

**МИНИСТЕРСТВО ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ УКРАИНЫ
ХАРЬКОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ (УКРАИНА)
БЕЛГОРОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ (РОССИЯ)
АССОЦИАЦИЯ АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ**



**СБОРНИК НАУЧНЫХ ТРУДОВ
КОНФЕРЕНЦИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ АКУШЕРСТВА И
ГИНЕКОЛОГИИ»**

**г.ХАРЬКОВ
4 октября 2013 г.**

**МИНИСТЕРСТВО ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ УКРАИНЫ
ХАРЬКОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ (УКРАИНА)
БЕЛГОРОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ (РОССИЯ)
АССОЦИАЦИЯ АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ**



**СБОРНИК НАУЧНЫХ ТРУДОВ
КОНФЕРЕНЦИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ АКУШЕРСТВА И
ГИНЕКОЛОГИИ»**



**г.ХАРЬКОВ
4 октября 2013 г.**

<i>Н.А.Щербина, М.И.Антонян, В.В.Лазуренко, О.В.Мерцалова, А.А.Щедров</i>	
Современные подходы к профилактике невынашивания беременности, наступившей после применения вспомогательных репродуктивных технологий.....	160
<i>М.О.Щербина, О. О. Диннік</i>	
Соматичне здоров'я у дівчат-підлітків із аномальними матковими кровотечами.....	168
<i>Н. А. Щербина, Д. И. Демиденко, А. Д. Демиденко</i>	
Принципы ведения пациентов с папилломавирусной инфекцией без клинических проявлений в условиях женской консультации.....	174
<i>Н. А. Щербина, М. А. Карташова</i>	
Современные подходы в диагностике гиперпролиферативных процессов эндометрия.....	180
<i>І. М. Щербина, О. І. Скорбач</i>	
Нові підходи до корекції постгістеректомічного синдрому з урахуванням деяких етіопатогенетичних змін.....	186
<i>О. В. Юркова, А. Н. Тищенко</i>	
Алгоритм ведения женщин с неразвивающейся беременностью.....	192

случаях имела место отмена стимуляции из-за низкого ответа яичников. Количество полученных ооцитов и количество зрелых ооцитов было ниже во второй группе в сравнении с первой и третьей группами. Общее количество эмбрионов и количество эмбрионов 1-2 качества, полученных в первой и третьей группах, не имело статистически значимых отличий. Процент наступления беременности у пациенток второй группы (12%) был ниже, чем у пациенток первой (33,3%) и третьей групп (38,8%).

Выводы. Пациенткам первой группы, у которых имело место использование аРГ-ГН на подготовительном этапе, было технически возможным провести лапароскопию с вылушиванием капсулы кисты без резекции ткани яичника. Это, в свою очередь, способствовало сохранению овариального резерва, получению большего количества яйцеклеток и эмбрионов высокого качества, чем у пациенток без предварительного использования аРГ-ГН. Соответственно, процент наступления беременности у пациенток первой группы был достоверно выше, чем у пациенток второй группы. Таким образом, мы считаем, что предварительное использование аРГ-ГН способствует проведению щадящего оперативного лечения с максимальным сохранением овариальной ткани, что в свою очередь дает получить большее количество яйцеклеток и эмбрионов при проведении программ вспомогательных репродуктивных технологий и таким образом повысить частоту наступления беременности.

УДК 618.177:-089:618.-06:618.39.021

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ
НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, НАСТУПИВШЕЙ ПОСЛЕ
ПРИМЕНЕНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ
ТЕХНОЛОГИЙ**

**Н.А.Щербина, М.И.Антонян, В.В.Лазуренко, О.В.Мерцалова,
А.А.Щедров, г. Харьков**

РЕЗЮМЕ

Обстежено 62 жінки, в яких вагітність отримана після екстракорпорального запліднення та 30 здорових вагітних, які склали контрольну групу. В результаті дослідження з'ясовано, що ендотеліальна дисфункція та імунологічні порушення сприяють розвитку невиношування вагітності після застосування допоміжних репродуктивних технологій. Розроблена сучасна схема профілактики та лікування вказаних ускладнень із застосуванням озонотерапії.

Ключові слова: допоміжні репродуктивні технології, невиношування вагітності, ендотеліальна дисфункція, озонотерапія.

В настоящее время течение беременности, полученной в результате применения ВРТ, сопровождается высокой частотой осложнений, на первом месте среди которых находится невынашивание [3,4]. Известно, что у 40-50% женщин, беременность у которых получена с помощью ВРТ, отмечается ее прерывание уже в первом триместре гестации [2,11]. Несмотря на многочисленные исследования, в 25-75% случаев причина НБ остается невыясненной [8,9,12].

Среди нарушений, которые могут привести к преждевременному прерыванию беременности, определенное место занимают изменения системы ангиогенеза и реализация механизмов эндотелиальной дисфункции на этапе инвазии и развития плодного яйца. При этом формирование сосудистой сети происходит под влиянием множества регулирующих медиаторов, среди которых важная роль принадлежит представителям семейства сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР), продуцируемому клетками эндотелия, который является медиатором неоангиогенеза, необходимым компонентом репродуктивных процессов, эмбрионального развития, формирования плаценты. Результаты ряда клинических исследований свидетельствуют о том, что изучение роли СЭФР при различных видах акушерской патологии следует считать актуальным и перспективным с клинической и научно-исследовательской точки зрения. Доказано, что процесс васкуляризации ворсин у человека начинается примерно на 21 день гестации, а предшественники фетального эндотелия выявляются в строме ворсин уже на 15 день беременности. Установлено, что

СЭФР, отвечающий за рост, формирование и агрегацию предшественников эндотелиальных клеток начинает экспрессироваться на ранних сроках беременности, а его источниками являются трофобласт и стромальные макрофаги ворсин [6].

При иммуногистохимическом исследовании установлено, что экспрессия СЭФР наиболее интенсивна на ранних сроках беременности, с течением беременности выраженность их уменьшается [5]. Кроме того, экспрессия СЭФР и его рецепторов возрастает в условиях гипоксии, подавляя процессы миграции и инвазии вневорсинчатого трофобласта путем снижения синтеза и активности матриксных металлопротеиназ 2-го и 9-го типа — ведущих ферментов, синтезируемых клетками цитотрофобласта в 1 триместре беременности [10,13]. Таким образом, полноценный васкулогенез и ангиогенез в плаценте зависят от сбалансированного взаимодействия ангиогенных факторов, основное место среди которых отводится семейству СЭФР.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что при неудачной имплантации плодного яйца уровень СЭФР в сыворотке крови повышен по сравнению с физиологической величиной. Дизрегуляторные процессы усиливаются также в результате повышения продукции СЭФР, стимулирующего пролиферацию клеток, контролирующего развитие и регресс сосудов. Таким образом, высокий уровень СЭФР может способствовать неудачной имплантации плодного яйца и являться ранним маркером неудач экстракорпорального оплодотворения [1].

Формирование эндотелиальной дисфункции является одним из механизмов развития нарушений гемодинамики в системе мать-плацента-плод. Известно, что эндотелий выполняет транспортную, метаболическую функцию, также участвует в регуляции гемостаза, поддержании тонуса и проницаемости сосудистой стенки, что крайне важно для эффективной инвазии клеток цитотрофобласта в стенки сосудов и полноценной трансформации спиральных артерий. Доказано, что эндотелин -1, цГМФ,

нитриты и нитраты, которые синтезируются эндотелиальными клетками, являются также регуляторами тонуса сосудов.

Следует отметить, что существующее лечение и профилактика НБ, полученной после применения ВРТ не всегда эффективны, поэтому поиск новых подходов к их коррекции является актуальной задачей современного акушерства.

Целью работы явилась разработка современных подходов к профилактике невынашивания беременности, наступившей после применения ВРТ.

Материал и методы исследования

Для достижения указанной цели было обследовано 92 беременных в сроке беременности 4-8 недель, из них 62 женщины, у которых беременность была получена после использования ВРТ (экстракорпоральное оплодотворение с переносом эмбриона), и 30 женщин со спонтанно наступившей беременностью и не имевших признаков угрозы прерывания беременности составили контрольную группу. 62 беременные после применения ВРТ были разделены на 2 клинические группы (основную и сравнения). В основную группу вошли 30 женщин, которым для профилактики осложнений беременности дополнительно применялись озонотерапия в сочетании с иммунокорректором полиоксидонием. Группу сравнения составили 32 беременные, получавшие только общепринятую стандартную методику ведения беременности после применения ВРТ.

Помимо общепринятого клинико-лабораторного и ультразвукового исследования методы обследования включали определение уровня гормонов, иммунологическое исследование, определение факторов эндотелиальной дисфункции. Определение гормонов в сыворотке крови (прогестерон, эстрадиол, кортизол) проводилось радиоиммунологическим методом при помощи стандартных наборов реактивов РИО-П 125, РИО-Е₃ 125, РИО – К 125 (Беларусь).

Для изучения иммунологических показателей в сыворотке крови проводились тесты первого и второго порядка, которые характеризуют основные показатели клеточного и гуморального иммунитета и состояние фагоцитарных клеток. Субпопуляции лимфоцитов определяли методом непрямой поверхностной иммуофлюоресценции. Для исследования гуморального звена иммунитета определяли иммуноглобулины А, М, G, суммарные антитела к тканевому фактору, концентрацию циркулирующих иммунных комплексов.

Для определения концентрации цитокинов (IL-1, I-10, IL-6, IL-8, TNF) использовали наборы реагентов "Протеиновый контур" (г. Санкт-Петербург). Определение эндотелин-1 в плазме крови проводили иммуноферментным методом при помощи набора реактивов Endothelia-1 ELISA (Англия). Определение содержания СЭФР, sFAS нитритов и нитратов проводилось иммуноферментным методом с использованием наборов "Вектор-Бест" (Россия). Статистическую обработку проводили с использованием методов вариационной статистики и определения критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

В результате проведенного исследования было выяснено, что через 10-12 дней после переноса эмбриона у женщин, которые в дальнейшем имели признаки угрожающего аборта, уровень ХГЧ в крови равнялся 195 ± 25 мМЕ/мл ($P < 0,05$), уровень прогестерона $-9,3 \pm 1.1$ нмоль/л, эстрадиола $-5,2 \pm 0.7$ нмоль/л ($P < 0,05$). Причем в отличие от уровня ХГЧ и эстрадиола уровень прогестерона достоверно не отличался от показателей, полученных от женщин со спонтанной беременностью и без признаков угрожающего аборта. Этот факт по-видимому объясняется экзогенной прогестероновой поддержкой, получавшей женщинами из программы ВРТ, а также тем фактом, что для успешного течения беременности имеет значение не абсолютное содержание прогестерона в крови, а его регулирующее действие на биологические пептиды, что подтверждают результаты корреляции между факторами роста и прогестерона. Другими словами для физиологического

течения беременности важную роль играет не абсолютная концентрация прогестерона, а правильная взаимосвязь между иммунной и эндокринной системой.

В иммунограмме выявлено повышение общего количества Т-лимфоцитов (CD3+) до $62.3 \pm 8.1\%$ ($P < 0.05$), Т-хелперов (CD4+) до $32.8 \pm 1.3\%$ ($P < 0.05$) и Т-супрессоров (CD8+) до $21.6 \pm 1.3\%$ ($P < 0.05$). Полученные результаты можно объяснить активацией клеток Тх1 типа, которые способствуют прерыванию беременности. В гуморальном звене иммунитета определялось относительное снижение числа В-лимфоцитов, IgG (7.9 ± 0.6 г/л) и IgA (1.7 ± 0.3 г/л), усиление продукции провоспалительных цитокинов IL-1 (62.5 ± 4.7 пг/мл), IL-6 (6.1 ± 0.7 пг/мл) и TNF (59.2 ± 3.9 пг/мл), повышение маркеров апоптоза sFAS (6.89 ± 0.71 нг/мл), что может указывать на онтогенетическое воспаление вокруг области nidации бластоцисты ($P < 0.05$).

При изучении эндотелиинового статуса было выявлено: СЭФР в среднем составил 595.8 ± 45.6 пкг/мл, эндотелин-1 - 16.5 ± 2.3 нг/мл, нитриты — 0.77 ± 0.03 мкмоль/л, нитраты и нитриты - 27.9 ± 3.9 мкмоль/л ($P < 0.05$).

Полученные результаты обследования женщин после ВРТ достоверно отличались от женщин контрольной группы и были расценены как нарушение ангиогенеза сопровождающееся эндотелиальной дисфункцией и нарушениями иммунного статуса, что в дальнейшем подтвердилось клиническим и ультразвуковыми данными угрожающего аборта. Все беременные с выявленными отклонениями в иммунном и эндотелиальном статусе нуждались в адекватной коррекции нарушенных параметров с учетом клинического течения беременности. В зависимости от метода лечения, как указывалось ранее, женщины были разделены на основную группу и группу сравнения. В результате проведенных исследований было выяснено, что через 2 недели от начала проведенного лечения с использованием медицинского озона и ректальных свечей полиоксидония позитивно менялись иммунологические показатели у женщин основной группы: нормализовался уровень Т-хелперов (CD4+), Т-супрессоров (CD8+),

содержание IgG и IgA. Цитокиновый профиль соответствовал контрольным цифрам и достоверно отличался от показателей женщин группы сравнения ($p < 0,05$). Обращает на себя внимание значительное снижение уровней эндотелина-1 ($2.6 \pm 0,7$ нг/мл), СЭФР ($78.3 \pm 12,5$ пкг/мл), что способствовало нормализации функции сосудов, предупреждению вазоспазма и восстановлению локальной гемодинамики.

После проведенного лечения симптомы угрожающего аборта наблюдались у 8 (26,6%) беременных основной группы и 26 (81,3%) женщин группы сравнения ($P < 0,05$). Также об эффективности комплексной профилактики осложнений течения беременности после применения ВРТ свидетельствуют результаты проведенного ультразвукового исследования (отсутствие сегментарных сокращений миометрия, ретрохориальной гематомы, несоответствие сроку беременности и др) у большинства женщин основной группы (73,3%) в отличие от группы сравнения (16,7%) ($P < 0,05$).

Анализируя дальнейшее течение беременности у обследованных женщин было выявлено, что плацентарная дисфункция наблюдалась у 7 (23,3%) беременных основной группы и у 20 (62,5%) женщин группы сравнения; также синдром задержки роста плода преобладал в группе сравнения (37,5%), в то время как в основной группе его частота составила 16,6% ($P < 0,05$).

Оценивая состояние новорожденных, обращает на себя внимание, что в основной группе в удовлетворительном состоянии родилось 27 (90%) детей в отличие от группы сравнения, в которой чаще наблюдалась асфиксия новорожденных (22%) и гипотрофия плода (58%).

Таким образом, предложенный комплекс мероприятий, направленный на оптимизацию ведения беременности после применения ВРТ позволяет улучшить течение беременности, снизить число осложнений как для матери, так и для плода, путем нормализации нарушенных звеньев регуляторных механизмов эндотелиальной системы и иммунологического гомеостаза у беременных уже на ранних сроках гестации.

Медицинский озон нормализует гормональный гомеостаз, функцию сосудов и обладает иммуномодулирующим действием. Учитывая тот факт, что при НБ имеет место нарушения гормонального и гуморального гомеостаза, вазоконстрикции и вазодилатации, применение озонотерапии патогенетически обусловлено и дает возможность системно влиять на регулирующие системы как имплантации так и сократительной деятельности матки у женщин, беременность у которых получена после применения ВРТ. Полиоксидоний — иммунокорректор, действие которого направлено на нормализацию клеточного звена иммунитета, содержания цитокинов и иммуноглобулинов, что имеет важное значение в прогрессировании беременности.

Доказанное ранее противовоспалительное и антигипоксическое действие озонотерапии снижает риск возникновения осложнений при его применении, а отсутствие противопоказаний позволяет без ограничений применять медицинский озон в акушерской практике для профилактики и лечения осложнений беременности.

Выводы:

1. В патогенезе развития невынашивания беременности, полученной в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий, важную роль играют изменения в иммунной и эндотелиальной системах организма беременной.

2. Применение озонотерапии в комплексе с иммунокорректорами для профилактики и лечения осложнений беременности после ВРТ способствует оптимизации течения гестационного процесса.

Литература

1 Волкова Л.В. Клинико-диагностическое значение сосудисто-эндотелиального фактора роста при неудачных попытках ЭКО/ Волкова Л.В., Аляутдина О.С. // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 4. – С. 126–129.

2 Воронова И.И. Иммунные факторы как причина осложнений течения беременности/ Воронова И.И., Демина Т.Н. // Сб. научных трудов ассоциации акушеров-гинекологов Украины. – К.:Интермед, 2010. – С. 53–57.

3. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению: руководство/под ред. Г.Т. Сухих, Т.А. Назаренко.-М.: ГЭОТАР.-Медиа.-2010.-784с.

4. Говоруха И.Т. Особенности эмбрионального и раннего фетального периода развития беременности у пациенток с излеченным бесплодием/ Говоруха И.Т., Квашенко В.П., Акимова И.К. // Таврический медико-биологический вестник.-Т.14.-№3.-Ч.1(55).-2011.-С.50-52.

5. Иммуногистохимическое исследование эндометрия в программах ВРТ / Е. В. Дюжева, Е. А. Калинина, Л. Н. Кузьмичев [и др.] // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия «Медицина»: Акушерство и гинекология. – 2009. – № 6. – С. 98–104.

6. Павлов К.А. Фетоплацентарный ангиогенез при нормальной беременности: роль сосудисто-эндотелиального фактора роста/ Павлов К.А., Дубова Е.А., Щеголев А.И. // Акушерство и гинекология.-2011.-№3.-С.11-16.

7. Пахомов С.П. Роль толл-подобных рецепторов 2 и 4 в развитии невынашивания беременности ранних сроков/ Пахомов С.П., Лебедева О.П., Старцева Н.Ю. // Таврический медико-биологический вестник.-Т.15.-№2.-Ч.2(58).-2012.-С.326.

8. Серова О.Ф. Нове аспекты генеза ранних репродуктивних потерь /О.Ф.Серова, Н.В.Зароченцева, С.Ю.Марченко//Журнал акушерства и гинекологии.-2011.-№4.-С.11-16.

9. Сидельникова В.М., Г.Т.Сухих. Невынашивание беременности.-М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010.-536с.

10. Соколов Д.И. Экспрессия VEGF и рецептора VEGF-R3 эндотелиальными клетками плаценты в норме и при гестозе/ Соколов Д.И., Колобов А.В., Печерина Л.В. // Бюлл. эксперим. биол.-2008.-№3.-С.321-325.

11. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В. Потеря беременности.-М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007.-224с.

12. Ford H.B. Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis and therapy/ H.B.Ford, D.J.Schust//Rev.Obstet.Gynecol.-2009.-Vol.2,-N2.-P.76-83.

13. The pathophysiology of endothelial function in pregnancy and the usefulness of endothelial markers/L.Slavik,J.Prochazkova, M.Prochazka [et al.]//Biomed.Pap.Med.Fac.Univ.Palacky Olomouc Czech. Repub.-2011/-Vol.155.-P.1-5.

УДК 616-056.2-053.6:618.14-005

СОМАТИЧНЕ ЗДОРОВ'Я У ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ ІЗ АНОМАЛЬНИМИ МАТКОВИМИ КРОВОТЕЧАМИ

М.О.Щербина, О. О. Диннік, м. Харків

РЕЗЮМЕ

Формат 60x84/16. Ум. друк. арк. 11.16. Тир. 100 прим. Зам. 371-13.
Підписано до друку 01.10.13. Папір офсетний.

Надруковано з макету замовника у СПД ФО Бровін О.В.
61022, м. Харків, вул. Трінклера, 2, корп.1, к.19. Т. (057) 758-01-08, (066) 822-71-30
Свідоцтво про внесення суб'єкта до Державного реєстру
видавців та виготовників видавничої продукції серія ДК 3587 від 23.09.09 р.

СТИЛЬ ™
ИЗДАТ 
ТИПОГРАФИЯ
www.stil-izdat.com