплексная теория развития эндометриоза, предложенная Javert (1951), объединила все теории имплантации, лимфатического и сосудистого распространения и теорию прямого распространения эндометрия через миометрий, чтобы объяснить гистогенез эндометриоза [31]. Напротив, Nisolle и Donnez (1997) недавно выдвинули гипотезу о том, что патогенез эндометриоза зависит от места и типа поражения [34]. Эти авторы предполагают, что эндометриоз тазовой брюшины возникает путем имплантации (теория имплантации), тогда как эндометриомы яичников и глубокий эндометриоз являются результатом целомической метаплазии остатков мюллерова протока.

Иммунологическая теория

Женщины с эндометриозом более склонны к аутоиммунным заболеваниям [35]. Этот факт подтверждает возможность того, что дефектная иммунная система может быть причиной развития эндометриоза. Женщины с эндометриозом имеют более высокую концентрацию активированных макрофагов, сниженный клеточный иммунитет и подавленную функцию NK-клеток [36–38]. Наличие клеток эндометрия в брюшине и брюшной полости может вызывать воспалительный ответ, локально привлекая активированные макрофаги и лейкоциты [39]. Эта воспалительная реакция, возможно, запускает дефектный или слепой «иммунологический ответ», который блокирует основную функцию иммунологической защиты – удаление менструального «заброса» в брюшную полость и предотвращает имплантацию и рост этих обломков эндометрия в эктопических местах. Возможно, логично предположить, что этот дефектный или слепой «иммунологический ответ» контролируется генетическими факторами [40].

Теория эндометриoidной болезни

Теория эндометриoidной болезни Ф. Коника постулировала [41], что генетические изменения необходимы для развития типичного, кистозного или глубокого эндометриоза. Микроскопический и тонкий типы эндометриоза считались ранними повреждениями после имплантации эндометрия, возникающей периодически у всех женщин [42]. Было предложено использовать термин «эндометриоз» для этих «нормальных» клеток тонкого эндометриоза, а

термин «эндометриозная болезнь» – для поражений с генетически аномальными клетками и клиническими симптомами. Предполагалось, что развитие в типичные, кистозные или глубокие поражения является следствием типа генетических случаев. Таким образом, некоторые незначительные эндометриозные поражения содержат «нормальные» клетки, которые спонтанно регрессируют, тогда как другие переходят в более тяжелое заболевание [43].

Генетическая / эпигенетическая теория

Это обновленная версия эндометриозной болезни, добавляющая современные знания о генетических и эпигенетических изменениях и избыточности процессов клеточной пролиферации при эндометриозе.

Во-первых, окислительный стресс в матке во время менструации и в брюшной полости после ретроградной менструации [44] признан в качестве потенциального этиологического фактора, вызывающего генетические или эпигенетические изменения. Кроме того, недавно доказана связь эндометриоза с вагинальными инфекциями и воспалительными заболеваниями органов малого таза [45-47], а также наличием важного метаболома в матке и брюшной полости.

Во-вторых, функциональная избыточность является характеристикой многих клеточных процессов. Избыточность означает, что аналогичная задача может быть достигнута несколькими путями, хотя и не с одинаковой эффективностью. Они могут занять больше времени, а емкость может быть меньше. Избыточные механизмы объясняют совокупный эффект по-

следовательных генетических и эпигенетических инцидентов. Они также могут маскировать (фенотипический) эффект генетических и эпигенетических изменений [48]. Они объясняют, что эффекты становятся видимыми только тогда, когда требуется большая емкость. Сегодня мы можем только предполагать, в какой комбинации и как генетические и эпигенетические факторы приводят к типичным, кистозным или глубоким, или экстрагенитальным формам эндометриоза. Неясными остаются механизмы развития эндометриоза при беременности и в постменопаузе [49, 50].

Таким образом, в результате ряда исследований были предложены различные теории этиологии и патогенеза эндометриоза. В этом обзоре рассматриваются существующие теории о причине и жизненном цикле эндометриоза во всех его фенотипах. Однако, несмотря на обширные исследования, сложные первопричины развития эндометриоза остаются неопределенными, и ни одна теория не может объяснить каждый случай эндометриоза. По нашему мнению, должна существовать одна теория, которая может объяснить все фенотипы эндометриоза и которая стоит за «единственной» причиной, запускающей все другие пути в патофизиологии эндометриоза.

Источник финансирования

Данная работа не имела источников финансирования.

Funding

There was no funding for this project.

Литература / References:

- Al-Jefout Moamar, Artymuk N. Should we consider asymptomatic and microscopic endometriosis as a disease? *Fundamental and clinical medicine*. 2016;1(2):83-87. [Эл-Джефут М., Артымук Н.В. Соответствует ли скрытый (бессимптомный или микроскопический) эндометриоз определению болезни? *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina*. 2016;1(2):83-87. (In Russ..)]
- Endometriosis: pathogenesis and treatment. Harada T, eds. Springer, Japan; 2014. DOI: 10.1007/978-4-431-54421-0
- Knapp VJ. How old is endometriosis? Late 17th- and 18th-century European descriptions of the disease. *Fertil Steril*. 1999;72(1):10-14. DOI: 10.1016/s0015-0282(99)00196-x
- Sampson JA. Metastatic or embolic endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the venous circulation. *Am J Pathol*. 1927;3(2): 93-110.
- Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol*. 1927;14(2):422-469.
- Rokitansky C. Über Uterusdrüsen-Neubildung in Uterus-und Ovarial-Sarcomen. (On the neoplasm of uterus glands on uterine and ovarian sarcomas). *Z Ges Aerzte Wien*. 1860;16:577-581.
- Intellectual Development of Carl Von Rokitansky. *A History of Endometriosis*. Springer, London; 2011. DOI: https://doi.org/10.1007/978-0-85729-585-9_2
- Cullen TS. Adenomyoma of the uterus. Philadelphia, WB: Saunders; 1908.
- Cullen TS. Adenomyoma of the rectovaginal septum. *JAMA*. 1914;62(11): 835-839.
- Ja S. Perforating hemorrhagic (chocolate) cysts of the ovary; Their importance and specially their relation to pelvic adenomas of the endometrial type. *Arch Surg*. 1921;3: 245-323.
- Benagiano G, Brosens I. Who identified endometriosis? *Fertil Steril*. 2011;95(1):13-16. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.06.027
- Benagiano G, Brosens I. The history of endometriosis: Identifying the disease. *Hum Reprod*. 1991;6(7):963-968. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a137470
- Halme J, Hammond MG, Hulka JF, Raj SG, Talbert LM. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol*. 1984;64(2):151-154.

14. Liu DT, Hitchcock A. Endometriosis: Its association with retrograde menstruation, dysmenorrhoea and tubal pathology. *Br J Obstet Gynaecol.* 1986;93(8): 859-862. DOI:10.1111/j.1471-0528.1986.tb07995.x
15. Koks CA, Dunselman GA, de Goeij AF, Arends JW, Evers JL. Evaluation of a menstrual cup to collect shed endometrium for in vitro studies. *Fertil Steril.* 1997;68(3): 560-564. DOI:10.1016/s0015-0282(97)00250-1
16. Seli E, Berkkanoglu M., Arici A. Pathogenesis of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2003;30(1):41-61. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0889-8545\(02\)00052-9](https://doi.org/10.1016/S0889-8545(02)00052-9)
17. Jenkins S, Olive DL, Haney AF. Endometriosis: Pathogenetic implications of the anatomic distribution. *Obstet Gynecol.* 1986;67(3):335-338.
18. Te Linde RW, Scott RB. Experimental endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1950;60(5):1147-1173. DOI:10.1016/0002-9378(50)90517-5
19. D'Hooghe TM, Bambra CS, Suleman MA, Dunselman GA, Evers HL, Koninckx PR. Development of a model of retrograde menstruation in baboons (*Papio anubis*). *Fertil Steril.* 1994;62(3):635-638. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)56957-X](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)56957-X)
20. Missmer SA, Cramer DW. The epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2003;30(1):1-19. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0889-8545\(02\)00050-5](https://doi.org/10.1016/S0889-8545(02)00050-5)
21. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril.* 2012;98(3):511-519. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.029
22. Benagiano G, Guo SW, Puttemans P, Gordts S, Brosens I. Progress in the diagnosis and management of adolescent endometriosis: an opinion. *Reprod biomed online.* 2018;36(1):102-114. DOI: 10.1016/j.rbmo.2017.09.015
23. Matsuura K, Ohtake H, Katabuchi H, Okamura H. Coelomic metaplasia theory of endometriosis evidence from in vivo studies and an in vitro experimental model. *Gynecol Obstet Invest.* 1999;47 Suppl 1:18-22.
24. Iwanoff NS. Drusiges cystenhaltiges uteruserfibrom compliciert durch sarcom und carcinom. *Monatsschrift fur Geburtshilfe und Gynakologie.* 1898;7:295-300.
25. Meyer, R. Zur Frage der heterotopen Epithelwucherung, insbesondere des Peritonealepithels und in den Ovarien. *Virchows Archiv für Pathologische Anatomie und Physiologie und für Klinische Medizin.* 1924;250(3):595-610.
26. Levander G, Normann P. The pathogenesis of endometriosis. An experimental study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1955;34(4):366-398.
27. Von Recklinghausen F. Adenomyomas and cystadenomas of the wall of the uterus and tube: Their origin as remnants of the wolffian body. *Wiener Klinische Wochenschrift.* 1896;8:530.
28. Russell WW. Aberrant portions of the Mullerian duct found in an ovary. *Johns Hopkins Hospital Bulletin.* 1899;10:8-10.
29. Halban J. Metastatic hysteroadenosis. *Wiener Klinische Wochenschrift.* 1924;37:1205-1206.
30. Batson OV. The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastases. *Ann Surg.* 1940;112(1):138.
31. Javert CT. Observations on the pathology and spread of endometriosis based on the theory of benign metastasis. *Am J Obstet Gynecol.* 1951;62(3):477-487.
32. Jubanyik KJ, Comite F. Extrapelvic endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1997;24(2):411-440.
33. Mechsner S, Weichbrodt M, Riedlinger WF, Kaufmann AM, Schneider A, Köhler C. Immunohistochemical evaluation of endometriotic lesions and disseminated endometriosis-like cells in incidental lymph nodes of patients with endometriosis. *Fert Steril.* 2010;94(2):457-463. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.03.097
34. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril.* 1997;68(4):585-596. DOI:10.1016/s0015-0282(97)00191-x
35. Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML, Nieman LK, Stratton P. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Reprod.* 2002;17(10):2715-2724. DOI:10.1093/humrep/17.10.2715
36. Berbic M, Schulke L, Markham R, Tokushige N, Russell P, Fraser IS. Macrophage expression in endometrium of women with and without endometriosis. *Hum Reprod.* 2008;24(2):325-332. DOI: 10.1093/humrep/den393
37. Schulke L, Berbic M, Manconi F, Tokushige N, Markham R, Fraser IS. Dendritic cell populations in the eutopic and ectopic endometrium of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2009;24(7):1695-1703. DOI: 10.1093/humrep/dep071
38. Sikora J, Mielczarek-Palacz A, Kondera-Anasz Z. Role of natural killer cell activity in the pathogenesis of endometriosis. *Curr Med Chem.* 2011;18(2):200-208.
39. Kyama CM, Mihalyi A, Simsa P, Falconer H, Fulop V, Mwenda JM, Peeraer K, Tomassetti C, Meuleman C, D'Hooghe TM. Role of cytokines in the endometrial-peritoneal cross-talk and development of endometriosis. *Front Biosci (Elite Ed).* 2009;1:444-454.
40. Christodoulakos G, Augoulea A, Lambrinouadaki I, Sioulas V, Creatas G. Pathogenesis of endometriosis: the role of defective 'immunosurveillance'. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2007;12(3):194-202.
41. Koninckx P, Barlow D, Kennedy S. Implantation versus infiltration: the Sampson versus the endometriotic disease theory. *Gynecol Obstet Invest.* 1999;47(Suppl 1):3-10. DOI: 10.1159/000052853
42. Koninckx PR. Is mild endometriosis a disease? Is mild endometriosis a condition occurring intermittently in all women? *Hum Reprod.* 1994;9(12):2202-2205. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a138419
43. Koninckx PR, Donnez J, Brosens I. Microscopic endometriosis: impact on our understanding of the disease and its surgery. *Fertil Steril.* 2016;105(2):305-306. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.10.038
44. Donnez J, Binda MM, Donnez O, Dolmans MM. Oxidative stress in the pelvic cavity and its role in the pathogenesis of endometriosis. *Fertil Steril.* 2016;106(5): 1011-1017. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.07.1075
45. Kobayashi H, Higashiura Y, Shigetomi H, Kajihara H. Pathogenesis of endometriosis: the role of initial infection and subsequent sterile inflammation. *Mol Med Rep.* 2014;9(1):9-15. DOI: 10.3892/mmr.2013.1755
46. Lin WC, Chang CY, Hsu YA, Chiang JH, Wan L. Increased risk of endometriosis in patients with lower genital tract infection: a nationwide cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(10):e2773. DOI: 10.1097/MD.0000000000002773
47. Heidarpour M, Derakhshan M. Prevalence of high-risk human papillomavirus infection in women with ovarian endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017;43(1):135-139. DOI: 10.1111/jog.13188
48. Krakauer DC, Plotkin JB. Redundancy, antiredundancy, and the robustness of genomes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(3):1405-1409.
49. Захаров И.С., Петрич Л.Н., Васютинская Ю.В., Демьянова Т.Н., Фетищева Л.Е. Клинический случай эндометриоза у женщины в постменопаузальном периоде. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2017;2(3):88-92. [Zakharov IS, Petrich LN, Vasyutinskaya YuV, Demyanova TN, Fetishcheva LE. Endometriosis in a Postmenopausal Woman. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina.* 2017;2(3):88-92. (In Russ.)] DOI 10.23946/2500-0764-2017-2-3-88-92
50. Ladanyi C, Boyd S, Sticco P, Mohling S. Postmenopausal endometriosis, where are we now? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2019;31(4):267-278. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000548

Сведения об авторах

Моамар Эл-Джефут, доктор медицины, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Колледж медицины и медицинских наук, Университет Объединенных Арабских Эмиратов, Аль-Айн, Объединенные Арабские Эмираты; врач акушер-гинеколог отделения акушерства и гинекологии, больница Тавам, Аль-Айн, Объединенные Арабские Эмираты; доцент кафедры акушерства и гинекологии медицинского факультета Университета Муты, Иордания, доцент кафедры акушерства и гинекологии №1, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия.

Вклад в статью: поиск, анализ полученных данных, оформление публикации.

ORCID: 0000-0002-3720-3237

Артымук Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии имени профессора Г. А. Ушаковой ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: анализ полученных данных, оформление публикации.

ORCID: 0000-0001-7014-6492

Корреспонденцию адресовать:

Артымук Наталья Владимировна
650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а
E-mail: artymuk@gmail.com

Статья поступила: 10.07.2019 г.

Принята в печать: 31.08.2019 г.

Authors

Dr. Moamar Al-Jefout, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics & Gynecology, College of Medicine and Health Sciences, United Arab Emirates University, Al-Ain, United Arab Emirates; Obstetrician-Gynecologist, Department of Obstetrics & Gynecology, Tawam Hospital, Al-Ain, United Arab Emirates; Associate Professor, Department of Obstetrics & Gynecology, Faculty of Medicine, Mutah University, Jordan; Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology #1, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation.

Contribution: collected and analyzed the data; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-3720-3237

Prof. Natalia V. Artymuk, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology named after Prof. GA Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: collected and analyzed the data; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-7014-6492

Corresponding author:

Prof. Natalia V. Artymuk
22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation
E-mail: artymuk@gmail.com

Received: 10.07.2019

Accepted: 31.08.2019

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-3-83-94>

ЭПЕНДИМОЦИТЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА В НЕЙРОГЕНЕЗЕ И РЕГУЛЯЦИИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ЦЕЛОСТНОСТИ ГЕМАТО-ЛИКВОРНОГО БАРЬЕРА

УСПЕНСКАЯ Ю.А.^{1,2}, МОРГУН А.В.^{1*}, ОСИПОВА Е.Д.¹, АНТОНОВА С.К.¹, САЛМИНА А.Б.¹

¹НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Красноярск, Россия

²ФГБОУ ВО «Красноярский государственный аграрный университет», г. Красноярск, Россия

Резюме

Выполнен обзор литературы, посвященный роли эпендимальных клеток головного мозга в центральной нервной системе, в том числе продукции ликвора, регуляции работы нейрогенных ниш и нейрогенеза в физиологических условиях и ряде заболеваний. В обзоре приведены современные данные о роли реснитчатого аппарата эпендимочитов в обеспечении нормального функционирования этих клеток. Функциональная активность эпендимальных клеток

может существенно отличаться в зависимости от их локализации в центральной нервной системе (ЦНС). Изучение роли эпендимочитов в функционировании головного мозга необходимо для полноценного понимания механизмов неврологических заболеваний и может открыть новые фармакотерапевтические стратегии, ориентированные на коррекцию нейродегенерации и aberrантного развития головного мозга.

Ключевые слова: нейрогенез, эпендимочит, ликвор, нейрогенная ниша.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Успенская Ю.А., Моргун А.В., Осипова Е.Д., Антонова С.К., Салмина А.Б. Эпендимочиты головного мозга в нейрогенезе и регуляции структурно-функциональной целостности гемато-ликворного барьера // *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019. Т. 4, №3. С. 83-94.

REVIEW ARTICLE

BRAIN EPENDYMOCYTES IN NEUROGENESIS AND MAINTAINING INTEGRITY OF BLOOD-CEREBROSPINAL FLUID BARRIER

YULIA A. USPENSKAYA^{1,2}, ANDREY V. MORGUN^{1*}, ELENA D. OSIPOVA¹, SVETLANA K. ANTONOVA¹, ALLA B. SALMINA¹

¹Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022), Russian Federation

²Krasnoyarsk State Agrarian University (90, Prospekt Mira, Krasnoyarsk, 660049), Russian Federation

Abstract

Here we review the physiology of brain ependymocytes which produce cerebrospinal fluid, regu-

late neurogenic niches, and contribute to neurogenesis in health and disease. We particularly focus on cilia as these organelles are pivotal to ensure the

◀ English

normal functioning of ependymocytes. The functional activity of ependymocytes is largely defined by their localisation in the central nervous system. Further studies of ependymal cell biology are required to better understand the mechanisms of neu-

rological disorders and to discover novel therapeutic strategies aimed at correcting neurodegeneration and aberrant development of the brain.

Keywords: neurogenesis, ependymocytes, cerebrospinal fluid, neurogenic niche.

Conflict of Interest: the authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this article.

For citation:

Yulia A. Uspenskaya, Andrey V. Morgun, Elena D. Osipova, Svetlana K. Antonova, Alla B. Salmina. Brain ependymocytes in neurogenesis and maintaining integrity of blood-cerebrospinal fluid barrier. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019; 4 (3): 83-94.

Введение

Эпендима – оболочка в центральной нервной системе (ЦНС), расположенная на границе раздела между паренхимой мозга и полостями желудочков, а также в циркумвентрикулярных органах головного мозга, практически не имеющих гематоэнцефалического барьера. Эпендима представлена реснитчатыми клетками, которые развиваются из нейроэпителия, – эпендимальными клетками. Эпендимоциты являются разновидностью клеток астроглии [1]. Считается, что эпендимальные клетки оказывают трофическую и метаболическую поддержку клеток своего микроокружения, участвуют в синтезе и секреции цереброспинальной жидкости, стероидогенезе, избирательном проникновении воды в клетки или выведению ее из клеток (за счет белков – аквапоринов), регистрации уровня натрия во внеклеточной жидкости, обеспечивают формирование эпендимального (гемато-ликворного) барьера (посредством белков плотных и щелевых контактов, совместно с ресничками) [2-4]. В частности, в желудочках головного мозга эпендимоциты вместе с клетками микрососудов формируют хориоидное сплетение, которое продуцирует ликвор.

У млекопитающих на эпендимальных клетках находится от 30 до 300 ресничек. В настоящее время выделяют первичные и подвижные реснички, которые имеют ряд отличий друг от друга по своей структуре, составу и функции. В головном мозге первичные реснички являются неподвижными сигнальными органеллами. Подобные реснички присутствуют на нервных стволовых клетках и нейронах. Подвижные реснички в большом количестве обнаружены на поверхности эпендимальных клеток в желудочках мозга. Подвижные реснички представляют собой удлинения, скоординированное движение которых создает направленный поток ликвора,

причем именно данный тип ресничек оказывает решающее влияние на ликвородинамику. Изначально считалось, что за счет движения ликвора происходит обеспечение клеток питательными веществами и выведение метаболитов [5], но в настоящее время подчеркивается роль ликвора в поддержании пролиферации нервных стволовых клеток и направленной миграции нейробластов [6].

С учетом особенностей частоты движения ресничек выделяют три различных типа эпендимальных клеток. Так, для типа I частота движений ресничек составляет более 60 Гц, типа II – 30-60 Гц и типа III – менее 30 Гц. Частота движения ресничек не зависит от возраста и остается постоянной на протяжении всей жизни. Каждый тип эпендимальных клеток имеет различную чувствительность к химическим факторам. Например, цилостазол (препарат группы антиагрегантов) избирательно увеличивает частоту движения ресничек эпендимоцитов типа III, но не в клетках типа I или II. Сам цилостазол является специфическим ингибитором фермента фосфодиэстеразы-3, который регулирует уровень внутриклеточного кальция путем конвертирования цАМФ в АМФ. При этом известно, что цАМФ и кальций регулируют движение ресничек во всех типах эпендимоцитов. Еще один фермент – протеинфосфатаза 1 – участвует в регуляции движений ресничек. Таким образом, существуют дополнительные механизмы, объясняющие дифференцированную чувствительность различных типов клеток к химическим агентам. Некоторые вещества, например, алкоголь, вызывают стойкое уменьшение движения ресничек всех типов эпендимоцитов, что приводит к накоплению ликвора в желудочках и увеличению объема желудочков мозга, что характерно для людей, страдающих алкоголизмом [7]. Такие же особенности обнаружены и на моделях с животными [8].

Особенности регуляции функций эпендимоцитов в норме и при патологии

При изучении особенностей двигательной активности ресничек было установлено, что одним из основных ферментов, регулирующих движение ресничек, является протеинфосфатаза 1, а именно белок ПИГ9. В головном мозге человека мРНК ПИГ9 была обнаружена только в ресничных эпендимальных клетках, которые покрывают стенки желудочков с преимущественной локализацией между аксонемой и цилиарной мембраной. Экспрессия белка ПИГ9 коррелирует с процессом эпендимальной дифференцировки и созреванием лучевой глии. Кроме головного мозга этот белок локализован в ресничках в трахее, фаллопиевой трубе и тестикулах, что свидетельствует о его участии в поляризации ресничного эпителия [9].

Так как полноценное функционирование эпендимоцитов зависит от наличия ресничек, то нарушение их формирования или функции приводит к нарушениям продукции ликвора и ликвородинамики, а также нарушению нейрогенеза. Доказана роль белка р73 в формировании ресничек эпендимальных клеток и архитектуры нейрогенных ниш [10, 11]. Авторы убедительно показали, что дефицит р73 нарушает дифференцировку радиальной глии в эпендимальные клетки, что приводит к появлению незрелых клеток в желудочке и потере целостности желудочка и нарушениям нейрогенеза в пределах субвентрикулярной области. Кроме того, в эпендимальных клетках с дефицитом р73 нарушено формирование и функционирование ресничек. Более глубокие исследования белка р73 выявили наличие изоформы ТАР73. ТАР73 является важным регулятором и координатором вращательных и поступательных движений ресничек и, таким образом, участвует в прямой циркуляции ликвора. Указанный механизм реализуется посредством модуляции взаимодействия актина и белков микротрубочек с мембранными белками, участвующими в обеспечении полярности клеток и движения ресничек [12].

Недавно была представлена информация о механизмах развития гидроцефалии при нарушении функционирования ресниччатого аппарата эпендимальных клеток. В частности, показана роль регулятора транскрипции PRDM16, который обеспечивает дифференцировку нейральных стволовых клеток в ресничные эпендимальные клетки в пределах нейрогенных

ниш [13]. Авторами убедительно доказано, что изменения PRDM16 во время внутриутробного развития у грызунов приводят к нарушению образования эпендимальных клеток, нарушениям движения ликвора и, в итоге, к гидроцефалии. При этом постнатальное повреждение PRDM16 не вызывает гидроцефалию и дефицит эпендимальных клеток, однако приводит к нарушению их дифференцировки.

Еще одним регулятором развития гидроцефалии является ген Ccdc39, экспрессирующийся в эмбриональном сосудистом сплетении и эпендимальных клетках на медиальной стенке желудочка переднего мозга. Мутация данного гена сопровождается развитием более коротких ресничек с дезорганизованными микротрубочками и, как следствие, нарушением регуляции ликвородинамики и нормального развития мозга [14]. Кроме того, установлено, что в поддержании функционального состояния ресничек эпендимальных клеток участвует фактор транскрипции Foxj1, регулируемый убиквитин-зависимой системой протеолиза. Ингибиторы ИКК2, включая вирусы и факторы роста, вызывают деградацию Foxj1 и дедифференцировку эпендимальных клеток, что сопровождается развитием гидроцефалии [15].

Не менее важными регуляторами дифференцировки эпендимальных клеток являются гены Mcidas и GemC1. Показано, что Mcidas, который мутирует при нарушении механизма транспортной активности ресничек, и GemC1 (Gmnc или Lynkeas), участвующий в регуляции клеточного цикла, являются ключевыми регуляторами процесса образования эпендимальных клеток в нейрогенной нише. Экспериментально продемонстрировано, что экспрессия Mcidas и GemC1 необходима для дифференцировки радиальных глиальных клеток в эпендимальные клетки, тогда как Notch-сигнальный путь подавляет функции GemC1 и Mcidas [16]. Мутации этих генов сопровождаются дефектами дифференцировки эпендимоцитов и являются причиной развития многих заболеваний, в частности гидроцефалии, сопровождающейся нарушениями нейрогенеза.

Роль эпендимоцитов в нейрогенезе

В последние годы достаточно широко обсуждается вопрос участия эпендимальных клеток в нейрогенезе. Однако факт того, что в боковых желудочках взрослого человека отсутствуют эпендимальные клетки, позволяет предположить, что эпендимоциты в нейроге-

незе участвуют ограниченно, только во внутриутробном периоде развития ЦНС [17–20].

Не так давно выдвигалось предположение, что эпендимоциты являются нейральными стволовыми клетками (НСК) [21]. Например, эпендимальные клетки обладают некоторыми фенотипическими характеристиками НСК – экспрессируют маркеры, характерные для НСК, такие как интегрин-бета 1, CD24, CD133 и Sox2 [22–24]. Однако, учитывая, что эпендимоциты все же имеют определенные особенности пролиферативной активности в постнатальном периоде в физиологических условиях и не полностью соответствуют критериям стволовых клеток, вопрос о принадлежности эпендимоцитов к НСК был закрыт [25, 26]. При этом несомненна роль эпендимальных клеток в формировании гемато-ликворного барьера, секреции ликвора, участии в трофике и метаболизме клеток. Кроме того, обнаружение специфических для эпендимоцитов особенностей молекулярного сигналинга, лежащего в основе формирования и регуляции функционирования эпендимоцитов, позволяют дополнительно направлять и манипулировать этими клетками и рассматривать их как перспективный источник покоящихся стволовых клеток для терапевтических целей. Например, в работе Xing L. с соавторами показано, что в постнатальном спинном мозге все эпендимальные клетки экспрессируют ген *Axin2*, который является участником Wnt/ β -catenin сигналинга, а также компоненты Wnt-сопряженных механизмов сигнальной трансдукции. Генетическая элиминация β -катенина или ингибирование секреции Wnt в экспрессирующих *Axin2* эпендимальных клетках *in vivo* вызывает нарушение пролиферации клеток, т.е. передача сигналов Wnt/ β -катенина способствует пролиферации эпендимальных клеток [27].

Несмотря на известный факт, что эпендимальные клетки происходят из тех же стволовых клеток, из которых образуются и клетки глии, до сих пор не до конца понятны паттерны и механизмы деления клеток-предшественников и выбор направления дифференцировки. Например, астроциты типа В1 и эпендимальные клетки происходят от одних из тех же радиальных глиальных клеток и постепенно приобретают идентичные фенотипические маркеры (*Sox2*, *Sox9*, *Nestin* и *CD133*) [28]. При этом неизвестно, как эти клетки распределяются по нейрогенной нише и как они приобретают свои общие характеристики и различные особенности и функ-

ции [29]. Не так давно с использованием высокопроизводительного клонального анализа была показана связь между нейральными стволовыми клетками и эпендимальными клетками. Авторы доказали, что они являются «сестринскими». Было обнаружено, что антагонистические регуляторы репликации ДНК, *GemC1* и *Geminin*, могут контролировать соотношение нервных стволовых клеток и эпендимальных клеток. При этом члены семейства *Geminin* идентифицированы как ключевые регуляторы исходного пула взрослых нервных стволовых клеток.

В настоящее время представлены доказательства, что для правильного развития эпендимальных клеток в постнатальном мозге грызунов необходимо наличие адаптера *Anks1a* для фосфотириозин-связывающего домена (РТВ). Показано, что *Anks1a* экспрессируется в вентрикулярной области раннего постнатального мозга, и что его экспрессия ограничена зрелыми эпендимальными клетками во время постнатального развития мозга. Кроме того, было показано, что дефицитные по *Anks1a* эпендимальные клетки обладают характеристиками клеток типа В, что позволяет предположить высокую значимость *Anks1a* для эпендимальных клеток в процессе дифференцировки. Наконец, избыточная экспрессия *Anks1a* в боковой стенке головного мозга новорожденных приводила к увеличению числа эпендимальных клеток во время постнатального развития мозга [30].

Обычно считается, что основным регулятором для проникновения из кровотока в ткань головного мозга является гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Но второй барьер – гемато-ликворный – тоже необходимо рассматривать как один из основных, обеспечивающих обмен различных веществ между кровью и тканью головного мозга [31, 32].

Барьерная роль эпендимальных клеток обеспечивается наличием разных типов межклеточных контактов и анкерных белков (межклеточное расстояние 2–4 нм). В области апикальной поверхности клетки соединяются между собой посредством адгезивных контактов (*adherens junction*), в средней части между клетками обнаружены щелевые контакты (*gap junctions*), сформированные коннексонами, такие же контакты присутствуют между эпендимальными клетками и астроцитами. Кроме этого, в отдельных областях ЦНС эпендимальные клетки соединяются посредством плотных контактов (*tight junction*) [2, 17, 33].

Некоторые авторы утверждают, что в развивающемся мозге гемато-ликворный барьер и хориоидное сосудистое сплетение имеют гораздо более важное значение, чем гематоэнцефалический барьер и кровеносные сосуды, и объясняют это тем, что во время внутриутробного развития головной мозг плохо васкуляризован [31, 34]. С учетом продолжающейся дискуссии о степени зрелости гематоэнцефалического барьера к моменту рождения млекопитающих, в частности, приматов, эти представления актуальны для понимания механизмов повреждения головного мозга в интранатальном, перинатальном и неонатальном периодах.

Убедительно показано, что эпендимальные клетки участвуют в контроле отдельных аспектов нейрогенеза не только во внутриутробном, но и в постнатальном периодах [35]. В настоящее время известно, что нейрогенез у млекопитающих на протяжении всей жизни идет непрерывно. Тем не менее, основная интенсивность нейрогенеза наблюдается в эмбриональном мозге, но сохраняется у плода и новорожденного. В зрелом возрасте он значительно снижается и ограничен отдельными областями головного мозга (субвентрикулярная и субгранулярная зоны) в зубчатой извилине гиппокампа [36], а также в некоторых иных регионах мозга с нейрогенным потенциалом (срединное возвышение, мозжечок, черная субстанция).

Согласно современным представлениям о нейрогенезе нейрональные стволовые клетки имеют две основные отличительные характеристики. Во-первых, они могут самообновляться и поддерживать постоянную популяцию клеток либо расширять ее, т.е. обладают митотической способностью. Во-вторых, они способны дифференцироваться в глию (глиогенез) или нейроны (нейрогенез). Собственно нейрональные стволовые клетки располагаются и функционируют внутри сложной структуры, которая называется «нейрогенной нишей». Основные свойства этой ниши обусловлены не только присутствием НСК, но и другими типами клеток, в том числе и эпендимальными клетками [23, 37], экстрацеллюлярным матриксом [22, 38]. Так, установлено, что взрослая нейрогенная ниша V-SVZ, расположенная в желудочково-субвентрикулярной зоне стенки боковых желудочков, наряду с нервными стволовыми клетками с самообновляющейся и дифференцирующей способностью содержит также постмитотические многоклеточные эпендимальные клетки, являющиеся важным структурным и трофическим компонентом ниши. Ниша формируется в постнатальный период из субпопуляции радиальных глиальных клеток, при этом процесс дифференцировки последних в многоклеточные эпендимальные клетки происходит с участием факторов McIdas и GemC1/Lynkeas и активируемых ими сигнальных путей [39] (рисунок 1).

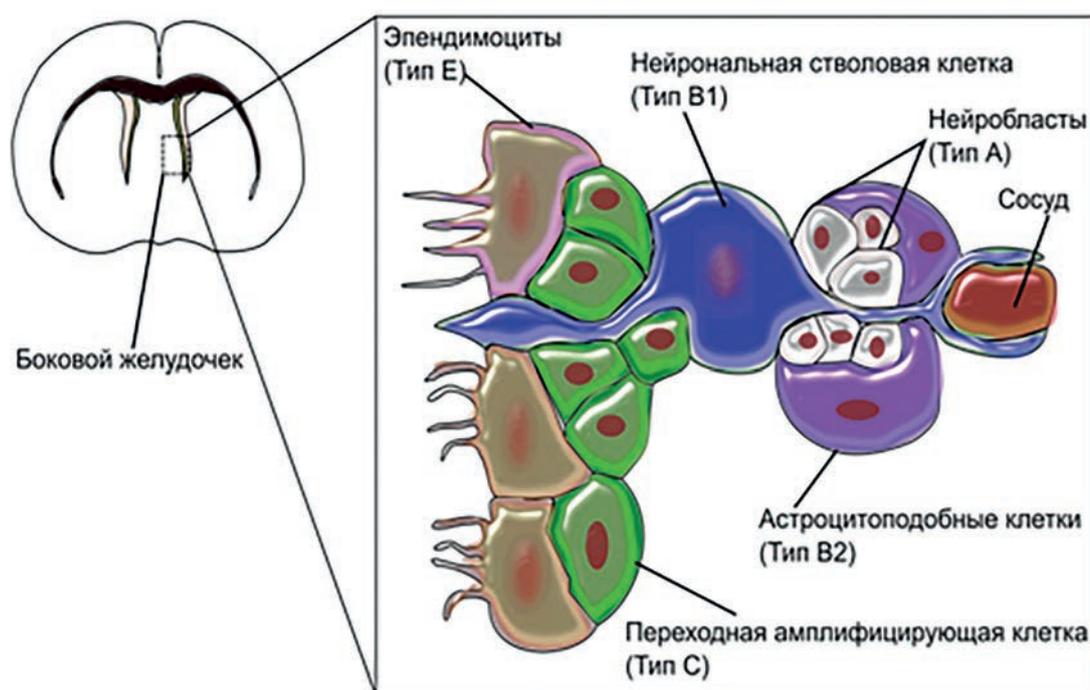


Рисунок 1.

Клетки нейрогенной ниши в субвентрикулярной зоне.

Figure 1.

Neurogenic niche cells in the subventricular zone.

Клеточный состав: нейробласты (клетки типа А) окружены нейрональными стволовыми клетками (клетки типа В1), которые обладают астроцитарными характеристиками и образуют трубчатые структуры. Эпендимоциты (клетки типа Е) образуют эпителиальный слой, который отделяет субвентрикулярную зону от латерального желудочка. Нейрональные стволовые клетки (В1) и астроцитоподобные клетки (клетки типа В2) генерируют временные амплифицирующие клетки (клетки типа С), которые, в свою очередь, генерируют нейробласты.

В пожилом мозге многоресничные эпендимальные клетки расположены преимущественно в дорсальной части боковых желудочков мозга, которые также содержат скопления мигрирующих нейронов. Методом сканирующей электронной микроскопии и анализа изображений в реальном времени установлено, что многочисленные реснички координируют ток жидкости внутри боковых желудочков [40].

Интересно, что имеются данные, свидетельствующие о том, что сами эпендимоциты могут приобретать свойства НСК при определенных обстоятельствах. Например, эпендимальные клетки переднего мозга проявляют признаки радиальной глии при инсультах, блокаде Notch1-сигналинга в клетках [25], опухолевой трансформации [41], травматическом повреждении [42] и воздействии факторов роста, например FGF-2 [43, 44], т.е. происходит дедифференцировка до эмбрионального состояния. Кроме того, наблюдается ассиметричное деление эпендимальных клеток, которое характерно для НСК, а среди клеток, которые образуются из делящихся эпендимальных клеток, присутствуют нейроны, астроциты и олигодендроциты [25, 45]. При этом в случае аномального нейрогенеза сначала поражаются НСК и клетки-предшественники, а затем эпендимоциты [46].

В эксперименте доказано, что частичное разрушение эпендимоцитов путем интрацеребровентрикулярной инъекции нейраминидазы привело к увеличению количества нейробластов в субвентрикулярной зоне, что доказывает контролируемую роль эпендимоцитов в пролиферации НСК [47]. Позднее было установлено, что белком, который обеспечивает структурную стабильность нейрогенной ниши и пролиферацию НСК, является белок анкирин-3, экспрессируемый эпендимальными клетками [48].

Эпендимоциты как продуценты ликвора

Регулирующее действие эпендимальных кле-

ток на нейрогенез и миграцию нейронов осуществляется, помимо вышеуказанного, опосредованно через спинномозговую жидкость, как во время эмбрионального развития, так и в постнатальный период [49]. Спинномозговая жидкость достаточно богата питательными веществами и метаболитами [50]. Доказано влияние состава ликвора на нейрогенез, хотя этот вопрос стал пристально изучаться лишь в последние годы.

Во время внутриутробного развития прямой контакт НСК и ликвора обеспечивает их выживание, пролиферацию и дифференцировку, а в постнатальный период ликвор обеспечивает миграционный потенциал, однако при этом очень сильно снижается нейрогенный потенциал [51]. Такие изменения связаны с тем, что состав ликвора после рождения изменяется. Также доказано, что состав ликвора отличается в норме и при развитии патологии, например, при травмах [52], т.е. изменение состава цереброспинальной жидкости вызывает различные эффекты в отношении нейрогенеза. Так, в постнатальный период жизни в субвентрикулярной зоне находятся НСК, которые полноценно активируются эмбриональным ликвором и при этом реализуется полный процесс нейрогенеза, который завершается созреванием новых нейронов [51].

В составе ликвора обнаружено большое количество различных ростовых факторов: BDNF (brain-derived neurotrophic factor); BMP (bone morphogenetic protein); CTGF (connective tissue growth factor); эритропоэтин; FGF-1, -2 (fibroblast growth factors); GDF-3, -8 (growth differentiation factors); HGF (hepatocyte growth factor); IGF-1, -2 (insulin-like growth factors); LIF (leukemia inhibitory factor); NGF (nerve growth factor); PEDF (pigment epithelial derived factor); ретиноевая кислота; sAPP (soluble amyloid precursor protein); Shh (sonic hedgehog); TGF (transforming growth factor); VEGF (vascular endothelial growth factor) [17, 52]. Основные факторы роста, присутствующие в эмбриональном ликворе, представлены в **таблице 1**.

Кроме этого, эпендимальные клетки экспрессируют огромное количество белков-транспортеров и рецепторов. Например, в настоящее время известно 52 семейства транспортеров из суперсемейства SLC (solute carrier) – энергетически независимых транспортеров, насчитывающих 395 представителей и осуществляющих транспорт веществ с высокой степенью гидрофильности или ионизации (глюкозы, монокарбоксилатов, анионов, катионов, аминокислот,

Фактор роста <i>Growth factor</i>	Способ определения <i>Detection technique</i>	Вид <i>Species</i>	Ссылка <i>Reference</i>
Фактор роста фибробластов 2 (FGF-2) <i>Fibroblast growth factor 2 / basic fibroblast growth factor (FGF-2/bFGF)</i>	Иммуноблоттинг <i>Western blotting</i>	Цыпленок <i>Chicken</i>	[49]
Инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1) <i>Insulin-like growth factor 1 (IGF-1)</i>	Иммуноферментный анализ, иммуноблоттинг <i>Enzyme-linked immunosorbent assay, Western blotting</i>	Мышь, крыса <i>Mouse, rat</i>	[53, 54]
Инсулиноподобный фактор роста 2 (IGF-2) <i>Insulin-like growth factor 2 (IGF-2)</i>	Иммуноферментный анализ, иммуноблоттинг <i>Enzyme-linked immunosorbent assay, Western blotting</i>	Мышь, крыса <i>Mouse, rat</i>	[54]
Дифференцирующий фактор роста 3 - (GDF-3) <i>Growth differentiation factor 3 (GDF-3)</i>	Масс-спектрометрия <i>Mass spectrometry</i>	Крыса <i>Rat</i>	[54]
Дифференцирующий фактор роста 8 - (GDF-8) <i>Growth differentiation factor 3 (GDF-8)</i>	Масс-спектрометрия <i>Mass spectrometry</i>	Крыса <i>Rat</i>	[54]
Фактор роста нервов (NGF) <i>Nerve growth factor (NGF)</i>	Иммуноферментный анализ, иммуноблоттинг <i>Enzyme-linked immunosorbent assay, Western blotting</i>	Цыпленок <i>Chicken</i>	[55]
Семейство генов Shh <i>Sonic hedgehog (Shh) genes</i>	Иммуноферментный анализ <i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>	Мышь <i>Mouse</i>	[56]
Ретиноевая кислота <i>Retinoic acid</i>	Жидкостная хроматография и масс-спектрометрия <i>High performance liquid chromatography, mass spectrometry</i>	Цыпленок, крыса <i>Chicken, rat</i>	[54, 57]
Сигнальный путь Wnt (Wnts) <i>Wnt signaling pathway proteins</i>	Иммуноблоттинг <i>Western blotting</i>	Крыса <i>Rat</i>	[54]
Костные морфогенетические белки (BMPs) <i>Bone morphogenetic proteins (BMPs)</i>	Люциферазный анализ <i>Dual-luciferase reporter assay</i>	Крыса <i>Rat</i>	[54]
Предшественник бета-А4-амилоида (APP) <i>Amyloid precursor protein (APP)</i>	Масс-спектрометрия <i>Mass spectrometry</i>	Крыса, человек <i>Rat, human</i>	[58]
Фактор дифференцировки из пигментного эпителия (PEDF) <i>Pigment epithelium-derived factor (PEDF)</i>	Масс-спектрометрия <i>Mass spectrometry</i>	Человек <i>Human</i>	[58]
Лейкемия-ингибирующий фактор (LIF) <i>Leukemia inhibitory factor (LIF)</i>	Иммуноферментный анализ <i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>	Мышь <i>Mouse</i>	[59]

Таблица 1.

Факторы роста, присутствующие в эмбриональном ликворе.

Table 1.

Growth factors in embryonic cerebrospinal fluid.

олигопептидов) [60]. Доказано, что эпендимальные клетки экспрессируют 48 семейств и 64% представителей SLC-транспортеров. При этом состав транспортеров отличается в норме и при патологии, а также во внутриутробном и постнатальных периодах [19, 34].

Таким образом, становится очевидной роль эпендимоцитов в процессах обеспечения структурной, трофической и метаболической поддержки в ЦНС посредством синтеза специфического внеклеточного матрикса, молекул адгезии, высвобождения модуляторов и факторов роста, а также продукции ликвора, участия в нейрогенезе и репаративных процессах [61, 62].

Эпендимоциты и гемато-ликворный барьер

Гемато-ликворный барьер – один из гистогематических барьеров, представляющий собой защитный барьер между ликвором и кровью и ограничивающий проникновение нежелатель-

ных молекул и патогенов в мозг. Он включает в себя цитоплазму фенестрированных эндотелиальных клеток капилляров, базальную мембрану эндотелия капилляров, перикапиллярное пространство, содержащее рыхлую волокнистую соединительную ткань мягкой мозговой оболочки с большим количеством макрофагов, базальную мембрану эпендимы и слой хороидных эпендимальных клеток. Гемато-ликворный барьер ограничивает центральную нервную систему от кровеносного русла, участвуя в поддержании гомеостаза мозга. Через него происходит избирательная ультрафильтрация компонентов плазмы крови из капилляров в просвет желудочков мозга с образованием спинномозговой жидкости. Установлено, что клетки эпендимы способны также секретировать некоторые белки в спинномозговой жидкости и частично поглощать вещества из спинномозговой жидко-

сти, очищая ее от продуктов метаболизма мозга, лекарств, в частности антибиотиков. Кроме того, гемато-ликворный барьер признан потенциальным местом проникновения иммунных клеток в центральную нервную систему в процессе иммунологического надзора и нейровоспаления [63].

Проницаемость гемато-ликворного барьера в значительной степени изменяется с возрастом и при различных патологических состояниях. Появляется все больше свидетельств того, что такие клинические состояния, как старение и болезнь Альцгеймера, могут нарушить функции барьера [64]. Недавние исследования показали, что болезнь Альцгеймера связана с морфологическими изменениями в эпендиме сосудистого сплетения и нарушением выработки спинномозговой жидкости. Интрацеребровентрикулярная инъекция олигомеров A β 1-42 в желудочки головного мозга мышшей сопровождалась сверхэкспрессией воспалительных генов в эпендимоцитах сосудистого сплетения, повышением уровня провоспалительных цитокинов в спинномозговой жидкости, а также изменением морфологии эпендимальных клеток, что связано с потерей целостности гемато-ликворного барьера. Олигомеры A β 1-42 также увеличивали экспрессию матриксной металлопротеиназы (ММП) в эпендимоцитах и ее активность в спинномозговой жидкости. Интересно, что повреждение гемато-ликворного барьера, вызванное олигомерами A β 1-42, не происходило в присутствии ингибитора ММП [65]. Эти данные свидетельствуют об участии ММП в поддержании целостности гемато-ликворного барьера.

Гемато-ликворный барьер помимо защитной функции несет регуляторную функцию, проявляющуюся в изменении его проницаемости для некоторых биологически активных веществ, имеющих в крови. Такая избирательная проницаемость может служить методом регуляции функционального состояния мозга. Поэтому пересечение гематоэнцефалического и гемато-ликворного барьеров является одной из фундаментальных проблем при разработке новых терапевтических молекул для коррекции мозговых нарушений, поскольку эти барьеры предотвращают попадание большинства лекарств из крови в мозг. Тем не менее, некоторые крупные молекулы, такие как белок трансферрин, пересекают эти барьеры, используя специфический рецептор, который транспортирует их в мозг [66].

Большую роль в поддержании гомеостаза мозга играют специализированные клетки эпендимы – танициты, выстилающие дно третьего желудочка мозга и образующие гемато-ликворный барьер на уровне срединного возвышения. Танициты имеют кубическую или призматическую форму, их апикальная поверхность покрыта микроворсинками и отдельными ресничками, а от базальной отходит длинный отросток, оканчивающийся пластинчатым расширением на кровеносном капилляре. Танициты образуются при развитии мозга из клеток радиальной глии, разделяют некоторые свойства с астроцитами, но также имеют свои уникальные морфологические, молекулярные и функциональные особенности [67]. Они поглощают из спинномозговой жидкости различные функциональные молекулы и транспортируют их по своему отростку в просвет сосудов, участвуя, таким образом, в регуляции обмена веществ между кровью, мозгом и спинномозговой жидкостью, а также действуют как диффузионный барьер [68].

Выделяют четыре популяции таницитов: альфа-1, альфа-2, бета-1, бета-2. Они отличаются по экспрессии таких функциональных молекул, как транспортеры глюкозы и глутамата, рецепторы нейропептидов и периферических гормонов, факторы роста, простагландины, белок P85 и других. Так, методом иммуноцитохимии выявлена повышенная экспрессия глюкозного транспортера типа 1 (GLUT1) в альфа- и бета-1-таницитах крыс и мышшей. С другой стороны, экспрессия GLUT1 в бета-2-таницитах, имеющих свойства барьерных клеток, была очень низкой. При этом было показано отсутствие корреляции между участием в барьерной функции и экспрессией GLUT1 в гипоталамических таницитах [69] и доказано участие таницитов в патогенезе диабета 2 типа [70]. Бета-танициты, в отличие от альфа-, иннервируются пептидергическими и аминергическими нейронами. Танициты разных типов используют различные механизмы интернализации и переноса транспортных молекул.

Установлено, что проницаемость гемато-ликворного барьера нарушается при нейродегенерации. В частности, в исследовании, выполненном на пациентах, страдающих болезнью Альцгеймера, было установлено, что повышение проницаемости гемато-ликворного барьера предшествует развитию ключевых патогистологических изменений, однако развивается только в определенной подгруппе пациентов с нейроде-

генерацией [71]. Нарушение структурно-функциональной целостности гемато-ликворного барьера при болезни Альцгеймера связывают с измененной экспрессией белков плотных контактов, а также с развитием нейровоспаления [72].

Заключение

Следует отметить, что функциональная активность клеток эпендимы может существенно отличаться в зависимости от их локализации в ЦНС. Например, танициты срединного возвышения участвуют в нейрогенезе и регуляции секреции гипоталамических нейропептидов при изменении метаболизма [73], эпендимальные клетки хориоидного сплетения регулируют рост отростков гиппокампальных нейронов [74], эпендимциты в субвентрикулярной нейрогенной нише экспрессируют пуриnergические P2X7 рецепторы, тем самым, вероятно, участвуя в регуляции локального ответа на повреждение клеток и нейровоспаления [75], эпендимциты боковых желудочков головного

мозга экспрессируют ген РНК-связывающего белка и убиквитинлигазы Lin41/Trim71, обеспечивая регуляцию ранних этапов развития головного мозга [76].

Таким образом, дальнейшее изучение роли эпендимцитов в функционировании головного мозга необходимо для полноценного исследования механизмов неврологических заболеваний и может открыть новые фармакотерапевтические стратегии, ориентированные на коррекцию нейродегенерации и aberrантного развития головного мозга.

Источник финансирования

Работа выполнена при поддержке Государственного задания на проведение научных исследований Министерства здравоохранения РФ (2018–2020 гг.).

Funding

The study was supported by the Ministry of Health of the Russian Federation (State Assignment for Research, 2018–2020).

Литература / References:

- Rose CR, Kirchhoff F. Glial heterogeneity: the increasing complexity of the brain. *e-Neuroforum*. 2015; 6 (3): 59-62. DOI: 10.1007/s13295-015-0012-0.
- Jiménez AJ, Domínguez-Pinos MD, Guerra MM, Fernández-Llebrez P, Pérez-Figares JM. Structure and function of the ependymal barrier and diseases associated with ependyma disruption. *Tissue Barriers*. 2014; 2: e28426. DOI: <https://doi.org/10.4161/tisb.28426>.
- Рыжковский БЯ, Демидова ОВ, Литвинцева ЕМ, Ткач ОВ. Сравнительная оценка стероидогенной активности клеток мозга, продуцирующих стероиды, и клеток эндокринных желез // *Дальневосточный медицинский журнал*. 2015; (4): 72-75 [Ryzhavskii BYa, Demidova OV, Litvintseva YeM, Tkach OV. Comparative assessment of steroidogenic activity of the brain cells, producing steroids, and the cells of endocrine glands. *Dal'nevostochnyi meditsinskiy zhurnal*. 2015; 4: 72–75. (In Russ.)].
- Nomura K, Hiyama TY, Sakuta H, Matsuda T, Kobayashi K, Kobayashi K, Kuwaki T, Takahashi K, Matsui S, Noda M. [Na⁺] increases in body fluids sensed by central Nax induce sympathetically mediated blood pressure elevations via H⁺-dependent activation of ASIC1a. *Neuron*. 2019; 101 (1): 60-75.e6. DOI: 10.1016/j.neuron.2018.11.017.
- Delgehr N, Meunier A, Faucourt M, Bosch Grau M, Strehl L, Janke C, Spassky N. Ependymal cell differentiation, from monociliated to multiciliated cells. *Methods Cell Biol*. 2015; 127: 19-35. DOI: 10.1016/bs.mcb.2015.01.004.
- Olstad EW, Ringers C, Hansen JN, Wens A, Brandt C, Wachten D, Yaksi E, Jurisch-Yaksi N. Ciliary beating compartmentalizes cerebrospinal fluid flow in the brain and regulates ventricular development. *Curr Biol*. 2019; 29 (2): 229-241.e6. DOI: 10.1016/j.cub.2018.11.059.
- Omran AJA, Sateros HC, Althobaiti YS, Wisner A, Sari Y, Nauli SM, Abou Alaiwi WA. Alcohol consumption impairs the ependymal cilia motility in the brain ventricles. *Sci Rep*. 2017; 7 (1): 13652. DOI: 10.1038/s41598-017-13947-3.
- Liu T, Jin X, Prasad RM, Sari Y, Nauli SM. Three types of ependymal cells with intracellular calcium oscillation are characterized by distinct cilia beating properties. *J Neurosci Res*. 2014; 92 (9): 1199-1204. DOI: 10.1002/jnr.23405.
- Cifuentes M, Baeza V, Arrabal PM, Visser R, Grondona JM, Saldivia N, Martínez F, Nualart F, Salazar K. Expression of a novel ciliary protein, IIG9, during the differentiation and maturation of ependymal cells. *Mol Neurobiol*. 2018; 55 (2): 1652-1664. DOI: 10.1007/s12035-017-0434-5.
- Chouaf-Lakhdar L, Fèvre-Montange M, Brisson C, Strazielle N, Gamrani H, Didier-Bazès M. Proliferative activity and nestin expression in periventricular cells of the adult rat brain. *Neuroreport*. 2003; 14 (4): 633-636. DOI: 10.1097/00001756-200303240-00022.
- Gonzalez-Cano L, Fuertes-Alvarez S, Robledinos-Anton N, Bizy A, Villena-Cortes A, Fariñas I, Marques MM, Marin MC. p73 is required for ependymal cell maturation and neurogenic SVZ cytoarchitecture. *Dev Neurobiol*. 2016; 76 (7): 730-747. DOI: 10.1002/dneu.22356.
- Fuertes-Alvarez S, Maeso-Alonso L, Villoch-Fernandez J, Wildung M, Martin-Lopez M, Marshall C, Villena-Cortes AJ, Diez-Prieto I, Pietenpol JA, Tissir F, Lizé M, Marques MM, Marin MC. p73 regulates ependymal planar cell polarity by modulating actin and microtubule cytoskeleton. *Cell Death Dis*. 2018;9(12):1183. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41419-018-1205-6>
- Shimada IS, Acar M, Burgess RJ, Zhao Z, Morrison SJ. Prdm16 is required for the maintenance of neural stem cells in the postnatal forebrain and their differentiation into ependymal cells. *Genes Dev*. 2017; 31 (11): 1134-1146. DOI: 10.1101/gad.291773.116.
- Abdelhamed Z, Vuong SM, Hill L, Shula C, Timms A, Beier D, Campbell K, Mangano FT, Stottmann RW, Goto J. A mutation in Ccdc39 causes neonatal hydrocephalus with abnormal motile cilia development in mice. *Development*. 2018; 145 (1): dev154500. DOI: 10.1242/dev.154500.

15. Abdi K, Lai CH, Paez-Gonzalez P, Lay M, Pyun J, Kuo CT. Uncovering inherent cellular plasticity of multiciliated ependyma leading to ventricular wall transformation and hydrocephalus. *Nat Commun.* 2018; 9 (1): 1655. DOI: 10.1038/s41467-018-03812-w.
16. Kyrousi C, Arbi M, Pilz GA, Pefani DE, Lalioti ME, Ninkovic J, Götz M, Lygerou Z, Taraviras S. Mcidas and GemC1 are key regulators for the generation of multiciliated ependymal cells in the adult neurogenic niche. *Development.* 2015; 142 (21): 3661-3674. DOI: 10.1242/dev.126342.
17. Del Bigio MR. Ependymal cells: biology and pathology. *Acta Neuropathol.* 2010; 119 (1): 55-73. DOI: 10.1007/s00401-009-0624-y.
18. Chau KF, Shannon ML, Fame RM, Fonseca E, Mullan H, Johnson MB, Sendamarai AK, Springel MW, Laurent B, Lehtinen MK. Downregulation of ribosome biogenesis during early fore-brain development. *eLife.* 2018; 7: e36998.
19. Nałęcz KA. Solute carriers in the blood-brain barrier: safety in abundance. *Neurochem Res.* 2017; 42 (3): 795-809. DOI: 10.1007/s11064-016-2030-x.
20. Todd KL, Brighton T, Norton ES, Schick S, Elkins W, Pletnikova O, Fortinsky RH, Troncoso JC, Molfese PJ, Resnick SM, Conover JC; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Ventricular and periventricular anomalies in the aging and cognitively impaired brain. *Front Aging Neurosci.* 2018; 9: 445. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00445.
21. Chojnacki AK, Mak GK, Weiss S. Identity crisis for adult periventricular neural stem cells: subventricular zone astrocytes, ependymal cells or both? *Nat Rev Neurosci.* 2009; 10 (2): 153-163. DOI: 10.1038/nrn2571.
22. Faissner A, Reinhard J. The extracellular matrix compartment of neural stem and glial progenitor cells. *Glia.* 2015; 63 (8): 1330-1349. DOI: 10.1002/glia.22839.
23. Lim DA, Alvarez-Buylla A. Adult neural stem cells stake their ground. *Trends Neurosci.* 2014; 37 (10): 563-571. DOI: 10.1016/j.tins.2014.08.006.
24. Menon V, Thomas R, Ghale AR, Reinhard C, Pruszk J. Flow cytometry protocols for surface and intracellular antigen analyses of neural cell types. *J Vis Exp.* 2014; 94: 52241.
25. Carlén M, Meletis K, Göritz C, Darsalia V, Evergren E, Tanigaki K, Amendola M, Barnabé-Heider F, Yeung MS, Naldini L, Honjo T, Kokaia Z, Shupliakov O, Cassidy RM, Lindvall O, Frisén J. Forebrain ependymal cells are Notch-dependent and generate neuroblasts and astrocytes after stroke. *Nat Neurosci.* 2009; 12 (3): 259-267. DOI: 10.1038/nn.2268.
26. Shah PT, Stratton JA, Stykel MG, Abbasi S, Sharma S, Mayr KA, Koblinger K, Whelan PJ, Biernaskie J. Single-cell transcriptomics and fate mapping of ependymal cells reveals an absence of neural stem cell function. *Cell.* 2018; 173 (4): 1045-1057. DOI: 10.1016/j.cell.2018.03.063.
27. Xing L, Anbarchian T, Tsai JM, Plant GW, Nusse R. Wnt/β-catenin signaling regulates ependymal cell development and adult homeostasis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2018; 115 (26): 5954-5962. DOI: 10.1073/pnas.1803297115.
28. Sun W, Cornwell A, Li J, Peng S, Osorio MJ, Aalling N, Wang S, Benraiss A, Lou N, Goldman SA, Nedergaard M. SOX9 is an astrocyte-specific nuclear marker in the adult brain outside the neurogenic regions. *J Neurosci.* 2017; 37 (17): 4493-4507. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3199-16.2017.
29. Ortiz-Álvarez G, Daclin M, Shihavuddin A, Lansade P, Fortoul A, Faucourt M, Clavreul S, Lalioti ME, Taraviras S, Hippenmeyer S, Livet J, Meunier A, Genovesio A, Spassky N. Adult neural stem cells and multiciliated ependymal cells share a common lineage regulated by the Geminin family members. *Neuron.* 2019; 102 (1): 159-172. DOI: 10.1016/j.neuron.2019.01.051.
30. Park S, Lee H, Lee J, Park E, Park S. Ependymal cells require Anks1a for their proper development. *Mol Cells.* 2019; 42 (3): 245-251. DOI: 10.14348/molcells.2018.0432.
31. Saunders NR, Liddel SA, Dziegielewska KM. Barrier mechanisms in the developing brain. *Front Pharmacol.* 2012; 3: 46. DOI: 10.3389/fphar.2012.00046.
32. Zadvornov AA, Golomidov AV, Grigoriev EV. Clinical pathophysiology of cerebral edema (part 1) *Vestnik anesteziologii I reanimatologii.* 2017; 14(3): 44-50. Russian (Задворнов А.А., Голомидов А.В., Григорьев Е.В. Клиническая патофизиология отека головного мозга (часть 1) // *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2017. № 14 (3). С. 44-50. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-3-44-50.
33. Casaca-Carreira J, Temel Y, Heschem SA, Jahanshahi A. Transpendymal cerebrospinal fluid flow: opportunity for drug delivery? *Mol Neurobiol.* 2018; 55 (4): 2780-2788. DOI: 10.1007/s12035-017-0501-y.
34. Saunders NR, Dziegielewska KM, Møllgård K, Habgood MD, Wakefield MJ, Lindsay H, Strazielle N, Ghersi-Egea JF, Liddel SA. Influx mechanisms in the embryonic and adult rat choroid plexus: a transcriptome study. *Front Neurosci.* 2015; 9: 123. DOI: 10.3389/fnins.2015.00123.
35. Grondona JM, Granados-Durán P, Fernández-Llebreg P, López-Ávalos MD. A simple method to obtain pure cultures of multiciliated ependymal cells from adult rodents. *Histochem Cell Biol.* 2013; 139 (1): 205-220. DOI: 10.1007/s00418-012-1008-2.
36. Alonso MI, Gato A. Cerebrospinal fluid and neural stem cell niche control. *Neural Regen Res.* 2018; 13 (9): 1546-1547. DOI: 10.4103/1673-5374.237114.
37. Bátiz LF, Castro MA, Burgos PV, Velásquez ZD, Muñoz RI, Lafourcade CA, Troncoso-Escudero P, Wyneken U. Exosomes as novel regulators of adult neurogenic niches. *Front Cell Neurosci.* 2016; 9: 501. DOI: 10.3389/fncel.2015.00501.
38. Komleva YK, Kuvacheva NV, Malinocskaya NA, Gorina YV, Lopatina OL, Teplyashina E A., Pozhilenkova EA, Zamay AS, Morgun AV, Salmina AB. Regenerative potential of the brain: composition and forming of regulatory microenvironment in neurogenic niches. *Hum Physiol.* 2016; 42 (8): 865-873.
39. Kyrousi C, Lygerou Z, Taraviras S. How a radial glial cell decides to become a multiciliated ependymal cell. *Glia.* 2017; 65 (7): 1032-1042. DOI: 10.1002/glia.23118.
40. Ogino T, Sawada M, Takase H, Nakai C, Herranz-Pérez V, Cebrián-Silla A, Kaneko N, García-Verdugo JM, Sawamoto K. Characterization of multiciliated ependymal cells that emerge in the neurogenic niche of the aged zebrafish brain. *J Comp Neurol.* 2016; 524 (15): 2982-2992. DOI: 10.1002/cne.24001.
41. Malchenko S, Sredni ST, Boyineni J, Bi Y, Margaryan NV, Guda MR, Kostenko Y, Tomita T, Davuluri RV, Mary VK, Hendrix JC, Soares MB. Characterization of brain tumor initiating cells isolated from an animal model of CNS primitive neuroectodermal tumors. *Oncotarget.* 2018; 9 (17): 3733-13747.
42. Michell-Robinson MA, Touil H, Healy LM, Owen DR, Durafourt BA, Bar-Or A, Antel JP, Moore CS. Roles of microglia in brain development, tissue maintenance and repair. *Brain.* 2015; 138 (5): 1138-1159. DOI: 10.1093/brain/aww066.
43. Akhtar AA, Breunig JJ. Lost highway(s): barriers to postnatal cortical neurogenesis and implications for brain repair. *Front Cell Neurosci.* 2015; 9: 216. DOI: 10.3389/fncel.2015.00216.
44. Zaky AZ, Moftah MZ. Neurogenesis and growth factors expression after complete spinal cord transection in Pleurodeles waltlii. *Front Cell Neurosci.* 2014; 8: 458. DOI: 10.3389/fncel.2014.00458.
45. Meletis K, Barnabé-Heider F, Carlén M, Evergren E, Tomilin N, Shupliakov O, et al. Spinal cord injury reveals multilineage differentiation of ependymal cells. *PLoS Biol.* 2008; 6 (7): e182. DOI: 10.1371/journal.pbio.0060182.
46. Henzi R, Guerra M, Vío K, González C, Herrera C, McAllister P, Johanson C, Rodríguez EM. Neurospheres from neural stem/neural progenitor cells (NSPCs) of non-hydrocephalic HTx rats produce neurons, astrocytes and multiciliated ependyma: the cerebrospinal fluid of normal and hydrocephalic rats supports such

- a differentiation. *Cell Tissue Res.* 2018; 373 (2): 421-438. DOI: 10.1007/s00441-018-2828-8.
47. Del Carmen Gómez-Roldán M, Pérez-Martín M, Capilla-González V, Cifuentes M, Pérez J, García-Verdugo JM, García-Verdugo JM, Fernández-Llebrez P. Neuroblast proliferation on the surface of the adult rat striatal wall after focal ependymal loss by intracerebroventricular injection of neuraminidase. *J Comp Neurol.* 2008; 507 (4): 1571-1587. DOI: 10.1002/cne.21618.
 48. Paez-Gonzalez P, Abdi K, Luciano D, Liu Y, Soriano-Navarro M, Rawlins E, Bennett V, Garcia-Verdugo JM, Kuo CT. Ank3-dependent SVZ niche assembly is required for the continued production of new neurons. *Neuron.* 2011; 71 (1): 61-75. DOI: 10.1016/j.neuron.2011.05.029.
 49. Lehtinen MK, Zappaterra MW, Chen X, Yang YJ, Hill AD, Lun M, Maynard T, Gonzalez D, Kim S, Ye P, D'Ercole AJ, Wong ET, LaMantia AS, Walsh CA. The cerebrospinal fluid provides a proliferative niche for neural progenitor cells. *Neuron.* 2011; 69 (5): 893-905. DOI: 10.1016/j.neuron.2011.01.023.
 50. Brinker T, Stopa E, Morrison J, Klinge P. A new look at cerebrospinal fluid circulation. *Fluids Barriers CNS.* 2014; 11: 10. DOI: 10.1186/2045-8118-11-10.
 51. Alonso MI, Lamus F, Carnicero E, Moro JA, de la Mano A, Fernández JMF, Desmond ME, Gato A. Embryonic cerebrospinal fluid increases neurogenic activity in the brain ventricular-subventricular zone of adult mice. *Front Neuroanat.* 2017; 11: 124. DOI: 10.3389/fnana.2017.00124.
 52. Zappaterra MW, Lehtinen MK. The cerebrospinal fluid: regulator of neurogenesis, behavior, and beyond. *Cell Mol Life Sci.* 2012; 69 (17): 2863-2878. DOI: 10.1007/s00018-012-0957-x.
 53. Toyoda R, Assimakopoulos S, Wilcoxon J, Taylor A, Feldman P, Suzuki-Hirano A, Shimogori T, Grove EA. FGF8 acts as a classic diffusible morphogen to pattern the neocortex. *Development.* 2010; 137 (20): 3439-3448. DOI: 10.1242/dev.055392.
 54. Martín C, Bueno D, Alonso MI, Moro JA, Callejo S, Parada C, Martín P, Carnicero E, Gato A. FGF2 plays a key role in embryonic cerebrospinal fluid trophic properties over chick embryo neuroepithelial stem cells. *Dev Biol.* 2006; 297 (2): 402-416. DOI: 10.1016/j.ydbio.2006.05.010.
 55. Parada C, Gato A, Bueno D. All-trans retinol and retinol-binding protein from embryonic cerebrospinal fluid exhibit dynamic behaviour during early central nervous system development. *Neuroreport.* 2008; 19 (9): 945-950. DOI: 10.1097/WNR.0b013e3283021c94.
 56. Salehi Z, Mashayekhi F, Naji M, Pandamooz S. Insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding proteins in cerebrospinal fluid during the development of mouse embryos. *J Clin Neurosci.* 2009; 16 (7): 950-953. DOI: 10.1016/j.jocn.2008.09.018.
 57. Huang X, Liu J, Ketova T, Fleming JT, Grover VK, Cooper MK, Litingtung Y, Chiang C. Transventricular delivery of Sonic hedgehog is essential to cerebellar ventricular zone development. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010; 107 (18): 8422-8427. DOI: 10.1073/pnas.0911838107.
 58. Parada C, Gato A, Bueno D. Mammalian embryonic cerebrospinal fluid proteome has greater apolipoprotein and enzyme pattern complexity than the avian proteome. *J Proteome Res.* 2005; 4 (6): 2420-2428. DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/pr050213t>.
 59. Mashayekhi F, Azari M, Moghadam LM, Yazdankhah M, Naji M, Salehi Z. Changes in cerebrospinal fluid nerve growth factor levels during chick embryonic development. *J Clin Neurosci.* 2009; 16 (10): 1334-1337. DOI: 10.1016/j.jocn.2009.03.023.
 60. Hediger MA, Cléménçon B, Burrier RE, Bruford EA. The ABCs of membrane transporters in health and disease (SLC series): introduction. *Mol Aspects Med.* 2013; 34 (2-3): 95-107. DOI: 10.1016/j.mam.2012.12.009.
 61. Freire-Regatillo A, Argente-Arizón P, Argente J, García-Segura LM, Chowen JA. Non-neuronal cells in the hypothalamic adaptation to metabolic signals. *Front Endocrinol.* 2017; 8: 51. DOI: 10.3389/fendo.2017.00051.
 62. Mao Y, Nguyen T, Sutherland T, Gorrie CA. Endogenous neural progenitor cells in the repair of the injured spinal cord. *Neural Regen Res.* 2016; 11 (7): 1075-1076. DOI: 10.4103/1673-5374.187035.
 63. Lazarevic I, Engelhardt B. Modeling immune functions of the mouse blood-cerebrospinal fluid barrier in vitro: primary rather than immortalized mouse choroid plexus epithelial cells are suited to study immune cell migration across this brain barrier. *Fluids Barriers CNS.* 2016; 13: 2. DOI: 10.1186/s12987-016-0027-0.
 64. Vandenbroucke RE. A hidden epithelial barrier in the brain with a central role in regulating brain homeostasis. Implications for aging. *Ann Am Thorac Soc.* 2016; 13 (5): 407-410. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201609-676AW.
 65. Brkic M, Balusu S, Van Wonterghem E, Gorlé N, Benilova I, Kremer A, Van Hove I, Moons L, De Strooper B, Kanazir S, Libert C, Vandenbroucke RE. Amyloid β oligomers disrupt blood-CSF barrier integrity by activating matrix metalloproteinases. *J Neurosci.* 2015; 35 (37): 12766-12778. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0006-15.2015.
 66. Méndez-Gómez HR, Galera-Prat A, Meyers C, Chen W, Singh J, Carrión-Vázquez M, Muzyczka N. Transcytosis in the blood-cerebrospinal fluid barrier of the mouse brain with an engineered receptor/ligand system. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2015; 2: 15037. DOI: 10.1038/mtm.2015.37.
 67. Rodríguez EM, Blázquez JL, Pastor FE, Peláez B, Peña P, Peruzzo B, Amat P. Hypothalamic tanycytes: a key component of brain-endocrine interaction. *Int Rev Cytol.* 2005; 247: 89-164. DOI: 10.1016/S0074-7696(05)47003-5.
 68. Langlet F, Mullier A, Bouret SG, Prevot V, Dehouck B. Tanycyte-like cells form a blood-cerebrospinal fluid barrier in the circumventricular organs of the mouse brain. *J Comp Neurol.* 2013; 521 (15): 3389-3405. DOI: 10.1002/cne.23355.
 69. Garcia MA, Carrasco M, Godoy A, Reinicke K, Montecinos VP, Aguayo LG, Tapia JC, Vera JC, Nualart F. Elevated expression of glucose transporter-1 in hypothalamic ependymal cells not involved in the formation of the brain-cerebrospinal fluid barrier. *J Cell Biochem.* 2001; 80 (4): 491-503.
 70. Raikwar SP, Bhagavan SM, Ramaswamy SB, Thangavel R, Dubova I, Selvakumar GP, Ahmed ME, Kempuraj D, Zaheer S, Iyer S, Zaheer A. Are tanycytes the missing link between type 2 diabetes and Alzheimer's disease? *Mol Neurobiol.* 2019; 56 (2): 833-843. DOI: 10.1007/s12035-018-1123-8.
 71. Chalbot S, Zetterberg H, Blennow K, Fladby T, Andreassen N, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Blood-cerebrospinal fluid barrier permeability in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2011; 25 (3): 505-515. DOI: 10.3233/JAD-2011-101959.
 72. Kant S, Stopa EG, Johanson CE, Baird A, Silverberg GD. Choroid plexus genes for CSF production and brain homeostasis are altered in Alzheimer's disease. *Fluids Barriers CNS.* 2018; 5 (1): 34. DOI: 10.1186/s12987-018-0095-4.
 73. Goodman T, Hajihosseini MK. Hypothalamic tanycytes-masters and servants of metabolic, neuroendocrine, and neurogenic functions. *Front Neurosci.* 2015; 9: 387. DOI: 10.3389/fnins.2015.00387.
 74. Kimura K, Matsumoto N, Kitada M, Mizoguchi A, Ide C. Neurite outgrowth from hippocampal neurons is promoted by choroid plexus ependymal cells in vitro. *J Neurocytol.* 2004; 33 (4): 465-476. DOI: 10.1023/B:NEUR.0000046576.70319.3a.
 75. Genzen JR, Platel JC, Rubio ME, Bordey A. Ependymal cells along the lateral ventricle express functional P2X(7) receptors. *Purinergic Signal.* 2009; 5 (3): 299-307. DOI: 10.1007/s11302-009-9143-5.
 76. Nguyen DTT, Richter D, Michel G, Mitschka S, Kolanus W, Cuevas E, Wulczyn FG. The ubiquitin ligase LIN41/TRIM71 targets p53 to antagonize cell death and differentiation pathways during stem cell differentiation. *Cell Death Differ.* 2017; 24 (6): 1063-1078. DOI: 10.1038/cdd.2017.54.

Сведения об авторах

Успенская Юлия Александровна, доктор биологических наук, доцент, научный сотрудник НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Красноярск, Россия; профессор кафедры внутренних незаразных болезней, акушерства и физиологии сельскохозяйственных животных ФГБОУ ВО «Красноярский государственный аграрный университет», г. Красноярск, Россия.

Вклад в статью: анализ литературы, написание статьи.
ORCID: 0000-0002-5714-3462

Моргун Андрей Васильевич, доктор медицинских наук, научный сотрудник НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Красноярск, Россия.

Вклад в статью: анализ литературы, концепция рисунка, рисунок, написание статьи.
ORCID: 0000-0002-9644-5500

Осипова Елена Дмитриевна, научный сотрудник НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Красноярск, Россия.

Вклад в статью: анализ литературы, концепция рисунка, написание статьи.
ORCID: 0000-0001-9499-076X

Антонова Светлана Константиновна, старший преподаватель кафедры биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Красноярск, Россия.

Вклад в статью: анализ литературы, написание статьи.
ORCID: 0000-0003-4868-1274

Салмина Алла Борисовна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник и руководитель НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, заведующая кафедрой биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Красноярск, Россия.

Вклад в статью: концепция, анализ литературы, написание статьи.
ORCID: 0000-0002-9170-0867

Корреспонденцию адресовать:

Моргун Андрей Васильевич
660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1
E-mail: 441682@mail.ru

Статья поступила: 10.07.2019 г.

Принята в печать: 31.08.2019 г.

Authors

Prof. Yulia A. Uspenskaya, DSc, Associate Professor, Researcher, Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation; Professor, Department of Internal Non-Communicable Diseases, Obstetrics and Physiology of Livestock, Krasnoyarsk State Agrarian University, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Contribution: performed the literature analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-5714-3462

Dr. Andrey V. Morgun, MD, DSc, Researcher, Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Contribution: performed the literature analysis; designed and prepared the figure; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-9644-5500

Mrs. Elena D. Osipova, Researcher, Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Contribution: performed the literature analysis; designed the figure; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-9499-076X

Mrs. Svetlana K. Antonova, Senior Lecturer, Department of Biological, Medical, Pharmaceutical, and Toxicological Chemistry, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Contribution: performed the literature analysis, wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-4868-1274

Prof. Alla B. Salmina, MD, DSc, Head of the Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, Head of the Department of Biological, Medical, Pharmaceutical, and Toxicological Chemistry, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Contribution: conceived and designed the review; performed the literature analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-9170-0867

Corresponding author:

Dr. Andrey V. Morgun
1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
E-mail: 441682@mail.ru

Received: 10.07.2019

Accepted: 31.08.2019

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-3-95-101>

ОЦЕНКА ГЕНОТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ С ПОМОЩЬЮ МИКРОЯДЕРНОГО ТЕСТА НА ЛИМФОЦИТАХ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА

МИНИНА В.И.^{1,2*}, БУСЛАЕВ В.Ю.²

¹ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН», г. Кемерово, Россия

²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

Резюме

Цель. Обобщить современный опыт использования микроядерного теста с цитохалазиновым блоком на лимфоцитах крови человека *in vitro* (cytokinesis-block micronucleus assays - CBMN) для оценки генотоксических эффектов действия современных противоопухолевых препаратов.

Материал и методы. Проведен поиск литературных источников, опубликованных в базах MedLine, Scopus, Web of Science, TOXLINE, The Cochrane Library, в которых оценка повреждений ДНК (с использованием CBMN *in vitro*) проводилось после действия противоопухолевых препаратов на клетки. Всего было обнаружено 172 исследования, посвященных изучению мутагенного потенциала противоопухолевых агентов с помощью классического теста L-CBMN, в том числе 89 работ были выполнены в формате «нагрузки» клеток препаратами *in vitro*, из них 41 статья была опубликована за последние 10 лет.

Результаты. В работах продемонстрировано значимое увеличение частоты микроядер, протрузий, нуклеоплазматических мостов и уменьшение показателей пролиферации (при

сопоставлении с контролем) при действии данных препаратов в дозо-зависимом и зависимом от времени действия препаратов режиме. Результаты микроядерного анализа согласуются с данными других генетических тестов, выполнявшихся одновременно с CBMN (метод ДНК-комет, учет хромосомных аберраций, анализ мутаций в генах домашнего хозяйства, FISH).

Заключение. Микроядерный тест позволяет надежно оценивать мутагенный потенциал современных противоопухолевых препаратов в соматических клетках организма и по сравнению с другими методами обладает важными преимуществами: позволяет одновременно учитывать кластогенные, анеугенные и цитостатические эффекты; характеризуется большей скоростью проведения анализа с возможностью автоматизации. Это свидетельствует о перспективности широкого применения микроядерного теста при тестировании генотоксических эффектов современных противоопухолевых препаратов.

Ключевые слова: генотоксические эффекты; микроядра; лимфоциты; противоопухолевые препараты; химиотерапия.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Минина В.И., Буслаев В.Ю. Оценка генотоксических эффектов действия противоопухолевых препаратов с помощью микроядерного теста на лимфоцитах крови человека // *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019. Т. 4, №3. С. 95-101.

REVIEW ARTICLE

ESTIMATING GENOTOXIC EFFECTS OF ANTICANCER DRUGS USING CYTOKINESIS-BLOCK MICRONUCLEUS ASSAY ON HUMAN LYMPHOCYTES

VARVARA I. MININA^{1,2*}, VLADISLAV YU. BUSLAEV²

¹Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (18, Sovetskiy Prospekt, Kemerovo, 650000), Russian Federation

²Kemerovo State University (6, Krasnaya Street, Kemerovo, 650000), Russian Federation

English ▶

Abstract

Here we review the current experience of using cytokinesis-block micronucleus (CBMN) assay on cultures of human lymphocytes to evaluate genotoxic effects of anticancer drugs. Having performed search in PubMed, Scopus, Web of Science, TOXLINE, and the Cochrane Library, we identified a total of 172 relevant studies. Out of them, 89 were conducted *in vitro*, and 41 were published within the last decade. The mentioned studies concordantly demonstrated a significant increase in micronuclei, protrusions, nucleoplasmic bridges, and a de-

crease in proliferation in cells treated with anticancer drugs in a time- and dose-dependent manner. Notably, the results of CBMN assay are consistent with the data obtained from other cytogenetic techniques (comet assay, chromosomal aberration analysis, analysis of mutations in housekeeping genes, and fluorescence in situ hybridisation).

Conclusion. CBMN assay permits a reliable evaluation of the mutagenic effects related to anticancer drugs.

Keywords: genotoxic effects; micronuclei; cytokinesis-block micronucleus assay; anticancer drugs; chemotherapy

Conflict of Interest: the authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this article.

For citation:

Varvara I. Minina, Vladislav Yu. Buslaev. Estimating genotoxic effects of anticancer drugs using cytokinesis-block micronucleus assay on human lymphocytes. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019; 4 (3): 95-101.

Введение

Онкологические заболевания являются одной из основных причин смертности в мире. В 2018 году отмечено увеличение количества летальных исходов от злокачественных новообразований до 9,6 миллиона случаев [1].

Традиционные методы химиотерапии предполагают использование агентов, обладающих сильными цитотоксическими и деструктивными свойствами. Подавление путей DNA damage response (DDR), формирование большого количества повреждений молекулы ДНК, остановка клеточного деления и гибель клетки являются наиболее общим механизмом действия данных веществ на опухоли [2]. При этом эффективность применяемой химиотерапии у больных сильно варьирует в зависимости от индивиду-

альных молекулярно-генетических особенностей (как структурных, так и экспрессионных). Раковые клетки могут разработать способы обхода сигнальных путей апоптоза, что приводит к устойчивости к терапии. Нетрансформированные клетки организма (например, клетки крови при формировании солидных опухолей) также способны накапливать множество повреждений ДНК. Наиболее тяжелым клиническим проявлением побочных эффектов действия химиотерапевтических агентов является развитие вторичных опухолей [3].

В контексте исследования эффектов действия противоопухолевых препаратов высокоинформативным является анализ микроядер (МЯ) в соматических клетках. МЯ могут формироваться в результате фрагментации хромосом или от-

ставания целых хромосом на стадии анафазы митотического деления. Таким образом, данные структуры могут выступать в качестве маркера хромосомных повреждений, а также утраты целых хромосом. Кроме того, в рамках данного теста одновременно проводится учет показателей пролиферативной активности лимфоцитов и частоты клеток на стадиях митоза и апоптоза. При тестировании генотоксических эффектов действия различных факторов окружающей и производственной среды на человека широко используется учет МЯ в лимфоцитах крови с цитокинетическим блоком (cytokinesis-block micronucleus (L-CBMN) assay) [4, 5]. Правила подготовки препаратов и критерии оценки подробно описаны и стандартизованы [6]. Эксперименты *in vitro* с нагрузкой культур клеток модельных животных или опухолевых клеточных линий химиотерапевтическими агентами проводятся уже довольно давно. Примеров использования стандартизованного L-CBMN *in vitro* в данном контексте пока не очень много. Однако такой подход способен дать ценную информацию относительно особенностей индивидуальной чувствительности нативных клеток крови человека к действию конкретных терапевтических агентов еще до начала лечения. Кроме того, появляется возможность достаточно быстро и надежно тестировать генотоксические (или, напротив, антимуtagenные) эффекты новых разрабатываемых препаратов.

Цель исследования

Обобщить современный опыт использования микроядерного теста с цитохалазиновым блоком на лимфоцитах крови человека (*in vitro*) для оценки генотоксических эффектов действия противоопухолевых препаратов.

Материалы и методы

Поиск научных статей для систематического обзора проведен при использовании электронных баз данных MedLine, Scopus, WebofScience, TOXLINE, The Cochrane Library. Отбор статей и их систематический обзор выполнялся в соответствии с правилами PRISMA [7]. В процессе поиска статей были использованы следующие *ключевые слова*: “cytokinesis-block micronucleus” или “micronuclei” или “cytogenetic damage” или “genotoxicity” в комбинации с “in vitro”, “antineoplastic” или “antiblastic” или “drug*” или “agent*” в сочетании с “human lymphocytes”.

Критерии включения. Для анализа были использованы статьи, полный текст которых был опубликован и представлен в базах Scopus, Web of Science, MedLine, TOXLINE, The Cochrane Library на английском языке. В данный систематический обзор были включены работы, опубликованные за последние 10 лет, в которых оценка повреждений генома проводилась с применением стандартного протокола L-CBMN теста в нативных лимфоцитах крови человека, подвергнутых действию химиотерапевтических препаратов *in vitro* [6].

Критерии исключения. Исключались исследования, проведенные без указания контрольных, фоновых значений частоты микроядер; эксперименты, в которых использовались другие типы клеток (не лимфоциты крови человека) или учитывалось менее 1000 двухядерных клеток; также не включались исследования, анализирующие последствия контакта с комплексом противоопухолевых препаратов *in vivo*.

В результате поиска научных статей по ключевым словам всего было найдено 172 опубликованных исследования, посвященных изучению мутагенного потенциала противоопухолевых агентов с помощью классического микроядерного теста, в том числе 89 работ были выполнены в формате эксперимента *in vitro*, из них 41 статья была опубликована за последние 10 лет. В большинстве экспериментов использовались различные типы опухолевых и нетрансформированных клеток. В 17 работах использовали нативные лимфоциты крови человека, обработанные противоопухолевыми препаратами *in vitro*. Данный метод в экспериментах был дополнен другими цитогенетическими и молекулярно-генетическими подходами, такими как анализ хромосомных aberrаций метафазных хромосом [8], метод флюоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) [9], homozygotization assay [10], метод учета ДНК-комет [11].

Результаты

Исследования «классических» химиотерапевтических агентов с помощью L-CBMN assay *in vitro*

В качестве противоопухолевых препаратов в клинической практике широкое применение находят алкилирующие цитостатики, которые могут приводить к появлению одиночных или двойных разрывов ДНК, подавлять контроль-

ные точки клеточного цикла и индуцировать митотическую катастрофу в опухолевых клетках [12]. С использованием теста L-SBMN было показано, что лимфоциты крови человека также отличаются высокой чувствительностью к данным препаратам. Так, было продемонстрировано дозозависимое повышение частоты МЯ, уменьшение митотического индекса и одновременно с этим статистически значимое увеличение частоты клеток с абберациями хромосом (фрагменты, кольца, дицентрические хромосомы) при действии циклофосфида [8] и бендамустина [10].

Неоднократно описывался генотоксический потенциал цитостатических антибиотиков типа митомицина С и блеомицина, в том числе с помощью учета МЯ [9, 13, 14, 15]. Данные препараты характеризуются направленным действием на молекулу ДНК и участвуют в формировании разрывов её цепей [16], ингибируют встраивание тимидина в молекулу ДНК, характеризуются усилением оксидативного стресса и повреждением митохондрий. В последние годы было установлено, что экстракт солодки (*Glycyrrhiza glabra*) способен снижать генотоксический и цитотоксический эффекты действия митомицина С [17], а эфирное масло мастики (*Pistacia lentiscus*) таким действием не обладает [18]. Интересно, что блеомицин-индуцированный уровень МЯ оказался статистически значимо выше в лимфоцитах крови больных диабетом 2 типа с нефропатиями, что отражает их повышенную чувствительность к данному агенту [19].

Разработка подходов по изучению вовлечения специфических хромосом в образование микроядер представляет собой новое направление молекулярной цитогенетической диагностики веществ, рассматриваемых в качестве генотоксикантов. С применением FISH с центромерными (сеп) и whole-chromosome painting (wcp) пробамы была установлена вовлеченность 8, 15 и 20 хромосом в формирование микроядер под действием митомицина С и 1, 9, 20 хромосом – при действии блеомицина [9].

Сравнительная токсикологическая характеристика трех широко используемых цитостатиков с различным механизмом действия (5-фторурацила, цисплатина и этопозида) проводилась в экспериментах с использованием лимфоцитов периферической крови человека, а также клеток печени *Danio rerio* (*zebrafish liver*) и клеточной линии гепатомы человека (*HepG2*)

[11]. Оказалось, что максимальную чувствительность к действию данных препаратов проявляют не опухолевые клетки и не лимфоциты, а клетки печени рыб *Danio rerio*. Это ставит вопрос о безопасности применения данных цитостатиков, учитывая возможность их попадания в водные объекты с различными смывами.

В статье немецких авторов [20] обсуждаются особенности интерпретации результатов L-SBMN тестов в зависимости от времени внесения генотоксических агентов в культуры клеток (в начале культивирования или после 44–48 часов после стимулирования клеток ФГА). В качестве мутагенов использовали метилметансульфонат (MMS), этилметансульфонат (EMS), N-нитрозо-N-этилмочевина (этилнитрозомочевина; ЕНУ), оксид стирола (SO), анти-B[a]P-7,8-дигидродиол-9,10-эпоксид (BPDE) и митомицин С (ММС). Было показано, что большинство препаратов индуцировали формирование микроядер после культивирования и только ММС начинает действовать уже на старте культивирования. В связи с этим G. Speit с коллегами полагают, что SBMN метод в целом менее чувствителен к действию мутагенов/кластогенов, когда повреждения индуцируются на старте клеточных культур.

По мнению итальянских авторов [21], использование классического варианта SBMN может оказаться не лучшим выбором для тестирования генотоксических эффектов митотических ядов, взаимодействующих с тубулином, образующим микротрубочки в клетке (колхицин, винкристин, нокадазол, паклитаксел, доцетаксел). Данные агенты приводят к накоплению мононуклеарных клеток, главным образом, через митотическое проскальзывание. Формирование МЯ в мононуклеарах – довольно интригующее событие, главным образом потому, что для индукции МЯ требуется деление клетки. В настоящее время обсуждаются различные механизмы формирования одноклеточных лимфоцитов с МЯ. Эта клетка может представлять собой лимфоцит, в котором МЯ образовалось во время последнего деления в виде лимфобласта и который не может делиться *in vitro*; клетку с особенно быстрой циклическостью; лимфоцит, нечувствительный к цитохалазину В; последствия митотического проскальзывания, явления, при котором митотически арестованная клетка снова входит в клеточный цикл и таким образом порождает тетраплоидную клетку. Sara Guccini

предполагает, что при использовании классического метода учета МЯ в двухядерных клетках возможна существенная недооценка событий в мононуклеарах [21].

Исследования генотоксических эффектов новых перспективных противоопухолевых препаратов с помощью L-CBMN assay in vitro

Использование ингибиторов протеинкиназ представляет собой новый и перспективный подход к терапии рака с высокой специфичностью к опухолевым клеткам и меньшей токсичностью для нормальных клеток [22–25]. Однако результаты исследований генотоксических эффектов действия таких препаратов пока неоднозначны [26].

Генотоксический потенциал иматиниба (imatinib mesylate) в отношении лимфоцитов крови был выявлен с помощью метода ДНК-комет [27]; не зарегистрирован в тесте Эймса, в экспериментах с клетками лимфомы мыши, костного мозга крысы, клетками яичников китайского хомячка, однако в экспериментах с нагрузкой *in vitro* нативных лимфоцитов периферической крови человека, а также с клетками печени *Danio rerio* и клетками гепатомы HepG2 было выявлено повышение уровня МЯ; причем только в лимфоцитах было отмечено повышение частоты нуклеоплазматических мостов и ядерных протрузий [28]. Таким образом, при использовании таргетных препаратов нельзя полностью исключить повышение риска для здоровья человека и для дикой природы (например, при попадании в водоемы).

Остается практически неизученным генотоксический потенциал современных препаратов для иммунотерапии, которые блокируют рецепторы цитотоксических Т-лимфоцитов и стимулируют Т-клеточно-опосредованный противоопухолевый иммунный ответ (таких как ипилимумаб, дабрафениб и вемурафениб и другие).

Интересные результаты сравнительно недавно были получены при тестировании противоопухолевых агентов природного происхождения. Так, при тестировании фомоксанта А – соединения, выделенного из эндофитного гриба *Phomopsis longicolla*, связанного с морскими водорослями *Bostrychia radicans*, с помощью L-CBMN и метода ДНК-комет были выявлены генотоксические и цитостатические эффекты действия этого соединения на опухолевые клетки HL60, но не на нативные лимфоциты крови человека [29].

Активно обсуждается безопасность и эффективность использования в онкологии препаратов растительного происхождения. С использованием CBMN изучались эффекты воздействия эфирного масла крапивы двудомной *Urtica dioica* на лимфоциты крови человека. Была выявлена значимая положительная корреляция между концентрацией эфирного масла, вносимого в культуру, и частотой микроядер, хромосомных аберраций, частотой клеток в апоптозе или некрозе [30]. Показано, что ванильная кислота в дозе 1 мг/мл значительно снижала частоту клеток с микроядрами, а в высокой дозе – 2 мг/мл проявляла уже генотоксический эффект на ДНК [15]. В то же время при совместном внесении в культуры ванильной кислоты (как в дозе 1 мг/мл, так и 2 мг/мл) и ММС наблюдалось снижение уровня микроядер в двухядерных лимфоцитах по сравнению с действием ММС на лимфоциты крови без добавок.

Заключение

В результате анализа исследований, представленных в данной работе, были выявлены дифференциальные генотоксические эффекты действия противоопухолевых препаратов на лимфоциты крови человека [8–11, 13–15, 17–21, 28], показана согласованность результатов L-CBMN assay и других методов оценки генотоксического потенциала (метод ДНК-комет, учет хромосомных аберраций, уровень мутаций в генах домашнего хозяйства) [8–11]. Сочетание CBMN assay и молекулярно-цитогенетической диагностики (FISH) позволило установить особенности вовлечения индивидуальных хромосом в формирование микроядер [9]. Определены методические ограничения и возможности метода L-CBMN при тестировании генотоксичности противоопухолевых препаратов [20, 21]. В сравнении с другими цитогенетическими методами можно отметить, что CBMN assay обладает такими преимуществами, как возможность одновременного учета кластогенных, анеугенных и цитостатических эффектов; большая скорость анализа с возможностью автоматизации; большая статистическая мощность исследования. Проведение подобных оценок *in vitro* до начала лечения способно дать ценную информацию относительно особенностей индивидуальной чувствительности пациента к действию данного препарата. Результаты подобных исследований в комбинации с данными фармакогенети-

ческих тестов могут способствовать коррективке персонализированных режимов применения противораковых препаратов в клинической практике.

Источник финансирования

Исследование было поддержано государ-

ственным заданием на 2019-2021 гг. № ГЗ 0352-2019-0011.

Funding

The study was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (State Assignment for Research, 2019-2021, № 0352-2019-0011).

Литература / References:

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. DOI: 10.3322/caac.21492
2. Khanna A. DNA damage in cancer therapeutics: a boon or a curse? *Cancer Res.* 2015;75(11):2133-2138. DOI: 10.1158/0008-5472
3. Ramadan G, El-Beih NM, Zahra MM. Egyptian sweet marjoram leaves protect against genotoxicity, immunosuppression and other complications induced by cyclophosphamide in albino rats. *Br J Nutr.* 2012;108:1059-1068. DOI: 10.1017/S0007114511006210
4. Kirsch-Volders M, Fenech M, Bolognesi C. Validity of the Lymphocyte Cytokinesis-Block Micronucleus Assay (L-CBMN) as biomarker for human exposure to chemicals with different modes of action: A synthesis of systematic reviews. *Mutat Res.* 2018;836(Pt A):47-52. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2018.05.010
5. Villarini M, Gianfredi V, Levorato S, Vannini S, Salvatori T, Moretti M. Occupational exposure to cytostatic/antineoplastic drugs and cytogenetic damage measured using the lymphocyte cytokinesis-block micronucleus assay: A systematic review of the literature and meta-analysis. *Mutat Res.* 2016;770(Pt A):35-45. DOI: 10.1016/j.mrrev.2016.05.001
6. Fenech M, Chang WP, Kirsch-Volders M, Holland N, Bonassi S, Zeiger E; HUMicronNucleus project. HUMN project: detailed description of the scoring criteria for the cytokinesis-block micronucleus assay using isolated human lymphocyte cultures. *Mutat Res.* 2003;534(1-2):65-75. DOI: 10.1016/s1383-5718(02)00249-8
7. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ.* 2009;339:b2700. DOI: 10.1136/bmj.b2700
8. Samarth R, Khan T, Srivas S, Mishra P, Tiwari R. Evaluation of cyclophosphamide-induced genotoxicity and cytotoxicity in cultured human lymphocytes. *J Radiat Cancer Res.* 2018;9(1):28.
9. Hovhannisyan G, Aroutiounian R, Babayan N, Harutyunyan T, Liehr T. Comparative analysis of individual chromosome involvement in micronuclei induced by mitomycin C and bleomycin in human leukocytes. *Mol Cytogenet.* 2016;9(1):1-7. DOI: 10.1186/s13039-016-0258-4
10. Pereira TS, Sant'anna JR de, Morais JF, Yajima JPR de S, Mathias PC de F, Franco CC da S, Castro-Prado M. Assessment of bendamustine-induced genotoxicity in eukaryotic cells. *Drug Chem Toxicol.* 2019; 42(4):394-402. DOI: 10.1080/01480545.2018.1458236
11. Gajski G, Gerić M, Žegura B, Novak M, Nunić J, Bajrektarević D, Garaj-Vrhovac V, Filipič M. Genotoxic potential of selected cytostatic drugs in human and zebrafish cells. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2016;23(15):14739-14750. DOI: 10.1007/s11356-015-4592-6
12. Merli M, Ferrario A, Basilico C, Maffioli M, Caramazza D, Appio L, Arcaini L, Passamonti F. Novel agents in indolent lymphomas. *Ther Adv Hematol.* 2013;4(2):133-148. DOI: 10.1177/2040620712466865
13. Pawar AA, Vikram A, Tripathi DN, Padmanabhan S, Ramarao P, Jena G. Modulation of mitomycin C-induced genotoxicity by acetyl- and thio- analogues of salicylic acid. *In Vivo.* 2009;23(2):303-730.
14. Gutiérrez-Enríquez S, Ramón Y Cajal T, Alonso C, Corral A, Carrasco P, Cornet M, Sanz J, Ribas M, Baiget M, Diez O. Ionizing radiation or mitomycin-induced micronuclei in lymphocytes of BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;127(3):611-622. DOI: 10.1007/s10549-010-1017-6.
15. Erdem MG, Cinkilic N, Vatan O, Yilmaz D, Bagdas D, Bilaloglu R. Genotoxic and anti-genotoxic effects of vanillic acid against mitomycin C-induced genomic damage in human lymphocytes in vitro. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(10):4993-4998.
16. Chen J, Ghorai MK, Kenney G, Stubbe J. Mechanistic studies on bleomycin-mediated DNA damage: multiple binding modes can result in double-stranded DNA cleavage. *Nucleic Acids Res.* 2008;36(11):3781-3790.
17. Yavuz Kocaman A, Güzelkocak M. The genotoxic and antigenotoxic potential of the methanolic root extract of *Glycyrrhizaglabra* L. on human peripheral blood lymphocytes. *Drug Chem Toxicol.* 2018;41(3):368-375. DOI: 10.1080/01480545.2018.1435686
18. Vlastos D, Drosopoulou E, Efthimiou I, Gavriilidis M, Panagaki D, Mpatziou K, Kalamara P, Mademtoglou D, Mavragani-Tsipidou P. Genotoxic and Antigenotoxic Assessment of Chios Mastic Oil by the in Vitro Micronucleus Test on Human Lymphocytes and the In Vivo Wing Somatic Test on *Drosophila*. *PLoS One.* 2015;10(6):e0130498. DOI: 10.1371/journal.pone.0130498
19. Salimi M, Broumand B, Mozdarani H. Association of elevated frequency of micronuclei in peripheral blood lymphocytes of type 2 diabetes patients with nephropathy complications. *Mutagenesis.* 2016;31(6):627-633.
20. Speit G, Linsenmeyer R, Schütz P, Kuehner S. Insensitivity of the in vitro cytokinesis-block micronucleus assay with human lymphocytes for the detection of DNA damage present at the start of the cell culture. *Mutagenesis.* 2012;27(6):743-747. DOI: 10.1093/mutage/ges041
21. Guccini S, Lombardi S, Pisani A, Piaggi S, Scarpato R. Effects of spindle poisons in peripheral human lymphocytes by the in vitro cytokinesis-blockmicronucleus assay. *Mutagenesis.* 2012;27(6):749-758. DOI: 10.1093/mutage/ges044

22. Ling Y, Zhang Z, Zhang H, Huang Z. Protein Kinase Inhibitors as Therapeutic Drugs in AML: Advances and Challenges. *Curr Pharm Des.* 2017;23(29):4303-4310. DOI: 10.2174/1381612823666170703164114
23. Janku F. Phosphoinositide 3-kinase (PI3K) pathway inhibitors in solid tumors: From laboratory to patients. *Cancer Treat Rev.* 2017;59:93-101. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.07.005
24. Dreas A, Mikulski M, Milik M, Fabritius CH, Brzózka K, Rzymiski T. Mitogen-activated Protein Kinase (MAPK) Interacting Kinases 1 and 2 (MNK1 and MNK2) as Targets for Cancer Therapy: Recent Progress in the Development of MNK Inhibitors. *Curr Med Chem.* 2017;24(28):3025-3053. DOI: 10.2174/0929867324666170203123427.
25. Ardito F, Giuliani M, Perrone D, Troiano G, Lo Muzio L. The crucial role of protein phosphorylation in cell signaling and its use as targeted therapy (Review). *Int J Mol Med.* 2017;40(2):271-280. DOI: 10.3892/ijmm.2017.3036
26. Smolkova B, Dusinska M, Gabelova A. Nanomedicine and epigenome. Possible health risks. *Food Chem Toxicol.* 2017;109(Pt 1):780-796. DOI: 10.1016/j.fct.2017.07.020
27. Maia Filho PA, Almeida Filho TP, Moreina-Nunes CFA, Burbano RR, de Lemos JAR, de Oliveira EHC, Cavalcanti BC, Pereira JF, Barbosa MC, Duarte FB, de Castro MF, Quixadá ATS, Lemes RPG. Genotoxicity associated with the use of tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia. *Environ Mol Mutagen.* 2018;59(3):260-262. DOI: 10.1002/em.22164
28. Novak M, Žegura B, Nunić J, Gajski G, Gerić M, Garaj-Vrhovac V, Filipič M. Assessment of the genotoxicity of the tyrosine kinase inhibitor imatinibmesylate in cultured fish and human cells. *Mutat Res.* 2017;814:14-21. DOI: 10.1016/j.mrgtox.2016.12.002
29. Pavão GB, Venâncio VP, de Oliveira AL, Hernandez LC, Almeida MR, Antunes LM, Debonsi HM. Differential genotoxicity and cytotoxicity of phomoxanthone A isolated from the fungus *Phomopsis longicolla* in HL60 cells and peripheral blood lymphocytes. *Toxicol In Vitro.* 2016;37:211-217. DOI: 10.1016/j.tiv.2016.08.010
30. Gül S, Demirci B, Başer KH, Akpulat HA, Aksu P. Chemical composition and in vitro cytotoxic, genotoxic effects of essential oil from *Urtica dioica* L. *Bull Environ Contam Toxicol.* 2012;88(5):666-771. DOI: 10.1007/s00128-012-0535-9

Сведения об авторах

Минина Варвара Ивановна, доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории цитогенетики Института экологии человека, профессор отдела подготовки научных кадров высшей квалификации ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и угляхимии СО РАН», профессор кафедры генетики ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0003-3485-9123

Буслаев Владислав Юрьевич, магистр Института биологии, экологии и природных ресурсов ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: поиск литературных данных.

ORCID: 0000-0001-5566-5323

Корреспонденцию адресовать:

Минина Варвара Ивановна,
650000, Россия, г. Кемерово, пр-т Советский, д.18
E-mail: vminina@mail.ru

Статья поступила: 05.07.2019 г.

Принята в печать: 31.08.2019 г.

Authors

Prof. Varvara I. Minina, DSc, Chief Researcher, Laboratory of Cytogenetics, Institute of Human Ecology, Federal Research Center for Coal and Coal Chemistry of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Kemerovo, Russian Federation; Professor, Department for Research Training, Federal Research Center for Coal and Coal Chemistry of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Kemerovo, Russian Federation; Professor, Department of Genetics, Kemerovo State University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-3485-9123

Mr. Vladislav Yu. Buslaev, Master Student, Institute of Biology, Ecology, and Natural Resources, Kemerovo State University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: performed a literature search.

ORCID: 0000-0001-5566-5323

Corresponding author:

Prof. Varvara I. Minina
18, Sovetskiy Prospekt, Kemerovo, 650000, Russian Federation
e-mail: vminina@mail.ru

Received: 05.07.2019

Accepted: 31.08.2019

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-3-102-112>

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА И БЕРЕМЕННОСТЬ

РУДАЕВА Е.В.^{1*}, МОЗЕС В.Г.¹, КАШТАЛАП В.В.², ЗАХАРОВ И.С.¹, ЕЛГИНА С.И.¹, РУДАЕВА Е.Г.¹

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

Резюме

Частота врожденных пороков сердца варьирует в широких пределах и составляет от 2,4 до 14,15%. Ежегодно во всем мире рождается более 30000 детей с врожденными пороками сердца. Многие из таких пациентов – молодые женщины, планирующие вынашивание беременности и рождение здорового ребенка. У женщин с врожденными пороками сердца во время беременности возрастает риск развития сердечной недостаточности, аритмии, цереброваскулярных заболеваний, эмболии, приводящих к летальным исходам. Течение беременности осложняется задержкой роста плода, преждевременными родами, преэклампсией, новорожденные имеют более низкий вес при рождении, повышается риск

развития врожденных пороков, в том числе пороков сердца. На основании оценки риска беременности и родов у женщин с врожденными пороками сердца Американской ассоциацией сердца (ACC/AHA), Американским обществом кардиологов и Европейским обществом кардиологов (ESC) разработаны рекомендации по оптимизации ведения данной группы пациенток. Для оптимизации помощи беременным с врожденными пороками сердца и достижения результатов необходимо взаимодействие врачей разных специальностей: акушеров-гинекологов, терапевтов, кардиологов и специалистов по врожденным порокам сердца.

Ключевые слова: врожденный порок сердца, беременность, роды.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Рудаева Е.В., Мозес В.Г., Кашталап В.В., Захаров И.С., Елгина С.И., Рудаева Е.Г. Врожденные пороки сердца и беременность // *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019. Т. 4, №3. С. 102-112.

REVIEW ARTICLE

CONGENITAL HEART DISEASE AND PREGNANCY

ELENA V. RUDAEVA¹, VADIM G. MOZES¹, VASILIIY V. KASHTALAP², IGOR S. ZAKHAROV¹, SVETLANA I. YELGINA¹, ELENA G. RUDAEVA¹

¹Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Russian Federation

²Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002), Russian Federation

English ►

Abstract

Annually, there > 30,000 infants are born with congenital heart defects; in different populations, the prevalence of congenital heart disease (CHD) varies from 2.4 to 14.15%. Women with CHD

planning pregnancy are at increased risk of heart failure, arrhythmias, cerebrovascular disease, and embolism. In such patients, pregnancy course is complicated by intrauterine growth restriction, pre-eclampsia, and preterm birth. Their newborns

generally have a low birth weight and high risk of congenital malformations including heart defects. European Society of Cardiology (ESC) developed risk assessment-based guidelines to optimise the management of pregnant women with

CHD. This approach requires a cooperation of obstetrician-gynecologists, general practitioners, and cardiologists.

Keywords: congenital heart disease, pregnancy, childbirth.

Conflict of Interest: the authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this article.

For citation:

Elena V. Rudaeva, Vadim G. Mozes, Vasily V. Kashtalap, Igor S. Zakharov, Svetlana I. Yelgina, Elena G. Rudaeva. Congenital heart disease and pregnancy. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019; 4 (3): 102-112.

Введение

Врожденный порок сердца (ВПС) – это диагностированный с момента рождения дефект в структуре сердца и крупных сосудов. Частота встречаемости варьирует в широких пределах и составляет от 2,4 до 14,15%. Ежегодно во всем мире рождается более 30000 детей с врожденными пороками сердца. На один миллион взрослого населения приходится около 3500 человек с данной патологией. Многие из таких пациентов – молодые женщины, планирующие вынашивание беременности и рождение здорового ребенка [1,2].

В западных странах врожденные пороки сердца – самая частая форма сердечно-сосудистых заболеваний, осложняющих течение беременности и родов. Зарегистрировано 74% случаев осложнений по данным Канадского регистра CARPREG и 66% осложнений по данным Европейского регистра ROPAC [3,4].

У многих пациенток имеются нетяжелые врожденные дефекты сердечно-сосудистой системы, которые ранее не были диагностированы в детском возрасте, и, вероятнее всего, не окажут влияния на вынашивание беременности и благополучные роды. Однако у большинства пациенток выявляются более серьезные врожденные пороки сердца, которые ранее были подвергнуты оперативным вмешательствам. Эта группа пациенток имеет высокий риск акушерских и перинатальных осложнений, а также декомпенсации основного заболевания [5].

К моменту наступления беременности большинство женщин считают себя здоровыми, но с наступлением беременности и высоким риском осложнений нуждаются в наблюдении врача акушера-гинеколога, кардиолога, терапевта и кардиохирурга [6].

У женщин с врожденными пороками сердца во время беременности возрастает риск развития таких тяжелых осложнений, как сердечная

недостаточность, аритмии, цереброваскулярные заболевания, эмболии вплоть до летального исхода. Возможна длительная перегрузка работы желудочков сердца объемом и давлением в связи с поражением клапана сердца или наличием некорректированного шунта, особенно при поздней хирургической коррекции или паллиативных хирургических дефектах. Развитие аритмий, чаще всего суправентрикулярных, связано с дилатацией камер сердца, приводящей к гипертрофии миокарда, фиброзу, рубцеванию и нарушениям проводящей системы. Беременность может провоцировать развитие аритмий и на здоровом сердце в связи с такими физиологическими особенностями, как гормональное воздействие, физиологическая дилатация, изменение вегетативной нервной системы [7].

У матерей с врожденными пороками сердца часто диагностируется задержка роста плода, новорожденные имеют более низкий вес при рождении, чаще рождаются недоношенными, имеют риск развития метаболических и сердечно-сосудистых осложнений. У родителей, имеющих врожденный порок сердца, высок риск развития пороков у детей. Риск развития порока сердца у будущего ребенка возрастает до 10% в случае наличия данной патологии у матери или у одного родственника в поколении [3,8].

У больных с врожденными пороками сердца диагностируют специфические генетические аномалии, такие как синдром Тернера, Дауна, Уильямса, Менделя при мутации в одном гене, велокардиофасциальный синдром, синдром Нунан, синдром Холта-Орама, гетеротоксический синдром, что значительно осложняет их ведение. При синдроме Марфана или других аутосомных доминантных синдромах риск передачи аномалии сердца плоду составляет 50%. Открытый артериальный проток, тетрада Фал-

ло, транспозиционные пороки могут быть ассоциированы с хромосомными аномалиями, такими как трисомия 21, 13 или 18 хромосом или с микроделецией 22q11.2. С последней аномалией ассоциированы 10–15% случаев развития тетрады Фалло и атрезии легочной артерии, при этом риск передачи порока потомству очень высокий. Такие соматические заболевания, как сахарный диабет и ожирение, курение, повышают риск развития врожденного порока сердца плода в несколько раз. В свою очередь, прием фолиевой кислоты на этапе прегравидарной подготовки и во время беременности снижает риск формирования врожденного порока сердца у будущего ребенка [9,10].

Молодые женщины имеют недостаточные сведения об имеющемся у них пороке сердца, возможности вынашивания беременности, осложнениях гестационного периода, родов и основного заболевания. В связи с этим информационное обеспечение, направленное на освещение вопросов предупреждения беременности у данной группы пациенток, выявление групп риска у беременных пациенток с врожденными пороками сердца, является актуальным и должно обеспечиваться врачами амбулаторно-поликлинического звена акушерско-гинекологической и кардиологической служб [11].

На основании оценки риска беременности и родов у женщин с врожденными пороками сердца Американской ассоциацией сердца (ACC/AHA), Американским обществом кардиологов и Европейским обществом кардиологов (ESC) были разработаны рекомендации по оптимизации ведения данной группы пациенток [7].

При оценке факторов рисков у планирующих беременность пациенток с врожденными пороками сердца необходимо учитывать анатомические особенности порока, вид проведенного ранее хирургического вмешательства, проводить оценку функциональной способности сердца исходя из данных анамнеза и проведения стресс-тестов. Одним из основных факторов неблагоприятного исхода беременности и родов у женщин с врожденными пороками сердца является наличие сердечной недостаточности, которая диагностируется при выполнении теста с физической нагрузкой [12].

Для диагностики топикки, функциональной способности и особенностей гемодинамики порока сердца необходимо проведение дополнительных методов исследования: электрокардио-

графии, эхокардиографии с оценкой функций желудочков, клапанов сердца, степени легочной гипертензии, материала, из которого сделаны протезы и заплаты. У беременных женщин с врожденными пороками сердца проводится компьютерная и магнитно-резонансная томография сердца, катетеризация полостей сердца, определяется концентрация кардиальных биомаркеров. Всем пациенткам с врожденными пороками сердца, которые еще только планируют беременность, в обязательном порядке необходимо рекомендовать генетическое обследование и консультацию генетика [13].

Выявлено, что в популяции наиболее распространенными врожденными пороками сердца являются дефект межжелудочковой перегородки – частота встречаемости 27–42%; дефект межпредсердной перегородки – 5–15% случаев; открытый артериальный проток – в 10–18%; коарктация аорты – 7% случаев; врожденный стеноз устья аорты – 6%; стеноз устья легочной артерии – у 8–10%; пороки группы Фалло – у 5% [1].

Нарушения гемодинамики и клинические проявления при врожденных пороках сердца различны в зависимости от размера имеющегося дефекта, локализации, характера и длительности существования порока [7].

Сама по себе беременность предъявляет очень высокие требования к сердечно-сосудистой системе организма, особенно у женщин с врожденными пороками сердца, компенсаторные возможности которых и так снижены. Основные клинические симптомы у беременных при пороках сердца не имеют специфического характера. Беспокоит быстрая утомляемость, мышечная слабость, тяжесть в ногах, чувство сонливости, сердцебиение и одышка, которые возникают при физической нагрузке. По мере прогрессирования гемодинамических нарушений при врожденном пороке сердца одышка наблюдается и в покое [4].

Врожденные пороки сердца являются одной из основных причин материнской смертности во время беременности и требуют точной формулировки диагноза, детального наблюдения во время беременности совместно с кардиологами и кардиохирургами, правильно подобранной медикаментозной и хирургической коррекции. В структуре материнской смертности на долю болезней сердца приходится 28,5%. У беременных с врожденными пороками сердца снижается насыщение крови кислородом, раз-

вивается циркуляторная или смешанная респираторно-циркуляторная гипоксия. Существующая хроническая гипоксия матери приводит к нарушению маточно-плацентарного кровотока и, как следствие, к хронической гипоксии плода [7,9].

Благодаря кардиохирургии и интервенционной кардиологии многие женщины с врожденными пороками сердца достигают детородного возраста, планируют и вынашивают беременность [13].

Рабочая научно-исследовательская группа Европейского общества кардиологов предложила использовать единую модифицированную классификацию ВОЗ по оценке риска сердечно-сосудистых осложнений для матери и будущего ребенка у беременных женщин с врожденными пороками сердца и другой кардиоваскулярной патологией. Предложенная классификация объединяет все сердечно-сосудистые факторы риска, основное заболевание сердца, сопутствующие заболевания, включает возможные противопоказания к вынашиванию беременности, сроки проведения консультаций узких специалистов, проведения дополнительных методов исследования, сроки и методы родоразрешения в зависимости от вида врожденного порока и наличия осложнений [7].

Модифицированная классификация ВОЗ материнского риска при сердечно-сосудистых заболеваниях включает несколько групп пациентов [7].

Первая группа включает состояния у беременных с оценкой риска ВОЗ I: неосложненный, незначительный или умеренно выраженный стеноз легочной артерии и открытый артериальный проток; успешно оперированный порок сердца при дефекте межпредсердной перегородки, дефекте межжелудочковой перегородки, открытом артериальном протоке, аномальном дренаже легочных вен, редкие предсердные или желудочковые экстрасистолы.

Вторая группа включает состояния у беременных с оценкой риска ВОЗ II или III. К ВОЗ II относятся: неоперированный дефект межпредсердной перегородки и дефект межжелудочковой перегородки, корригированная тетрада Фалло, практически все аритмии при отсутствии других осложнений. К ВОЗ III относят: умеренно выраженное поражение левого желудочка, гипертрофическую кардиомиопатию, заболевания клапанного аппарата (не соответствующее ВОЗ I или IV), синдром Марфана, не

осложненный дилатацией аорты, диаметр аорты менее 45 мм в сочетании с двустворчатым клапаном аорты, оперированную коарктацию аорты. К ВОЗ III без учета индивидуальных особенностей – искусственный механический клапан, системный правый желудочек, операцию Фонтена, неоперированные пороки сердца с цианозом, другие сложные врожденные пороки сердца, дилатацию аорты 40–45 мм при синдроме Марфана, дилатацию аорты 45–50 мм при двустворчатом клапане аорты.

Третья группа включает состояния у беременных с оценкой риска ВОЗ IV, при которых беременность противопоказана. К ним относятся легочная артериальная гипертензия, дисфункция системного желудочка с фракцией выброса менее 30% и функциональным классом сердечной недостаточности III–IV, предшествующая перипартальная кардиомиопатия с резидуальным поражением левого желудочка, выраженный митральный стеноз, выраженный стеноз устья аорты с субъективными симптомами, синдром Марфана с дилатацией аорты более 45 мм, дилатация аорты более 50 мм при двустворчатом клапане аорты, выраженная коарктация аорты.

Диагностика врожденных пороков сердца включает в себя не только анамнестические указания на наличие порока и шумы в области сердца с рождения или детского возраста, но и физикальное обследование. Обязательно проводится пальпация области сердца, перкуссия сердца и сосудистого пучка, аускультация тонов сердца. Лабораторные исследования проводятся на этапе прегравидарной подготовки на сроках с 10 по 11, с 26 по 28 и на 32 неделе гестации, а также после родоразрешения, и обязательно должны включать оценку состояния свертывающей системы крови. Электрокардиография сердца позволяет выявить признаки гипертрофии и перегрузки различных отделов сердца в зависимости от типа порока и имеющихся гемодинамических нарушений. Допплерэхокардиография и эхокардиография сердца в большинстве случаев позволяют обнаружить характерные для пороков сердца признаки, оценить степень, тяжесть нарушений внутрисердечной гемодинамики и функциональное состояние всех отделов сердца [7,9,12].

Согласно рекомендациям Российского и Европейского кардиологических обществ, среди беременных с врожденными пороками сердца выделяют высокую и низкую группу риска

по развитию возможных осложнений. К высокой группе риска относят пациенток с сердечной недостаточностью третьего и четвертого функционального класса. Чаще всего к развитию такой тяжелой сердечной недостаточности приводят врожденные пороки сердца, сопровождающиеся легочной гипертензией. Частота материнской смертности в этой группе самая высокая – 30–50%. В данную группу также входят пациентки с тяжелой степенью стеноза аорты и аортального клапана. Беременность таким пациенткам не рекомендуется. В случае ее наступления показано прерывание в связи с высоким риском летальных осложнений у матери. Вопрос о прерывании беременности решается консилиумом с обязательным присутствием кардиологов и кардиохирургов. Даже само прерывание беременности опасно, так как сопряжено с высоким риском осложнений из-за выраженной вазодилатации и уменьшения сократительной способности миокарда в результате используемых методов анестезии [7,12].

В группу низкого риска включены беременные без явлений легочной гипертензии, с умеренно выраженной недостаточностью клапана. При таких пороках декомпенсации сердечной деятельности во время беременности не происходит вследствие снижения общего периферического сосудистого сопротивления.

При незначительном стенозе или средней степени стеноза аорты женщины также хорошо переносят беременность, параллельно с ростом ударного объема увеличивается градиент давления. Среднетяжелая степень стеноза легочной артерии чаще всего тоже переносится хорошо, изредка требуется хирургическое вмешательство во время беременности.

Пациентки с корригированными пороками сердца без искусственных клапанов неплохо переносят течение беременности. Остаточные дефекты после кардиохирургической коррекции встречаются в 2–50% случаев и должны быть подтверждены клинически и при проведении эхокардиографии.

Специальное кардиологическое обследование пациенток всех групп проводят каждый триместр. Все беременные с врожденными пороками сердца нуждаются в постоянном наблюдении кардиолога и акушера-гинеколога. Один раз в месяц необходимо выполнять эхокардиоскопию, трехкратно за время беременности показана госпитализация в многопрофильный стационар, имеющий в своем составе

кардиологическое и акушерское отделения.

Первая госпитализация проводится в сроке до 12 недель гестации с целью уточнения диагноза, функционального состояния сердечно-сосудистой системы, наличия и активности ревматического процесса, решения вопроса о возможности вынашивания беременности.

Вторая госпитализация должна быть проведена в сроке с 27 до 32 недель беременности, в период, когда сердечно-сосудистая система испытывает наибольшую нагрузку. Помимо тщательного обследования пациентке проводится коррекция проводимой терапии.

Последняя госпитализация проводится за две-три недели до срока родов с целью подготовки к родам, решения вопроса о сроке и методе родоразрешения, назначении или коррекции кардиальной и противоревматической терапии.

Все дополнительные госпитализации беременных с врожденными пороками сердца должны быть обоснованы присоединившимися акушерскими и перинатальными осложнениями, а также декомпенсацией основного заболевания [7].

При наличии врожденного порока сердца, соответствующего первой степени – очень низкий риск развития осложнений, беременные должны быть консультированы кардиологом не более двух раз за время беременности. При второй степени (низкий или умеренно выраженный риск) наблюдение кардиологом осуществляется каждый триместр беременности. При третьей степени (высокий риск осложнений) совместный осмотр кардиолога и акушера-гинеколога проводится однократно каждые один-два месяца. Такой же тактики ведения придерживаются при четвертой степени риска осложнений, если женщина отказывается от рекомендованного ей консилиумом решения о прерывании беременности. При необходимости осмотры проводятся чаще [12,14].

Важную роль в успешном исходе беременности для матери и будущего ребенка у женщин с врожденными пороками сердца играет предгравидарная подготовка. Она включает в себя проведение вальвулопластики, терапевтическое или хирургическое лечение аритмий, лечение сопутствующих заболеваний. Обязательно должен быть решен вопрос о назначении антикоагулянтной терапии у беременных с механическим протезом клапана сердца. Врачи должны рекомендовать пациентке наиболее благоприятный период для вынашивания бере-

менности в зависимости от вида врожденного порока, его компенсации, отсутствия тяжелых осложнений. Целесообразно вынашивание беременности в возрасте от 20 до 25 лет [2,4,5].

Несмотря на единые подходы к ведению беременности при врожденных пороках сердца, есть особенности в зависимости от вида порока и наличия осложнений. При дефекте межжелудочковой перегородки ведение беременности и родов зависит от высокого или низкого типа дефекта. Низкий тип дефекта межжелудочковой перегородки практически не имеет гемодинамических нарушений, протекает благоприятно. Вынашивание беременности и роды при данном типе порока не противопоказаны. Во время беременности достаточно двукратного наблюдения у кардиолога. Родоразрешение проводится через естественные родовые пути. При высоком дефекте межжелудочковой перегородки тактика ведения зависит от стадии сердечной недостаточности и степени легочной гипертензии. При незначительной и умеренной легочной гипертензии и сердечной недостаточности первой стадии вынашивание беременности не противопоказано. Возможны самостоятельные роды с исключением потужного периода. При высокой легочной гипертензии и наличии симптомов сердечной недостаточности третьего и четвертого функционального класса беременность противопоказана. В случае отказа пациентки от прерывания беременности показано нахождение в условиях стационара в течение всего гестационного периода. При отсутствии легочной гипертензии родоразрешение проводится путем операции кесарево сечение. В послеродовом периоде возможно развитие такого осложнения, как парадоксальная системная эмболия [2,4,6,7].

Дефект межпредсердной перегородки – самый распространенный врожденный порок сердца. По клиническим данным, встречается с частотой 5–15%. По данным патологоанатомических заключений – 3,7–10% [1]. Различают первичный и вторичный дефект межпредсердной перегородки. Вторичный встречается чаще – в 95%. Беременность, как правило, переносится хорошо. Умеренная легочная гипертензия у данных пациенток носит гиперволемический характер и не оказывает неблагоприятного влияния на течение беременности. Гемодинамически значимый дефект межпредсердной перегородки должен быть закрыт до наступления беременности. Осложняется течение порока

тромбэмболией и аритмиями. Родоразрешение проводится через естественные родовые пути.

При неосложненном вторичном дефекте межпредсердной перегородки беременность и роды не противопоказаны. При наличии осложнений тактика зависит от их характера и выраженности. Противопоказанием к вынашиванию беременности является наличие высокой легочной гипертензии или синдром Эйзенменгера. В случае вынашивания беременности показано стационарное наблюдение и медикаментозная коррекция сердечной недостаточности. Возможно родоразрешение через естественные родовые пути с исключением потужного периода. Родоразрешение путем операции кесарево сечение проводится при высокой легочной гипертензии.

Течение беременности чаще всего осложняется развитием преэклампсии и задержкой развития плода. За время наблюдения по поводу беременности достаточно двукратного осмотра кардиолога.

Вторичные дефекты межпредсердной перегородки подлежат катетерному закрытию по Amplatzer при ухудшении состояния. С целью профилактики парадоксальной тромбэмболии легочной артерии не рекомендуется закрытие незначительных дефектов межпредсердной перегородки, открытого овального окна. Для предотвращения тромбэмболии легочной артерии при хронической венозной недостаточности ног рекомендуется ношение эластического трикотажа, длительный постельный режим и прием гепарина [2,4,6,7].

Атриовентрикулярная коммуникация характеризуется наличием сообщения между предсердиями и желудочками, обусловленного дефектами в перегородках, в сочетании с расщеплением створок митрального и трикуспидального клапанов. Различают неполную форму атриовентрикулярной коммуникации, включающую в себя дефект межпредсердной перегородки с расщеплением створки митрального клапана и полную форму, представляющую собой практически единый канал, включающий дефект межпредсердной перегородки, дефект межжелудочковой перегородки, отсутствие или расщепление септальных створок митрального и трикуспидального клапана. Такой порок представляет собой единое атриовентрикулярное отверстие. Полная форма атриовентрикулярной коммуникации часто сочетается с синдромом Дауна и другими пороками сердца.

Признаки сердечной недостаточности характерны для больных с таким пороком с рождения. Достижение фертильного возраста практически невозможно [2,4,6,7].

Открытый артериальный проток составляет 10–18% всех врожденных пороков сердца [1]. При неосложненном открытом артериальном протоке вынашивание беременности не противопоказано. Противопоказанием к беременности является присоединение легочной гипертензии [2,4,6,7].

Коарктация аорты встречается в 7% всех врожденных пороков сердца, может наблюдаться при синдроме Тернера [1,10]. Вопрос о возможности вынашивания беременности решается только после проведения хирургической коррекции порока. Вынашивание беременности возможно при умеренном сужении аорты и уровне артериального давления не более 160/90 мм рт. ст. В связи с высоким риском разрыва измененной стенки аорты родоразрешение проводится путем операции кесарево сечение. При нерезко выраженной коарктации аорты возможно вынашивание беременности без хирургической коррекции, но велика вероятность развития осложнений, обусловленных артериальной гипертензией. Материнская смертность при данном виде порока достигает 3,5%. Во время беременности проводится медикаментозная коррекция артериальной гипертензии, назначают кардиоселективные β-адреноблокаторы. При высоких цифрах артериального давления, сердечной недостаточности III-IV функционального класса, нарушении мозгового кровообращения вынашивание беременности противопоказано [2,4,6,7].

Во время беременности рекомендуется ограничение физических нагрузок, часто осуществляется госпитализация на весь период гестации. В связи с высоким риском расслоения и разрыва аорты баллонная ангиопластика и стентирование не проводятся [2,7].

Тактика у оперированных больных зависит от срока давности операции, ее типа и эффективности. При сроке операции менее года, сохранении повышенного артериального давления показано родоразрешение путем операции кесарево сечение, в остальных случаях – исключение потужного периода [7].

Возможные осложнения: кровоизлияние в головной мозг, расслоение и разрыв аорты, инфекционный эндокардит, тяжелая преэклампсия, самопроизвольный выкидыш,

преждевременные роды, задержка развития плода. В родах предпочтительно проведение эпидуральной анестезии.

Наблюдение беременности включает в себя регулярный контроль артериального давления, суточное мониторирование артериального давления каждый триместр, адекватную гипотензивную терапию. При высокой артериальной гипертензии, не поддающейся медикаментозной коррекции, может быть проведена чрескожная пластика коарктации аорты [6,7].

Врожденный стеноз устья аорты встречается в 6% случаев [1]. Порок в течение длительного времени переносится хорошо. Вследствие развития относительной недостаточности митрального клапана с течением времени нарастает гипертрофия левого желудочка, его дилатация и «митрализация». Сама по себе беременность может вызвать декомпенсацию компенсированного порока. Возникают признаки относительной коронарной недостаточности, проявляющиеся приступами стенокардии и развитием инфаркта миокарда. Вынашивание беременности и роды возможны при легкой и средней степени стеноза устья аорты, однако риск осложнений очень высокий. Таким образом, беременность при этом пороке нежелательна, решение о планировании и вынашивании решается индивидуально консилиумом.

Появление на ранних сроках мозговых симптомов, более за грудиной является показанием для прерывания беременности. При тяжелом аортальном стенозе женщине надо объяснить смертельную опасность, связанную с вынашиванием беременности и родами.

Осложнения порока сердца: острая коронарная недостаточность, острая левожелудочковая недостаточность, хроническая сердечная недостаточность, фатальные нарушения ритма и проводимости, острое нарушение мозгового кровообращения, внезапная смерть [2,4,6,7].

Стеноз устья легочной артерии встречается в 8–10% [1]. При легкой и средней степени тяжести стеноза беременность и роды протекают без осложнений. При тяжелом стенозе беременность может способствовать развитию суправентрикулярных аритмий и правожелудочковой недостаточности. До наступления беременности должна быть проведена хирургическая коррекция. В случае развития правожелудочковой недостаточности при тяжелом стенозе во время беременности проводится баллонная вальвулопластика [2,4,7].

Аномалия Эбштейна – достаточно редкий врожденный порок сердца. Частота составляет 1% [1]. Пациентки с аномалией Эбштейна без сердечной недостаточности и цианоза переносят беременность хорошо. У пациенток с симптомами сердечной недостаточности, выраженной трехстворчатой регургитацией и цианозом должна быть проведена хирургическая коррекция до беременности. При отказе от оперативного вмешательства вынашивание беременности противопоказано [7].

Осложнения во время беременности напрямую связаны со степенью трехстворчатой недостаточности и функциональной способностью правого желудочка, сочетанием с синдромом WPW и дефектом межпредсердной перегородки, повышается риск парадоксальной эмболизации. Во время беременности увеличивается частота преждевременных родов, задержки развития плода, перинатальной смертности. Пациентки с трехстворчатой недостаточностью или сердечной недостаточностью должны наблюдаться у кардиолога не менее одного раза в триместр. Роды через естественные родовые пути возможны [4,7].

Транспозиция магистральных сосудов встречается с частотой 7–15% от всех врожденных пороков сердца [1]. Вынашивание беременности возможно только при корригированной транспозиции. Благополучный исход беременности возможен в 60% случаев. При полной транспозиции магистральных сосудов проводится операция Сеннинга или Мастарда. При коррекции гемодинамики прогноз беременности благоприятный [7].

Если в случае коррекции порока нарушается функция правого желудочка, развивается сердечная недостаточность третьего и четвертого функционального класса, трехстворчатая недостаточность, снижается фракция выброса менее 40%, беременность противопоказана и сопряжена с высоким риском развития артериальной гипертензии и преэклампсии.

Женщинам с корригированной транспозицией магистральных сосудов ежемесячно необходим осмотр кардиолога, включая проведение эхокардиографии и суточного мониторирования электрокардиограммы по Холтеру. При отсутствии симптомов сердечной недостаточности, удовлетворительной функции правого желудочка возможны роды через естественные родовые пути. При снижении сократительной способности сердца целесообразно родоразрешение путем операции кесарево сечение [7].

При единственном желудочке сердца отсутствует межжелудочковая перегородка, а строение сердца является трехкамерным. При сочетании такого порока со стенозом легочной артерии показано проведение операции Фонтена [1,2,3,7].

Операция Фонтена позволяет выносить беременность до срока 25–35 недель. Даже в случае выполнения операции риск материнской смертности составляет 2%, аритмии развиваются в 20%, возможны энтеропатии, гепатомегалия, цирроз печени, повышается склонность к тромбообразованию и сердечной недостаточности, возрастает риск преждевременных родов и рождения детей с низкой массой тела [12].

Беременность противопоказана при снижении сократительной функции правого желудочка, сатурации кислорода менее 85% в покое, умеренной и выраженной атриовентрикулярной регургитации и протеиновой энтеропатии [7].

При вынашивании беременности необходимо ежемесячное наблюдение у кардиолога. В связи с высоким риском тромбоза шунта и тромбоэмболических осложнений, назначаются антикоагулянты, проводится раннее родоразрешение путем операции кесарево сечение [7].

Наибольшее практическое значение среди пороков группы Фалло имеет тетрада Фалло. Наличие «синего» порока является противопоказанием для вынашивания беременности. При некоррегированном пороке материнская смертность составляет 7%, перинатальная достигает 22% [4]. Беременность протекает неплохо только после проведения хирургической коррекции порока. В 12% случаев во время беременности встречаются такие осложнения, как аритмии, сердечная недостаточность, тромбэмболии, прогрессирующая дилатация корня аорты, эндокардит. При наличии клинических признаков выраженной дилатации правого желудочка следует провести протезирование клапана до наступления планируемой беременности [2,4,6,7].

Во время беременности достаточно осмотра кардиолога в каждом триместре. Эхокардиография проводится один раз месяц. При развитии правожелудочковой недостаточности назначаются диуретики и постельный режим. При отсутствии эффекта от консервативной терапии проводится катетерная имплантация клапана или преждевременное оперативное родоразрешение [7].

Во всех случаях предпочтительным методом родоразрешения считают роды через естественные родовые пути. Опасность родов и послеродового периода обусловлено тем, что при сокращении матки венозная кровь устремляется к сердцу, но в связи со стенозом устья легочной артерии не может пройти полностью в малый круг и ее значительная часть через дефект межжелудочковой перегородки попадает в большой круг кровообращения, резко усиливая уже имеющуюся гипоксемию. В родах и послеродовом периоде необходим тщательный мониторинг артериального давления и газов крови. Крайне важно не допускать дальнейшую вазодилатацию, в том числе индуцированную лекарственными средствами. У таких пациенток возможны синкопальные, тромбэмболические состояния, инфекционный эндокардит и внезапная смерть [4,15].

Все пациентки с тетрадой Фалло проходят генетическое обследование для установления синдрома делеции хромосомы 22q 11 с использованием флуоресцентной гибридизации *in situ* [7,9].

Синдромом Эйзенменгера называют тяжелую необратимую легочную гипертензию со сбросом крови в двух направлениях или справа налево через открытый артериальный проток, дефект межпредсердной и межжелудочковой перегородки. Хирургической коррекции сформировавшийся синдром Эйзенменгера не поддается. Очень высока частота материнской смертности – 30–50%, перинатальная смертность составляет 28%. Во время беременности и в послеродовом периоде вследствие фибриноидных некрозов или легочных тромбозов возрастает легочное сосудистое сопротивление, что приводит к смертельному исходу. Вследствие системной вазодилатации и перегрузки правого желудочка с усилением цианоза и снижением тока крови по легочным сосудам во время беременности увеличивается шунтирование крови справа-налево. Данной группе пациенток противопоказана эпидуральная анестезия. Возможно развитие сложных и фатальных аритмий, высок риск тромбэмболических осложнений. При данном пороке рекомендуется прерывание беременности в первом триместре. При отказе пациентки от прерывания беременности показана госпитализация на весь период гестации в специализированное учреждение [5,7].

Прогноз зависит от степени выраженности легочной гипертензии. Проводятся следующие

лечебно-профилактические мероприятия: кислород и постельный режим при приступах одышки, применение антикоагулянтов со второго триместра и до двух суток после родоразрешения [12,15].

Во втором и третьем триместрах назначают антикоагулянты за 3–4 недели до срока родов – гепарин или низкомолекулярные гепарины. При исключении гемоконцентрации и уменьшения объема циркулирующей крови с осторожностью могут назначаться малые дозы диуретиков [15].

Возможны самостоятельные роды с исключением потуг. В родах проводится мониторинг всех функций организма, трехкратное определение уровня газов крови, показателей центральной и периферической гемодинамики. Досрочное родоразрешение в условиях регионарной анестезии показано при ухудшении состояния матери и плода. При сатурации кислорода менее 85% количество детей, родившихся живыми, незначительно [7,9].

Таким образом, в настоящее время отмечен рост пациентов с врожденными пороками сердца. Число женщин с патологией сердечно-сосудистой системы, планирующих и вынашивающих беременность не снижается. Беременных с врожденными пороками сердца низкого риска могут наблюдать врачи-кардиологи общей поликлинической сети, в то время как пациенток с более сложными пороками сердца должны наблюдать кардиологи, специализирующиеся на врожденных пороках сердца. Американский совет медицинских специалистов предложил проводить наблюдение беременных с врожденными пороками сердца специально сформированной группе кардиологов, имеющих специализацию в этой области кардиологии и кардиохирургии. Врачи, наблюдающие таких пациенток, должны быть экспертами высокого класса по диагностике и ведению женщин с различными специфичными врожденными пороками сердца. Пациентки с врожденными пороками сердца очень часто прекращают регулярное наблюдение у врачей при удовлетворительном состоянии здоровья, своевременной и успешной хирургической коррекции пороков. Однако необходимо помнить, что при планировании беременности у данной группы пациенток, им необходимо медицинское наблюдение. Они могут попасть в группу пациентов высокого риска, нуждающихся в наблюдении высококвалифицированных специалистов. Для оптимизации

помощи беременным с врожденными пороками сердца и достижения положительных результатов необходимо взаимодействие врачей разных

специальностей: акушеров-гинекологов, терапевтов, кардиологов, кардиохирургов и специалистов по врожденным порокам сердца.

Литература / References:

1. Акушерство. Национальное руководство. Под ред. Айламазяна Э.К., Кулакова В.И., Радзинского В.Е., Савельева Г.М. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014:668-674. [Aylamazyan EK, Kulakov VI, Radzinsky VE, Saveliev GM, eds. *Obstetrics. National guidelines*. М.: GEOTAR-MediaPubl; 2014:668-674. (In Russ..)]
2. Апресян С.В., Радзинский В.Е. *Беременность и роды при экстрагенитальной патологии*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009:75-169. [Apresyan SV, Radzinsky VE. *Pregnancy and childbirth in extragenital pathology*. М.: GEOTAR-Media-Publ; 2009:75-169. (In Russ..)]
3. Roos-Hesselink JW, Ruys TP, Stein J, Thilen U, Webb GD, Niwa K, Kaemmerer H, Baumgartner H, Budts W, Maggioni AP, Tavazzi L, Taha N, Johnson MR, Hall R; ROPAC Investigators. Outcome of pregnancy in patients with structural or ischaemic heart disease: results of a registry of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34(9):657-665. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs270
4. Drenthen W, Boersma E, Balci A, Moons P, Roos-Hesselink JW, Mulder BJ, Vliegen HW, van Dijk AP, Voors AA, Yap SC, van Veldhuisen DJ, Pieper PG; ZAHARA Investigators. Predictors of pregnancy complications in women with congenital disease. *Eur Heart J*. 2010;31(17): 2124-2132.
5. Мравян С.Р., Петрухин В.А., Пронин В.П. *Пороки сердца у беременных*. СПб.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. [Mravyan SR, Petrukhin VA, Pronin VP. *Heart defects in pregnant women*. SPb: GEOTAR-Media; 2010. (In Russ..)]
6. Стрюк Р.И. *Заболевания сердечно-сосудистой системы и беременность*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. [Struyk RI. *Diseases of the cardiovascular system and pregnancy*. М.: GEOTAR-MediaPubl; 2010. (In Russ..)]
7. European Society of Gynecology (ESG); Association for European Paediatric Cardiology (AEPIC); German Society for Gender Medicine (DGesGM), Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM, Gibbs JS, Gohlke-Baerwolf C, Gorenek B, Iung B, Kirby M, Maas AH, Morais J, Nihoyannopoulos P, Pieper PG, Presbitero P, Roos-Hesselink JW, Schaufelberger M, Seeland U, Torracca L; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy. *Eur Heart J*. 2011;32(24):3147-3197. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr218
8. Окли С, Уоренс К. *Заболевания сердца у беременных*. СПб.: Бином; 2010. [Oakley S, Warren S. *Heart diseases in pregnant women*. SPb: Binom; 2010. (In Russ..)]
9. Fernandes SM, Arendt KW, Landzberg MJ, Economy KE, Khairy P. Pregnant women with congenital heart disease: cardiac, an anaesthetic and obstetrical implications. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010;8(3):439-448. DOI: 10.1586/erc.09.179
10. Шехтман М.М. *Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных*. М.: Триада-Х; 2008. [Shechtman MM. *Manual of extragenital pathology in pregnant women*. М.: Triad-X; 2008. (In Russ..)]
11. Соколова М.Ю. *Экстрагенитальная патология у беременных: руководство для врачей*. М.: МИА, 2011. [Sokolova MYu. *Extragenital pathology in pregnant women: a guide for doctors*. М.: MIA, 2011. (In Russ..)]
12. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Рекомендации РКО. Под ред. Марцевич С.Ю. *Российский кардиологический журнал*. 2013;18(4S1):1-40. [Martsevich SY, eds. *Diagnosis and treatment of cardiovascular diseases during pregnancy*. Recommendations RCO. *Rossiiskiy kardiologicheskij zhurnal*. 2013;18(4S1):1-40.
13. Арутюнов Г.П. *Диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013:275-300. [Arutyunov GP. *Diagnosis and treatment of diseases of the heart and blood vessels*. М.: GEOTAR-MediaPubl; 2013: 275-300. (In Russ..)]
14. Приказ МЗ РФ от 01.11.2012. № 572н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» с изменениями на 11.06.2015). Ссылка активна на 13.08.2019. [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 01.11.2012. No. 572n "On approval of the procedure for providing medical care in the profile of obstetrics and gynecology (with the exception of the use of assisted reproductive technologies) with changes as of 06.11.2015. Accessed August 2019 (In Russ..)] <https://base.garant.ru/70352632/>
15. Рациональная фармакотерапия больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Под ред. Марцевич С.Ю. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2009;8(6)(прил. 4):1-51. [Martsevich SY, eds. *Rational pharmacotherapy of patients with cardiovascular diseases*. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2009;8(6)(suppl 4):1-51. (In Russ..)]

Сведения об авторах

Рудаева Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Россия.

Вклад в статью: формулировка идеи, составление плана обзора, анализ данных, написание статьи.

ORCID: 0000-0002-6599-9906

Authors

Dr. Elena V. Rudaeva, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: conceived and designed the review; performed the literature analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-6599-9906

Prof. Vadim G. Mozes, MD, DSc, Professor, Department of

Мозес Вадим Гельевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Вклад в статью: редактирование и написание статьи.
ORCID: 0000-0002-3269-9018

Кашталап Василий Васильевич, доктор медицинских наук, доцент, заведующий лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза отдела мультифокального атеросклероза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний».

Вклад в статью: структурирование материала.
ORCID: 0000-0003-3729-616X

Захаров Игорь Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Россия.

Вклад в статью: оформление статьи, консультативная помощь.

ORCID: 0000-0001-6167-2968

Елгина Светлана Ивановна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Россия.

Вклад в статью: сбор данных для обзора, редактирование статьи.

ORCID: 0000-0002-6966-2681

Рудаева Елена Германовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Россия.

Вклад в статью: сортировка результатов поиска, редактирование статьи.

ORCID: 0000-0002-9735-4301

Корреспонденцию адресовать:

Рудаева Елена Владимировна
650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а
E-mail: rudaevae@mail.ru

Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-3269-9018

Dr. Vasily V. Kashtalap, MD, DSc, Head of the Laboratory for Pathophysiology of Atherosclerosis, Division of Atherosclerosis Research, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-3729-616X

Prof. Igor S. Zakharov, MD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-6167-2968

Prof. Svetlana I. Yelgina, MD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: performed the literature analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-6966-2681

Dr. Elena G. Rudaeva, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatric Diseases, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: performed the literature analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-9735-4301

Corresponding author:

Dr. Elena V. Rudaeva
22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation
E-mail: rudaevae@mail.ru

Статья поступила: 14.05.2019 г.

Принята в печать: 31.05.2019 г.

Received: 14.05.2019

Accepted: 31.05.2019

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-3-113-121>

ГРЫЖИ ПАХОВО-БЕДРЕННОЙ ОБЛАСТИ: ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О ГЕРНИОГЕНЕЗЕ И ПОДХОДАХ К ДИАГНОСТИКЕ И ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ

ПОДОЛУЖНЫЙ В.И.^{1*}, ЛЕСНИКОВ С.М.², ШАБАЛИНА О.В.¹

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

²ГАУЗ КО «Областная клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского», г. Кемерово, Россия

Резюме

Грыжи пахово-бедренной области встречаются у 27–48% мужчин и 3–6% женщин. Причинами появления грыж являются врождённая или приобретённая несостоятельность соединительной ткани, возрастная дисплазия мышц, отсутствие облитерации дивертикулярных выбуханий париетальной брюшины у плода, формирование предбрюшинных липом как предпосылок их смещения в грыжевые ворота, врождённое широкое бедренное кольцо или его расширение после родов и тяжёлых герниопластик паховых грыж, подтягивающих вверх паховую связку. Физикальное обследование выявляет грыжи в 93%, осмотр предбрюшинного пространства – в 100%. В сомнительных случаях для диагностики рекомендуется использовать УЗИ, КТ, МРТ, герниографию. Во второй половине 19-го века была разработана единая концепция лечения паховых грыж, имеющая под собой анатомический фундамент и предусматривающая вскрытие пахового канала, высокую перевязку грыжевого мешка, пластику задней или передней стенки пахового канала. Для

бедренных грыж базовыми открытыми операциями стали способы закрытия грыжевых ворот со стороны бедра и со стороны пахового канала. В первой половине 20-го века начали развиваться задние подходы для закрытия грыжевых ворот из надлобкового (надлонного) и надпаховых доступов без вскрытия пахового канала. Внедрение синтетических сетчатых протезов привело к распространению ненатяжных открытых герниопластик передними и задними доступами. С появлением современной эндоскопической техники начали выполнять малоинвазивные видеолaparоскопические (ТАПП) и преперитонеоскопические (ТЭП) герниопластики с размещением сетки в пространстве между брюшиной и поперечной фасцией, закрывая входы в паховый канал и бедренное кольцо. Современные технологии сократили сроки лечения, нетрудоспособности и снизили рецидивы заболевания до 1,4 – 2%.

Ключевые слова: паховая грыжа, бедренная грыжа, этиология заболевания, диагностика грыж, хирургическое лечение, эндоскопическая хирургия.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Подолужный В.И., Лесников С.М., Шабалина О.В. Грыжи пахово-бедренной области: эволюция представлений о герниогенезе и подходах к диагностике и хирургическому лечению // *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019. Т. 4, № 3. С. 113-121.

REVIEW ARTICLE

GROIN HERNIAS: CAUSES, DIAGNOSTICS, AND SURGERY

VALERIY I. PODOLUZHNYI^{1*}, STEPAN M. LESNIKOV², OLGA V. SHABALINA¹¹Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Russian Federation²Podgorbunskiy Regional Clinical Emergency Hospital (22, Nikolaya Ostrovskogo Street, Kemerovo, 650000), Russian Federation

English ►

Abstract

Groin hernias occur in 27–48% of men and 3–6% of women during lifetime. Among the causes are inherited or age-related connective tissue or muscular dysplasia, lack of diverticular obliteration in fetal parietal peritoneum, pre-peritoneal lipomas migrating into the hernia ring, and congenital, postpartum, or postoperation dilation of the femoral ring. Physical examination and examination of the preperitoneal space reveals hernia in 93% and 100%, respectively, yet ultrasound examination, computed tomographic peritoneography, magnetic resonance imaging are also employed to confirm the diagnosis. An established technique for the treatment of groin hernias includes opening the inguinal canal, high ligation of the hernia sac, and repair of the inguinal canal, altogether termed

herniorrhaphy. Suprapubic or inguinal incision permits closure of the hernia sac without involving the inguinal canal (herniotomy). Implementation of synthetic meshes led to the increase in hernioplasty, i.e. reinforcement of the inguinal canal upon the inguinal canal repair. Laparoscopic transabdominal preperitoneal (TAPP) and totally extraperitoneal (TEP) hernioplasty became widely used along with the development of endoscopic surgery. In these techniques, mesh is placed between the peritoneum and transversalis fascia, closing both inguinal canal and femoral ring. Overall, modern surgical techniques reduced the time of treatment, disability and disease recurrence to 1.4–2%.

Keywords: inguinal hernia, femoral hernia, groin hernia, herniotomy, herniorrhaphy, hernioplasty, endoscopic surgery.

Conflict of Interest: the authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this article.

For citation:

Valeriy I. Podoluzhnyi, Stepan M. Lesnikov, Olga V. Shabalina. Groin hernias: causes, diagnostics, and surgery. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019; 4 (3):113-121.

Операции при грыжах пахово-бедренной области уже многие десятилетия являются одними из самых частых [1,2]. Они встречаются у 27–43 % мужчин и 3–6 % женщин, при этом паховые грыжи в 9–12 раз чаще встречаются у мужчин, а бедренные в 4 раза чаще встречаются у женщин [3,4] и имеют более высокий риск ущемления [5].

Этиология и патогенез заболевания

Более 150 лет идёт обсуждение вопросов герниогенеза при паховых и бедренных грыжах. Общеизвестны предрасполагающие факторы – наследственность, пожилой возраст, мужской пол, конституция, частые роды, лапаротомии в анамнезе, нарушения иннервации брюшной стенки и производящие факторы – повышенное внутрибрюшинное давление на фоне подъёма тяжестей, плача, кашля, запоро-

в, затруднённого мочеиспускания [6]. При увеличении внутрипузырного давления мочевого пузыря может выбухнуть в паховый канал. Это встречается в 0,5–4% всех паховых грыж [7]. Описано дивертикулярное выбухание пузыря в бедренный канал [8]. С тридцатых годов прошлого столетия и по настоящее время описывают случаи врождённых грыж [9,10]. Появились сообщения о несостоятельности соединительной ткани как причине появления паховых грыж [11,12]. Врождённое широкое бедренное кольцо является причиной появления бедренных грыж. У женщин его расширение после беременности связывают с нарушением оттока крови и увеличением диаметра наружной подвздошной вены, которая после родов спадается и открываются широкие грыжевые ворота [13,14]. Формирова-

ние предбрюшинной липомы также является предпосылкой её смещения вместе с брюшной в грыжевые ворота [15]. Применение аутопластических натяжных пластик при паховых грыжах сопровождается подтягиванием вверх паховой связки, что приводит к расширению бедренного кольца и появлению условий для появления бедренных грыж [16].

В литературе обсуждается «теория дивертикулов брюшины» как причины формирования грыж. Описаны дивертикулы брюшины в местах появления грыж как у плода, так и при вскрытии у трупов. И авторы полагают, что грыжи паховой области в основном носят врождённый характер при отсутствии облитерации дивертикулярного выбухания париетальной брюшины [11,17]. Возрастные дисплазии соединительной ткани и мышечных образований паховой области уменьшают функциональную защиту слабых мест и снижают сопротивляемость брюшной стенки внутрибрюшному давлению, что объясняет выполнение герниопластик чаще у людей зрелого возраста [18,19]. Появились сообщения о выявлении паховых грыж у 6,8-15,9% больных в основном в первые два года после радикальной простатэктомии [20,21].

Диагностика грыж

Считается, что в 40% при повторных операциях по поводу бедренной грыжи после пахового грыжесечения имеет место не диагностированная бедренная грыжа во время первичного вмешательства [22–26]. Диагностика паховых грыж не составляет большого труда при физикальном обследовании у 93% больных. Наибольшие сомнения возникают при небольшом выпячивании неясной локализации у тучных пациентов, особенно при бедренных грыжах [27]. В 30% бедренные грыжи не видны [28]. В сомнительных случаях в дополнение к осмотру необходимо использовать УЗИ, КТ, МРТ и герниографию [29–33]. Применительно к бедренным грыжам нет гарантии их стопроцентного выявления клинически и при ультразвуковом исследовании [34–36]. И только осмотр предбрюшинного пространства во время вмешательства гарантирует диагностику формирующейся бедренной грыжи. Но не все считают целесообразным для диагностики неосложнённых бедренных грыж использовать лапароскопию [37]. Большинство авторов последние годы для диагностики паховых и бедренных грыж

рекомендуют ограничиваться лучевыми методами обследования [38–40]. Поскольку при скользящих грыжах со смещением мочевого пузыря в паховый канал симптоматика выявляется только в 48%, рекомендуется для диагностики использовать КТ [41]. Компьютерная томография позволяет выявлять червеобразный отросток в грыжевом мешке при бедренной грыже [42].

Лечение грыж

Истории герниологии более 3000 лет. Много столетий разрабатывались технологии лечения грыж паховой локализации. При ущемлении была острая необходимость что-то делать. Выполняли герниотомию с рассечением поверхностного кольца и вправлением грыжевого содержимого в брюшную полость, иногда с удалением яичка. В плановом порядке лигировали шейку грыжевого мешка золотой проволокой. Для формирования рубцов в зону грыжевых ворот вводили различные растворы, использовали калечащие и дающие высокую смертность вмешательства, поэтому в ряде стран Европы вышли указы о запрете грыжесечений, и с 17-го века большое распространение получило ношение бандажей [43]. Только в восьмидесятые годы девятнадцатого века на смену примитивным вмешательствам пришли операции, имеющие под собой анатомический фундамент. Была разработана единая концепция хирургического лечения паховых грыж (Е.Бассини, 1884 г.). В 1887 г. Reisel вскрыл паховый канал, иссёк грыжевой мешок полностью и выполнил герниопластику над семенным канатиком. Именно в эти годы появились приемлемые хирургические технологии, которые частично используются и в наше время. Это высокая перевязка грыжевого мешка и ушивание внутреннего пахового кольца (Henry Oriando Marcy, 1869–1871 г.), пластика задней стенки пахового канала передним доступом (Е. Bassini), пластика передней стенки пахового канала (Girard) [44,45].

Жирар дополнил пластику Reisel дубликатурой апоневроза наружной косой мышцы живота. Затем последовали модификации открытой пластики передней стенки пахового канала (С.И.Спасокукоцкий, 1902 г.; П.А. Герцен, 1923 г.; Г.С. Топровер, 1927 г.; М.А. Кимбаровский) [46]. Но было установлено, что пластика передней стенки не укрепляет заднюю и глубокое паховое кольцо, не учитывает размеры пахового промежутка и при рецидивных грыжах даёт до 36% рецидивов [44].

Более надёжной признана пластика задней стенки пахового канала, поскольку ведущая роль в формировании паховых грыж была отведена ей и внутреннему паховому кольцу [47,48]. Восстановление поперечной фасции с тех пор считается надёжным методом укрепления пахового промежутка [49,50]. При бедренной грыже базовыми открытыми аутопластическими операциями стали способ Локвуда с закрытием грыжевых ворот со стороны бедра и способ Руджи с закрытием ворот со стороны пахового канала. Эти операции сопровождалась рядом модификаций (Е. Бассини, А.П. Крымов, А.А. Абражанов, Г.Г. Караванов, Уотсон-Чейне и др.) [33, 45].

Параллельно разрабатывались задние подходы. В 1920 году G.Cheatle впервые опубликована операция срединного надлобкового (надлонного) доступа для устранения паховых и бедренных грыж аутопластическим способом без вскрытия пахового канала [51]. Несколько позже были предложены надпаховые предбрюшинные доступы [52,53]. Сторонником внебрюшинного доступа (надпахового и нижнесрединного) был R.E. Stoppa [55]. Предлагались надпаховые косопоперечные минидоступы, полунные параректальные, минидоступ с использованием преперитонеоскопа [56,57].

При сложных, рецидивных грыжах и разрушенных собственных тканях пахового канала было опробовано множество материалов для его пластики (аутокожа, свободная фасция, надкостница, твёрдая мозговая оболочка, ксеноперикард, опробованы искусственные и синтетические материалы (металлические сетки из серебра и нержавеющей стали, капрон, нейлон, тефлон, перлон, лавсан и др.) [44,58]. Одной из первых наименьшая реакция тканей человека на инородное тело отмечена для полипропилена (пролена, марлекса) [59]. В настоящее время рекомендуется широкое использование сетчатых протезов у взрослых [60-64] и даже при ущемлённых паховых грыжах без резекции кишки и флегмоны грыжевого мешка [65]. Однако при угрозе инфицирования предлагается для протезирования вместо синтетических сеток использовать более устойчивый к инфекции аллотрансплантат, изготовленный из человеческой кожи [66] или ультралёгкие титаносдерживающие сетчатые протезы [67].

В связи с внедрением синтетических протезных материалов на смену натяжным технологиям пришли ненатяжные открытые герниопла-

стики передним и задним доступами. Благодаря простоте и доступности для общих хирургов наибольшее распространение получила пластика задней стенки пахового канала сетчатым протезом передним доступом по Лихтенштейну [68, 69, 70]. Следует отметить, что при протезировании задней стенки пахового канала при паховой грыже передним доступом можно одновременно закрыть сеткой вход в бедренное кольцо. Примером заднего доступа является методика Stoppa. В 1973 году R. Stoppa с соавторами опубликовали протезирование задней стенки пахового канала дакроном из надпахового доступа [55]. Nyhus считал, что протез в предбрюшинном пространстве препятствует растяжению поперечной фасции [71]. Много десятилетий хирурги во время открытой операции использовали надпаховый доступ для лечения грыж с использованием синтетических сетчатых протезов как без их фиксации, так и с фиксацией [56,57].

С появлением современной видеоэндоскопической техники разработки Лихтенштейна, Нихуса, Стопа послужили основой для развития малоинвазивных операций, выполняемых при помощи современного эндоскопического оборудования. В 1991 году была предложена малоинвазивная видеолaparоскопическая задняя пластика с размещением сетки в брюшной полости, однако технология IPOM не получила распространения в связи с отсутствием убедительных данных о развитии или отсутствии спаек после интраабдоминального расположения протезов [72]. В 2017 году опубликован случай пролежня на тонкой кишке с формированием тонкокишечного свища через 4 месяца после интраабдоминального расположения композитного полипропиленового эндопротеза [73]. В 1993 году описана трансабдоминальная преперитонеальная пластика (ТАПП) [74]. Позже представлена техника тотальной экстраперитонеальной пластики (ТЭП), когда хирург манипулирует и размещает сетку в пространстве между брюшиной и поперечной фасцией и под контролем видеопреперитонеоскопа закрывает сетчатым протезом входы в паховый канал и бедренное кольцо с обеих сторон. В настоящее время уже отработаны показания и противопоказания к трансабдоминальным и экстраперитонеальным герниопластикам. Они предпочтительны при рецидиве заболевания после пластики передним доступом [75,76]. ТАПП желательна при необходимости выявления и лечения сопутствующей патологии органов

брюшной полости и нежелательна после операций на органах малого таза. При лапароскопической операции необходимо помнить о возможных осложнениях – повреждениях кишечника, мочевого пузыря [77]. ТЭП показана при подозрении на выраженный спаечный процесс в брюшной полости. При преперитонеоскопической пластике паховой грыжи можно одновременно выполнить ретроперитонеоскопическое вмешательство на предстательной железе [78]. Сообщается о меньшем времени на ТАПП по сравнению с протезированием по Лихтенштейну [79].

В настоящее время на планете ежегодно выполняется около 20 миллионов герниопластик. Основными операциями при грыжах пахово-бедренной локализации у взрослых являются три – герниопластика по Лихтенштейну, ТАПП и ТЭП [61, 80–85]. Много публикаций по тотальному экстраперитонеальному герниопротезированию [75, 80, 86–88]. В Германии и Швеции ТЭП составляет 25% от всех операций при грыжах этой локализации [80]. Время операции при односторонней грыже 45 минут и 65 – при двусторонних [75]. Безопасно и выполнимо повторное преперитонеальное протезирование после первичного ТЭП с рецидивом грыжи и на фоне приёма антикоагулянтов [86, 87]. После операции отмечается более короткое пребывание в стационаре и малая потребность в анальгетиках [88, 89]. Многолетнее использование сетчатых протезов не выя-

вило доказательств канцерогенного потенциала грыжевых сеток [90]. Вместе с тем, использование протезирующих технологий в 2–4% осложняется развитием хирургической раневой инфекции и в 15% – хроническими болями [91–95]. Видеоэндоскопические операции сократили сроки пребывания больных в стационаре до суток. При видеолапароскопических и преперитонеоскопических вмешательствах наблюдается стопроцентная диагностика небольших бедренных грыж и значительно ниже процент рецидива заболевания и хронических болей после этих пластик [96–98]. Внедрение ненапряжных технологий снизило число рецидивов заболевания [27, 96, 98]. Частота рецидива грыжи после предбрюшинных протезирующих пластик 1,6–1,7% [99,100]. После плановых операций смертность 0,02% [101]. После urgentных операций отмечается семикратное повышение риска смертности и двадцатикратное – после резекции кишки [102]. Перспективным представляется дальнейшее совершенствование технологий видеолапароскопических и преперитонеоскопических операций при грыжах разной локализации и при симультанных вмешательствах.

Источник финансирования

Данная работа не имела источников финансирования.

Funding

There was no funding for this project.

Литература / References:

1. Everhart JE. Abdominal wall hernia. In: *The burden of digestive diseases in the United States*. Everhart JE, eds. Washington, DC: US Government Print; 2008:93-95.
2. Шалашов С.В., Семенищева Е.А., Егоров И.А., Буслев О.А., Михайлов А.Л., Подвезко А.А., Юркин Е.М. Анализ результатов CS-пластики при паховых грыжах. *Medicus*. 2017;3(15):102-105. [Shalashov SV, Semenishcheva EA, Egorov IA, Buslaev OA, Mikhaylov AL, Podvezko AA, Yurkin E.M. Analysis of CS-plasty Repairs of inguinal hernias. *Medicus*. 2017;3(15): 102-105. (In Russ.)]
3. Fitzgibbons RJ, Ramanan B, Arya S, Turner SA, Li X, Gibbs JO, Reda DJ. Long-term results of a randomized controlled trial of a nonoperative strategy (watchful waiting) for men with minimally symptomatic inguinal hernias. *Ann Surg*. 2013;258(3):508-515. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182a19725
4. Simons MP, Aufenacker T, Bay-Nielsen M, Bouillot JL, Campanelli G, Conze J, de Lange D, Fortelny R, Heikkinen T, Kingsnorth A, Kukleta J, Morales-Conde S, Nordin P, Schumpelick V, Smedberg S, Smietanski M, Weber G, Miserez M. European Hernia Society guidelines on the treatment of inguinal hernia in adult patients. *Hernia*. 2009;13(4): 343-403. DOI: 10.1007/s10029-009-0529-7
5. Yetişir F, Salman AE, Özlü O, Kiliç M. An alternative anterior tension free preperitoneal patch technique by help of the endoscope for femoral hernia repair. *Int J Surg*. 2013;11(9):962-966. DOI: 10.1016/j.ijssu.2013.06.008
6. *Детская хирургия: национальное руководство*. Под ред. Исакова Ю.Ф., Дронова А.Ф. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. [*Children's surgery: national guidelines*. Isakov YuF, Donovan AF, eds. M.: GEOTAR-Media Publ.; 2009. (In Russ.)]
7. De Angelis M, Mantovani G, Di Lecce F, Boccia L. Inguinal Bladder and Ureter Hernia Permagna: Definition of a Rare Clinical Entity and Case Report. *Case Rep Surg*. 2018;2018:9705728. DOI: 10.1155/2018/9705728
8. Temple JL. Strangulated femoral hernia in a young boy. *Lancet*. 1952;1(6708):594.
9. Omari AH, Alghazo MA. Urinary bladder diverticulum as a content of femoral hernia: a case report and review of literature. *World J Emerg Surg*. 2013;8(1):20. DOI: 10.1186/1749-7922-8-20
10. Cohen J, Reinhardt S, Pedersen DL, Ewertsen C. An Atypical Inguinal Hernia in a 9-Month-Old Girl - Case Report and Ultrasound Findings. CC BY-NC-ND 4.0. *Ultrasound Int Open*. 2018;4(4):E117-E118. DOI: 10.1055/a-0732-4669
11. Володькин В.В. Вопросы патогенеза и лечения паховых грыж. *Новости хирургии*. 2007;15(2):112-120. [Volodkin

- VV. Questions of pathogenesis and treatment of inguinal hernias. *Novosti khirurgii*. 2007;15(2):112-120 (In Russ..)]
12. Дженг Ш., Добровольский С.Р. Дисплазия соединительной ткани как причина развития рецидива паховой грыжи. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2014;(9):61-63. [Dzheng Sh, Dobrovolskiy SR. Connective tissue dysplasia as a cause of recurrent inguinal hernia. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2014;(9):61-63. (In Russ..)]
 13. McVay CB, Savage LE. Etiology of femoral hernia. *Ann Surg*. 1961;154(Suppl 6): P. 25-32.
 14. Винник Ю.С., Петрушко С.И., Горбунов Н.С., Миллер С.В., Войтив Ю.Я. *Хирургия грыж передней брюшной стенки*. Красноярск: Поликом; 2008. [Vinnik YuS, Petrushko SI, Gorbunov NS, Miller SV, Voytiv YuY. *Surgery of hernia of the anterior abdominal wall*. Krasnoyarsk: Polikom; 2008. (In Russ..)]
 15. Новиков К.В., Барков А.А., Строй В.Н., Феодориди Н.К. Предбрюшинная липома как фактор, способствующий развитию паховых грыж. *Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия*. 2002;(1):46-47. [Novikov K.V., Barkov A.A., Stroy V.N., Feodoridi N.K. Preperitoneal lipoma as a factor contributing to the development of inguinal hernia. *Statsionarozameschayushchie tekhnologii: Ambulatornaya khirurgiya*. 2002;(1):46-47. (In Russ..)]
 16. Ingimarsson O, Spak I. Inguinal and femoral hernias. Long term results in a community hospital. *Acta Chir Scand*. 1983;149(3):291-297.
 17. Watson LF. Embryologic and anatomic consideration in etiology of inguinal and femoral hernias. *Am J Surg*. 1938;42(3):695-702.
 18. Чекушин А.А., Федосеев А.В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани как один из возможных механизмов образования наружных вентральных грыж. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П.Павлова*. 2010;18(2):125-130. [Fedoseev AV, Chekushin AA. Undifferentiated connective tissue dysplasia how one of possible mechanisms of external hernias formation. *Rossiiskiy mediko-biologicheskii vestnik im. akademika IP Pavlova*. 2010;18(2):125-130. (In Russ..)]
 19. Зацаринный В.В., Муравьев С.Ю., Успенский И.И. Морфологические изменения в мышцах живота у грыжесителей. *Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины: сб. тез. конф. молодых учёных*. СПб.; 2011:164-166. [Zatsarinny VV, Murav'ev SYu, Uspensky II. Morfologicheskie changes in the muscles of the abdomen in gryadzheiteley. *Actual questions of clinical and experimental medicine: conf. young scientists*. SPb.; 2011: 164-166. (In Russ..)]
 20. Regina D, Gaffuri P, Ceppi M, Saporito A, Ferrari M, Di Giuseppe M, Mongelli F. Safety, feasibility and clinical outcome of minimally invasive inguinal hernia repair in patients with previous radical prostatectomy: A systematic review of the literature. *J Minim Access Surg*. 2018; (In Russ..)] DOI: 10.4103/jmas.JMAS_218_18
 21. Chen HR, Ting HK, Kao CC, Tsao CW, Meng E, Sun GH, Yu DS, Wu ST. Robot-assisted radical prostatectomy may induce inguinal hernia within the first 2 years: An 11-year single-surgeon experience of >400 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(37):e12208. DOI: 10.1097/MD.00000000000012208
 22. Bittner R, Arregui ME, Bisgaard T, Dudai M, Ferzli GS, Fitzgibbons RJ, Fortelny RH, Klinge U, Kockerling F, Kuhry E, Kukleta J, Lomanto D, Misra MC, Montgomery A, Morales-Conde S, Reinhold W, Rosenberg J, Sauerland S, Schug-Pass C, Singh K, Timoney M, Weyhe D, Chowbey P. Guidelines for laparoscopic (TAPP) and endoscopic (TEP) treatment of inguinal hernia [International Endohernia Society (IEHS)]. *Surg Endosc*. 2011;25(9):2773-2843. DOI: 78.1007/s00464-011-1799-6
 23. Poelman MM, van den Heuvel B, Deelder JD, Abis GS, Beudeker N, Bittner RR, Campanelli G, van Dam D, Dwars BJ, Eker HH, Fingerhut A, Khatkov I, Koeckerling F, Kukleta JF, Miserez M, Montgomery A, Munoz Brands RM, Morales Conde S, Muysoms FE, Soltes M, Tromp W, Yavuz Y, Bonjer HJ. EAES Consensus Development Conference on endoscopic repair of groin hernias. *Surg Endosc*. 2013;27(10): 3505-3519. DOI: 10.1007/s00464-013-3001-9.
 24. Danish Hernia Database. Accessed 08.05.2019 <https://www.herniedatabasen.dk/>
 25. Nationella register gruppen for Svenskt Brackregister. Register for ljumskbracksoperationer. Nationell Rapport. 2016. Accessed 08.05.2019 http://www.svensktbrackregister.se/images/stories/doc/verksamhetsberattelser/rapport16_170508.pdf.
 26. Tran H, Tran K, Turingan I, Zajkowska M, Lam V, Hawthorne W. Single-incision laparoscopic inguinal herniorrhaphy with telescopic extraperitoneal dissection: technical aspects and potential benefits. *Hernia*. 2015;19: 407-416. DOI: 10.1007/s10029-015-1349-6
 27. Tschuur C, Metzger J, Clavien PA, Vonlanthen R, Lehmann K. Inguinal hernia repair in Switzerland. *Hernia*. 2015;19(5):741-745. DOI: 10.1007/s10029 - 015-1385-2
 28. Whalen HR, Gillian A, Kidd PJO. Easily missed? Femoral hernias. *BMJ*. 2011;343:7668. DOI: 10.1136/bmj.d7668
 29. Hernia Surge Group. International guidelines for groin hernia management. *Hernia*. 2018;22(1):1-165. DOI: 10.1007/s10029-017-1668-x
 30. Halgas B, Viera J, Dilday J, Bader J, Holt D. Femoral Hernias: Analysis of Preoperative Risk Factors and 30-Day Outcomes of Initial Groin Hernias Using ACS-NSQIP. *Am Surg*. 2018;84(9):1455-1461.
 31. Kim B, Robinson P, Modi H, Gupta H, Horgan K, Achuthan R. Evaluation of the usage and influence of groin ultrasound in primary and secondary healthcare settings. *Hernia*. 2015;19(3):367-371. DOI:10.1007/s10029-014-1212-1
 32. LeBlanc KE, LeBlanc LL, LeBlanc KA. Inguinal hernias: diagnosis and management. *Am Fam Phys*. 2013;87(12): 844-848.
 33. Murphy KP, O'Connor OJ, Maher MM. Adult abdominal hernias. *Am J Roentgenol*. 2014;202(6): W506-W511. DOI: 10.2214/AJR.13.12071
 34. Robinson A, Light D, Kasim A, Nice C. A systematic review and meta-analysis of the role of radiology in the diagnosis of occult inguinal hernia. *Surg Endosc*. 2013;27(1): 11-18. DOI: 10.1007/s00464-012-2412-3
 35. Phillips B, Ball C, Sackett D, Badenoch D, Straus S, Haynes B. DM (2001) Oxford centre for evidence-based medicine levels of evidence. Accessed 08.08.2019. <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009>.
 36. Hernández-Irizarry R, Zendejas B, Ramirez T, Moreno M, Ali SM, Lohse CM, Farley DR. Trends in emergent inguinal hernia surgery in Olmsted County, MN: a population-based study. *Hernia*. 2012;16(4):397-403. DOI: 10.1007/s10029-012-0926-1
 37. Burcharth J, Pedersen M, Bisgaard T, Pedersen C, Rosenberg J. Nationwide prevalence of groin hernia repair. *PLoS One*. 2013;8(1):e54367. DOI:10.1371/journal.pone.0054367
 38. Köckerling F, Simons MP. Current Concepts of Inguinal Hernia Repair. *Visc Med*. 2018;34(2):145-150.

39. Dreuning KMA, Ten Broeke CEM, Twisk JWR, Robben SGF, van Rijn RR, Verbeke JIML, van Heurn LWE, Derikx JPM. Diagnostic accuracy of preoperative ultrasonography in predicting contralateral inguinal hernia in children: a systematic review and meta-analysis. *European Radiology*. 2019;29(2):866-876. DOI: 10.1007 / s00330-018-5625-6
40. Lassandro F, Iasiello F, Pizza NL, Valente T, Stefano ML, Grassi R, Muto R. Abdominal hernias: Radiological features. *World J Gastrointest Endosc*. 2011; 3(6): 110-117. DOI:10.4253/wjge.v3.i6.11
41. Yoong P, Duffy S, Marshall TJ. The inguinal and femoral canals: A practical step-by-step approach to accurate sonographic assessment. *Indian J Radiol Imaging*. 2013;23(4):391-395. DOI:10.4103/0971-3026.125586
42. Branchu B, Renard Y, Larre S, Leon P. Diagnosis and treatment of inguinal hernia of the bladder: a systematic review of the past 10 years. *Turkish Journal of Urology*. 2018;44(5):384-388. DOI:10.5152/tud.2018.46417
43. Brown N, Moesbergen T, Steinke K. The French and their hernias: prospective radiological differentiation of de Garengot from other groin hernias. *J Radiol Case Rep*. 2013;7(4):16-21. DOI: 10.3941 / jrcc.v7i4.831
44. Тоскин К.Д., Жебровский В.В. *Грыжи живота*. М.: Медицина; 1983. [Toskin KD, Zhebrovsky VV. *Hernias*. M.: Medicine Publ.;1983. (In Russ.)]
45. Нестеренко Ю.А. Выбор способа и принципы операций при паховой грыже. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 1991;67(3):169. [Nesterenko YuA. The choice of the method and principles of operations for inguinal hernia. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 1991;67(3):169. (In Russ.)]
46. Войленко В.Н., Медеян А.И., Омельченко В.Н. *Атлас операций на брюшной стенке и органах брюшной полости*. М.;1965. [Voylenko VN, Medelyan AI, Omelchenko VN. *Atlas of operations on the abdominal wall and abdominal organs*. M.;1965.(In Russ.)]
47. Кимбаровский М.А. К вопросу о радикальном лечении паховой грыжи. *Новый хирургический архив*. 1998;14(2):226. [Kimbarovsky M.A. On the issue of radical treatment of inguinal hernia. *Novyi khirurgicheskiy arkhiv*. 1998;14(2):226. (In Russ.)]
48. Adler RH. An evaluation of surgical mesh in the repair of hernias and tissue defects. *Arch Surg*. 1962;85:836-844.
49. Bassini E. Sulla cura radikale dell'ernia inguinale. *Arch Soc Ital Chir*. 1887;4:380.
50. Свистонюк И.У. Пластика задней стенки пахового канала. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 1989;65(7):15-17. [Svistonyuk I.U. Plastics of the posterior wall of the inguinal canal. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 1989;65(7):15-17. (In Russ.)]
51. Nyhus LM. Individualization of hernia repair: A new era. *Surgery*. 1993;114(1):1-2.
52. Cheatle G. An operation for the radical care of inguinale and femorale hernia. *Br Med J*. 1920;2(3107): 68-69.
53. McEvedy P. Femoral hernia. *Ann Roy Coll Surg England*. 1950;7 (6):484-496.
54. McVay C. Preperitoneal Hernioplasty. *Surg Genec Obst*. 1966;123:349-350.
55. Stoppa R, Petit J, Abourachid H. Precede original de plastic des herniesen I! aine: interposition sansfixation d, uneproteesen tulle de Dacron par voiemedianeous – peritoneale. *Chirurgie*. 1973;199(2):119-123.
56. Павленко В.И., Старченков С.Б., Подолужный В.И. Опыт применения предбрюшинной герниопластики косопоперечным надпаховым минидоступом при паховых грыжах. *Медицина в Кузбассе*. 2006;(4):167-168. [Pavlenko VI, Starchenkov S, Podoluzhny VI. Experience in the application of preperitonealhernioplasty to the oblique over-tropospe mini-access under inguinal hernias. *Meditsina v Kuzbasse*. 2006;(4):167-168. (In Russ.)]
57. Демидов Д.Г., Хорава В.Г., Торгунаков А.П. Способ предбрюшинного протезирования брюшной стенки при паховых грыжах из полудлунного параректального доступа. *Медицина в Кузбассе*. 2012;X1(4):31-34. [Demidov DG, Khorava VG, Torgunakov AT. Method of pre-vesture prosthetics of the abdominal wall for inguinal hernias from semilunar pararectal access. *Meditsina v Kuzbasse*. 2012;X1(4):31-34. (In Russ.)]
58. Гудзев А.И. Пластика грыж брюшной стенки с использованием синтетических материалов. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2002;(12):33-41. [Gudzev AI. Plastic surgery of abdominal hernia with the use of synthetic materials. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2002;(12):33-41. (In Russ.)]
59. Usher FC, Wallace SA. Tissue reactions to plasties: a comparison of nylon, orlon, dacron, teflon and marlex. *AMA Arch Surg*. 1958;76(6):997-999.
60. Erdas E, Medas F, Pisano G, Nicolosi A, Calò PG. Antibiotic prophylaxis for open mesh repair of groin hernia: systematic review and meta-analysis. *Hernia*. 2016;20(6):765-776. DOI: 10.1007/s10029-016-1536-0
61. Kulaçoğlu H. Comments on the new groin hernia guidelines: What has changed? What has remained unanswered? *Turk J Surg*. 2018;34 (2):83-88. DOI: 10.5152/turksurg.2018.4146
62. Ермолов А.С., Корошвили В.Т., Благовестнов Д.А. Послеоперационные вентральные грыжи – нерешенные вопросы хирургической тактики. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2018;(10):81-86. [Ermolov AS, Koroshvili VT, Blagovestnov DA. Postoperative ventral hernia - unsolved issues of surgical tactics. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2018;(10):81-86. (In Russ.)] DOI: 10.17116/hirurgia201810181
63. Суковатых Б.С., Иванов А.В., Жуковский В.А. Выбор полипропиленового эндопротеза для пластики брюшной стенки. *Вестник хирургии*. 2013;(6):41-45. [Sukovatykh BS, Ivanov AV, Zhukovsky VA, Filipenko TS, Valuiskaya NM, Gerasimchuk EV. The Choice of polypropylene endoprosthesis for abdominal wall. *Vestnik khirurgii*. 2013;(6):41-45. In Russ.)]
64. Меджидов Р.Т., Меджидов М.Д., Хийханова В.В. Ненатяжная бесшовная герниопластика по Трабукко при паховых грыжах у лиц пожилого и старческого возраста. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2013;172(5):98-100. [Medzhidov RT, Medzhidov MD, Khsejkanova VV. Nonstrain Seamless Hernioplasty Trabucco Performed in Elderly and Senile Patients With the Inguinal Hernia. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*. 2013;172(5):98-100. (In Russ.)]
65. Нарезкин Д.В., Алибегов Р.А., Игнатъев С.В., Борсуков А.В., Сергеев О.А., Маркова Я.А. Ненатяжная пластика ущемлённых грыж. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2011;170(1):61-62. [Narezkin DV, Alibegov RA, Ignatiev SV, Barsukov AV, Sergeev OA, Markova YaA. Nonstrainplasty of incarcerated surgery of strangulated hernia. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*. 2011;170(1):61-62. (In Russ.)]
66. Amirlak B, Gerdes J, Puri V, Fitzgibbons RJ. Allograft AlloDerm (®) tissue for laparoscopic transabdominal preperitoneal groin hernia repair: A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2014;5(6):294-297. DOI: org/10.1016/j.ijscr.2014.02.015
67. Паршиков В.В., Миронов А.А., Аникина Е.А., Казанцев А.А. К вопросу о возможности применения ультрадлг-

- ких титаносодержащих сетчатых эндопротезов для пластики брюшной стенки в условиях инфицирования. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2016;(11):64-76. [Parshikov VV, Mironov AA, Anikina EA, Kazantsev AA. T o the question about a possibility of use ultra-light titanium- containing mesh in abdominal wall repair in contaminated fields (experimental study). *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2016;(11):64-76. (In Russ.)] DOI: 10.17116/hirurgia20161164-70
68. Lichtenstein IL. Herniorrhaphy. A personal experience with 6321 cases. *Am J Surg*. 1987; 153 (6): 553-559.
69. Тимербулатов В.М., Ямалов Р.А., Фаязов Р.Р., Кунафин М.С., Труханов О.Г. Опыт герниопластик по Лихтенштейну при паховых грыжах. *Вестник хирургии им. Грекова*. 2011;170(4):93-95. [Timerbulatov VM, Yamalov RA, Fayazov RR, Kunafin MS, Труханов О.Г. Experience with hernioplasticafter Lichtenstein in inguinal hernias. 2011; 170 (4): 93-95. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*. (In Russ.)]
70. Паршиков В.В., Медведев А.П., Самсонов А.А., Романов Р.В., Самсонов А.В., Градусов В.П., Петров В.В., Ходак В.А., Бабуринов А.Б. Натяжная пластика в хирургии грыж брюшной стенки. *Вестник хирургии им. Грекова*. 2010;169(5):74-79. [Parshikov VV, Medvedev AP, Samsonov AA, Romanov RV, Samsonov AV, Gradusov VP, Petrov V.V., Khodak V.A., Baburin A.B. Tension-Free plastyin the surgery of abdominal wall hernias. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*. 2010;169(5): 74-79. (In Russ.)]
71. Nyhus LM, Pollak R, Bombeck T, Donahue PE. The preperitoneal approach and prosthetic buttress repair for recurrent hernia. The evolution of a technique. *Ann Surg*. 1988;208(6):733-737.
72. Борисов А.Е., Чистяков Д.Б., Ященко А.С. Эволюция технологии применения синтетических имплантов в герниологии. *Вестник хирургии им. Грекова*. 2011;170(2):88-90. [Borisov AE, Chistyakov DB, Yashchenko AS. Evolution of the technology of using synthetic implants in herniology. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*. 2011;170 (2): 88-90. (In Russ.)]
73. Калдаров А.Р., Кригер А.Г., Гогия Б.Ш., Горин Д.С., Матушевская В.Н., Аляутдинов Р.Р. Кишечный свищ после грыжесечения с пластикой брюшной стенки комбинированным протезом. *Хирургия*. 2017;(4):77-80. [Kaldarov AR, Kriegger AG, Gogia BSh, Gorin DS, Matushevskaya VN, Alyautdinov RR. Intestinal fistula after anterior abdominal wall hernia repair with composite prosthesis. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2017;(4):77-80. (In Russ.)] DOI: 10.1097/01.sia.0000141193;08,524:e7
74. Arregui ME, Navarrete J, Davis CJ, Castro D, Nagan RF. Laparoscopic inguinal herniorrhaphy techniques and controversies. *Surg Clin North Am*. 1993;73(3):513-527. DOI: 10.1016/S0039-6109(16)46034-2
75. Agrawal M, Bhagwat S, Rao P, Dulucq's technique for laparoscopic totally extra peritoneal hernioplasty. *J Minim Access Surg*. 2018; DOI: 10.4103/jmas.JMAS_66_18
76. Umemura A, Suto T, Fujiwara H, Nakamura S, Nitta H, Takahara T, Hasegawa Y, Sasaki A. Laparoscopic Repair for Recurrent Bilateral Inguinal Bladder Hernia following Bilateral Transabdominal Preperitoneal Repair. *Case Reports in Surgery*. 2018; 2018:4904093. DOI:10.1155/2018/4904093
77. Поляков А.А. ТАПП и ТЭП аллогерниопластика при паховых грыжах в условиях ЦРБ. *Хирургия. Журнал им. Пирогова*. 2018;(3):49-53. [Polyakov A.A. The first experience of TAPP and TEP allohernioplasty in patients with inguinal hernias at CRH. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2018;(3):49-53. (In Russ.)] DOI: 10.17116/hirurgia2018349-53
78. Lee BC, Rodin DM, Shah KK, Dahl DM. Laparoscopic inguinal hernia repair during laparoscopic radical prostatectomy. *BJU International*. 2007;99(3):637-639. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2006.06687.x
79. Стрижелецкий В.В., Макаров С.А., Лолия А.Б. Опыт эндовидеохирургических технологий в лечении больных с паховыми грыжами. *Вестник хирургии им. Грекова*. 2017;176(3):74-76. [Strizheletsky VV, Makarov SA, Loliya AB. Experience of endovideosurgical method in treatment of patients with inguinal hernias. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*. 2017;176 (3):74-76. (In Russ.)]
80. Łomnicki J, Leszko A, Kuliś D, Szura M. Current treatment of the inguinal hernia - the role of the totally extraperitoneal (TEP) hernia repair. *Folia Med Cracov*. 2018;58 (3):103-114. DOI: 10.24425/fmc.2018.12507671
81. Sakamoto K, Tokuhisa A, Nishimura K, Kamei R, Kitamura Y, Ando S, Yamamoto T. Hybrid method with explorative laparoscopy and anterior open approach for re-recurrent inguinal hernia. *J Surg Case Rep*. 2018;2018(11):rjy296. DOI: 10.1093/jscr/rjy296
82. Mitura K, Dąbrowiecki S, Śmietański M, Matyja A. The experience and awareness of laparoendoscopic procedures among Polish surgeons in everyday clinical practice. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2017;12(1):13-18. DOI: 10.5114/wiitm.2017.66472
83. Yang XF, Liu JL. Laparoscopic repair of inguinal hernia in adults. *An Transl Med*. 2016;4(20):402. DOI: 10.21037/atm.2016.10.37
84. Земляной В.П., Сигуа Б.В., Семин Д.С., Сопия Э.Р. Эндовидеохирургические аспекты лечения двусторонних паховых грыж. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2017;176(3): 81-83. [Zemlyanoy VP, Sigua BV, Semin, DS, Sopia ER. Endovideosurgical aspects of treatment of bilateral inguinal hernias. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*. 2017;176 (3): 81-83. (In Russ.)]
85. Ачкасов Е.Е., Мельников П.В. Современные тенденции в хирургии паховых грыж: мировая практика. *Хирургия. Журнал им. Пирогова*. 2015;10:88-93. [Achkasov EE, Melnikov PV. Modern trends in surgery for inguinal hernia: world practice. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2015;10:88-93. (In Russ.)]
86. Persoon AM, Bökkerink WJV, Akkersdijk WL, van Laarhoven CJHM, Koning GG. Case series of recurrent inguinal hernia after primary TREPP repair: re-TREPP seems feasible and safe. *Int J Surg Case Rep*. 2018;51:292-295. DOI: 10.1016/j.ijscr.2018.08.060
87. Ho CH, Wu CC, Wu CC, Tsai YC. Laparoscopic total extraperitoneal inguinal hernia repair is safe and feasible in patients with continuation of antithrombotics. *J Minim Access Surg*. 2018; DOI: 10.4103/jmas.JMAS_128_18
88. Choi YY, Han SW, Bae SH, Kim SY, Hur KY, Kang GH. Comparison of the outcomes between laparoscopic totally extraperitoneal repair and prolene hernia system for inguinal hernia. review of one surgeon's experience. *J Korean Surg Soc*. 2012;82(1):40-44. DOI: 10.4174/jkss.2012.82.1.40
89. Савин А.С., Хохлов А.В., Дворянкин Д.В. Сравнительная характеристика ТАПП и ТЭП в лечении паховых грыж. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2017;(4):48-50. [Savin AS, Khokhlov AV, Dvoryankin DV. Comparative analysis of transabdominalpreperitoneal and total extraperitoneal plastic surgeries in inguinal hernia repair. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*. 2017; (4): 48-50. (In Russ.)]
90. Chughtai B, Sedrakyan A, Thomas D, Mao J, Eilber KS, Clemens JQ, Anger JT. No increased risk of carcinogenesis with mesh-based hernia repairs. *Am J Surg*. 2018;216(3):481-486. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2017.11.037

91. Lockhart K, Dunn D, Teo S, Ng JY, Dhillon M, Teo E, van Driel ML. Mesh versus non-mesh for inguinal and femoral hernia repair. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;9:CD011517. DOI: 10.1002/14651858.CD011517.pub2
92. Lundström KJ, Holmberg H, Montgomery A, Nordin P. Patient-reported rates of chronic pain and recurrence after groin hernia repair. *Br J Surg*. 2018;105(1):106-112. DOI: 10.1002/bjs.10652
93. Boonchan T, Wilasrusmee C, McEvoy M, Attia J, Thakkinian A. Network meta-analysis of antibiotic prophylaxis for prevention of surgical-site infection after groin hernia surgery. *Br J Surg*. 2017;104(2):e106-e117. DOI: 10.1002/bjs.10441
94. Oliveira P, Duarte A, Guimarães A, Fernandes A, Ferreira C, Amorim D, Gouveia F, Almeida J, Braga M, Oliveira M, Durães M, Pichel R, Romão J. Chronic Pain After Outpatient Inguinal Hernioplasty: Retrospective Cohort Study. *Acta Med Port*. 2018;31(11):624-632. DOI: 10.20344/amp.9381
95. Цицюра А.П., Фетюков А.И. Радикальные операции паховых грыж с временной транслокацией паховых нервов. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2013;172(1):91-93. [Tsitsura A.P., Fetyukov A.I. Radical operations of inguinal hernias with the temporary translocation of inguinal nerves. *Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova*. 2013;172 (1): 91-93. (In Russ.)]
96. Abe T, Shinohara N, Harabayashi T. Postoperative inguinal hernia after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology*. 2007;69(2): 326-329. DOI: 10.1016/j.urology.2006.09.043
97. Tschuor C, Metzger J, Clavien PA, Vonlanthen R, Lehmann K. Inguinalhernia repair in Switzerland. *Hernia*. 2015;19(5): 741-745. DOI: 10.1007/s10029-015-1385-2
98. Островский В.К., Филимончев И.Е. Рецидивные паховые грыжи. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2012;(3):110-112. [Ostrovsky VK, Filimonchev IE. Recurrent inguinal hernia. *Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova* 2012;(3):110-112. (In Russ.)]
99. Georgiou E, Schoina E, Markantonis SL, Karalis V, Athanasopoulos PG, Chrysoheris P, et al. Laparoscopic total extraperitoneal inguinal hernia repair: Retrospective study on prosthetic materials, postoperative management, and quality of life. *Medicine*. 97(52):e13974. (In Russ.)] DOI: 10.1097/MD.00000000000013974
100. Jakhmola CK, Kumar A. Laparoscopic inguinal hernia repair in the Armed Forces: A 5-year single centrestudy. *Med J Armed Forces India*. 2015;71 (4):317-323. DOI: 10.1016/j.mjafi.2015.05.005
101. Meyer A, Blanc P, Balique JG, Kitamura M, Juan RT, Delacoste F, Atger J. Laparoscopic totally extraperitoneal inguinal hernia repair: twenty-seven serious complications after 4565 consecutive operations. *Rev Col Bras Cir*. 2013;40 (1):32-36. DOI: 10.1590/S0100-69912013000100006
102. Nilsson H, Stylianidis G, Haapamäki M, Nilsson E, Nordin P. Mortality after groin hernia surgery. *Ann Surg*. 2007; 245(4):656-660. DOI: 10.1097/01.sla.0000251364.32698.4b.

Сведения об авторах

Подолужный Валерий Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: идея, написание статьи.

ORCID 0000-0002-0559-8537

Лесников Степан Михайлович, врач-хирург ГАУЗ КО «Областная клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского», г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: подбор и изучение литературных данных.

ORCID 0000-0002-8836-7637

Шабалина Ольга Викторовна, ассистент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: подбор и изучение литературных данных.

ORCID 0000-0001-5789-7064

Корреспонденцию адресовать:

Подолужный Валерий Иванович
650056, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а
E-mail: pvi2011@mail.ru

Статья поступила: 27.12.2019г.

Принята в печать: 31.08.2019г

Authors

Prof. Valeriy I. Podoluzhnyi, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Hospital Surgery, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-0559-8537

Dr. Stepan M. Lesnikov, MD, Surgeon, Head of the Surgical Unit #1, Podgorbunskiy Regional Clinical Emergency Hospital, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: performed literature search and analysis.

ORCID 0000-0002-8836-7637

Dr. Olga V. Shabalina, MD, Assistant Professor, Department of Hospital Surgery, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: performed literature search and analysis.

ORCID: 0000-0001-5789-7064

Corresponding author:

Prof. Valery I. Podoluzhnyi
22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation
E-mail: pvi2011@mail.ru

Received: 27.12.2019

Accepted: 31.08.2019

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-3-122-127>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПАРЦИАЛЬНОГО ГИПОПИТУИТАРИЗМА

ПОМЫТКИНА Т.Е.*

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

Резюме

В статье представлены современные данные о причинах и механизмах развития гипофизарной недостаточности, классификация на основе локализации патологического процесса, особенности клинической картины. Приведено описание клинического случая, который демонстрирует течение парциального гипопитуитаризма (ГП) во время беременности и после родов у пациентки 27 лет. Данный клинический случай является редким вариантом, так как на фоне существующего парциального ГП пациентка смогла выносить и родить здорового ребенка

без необходимой гормональной заместительной терапии. Обращается внимание на сложности в своевременной диагностике гипофизарной недостаточности, так как гипопитуитарный синдром характеризуется разнообразием неспецифических симптомов. Особое внимание уделяется вопросу о повышенной настороженности врачей, так как среди пациентов с данной патологией высокая частота летальных исходов.

Ключевые слова: гипопитуитаризм, дефицит гормонов гипофиза, гипофизарная недостаточность, соматотропный гормон, острая надпочечниковая недостаточность.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Помыткина Т.Е. Клинический случай парциального гипопитуитаризма // *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019. Т. 4, № 3. С.122-127.

CASE REPORT

A CLINICAL CASE OF PARTIAL HYPOPITUITARISM

TATIANA E. POMYTKINA*

Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Russian Federation

English ►

Abstract

Here we present current data on epidemiology, mechanisms of development, and clinical symptoms of pituitary insufficiency ascribing a case of a 27-year-old woman who became pregnant and successfully delivered with a partial hypopituitarism without a hormone replacement therapy. We particularly focus on the difficulties

in timely diagnosis of pituitary insufficiency, as partial hypopituitarism is characterised by a variety of non-specific symptoms. A particular attention should be drawn to the physicians' awareness on partial hypopituitarism, as its case fatality rate remains unacceptably high.

Keywords: hypopituitarism, pituitary insufficiency, somatotrophic hormone, adrenal crisis.

Conflict of Interest: the author declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this article.

For citation:

Tatiana E. Pomytkina. A clinical case of partial hypopituitarism. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019; 4 (3):122-127.

Введение

Гипопитуитаризм (ГП) определяется как частичный или полный дефицит секреции гормонов передней или задней доли гипофиза, или обеих долей. Данное заболевание связано с повышенной частотой летальных исходов среди пациентов [1]. Гипофизарная недостаточность встречается среди взрослого населения очень редко — 10 случаев на 1 миллион населения в год [2]. Фактическая распространенность этого расстройства намного выше, учитывая, что от 30% до 70% пациентов с травмой головного мозга проявляют симптомы пониженной секреции гормонов гипофиза [3].

Практически любой патологический процесс sellarной области может вызвать нарушение работы гипофиза. Особенно сложно заподозрить ГП у женщин в постменопаузе [4]. Диагностика и лечение ГП, или гипофизарной недостаточности, нередко вызывают сложности. Это обусловлено сочетанным поражением нескольких эндокринных желез, при котором симптоматика и интерпретация результатов гормональных исследований имеют ряд особенностей по сравнению с изолированным повреждением того или иного органа внутренней секреции. Имеет значение также недостаточная осведомленность в отношении проблемы ГП [5].

Классификация основана на локализации патологического процесса. При непосредственном поражении гипофиза диагностируют первичный ГП, а в случае нарушения регулирующей функции гипоталамуса — вторичный. В зависимости от клинических проявлений выделяют изолированный ГП (при выпадении одной тропной функции), частичный, или парциальный (в случае нарушения двух тропных функций и более, но не всех), а также пангипопитуитаризм (при поражении всех тропных функций). Первичный ГП развивается вследствие отсутствия или разрушения секреторных клеток гипофиза, а вторичный — обусловлен дефицитом стимулирующих влияний на секрецию гипофизарных гормонов: нарушением сосудистых и/или нервных связей с мозгом на уровне ножки гипофиза; гипоталамуса или внегипоталамических областей центральной нервной системы [5,6].

Как правило, недостаточность гипофиза зависит от кровоснабжения. Механические разрывы длинных портальных кровеносных сосудов, которые соединяют гипофиз с гипота-

ламусом, предположительно приводят к ГП. Причинами развития недостаточности кровоснабжения гипофиза являются гормонально-активные и неактивные аденомы гипофиза; инфильтративные процессы (аутоиммунный лимфоцитарный гипофизит, гранулематоз); послеродовой некроз гипофиза или синдром Шихана, возникший при кровотечениях во время родов; последствия хирургических или лучевых вмешательств в области гипофиза; инфаркты гипофиза; метастазы в гипофиз или в ножку гипофиза; травмы, инфекции, гемохроматоз, сосудистые нарушения; редкие причины ГП (диабетическая ангиопатия и серповидно-клеточная анемия). При разрушении не менее 75% всей гипофизарной ткани развивается ГП, при котором недостаточно вырабатываются тропные гормоны гипофиза, развивается гипотиреоз и надпочечниковая недостаточность [6, 7]. Генетические исследования больных пациентов и их семей дают представление о возможных механизмах аномального развития гипофиза, однако мутации встречаются редко [8].

Клиническая картина болезни при ГП во многом зависит от того, дефицит каких именно гормонов и в какой степени присутствует у конкретного пациента. Одну из ведущих ролей в организме человека играет соматотропный гормон роста (СТГ). В 50% случаев встречается дефицит СТГ и 3 тропных гормонов — тиреотропный гормон (ТТГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ) и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ). Примерно в 22% случаев встречается дефицит СТГ и 4–5 тропных гормонов, включая пролактин и/или аденокортикотропный гормон (АКТГ). Дефицит пролактина и вазопрессина встречается в клинике относительно редко и, в основном, в случае приобретённой гипофизарной недостаточности после хирургического вмешательства и компенсируется синтетическими аналогами десмопрессина. Клинические проявления могут быть обусловлены нехваткой одного гормона, а усугубляться нехваткой других гормонов, имеющих подобное воздействие, часто обусловленное дефектами генов *Pit1* и *Prop1* (контролирующих созревание клеток передней доли гипофиза), а также мутациями целого ряда других генов [9].

Клинические проявления ГП зависят от типа и степени дефицита гормонов и скорости его возникновения. Таким образом, у пациента может быть острая недостаточность надпочечников или глубокий гипотиреоз с симптомами,

указывающими на поражение гипофиза, или чаще всего с неспецифическими симптомами усталости и недомогания. Симптомы включают недостаток энергии, снижение толерантности к физическим нагрузкам и снижение социальной активности. Тем не менее, пациенты никогда не жалуются или не знают об этих симптомах. Мелкие морщины на лице могут быть результатом дефицита гормона роста и гипогонадизма. Дефицит соматотропного гормона также приводит к уменьшению мышечной массы, увеличению жировой массы, увеличению липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови и снижению минеральной плотности костей [10]. По мере прогрессирования заболевания у больных появляются характерные клинические признаки. Отмечаются «алебастровая» бледность, сухость кожи, отсутствие волосяного покрова в подмышечных впадинах и на лобке. Молочные железы атрофичны, ареолы сосков депигментированы. Волосы на голове сухие, редкие. Появляются признаки гиподисфункции яичников с развитием гипоменструального синдрома, иногда переходящего в аменорею. Несколько позднее появляются жалобы, связанные с развитием гипотиреоза, — общая слабость, вялость, плохая переносимость умственных и физических нагрузок. Беспокоят постоянная сонливость, ощущение зябкости, двигательная активность снижается. Значительное ухудшение состояния наступает при развитии недостаточности коры надпочечников — нарастают слабость, адинамия, анорексия, диспепсические явления, снижается артериальное давление. Данное состояние является самой грозной стороной ГП и может иметь летальный исход [11]. Недостаток пролактина ведет к гипогалактии в послеродовом периоде. Пациенты с дефицитом гормона роста подвергаются риску ухудшения когнитивных качеств (усталость, снижение физической выносливости, раздражительность, снижение жизненных сил и проблемы в преодолении стрессовых ситуаций, которые могут привести к социальной изоляции) [12].

Успешная беременность при ГП встречается редко, учитывая его связь с повышенным риском осложнений беременности, таких как аборт, анемия, гипертензия, вызванная беременностью, отслойка плаценты, преждевременные роды и послеродовое кровотечение. Следовательно, ГП во время беременности должен тщательно контролироваться [13].

Важным является повышение осведомленности о возможных причинах ГП в других областях медицины, помимо эндокринологии, поскольку нераспознанная дисфункция гипофиза значительно влияет на физическое и психологическое благополучие [14].

Приведено описание клинического случая, демонстрирующего течение парциального ГП у молодой пациентки во время и после беременности.

Клинический случай

Пациентка Е., 27 лет, госпитализирована в эндокринологическое отделение клинической больницы г. Кемерово 09.10.2018 г. Больная предъявляла жалобы на выраженную слабость, тошноту, многократную рвоту, не связанную с приемом пищи; жидкий стул до 3–4 раз в сутки без патологических примесей; снижение массы тела на 11 кг за последние 12 недель; чувство скованности по утрам во всем теле, особенно в мышцах рук и ног; отсутствие менструации в течение 2 месяцев после родов; отсутствие лактации после родов.

Из анамнеза известно, что жалобы появились на 23 неделе беременности (июнь 2018 г.): тошнота, рвота до 3–9 раз в сутки, не связанная с приемом пищи; прогрессирующая слабость. Участковый врач-терапевт выставил диагноз: пищевое отравление. После этого в течение 3 недель жалобы усилились, появилось снижение аппетита вплоть до анорексии; жидкий стул 1–2 раза в сутки без примеси крови, снижение массы тела на 7,2 кг. В течение полугода жалобы оставались теми же, прогрессировала потеря массы тела, появилось снижение памяти, акушер-гинеколог женской консультации назначил витамины «Компливит» по 1 таблетке 1 раз в сутки внутрь. 26 августа (на 35-й неделе беременности) возникли срочные естественные роды, роды прошли без осложнений. До родов масса тела – 65 кг, после родов масса тела – 54 кг. После родов лактация и менструация отсутствовали, все вышеперечисленные симптомы сохранялись и пациентка была госпитализирована в терапевтическое отделение ГКБ №1 г. Ленинск-Кузнецкий, где был выставлен предварительный диагноз: хронический панкреатит, обострение. При выписке из стационара на фоне проведенного лечения больная отмечала ухудшение состояния: прогрессировали слабость и снижение памяти. Через несколько дней она обратилась с психо-

логу в городе Кемерово, был выставлен диагноз: послеродовая депрессия, назначен антидепрессант, после приема которого на следующий день больная не смогла встать с кровати из-за выраженной слабости, была вызвана скорая медицинская помощь 09.10.2018 г.

Гинекологический анамнез: менструация с 9 лет, установилась сразу, по 3 дня, цикл — 26 дней, регулярные, безболезненные. Половая жизнь с 12 лет. Беременностей две: 1-я беременность в 12 лет, протекала до момента прерывания без осложнений, закончилась абортom (срок беременности в момент прерывания уточнить не может), операбельным путем под общим наркозом, без осложнений, 2-я беременность в 26 лет, закончилась родами. I триместр беременности — без осложнений, II и III триместры осложнились настоящим заболеванием. В течение беременности нерегулярно посещала женскую консультацию, 4 раза был проведен контроль УЗИ. 26.08.18. родилась девочка, по шкале Апгар — 7 баллов, роды преждевременные, в 35 недель, без осложнений. Во время родов обезболивание не проводилось, кровопотеря составила около 200 мл.

При осмотре состояние пациентки тяжелое, пациентка в сознании, выраженная заторможенность; положение в постели пассивное. Рост — 163 см, вес — 55,3 кг, ИМТ — 20 кг/м². Кожа алебастрового цвета, сухая; отсутствие волос в подмышечных и паховой областях. Отеков нет. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Дыхание средней глубины, ритмичное. Хрипы не выслушиваются. Частота дыхания — 16 в минуту. Ритм сердца правильный, тоны ясные. Артериальное давление — 80/60 мм рт. ст.; частота сердечных сокращений (ЧСС) — 53 удара в минуту. Живот при поверхностной пальпации мягкий, безболезненный. Перитонеальных знаков нет. Инфильтраты, объемные образования не пальпируются.

Молочные железы атрофичны, ареолы сосков депигментированы; мышечная сила резко понижена. Видимого увеличения в области шеи нет, пальпаторно щитовидная железа расположена типично, эластичная, безболезненна при пальпации. Экзофтальма нет. Симптомы Мебиуса, Труссо, Хвостека отрицательны. Подвижность глазных яблок нормальная.

Лабораторно-инструментальные методы исследования: общий анализ крови от 09.10.2018 г.: эритроциты — $4,1 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 112 г/л, лейкоциты — $8,3 \times 10^9/л$ (эозинофилы — 5%,

лимфоциты — 23%, моноциты — 5%, сегментоядерные нейтрофилы — 72%), СОЭ — 12 мм/ч. Биохимические показатели от 09.10.2018 г.: билирубин общий — 17,5 мкл/л, АСТ — 33 у/л, АЛТ — 42 у/л, общий белок — 65 г/л, глюкоза — 6 ммоль/л, мочевины — 9 ммоль/л, креатинин — 92 мкмоль/л, калий — 2,3 мМ/л, натрий — 141 мМ/л, кальций общий — 2,42 мМ/л. Исследование гормонов от 11.10.2018 г.: АТ к тиреоглобулину — 0 ед/мл, АТкТПО-антитела к тиреоидной пероксидазе — 5,6 ед/мл, ФСГ — 1,0 мМЕ/мл, ЛГ — 0,7 мМЕ/л, прогестерон — 0 нмоль/л, эстрадиол — 0,35 пг/мл, паратгормон — 20,0 пмоль/л, АКТГ — 5 пг/мл, СТГ — 4 мМЕ/л, ТТГ — 3,2 мкМЕ/л, свободный тироксин — 15,0 пМ/л, свободный трийодтиронин — 3,5 нмоль/л, кортизол общий — 15,15 нмоль/л, пролактин — 0 мМЕ/мл. Электрокардиограмма от 09.10.2018 г.: синусовый ритм, ЧСС — 58 ударов в минуту. Электрическая ось сердца вертикальная. Обменно-электролитные нарушения миокарда. Консультирована гастроэнтерологом: патологии в желудочно-кишечном тракте не выявлено. Консультирована неврологом: очаговая неврологическая симптоматика отсутствует. Проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга от 12.10.2018 г.: Срединные структуры не смещены. Очаговых и диффузных изменений вещества головного мозга не выявлено. Боковые желудочки мозга симметричны, не расширены, без перивентрикулярной инфильтрации. Мостомозжечковые углы без признаков патологических изменений. Гипофиз расположен обычно, размерами: сагиттальный — 1,1 см; вертикальный — 0,5 см; фронтальный — 1,2 см. В левой половине аденогипофиза определяется очаг размерами 0,3x0,4x0,5 см, имеющий гипоинтенсивный МР-сигнал по T1 и изоинтенсивный по T2. Воронка гипофиза расположена симметрично, перекрест зрительных нервов (хиазма) без особенностей, расстояние от верхнего контура гипофиза до хиазмы по медианной линии 0,3 см. Сифоны обеих внутренних сонных артерий расположены симметрично, без особенностей. Заключение: магнитно-резонансные признаки очага в левой половине аденогипофиза с дефицитом адсорбции контрастного агента в указанном очаге после внутривенного контрастного усиления (характерно для микроаденомы), без признаков иных очаговых изменений или объемных образований вещества головного мозга.

По имеющимся данным обследования удалось верифицировать диагноз: парциальный гипопитуитаризм (вторичный гипокортицизм, гипогонадизм, гипопролактинемия).

Назначено консервативное лечение в соответствии с клиническим протоколом МЗ РФ: «Вторичная острая надпочечниковая недостаточность» (гидрокортизон по 100 мг на 390 мл 0,9% раствора NaCl внутривенно капельно 3 раза в сутки; метоклопрамид — по 2,0 мл 0,5% раствора внутримышечно 1 раз в сутки) в сочетании с симптоматической терапией и коррекцией электролитных нарушений.

В течение первых 3 суток от начала лечения наблюдалась положительная динамика: положение больной активное (передвигалась по палате), уменьшились бледность и сухость кожи, исчезли тошнота и рвота, появился аппетит, стул стал оформленным (1 раз в сутки). 12.10.2018 г. отменен метоклопрамид и гидрокортизон, назначен преднизолон по 30 мг для внутримышечного введения в 7:00, 13:00, 18:00, 23:00. На следующий день состояние без отрицательной динамики, доза преднизолона была уменьшена до 90 мг в сутки (в 7:00, 13:00, 19:00). В течение недели отмечалась положительная динамика: положение активное (передвигалась сама по отделению), из симптомов сохранялась слабость. В течение следующих 2 недель дозы преднизолона снижались соответственно протоколу, на фоне лечения состояние пациент-

ки нормализовалось, жалоб не предъявляла.

Заключение

Недостаточная старость профиля по выявлению острой надпочечниковой недостаточности как одного из проявлений парциального гипопитуитаризма могла привести к летальному исходу у данной пациентки из-за развития аддисонического криза. В данной ситуации необходимо было учитывать различные факторы, в том числе и многократное консультирование специалистов разных профилей, отсутствие эффекта от назначаемой ими терапии. Данное состояние ошибочно верифицировалось как хроническое заболевание желудочно-кишечного тракта (хронический панкреатит), токсикоз беременной, послеродовая депрессия и многое другое.

Тщательный сбор анамнеза, физикальное обследование, данные лабораторно-инструментальных методов обследований желез внутренней секреции и своевременное начало необходимой терапии предотвратили смертельный исход, состояние пациентки было стабилизировано.

Источник финансирования

Данная работа не имела источников финансирования.

Funding

There was no funding for this project.

Литература / References:

- Prabhakar VK, Shalet SM. Aetiology, diagnosis, and management of hypopituitarism in adult life. *Postgrad Med J*. 2006;82(966):259-266. DOI: 10.1136/pqmj.2005.039768
- Саидназирханова М.С., Урманова Ю.М. Частота дефицита соматотропного гормона у взрослых с аденомами гипофиза. *Международный эндокринологический журнал*. 2016;(3(75)):52-54. [Saidnazirkhanova MS, Urmanova YuM. Prevalence of Growth Hormone Deficiency in Adults with Pituitary Adenomas. *Mezhdunarodnyi endokrinologicheskii zhurnal*. 2016;(3(75)):52-54. (In Russ.).]
- Kim SY. Diagnosis and Treatment of Hypopituitarism. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2015;30(4):443-445. DOI: 10.3803/EnM.2015.30.4.443
- Беляева А.В., Ладыгина Д.О., Рыжкова Е.Г., Крючкова О.В. Разнообразие причин гипопитуитаризма: сложный клинический случай. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2017;1(4):177. [Belyaeva AV, Ladigina DO, Ryzhkova EG, Kryuchkov OV. Variety of hypopituitarism triggers: a complicated clinical case. *Kremlevskaya medicina. Klinicheskii vestnik*. 2017;1(4):177. (In Russ.).]
- Фархутдинова Л.М. Пангипопитуитаризм у взрослых: современные представления и разбор клинического случая (анализ клинического случая). *Архивъ внутренней медицины*. 2019;9(2):153. [Farkhutdinova LM. Panhypopituitarism in adults: modern views and case analysis. *Arkhiv vnutrenney meditsiny*. 2019;9(2):153. (In Russ.).]
- Stieg M, Renner U, Stalla G, Kopczaka A. Advances in understanding hypopituitarism. *F1000Res*. 2017;6:178. DOI: 10.12688/f1000research.9436.1
- Манушарова Р.А., Черкезова Е.И. Гипопитуитаризм. *Медицинский совет*. 2011;(7-8):25-26. [Manusharova RA, Cherkezova EI. Hypopituitarism. *Meditsinskiy sovet*. 2011;(7-8):25-26. (In Russ.).]
- Romero JC, Nesi-França S, Radovick S. The Molecular Basis of Hypopituitarism. *Trends Endocrinol Metab*. 2009;20(10):506-516. DOI: 10.1016/j.tem.2009.06.005
- Шитова А.В. Влияние клинической картины гипофизарной недостаточности на показатели качества жизни и внутреннюю картину болезни пациентов с гипопитуитаризмом. *Проблемы современной науки и образования*. 2017;9(91):109-116. [Shitova AV. The effect of pituitary hormone deficiency on quality of life and illness perception of patients with hypopituitarism. *Problemy sovremennoy nauki i obrazovaniya*. 2017;9(91):109-116. Russian. (In Russ.).]
- Brar KS, Garg MK, Suryanarayana KM. Adult hypopituitarism: Are we missing or is it clinical lethargy? *Indian J Endocrinol Metab*. 2011; 15 (3): 170-174. DOI: 10.4103/2230-8210.83400

11. Назаренко К.Г., Африкьян О.А. Трудности современной постановки диагноза при синдроме Шихана. *Синергия наук*. 2018;(20):747-754. [Nazarenko KG, Afrikian OA. Difficulties of timely diagnosis in the Shihan's syndrome. *Sinergiya nauk*. 2018;(20):747-754. (In Russ.).]
12. Maruff P, Falletti M. Cognitive Function in Growth Hormone Deficiency and Growth Hormone Replacement. *Horm Res*. 2005;64(suppl 3):100-108. DOI: 10.1159/000089325
13. Yoshizawa M, Leki Y, Takazakura E, Fukuta K, Hidaka T, Wakasugi T et al. Successful Pregnancies and Deliveries in a Patient With Evolving Hypopituitarism due to Pituitary Stalk Transection Syndrome: Role of Growth Hormone Replacement. *Intern Med*. 2017;56(5):527-530. DOI: 10.2169/internalmedicine.56.7478
14. Doknic M, Pekic S, Miljic D, Soldatović I, Popović V, Stojanović M, et al. Etiology of Hypopituitarism in Adult Patients: The Experience of a Single Center Database in the Serbian Population. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:6969286. DOI: 10.1155/2017/6969286

Сведения об авторе

Помыткина Татьяна Евгеньевна, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой поликлинической терапии, последипломной подготовки и сестринского дела ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: концепция, написание и оформление статьи, работа с литературными источниками.
ORCID: 0000-0002-2086-483X

Корреспонденцию адресовать:

Помыткина Татьяна Евгеньевна,
650056, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а
E-mail: docentpom@mail.ru

Статья поступила: 06.05.2019 г.

Принята в печать: 31.08.2019 г.

Author

Prof. Tatiana Y. Pomytkina, MD, DSc, Head of the Department of Outpatient Care, Postgraduate Training and Nursing, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: designed the study; performed a literature search; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-2086-483X

Corresponding author:

Prof. Tatiana Y. Pomytkina,
22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation
E-mail: docentpom@mail.ru

Received: 06.05.2019

Accepted: 31.08.2019

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-3-128-132>

СИНДРОМ ФАРА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

МАЛЫШЕНКО Ю.А.^{1*}, СОРОКО И.В.¹, КОБЕР Д.В.¹, БОГАЧЕВ Р.С.², МИТЮКОВ А.Е.²

¹ГБУЗ Областная клиническая больница Калининградской области, г. Калининград, Россия

²ФГБОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», г. Калининград, Россия

Резюме

Синдром Фара – редкий нейродегенеративный синдром, который характеризуется симметричным двухсторонним обызвествлением в базальных ганглиях, извилине ядра и коре головного мозга. Широкое использование диагностических методов исследования, таких как компьютерная томография, способствует увеличению частоты обнаружения этих изменений. Тем не менее, этиология синдрома изучена недостаточно, как и нет специфических методов

лечения. Из-за различных симптомов, выявленных при данной патологии, синдром Фара может напоминать болезни из области неврологии, психиатрии, эндокринологии и даже урологии. В данной статье представлен клинический случай, где данные результатов мультиспиральной компьютерной томографии послужили поводом для исследования уровня кальция и привели к своевременной постановке диагноза и лечению.

Ключевые слова: гипопаратиреоз, синдром Фара, вторичная кальцификация, гипокальциемия.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Малышенко Ю.А., Сороко И.В., Кобер Д.В., Богачев Р.С., Митюков А.Е. Синдром Фара. Клинический случай // *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019. Т. 4, № 3. С.128-132.

CASE REPORT

PRIMARY FAMILIAL BRAIN CALCIFICATION: A CLINICAL CASE

YULIA A. MALYSHENKO^{1*}, IRINA V. SOROKO¹, DENIS V. KOBER¹, ROBERT S. BOGACHEV², ALEXANDR E. MITYUKOV²

¹Kaliningrad Regional Clinical Hospital (74, Klinicheskaya Street, Kaliningrad, 236016), Russian Federation

²Immanuel Kant Baltic Federal University (14A, Aleksandra Nevskogo Street, Kaliningrad, 236016), Russian Federation

English ►

Abstract

Primary familial brain calcification (familial idiopathic basal ganglia calcification, Fahr's disease) is a rare neurodegenerative syndrome characterised by a symmetrical bilateral calcification in the basal ganglia, dentate nucleus, cerebral cortex, and other regions of the brain. The widespread use of multislice computed tomography and magnetic resonance imaging increased the number of diagnosed cases, yet neither causes nor efficient

treatment of this disease are known to date. Due to variable symptoms, primary familial brain calcification can resemble multiple neurological, mental, and endocrine disorders. Here we describe a case of a 38-year-old woman where timely multislice computed tomography led to the proper diagnosis and successful treatment.

Keywords: hypoparathyroidism, primary familial brain calcification, idiopathic calcification, Fahr's disease, calcification.

Conflict of Interest: the authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this article.

For citation:

Yulia A. Malyshenko, Irina V. Soroko, Denis V. Kober, Robert S. Bogachev, Alexandr E. Mityukov. Primary familial brain calcification: a clinical case. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019; 4 (3):128-132.

Введение

Синдром Фара – вторичная кальцификация, которая может быть вызвана различными заболеваниями, в большинстве случаев она связана с гипопаратиреозом или псевдогипопаратиреозом. Гипопаратиреоз возникает вследствие уменьшения секреции гормона паращитовидных желез паратгормона (ПТГ), что вызывает снижение содержания в плазме крови кальция и повышение уровня фосфатов. Дефицит гормона обычно бывает результатом тиреоидэктомии, реже – идиопатического заболевания паращитовидной железы.

Псевдогипопаратиреоз – наследственное заболевание, передающееся по доминантному, сцепленному с полом типу (болеют преимущественно мальчики). Клинически оно сходно с гипопаратиреозом, также сопровождается снижением содержания кальция и повышением содержания фосфора в крови, но возникает из-за нечувствительности периферических тканей к действию ПТГ. У больных часто отмечают округлое лицо, укорочение костей запястья и предплюсны, возникновение умственной отсталости.

Клиническая картина синдрома Фара характеризуется прогрессирующим экстрапирамидным синдромом, включая паркинсонизм, хорею, тремор, дистонию, атетоз и орофарингеальную дискинезию. Позднее развивается мозжечковая атаксия, деменция, личностные и поведенческие расстройства. Первыми симптомами часто бывают утомляемость, нарушение памяти, неустойчивая походка, замедленная или невнятная речь, дисфагия, непроизвольные движения, недержание мочи и судорожные припадки [1].

Как при гипопаратиреозе, так и при псевдогипопаратиреозе экстрапирамидные синдромы часто сопровождаются тетанией, парестезиями в дистальных отделах конечностей и губ, судорожными припадками, умственной отсталостью или деменцией. Судороги редко имеют симптоматический характер и обычно не купируются приемом антиконвульсантов, но регрессируют после нормализации уровня кальция. У части больных развивается внутричерепная гипертензия с отеком дисков зрительных нервов, которая тоже регрессирует после коррекции уровня кальция в крови. При осмотре выявляются признаки повышенной нервно-мышечной возбудимости (тетании) – симптомы Хвостека и Труссо, карпопедальные спазмы, снижение

сухожильных рефлексов [2].

Диагноз устанавливается с помощью компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ). При КТ и МРТ головного мозга у больных могут выявляться признаки утолщения костей свода черепа, расширение придаточных пазух носа, расширение бокового желудочка и корковых борозд на стороне, противоположной гемипаркинсонизму-гемиатрофии. Но в ряде случаев методы нейровизуализации не выявляют отклонений. Кроме того, при КТ выявляют гиперденсивные изменения в области базальных ганглиев и зубчатых ядер мозжечка, иногда в других отделах мозга. МРТ значительно хуже выявляет кальцификацию, чем КТ. На Т2-взвешенных изображениях зона кальцификации выявляется в зависимости от концентрации кальция, химической структуры кальциевых отложений и наличия сопутствующих дегенеративных изменений [3].

Диагностические критерии синдрома Фара постоянно модифицируются и в настоящее время сформулированы следующим образом:

- наличие двусторонней кальцификации базальных ядер, выявляемой при томографии, которая может сочетаться с кальцификацией других регионов;
- прогрессирующий неврологический синдром, главным образом в виде расстройств движений, сочетающийся с нейропсихическими нарушениями или дебютирующий с них, типичное начало – на четвертом десятилетии жизни (реже заболевание развивается в детском возрасте);
- отсутствие биохимических нарушений и соматических симптомов, характерных для эндокринных, митохондриальных, метаболических и других системных заболеваний;
- отсутствие инфекционных, токсических и травматических воздействий в анамнезе;
- семейный анамнез с аутосомно-доминантным (чаще всего) типом наследования [4].

Важно отметить, что как в российской, так и зарубежной литературе, встречаются единичные описания случаев гипокальциемии и идиопатической кальцификации базальных ганглиев головного мозга. Один из таких бразильскими авторами описан у 76-летней женщины, перенесшей тотальную тиреоидэктомию в анамнезе и страдающей в течение 6 лет генерализованными тонико-клоническими судорогами, когнитивными нарушениями, развившимися в

результате длительной гипокальциемии, (уровень общего кальция составил 5,8 мг/мл (норма 8,1 – 10,4 мг/дл), снижения уровня паратиреоидного гормона – 3 пг/мл (норма 16 – 87 пг/мл). При проведении компьютерной томографии головного мозга были обнаружены множественные участки кальцификации в базальных ганглиях, таламусе, зубчатых мозжечковых ядрах. Назначение перорально препарата кальция и витамина Д позволило добиться регрессии перечисленных жалоб [5].

В настоящей статье представлен случай сочетания синдрома Фара и гипопаратиреоза.

Цель исследования

Представить клинический случай собственного наблюдения и лечения пациентки с синдромом Фара с благополучным клиническим исходом.

Результаты и обсуждение

Пациентка Д., 38 лет, поступила экстренно 06.07.2018 г. в отделение общей неврологии с предварительным диагнозом: состояние после эпилептического приступа.

Жалобы при поступлении на общую слабость.

Анамнез заболевания: болеет около 10 лет, когда впервые появились судорожные приступы с потерей сознания. В течение последних месяцев отмечает учащение подобных приступов. В марте 2018 г. находилась на стационарном лечении, улучшения состояния не отмечает.

Предварительный диагноз при поступлении: эпилепсия неуточненная, состояние после приступов? Гипокальциемия.

При оценке объективного статуса отмечает-

ся: что общее состояние средней степени тяжести. Правильного телосложения, умеренного питания. Кожные покровы обычной окраски. Щитовидная железа визуально не увеличена, костно-мышечная система развита симметрично, суставы не деформированы. Органы дыхательной системы, сердечно-сосудистая система, желудочно-кишечный тракт, мочевыделительная система без особенностей. Мышечный тонус повышен во всех конечностях, большие пальцы обеих кистей приведены к середине ладоней. Во время осмотра у пациентки неоднократно тонические сокращения мышц верхних и нижних конечностей длительностью до 5-10 мин. Зрачки равные, округлой формы, фотореакции средней живости, нистагма нет. На вопросы отвечает частично, речь внятная, парезов в конечностях нет. В позе Ромберга неустойчива. Лабораторные данные представлены в **таблице 1**.

При проведении мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) головного мозга выявлены признаки симметричного обызвествления базальных ядер с двух сторон (синдром Фара - идиопатическая кальцинация).

Пациентке было назначено следующее лечение: глюконат кальция 30 мг 2 раза в день (на 200 мл 0,9% NaCl) внутривенно в количестве 10. Альфакальцидол 3000 мг в сутки.

На фоне проводимого лечения в плазме крови увеличилось содержание кальция: общий кальций – 2,56 ммоль/л, ионизированный кальций – 1,15 ммоль/л.

Продолжена терапия таблетированными формами препаратов кальция: кальция карбонат 2000 мкг в сутки и альфакальцидол 2000 мг.

На фоне проводимого лечения отмечено полное отсутствие судорожного синдрома.

Таблица 1.
Лабораторные показатели пациентки на момент госпитализации.

Table 1.
Analysis of the mineral homeostasis regulators.

Лабораторные показатели	Показатели пациентки	Норма
Parameters	Values	Reference range
Общий белок, г/л Total protein, g/L	66,9	66,0-87,0
Кальций ионизированный, ммоль/л Ionised calcium, mmol/L	0,56	1,15-1,31
Фосфор, ммоль/л Phosphate, mmol/L	1,89	0,87-0,45
Паратгормон, пг/мл Parathyroid hormone, pg/mL	< 3,0	9,5-75
Тиреотропный гормон, мЕд/л Thyroid-stimulating hormone, mU/L	1,17	0,23-4,0
Тироксин свободный, пмоль/л Free thyroxine, pmol/L	12,4	9,0-18,0

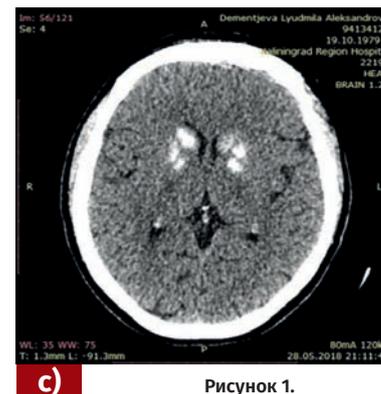
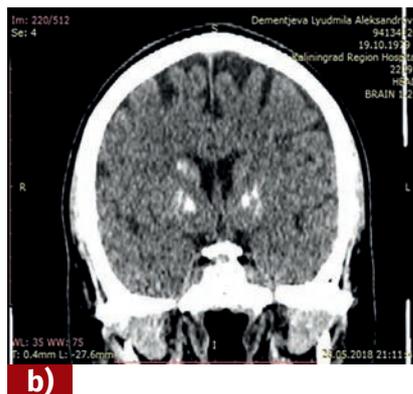


Рисунок 1. Мультиспиральная компьютерная томография головного мозга: а) коронарная проекция, б) сагиттальная проекция, в) аксиальная проекция.

Figure 1. Multislice computed tomography of the brain: a) coronal projection; b) sagittal projection; c) axial projection.

Заключение

Несмотря на отсутствие достоверно подтвержденной патогенетической терапии синдрома Фара, ранняя диагностика данного заболевания и правильно подобранная симптоматическая терапия позволяют значительно улучшить качество жизни пациентов с этой патологией. При первичном обращении больные с начальными проявлениями нарушения обмена кальция обращаются к неврологу. В связи с

этим важно исследование уровня кальция и паратгормона, возможно и повторное динамическое наблюдение.

Источник финансирования

Данная работа не имела источников финансирования.

Funding

There was no funding for this project.

Литература / References:

1. Sahin N, Solak A, Genc B, Kulu U. Fahr disease: use of susceptibility-weighted imaging for diagnostic dilemma with magnetic resonance imaging. *Quant Imaging Med Surg.* 2015;5(4):628-632. DOI: 10.3978/j.issn.2223-4292.2015.04.01
2. Евтушенко С.К., Евтушенко И.А. Патогенез и клинические проявления ювенильной и сенильной форм болезни Фара (научный обзор). *Международный неврологический журнал.* 2016;1(79):159-162. [Yevtushenko SK, Yevtushenko IA. Pathogenesis and Clinical Manifestations of Juvenile and Senile Fahr Disease (Scientific Review). *Mezhdunarodnyi neurologicheskii zhurnal.* 2016;1(79):159-162. (In Russ.).]
3. Загоровская Т.Б., Иллариошкин С.Н., Брюхов В.В., Тимербаева С.Л. Болезнь Паркинсона и идиопатическая стриатопаллидодентатная кальцификация. *Нервные болезни.* 2014;(1):32-36. [Zagorovskaya TB, Illarioshkin SN, Bryuhov VV, Timerbaeva SL. Bolezn' Parkinsona i idiopaticeskaya striatopallidodentatnaya kal'tsifikatsiya. *Nervnye bolezni.* 2014;(1):32-36. (In Russ.).]
4. Ellie E, Julien J, Ferrer X. Familial idiopathic striatopallidodentate calcifications. *Neurology.* 1989;39:381-385. DOI: 10.1212/wnl.39.3.381
5. Dos Santos VM, Da Mata AM, Ribeiro KR, Calvo IC. Fahr's Syndrome and Secondary Hypoparathyroidism. *Rom J Intern Med.* 2016;54(1):63-65. DOI: 10.1515/rjim-2016-0007

Сведения об авторах

Малышенко Юлия Александровна, кандидат медицинских наук, врач-эндокринолог ГБУЗ Областная клиническая больница Калининградской области, г. Калининград, Россия.
Вклад в статью: идея, концепция, оформление статьи.
ORCID: 0000-0002-2632-5415

Сороко Ирина Владимировна, врач-эндокринолог ГБУЗ Областная клиническая больница Калининградской области, г. Калининград, Россия.
Вклад в статью: анализ лабораторных данных.
ORCID: 0000-0002-9573-6111

Кобер Денис Владимирович, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по терапии ГБУЗ Областная клиническая больница Калининградской области, г. Калининград, Россия.

Authors

Dr. Yulia A. Malysheko, MD, PhD, Endocrinologist, Kaliningrad Regional Clinical Hospital, Kaliningrad, Russian Federation.
Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-2632-5415

Dr. Irina V. Soroko, MD, Endocrinologist, Kaliningrad Regional Clinical Hospital, Kaliningrad, Russian Federation.
Contribution: performed the biochemical measurements.
ORCID: 0000-0002-9573-6111

Dr. Denis V. Kober, MD, PhD, Deputy Chief Executive Officer, Kaliningrad Regional Clinical Hospital, Kaliningrad, Russian Federation.
Contribution: performed the literature analysis; prepared the figures.
ORCID: 0000-0003-0505-5097

Вклад в статью: анализ литературы, подготовка рисунков.
ORCID: 0000-0003-0505-5097

Богачев Роберт Стефанович, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии медицинского института ФГБОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», г. Калининград, Россия.

Вклад в статью: редактирование рукописи.
ORCID: 0000-0002-6474-7053

Митюков Александр Евгеньевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических дисциплин ФГБОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», г. Калининград, Россия.

Вклад в статью: анализ литературы, написание текста.
ORCID: 0000-0002-5066-1865

Корреспонденцию адресовать:

Мальшенко Юлия Александровна,
236016, г. Калининград, ул. Клиническая, д. 74
E-mail: doctor-yula85@mail.ru

Статья поступила: 03.03.2019 г.

Принята в печать: 31.08.2019 г

Prof. Robert S. Bogachev, MD, DSc, Professor, Department of Therapy, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation.

Contribution: wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-6474-7053

Dr. Alexandr E. Mityukov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Surgery, Immanuel Kant Baltic Federal University, Medical Institute, Russia.

Contribution: performed the literature analysis; prepared the figures; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-5066-1865

Corresponding author:

Yulia A. Malysenko,
74, Klinicheskaya Street, Kaliningrad, 236016, Russian Federation
E-mail: doctor-yula85@mail.ru

Received: 03.03.2019

Accepted: 31.08.2019