

TRAHUNR

ISSN: 2181-0990
DOI: 10.26739/2181-0990

**JOURNAL OF
REPRODUCTIVE
HEALTH AND
URO-NEPHROLOGY
RESEARCH**



TADQIQOT.UZ

VOLUME 1, ISSUE 1

2020

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

Журнал репродуктивного здоровья и уро-
нефрологических исследований

JOURNAL OF REPRODUCTIVE HEALTH AND URO-NEPHROLOGY RESEARCH

Главный редактор- Б.Б. НЕГМАДЖАНОВ

Учредитель:

Самаркандский государственный
медицинский институт

Tadqiqot.uz

Ежеквартальный
научно-практический
журнал

ISSN: 2181-0990
DOI 10.26739/2181-0990

N^o 1
2020

Главный редактор:
Chief Editor:

Негмаджанов Баходур Болтаевич
доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой Акушерства и гинекологии №2
Самаркандского Государственного Медицинского
Института

Заместитель главного редактора:
Deputy Chief Editor:

Каттаходжаева Махмуда Хамдамовна
доктор медицинских наук, профессор
Кафедры акушерства и гинекологии
Ташкентского Государственного стоматологического
института

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ:
MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD:

Луис Альфондо де ла Фуэнте Эрнандес
профессор, Медицинский директор IEFertility, член
Европейского общества репродукции человека и эмбриологии
(Prof. Medical Director of the Instituto Europeo de Fertilidad.
Madrid (Spain)

Ramašauskaitė Diana
профессор, руководитель центра акушерства и гинекологии в
больнице Вильнюсского университета Santaros klinikos (Prof.
Clinic of Obstetrics and Gynecology Vilnius University Faculty of
Medicine (Литва)

Аюпова Фариди Мирзаевна
Доктор медицинских наук, профессор, заведующая
кафедрой Акушерства и гинекологии №1
Ташкентской Медицинской Академии.

Зокирова Нодира Исламовна
Доктор медицинских наук, профессор кафедры
акушерства и гинекологии №1, Самаркандского
Государственного Медицинского Института

Кадыров Зиёратшо Абдуллоевич
Доктор медицинских наук, профессор заведующий
кафедрой Эндоскопической урологии факультета
непрерывного медицинского образования
медицинского института РУДН, (Россия).

Негматуллаева Мастура Нуруллаевна
Доктор медицинских наук, профессор
кафедры акушерства и гинекологии №2,
Бухарского Медицинского института.

Окулов Алексей Борисович
Доктор медицинских наук., профессор,
андро-гинеколог, главный научный сотрудник кафедры
Детской хирургии педиатрического факультета РМАНПО,
профессор кафедры медицинской репродуктологии и
хирургии Московского государственного
медико-стоматологического университета (Россия).

Махмудова Севара Эркиновна
ассистент кафедры Акушерства и гинекологии факультета
последипломного образования Самаркандского Государственного
Медицинского Института (**ответственный секретарь**)

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА:
MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD:

Boris Chertin
MD Chairman, Departments of Urology & Pediatric Urology,
Shaare Zedek Medical Center, Clinical Professor in Surgery/
Urology, Faculty of Medicine, Hebrew University, Jerusalem (Israel).
Председатель кафедры урологии и детской урологии,
Медицинский центр Шааре-Зедек, Клинический профессор
хирургии/урологии, медицинский факультет, Иерусалим, Израиль

Fisun Vural
Doçent Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği İdari ve
Eğitim Sorumlusu (Доцент Dr.Фисун Вурал Университет
медицинских наук. Репродуктолог. Ведущий специалист по
вспомогательной репродуктивной технологии (Турция)

Melike Betül Ögütmen
SBÜ Haydarpaşa Numune SUAM Nefroloji
Kliniği idari ve Eğitim Sorumlusu
(Доцент. Dr. Малике Бетул Угутмен.
Нефролог. Университет медицинских наук (Турция)

Аллазов Салах Аллазович
доктор медицинских наук, профессор
кафедры урологии, Самаркандского
Государственного Медицинского Института

Ахмеджанова Наргиза Исмаиловна
доктор медицинских наук,
Самаркандского Государственного
Медицинского Института, нефролог

Локшин Вячеслав Нотанович
акушер-гинеколог, репродуктолог,
доктор медицинских наук, профессор,
президент Казахстанской ассоциации
репродуктивной медицины (Казахстан).

Никольская Ирина Георгиевна
Доктор медицинских наук, профессор ГБУ МО
МОНИАГ. Ученый секретарь научного совета (Россия).

Шалина Раиса Ивановна
Доктор медицинских наук, профессор кафедры
акушерства и гинекологии педиатрического факультета
РНМУ им.Н.И.Пирогова (Россия).

Page Maker | Верстка: Хуршид Мирзахмедов

Контакт редакций журналов. www.tadqiqot.uz
ООО Tadqiqot город Ташкент,
улица Амира Темура пр.1, дом-2.
Web: <http://www.tadqiqot.uz/>; Email: info@tadqiqot.uz
Телефон: +998 (94) 404-0000

Editorial staff of the journals of www.tadqiqot.uz
Tadqiqot LLC the city of Tashkent,
Amir Temur Street pr.1, House 2.
Web: <http://www.tadqiqot.uz/>; Email: info@tadqiqot.uz
Phone: (+998-94) 404-0000

СОДЕРЖАНИЕ/CONTENT

Обращение ректора Самаркандского государственного медицинского института д.м.н, профессора Ж.А. Ризаева и главного редактора д.м.н., профессора Б.Б. Негмаджанова.....6

Ramašauskaitė Diana. Best wishes to the new journal.....7

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

1. Ахмедов Я.А.

ОСНОВЫ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР).....8

2. Аюпова Ф.М., Солиева У.Х., Миродилова Ф.Б.

ПРИМЕНЕНИЕ МИКРОНИЗИРОВАННОГО ПРОГЕСТЕРОНА В КОМПЛЕКСЕ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ (ОБЗОР).....13

3. Кадыров З.А., Фаниев М.Д., Сергеев В.В.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ОСТРОГО ГЕСТАЦИОННОГО ПИЕЛОНЕФРИТА (ОБЗОР).....17

4. Каттоходжаева М.Х., Сулейманова Н.Ж., Амонова З.Д., Шакирова Н.Г.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ ГЕНИТАЛЬНОЙ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И РАК ШЕЙКИ МАТКИ. СТРАТЕГИИ ПРОФИЛАКТИКИ (ОБЗОР).....22

5. Нигматова Г.М., Агзамова М

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ (ОБЗОР).....29

6. Agababyan L.R., Makhmudova S.E.

COMPARISON OF PLACENTAL PATHOLOGY BETWEEN SEVERE PREECLAMPSIA AND HELLP SYNDROME (REVIEW).....34

7. Ashurova U.A., Abdullaeva L.M., Klychev S.I., Ahmedova A.T.

SURGICAL APPROACH TO THE TREATMENT OF ENDOMETRIOID OVARIAN CYSTS IN PATIENT WITH INFERTILITY: «FOR» AND «AGAINST» (REVIEW).....38

8. Nasirova Z.A.

REPRODUCTIVE BEHAVIOR OF WOMEN AFTER CESAREAN SECTION (REVIEW).....42

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

9. Ахмедова А.Т.

ВЛИЯНИЕ ФИТОГОРМОНОВ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ЖЕНЩИН С ЭНДОМЕТРИОЗОМ В ПЕРИОДЕ ПЕРИМЕНОПАУЗЫ.....46

10. Гарифулина Л.М., Гайилов Н.С.

СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С ЭКЗОГЕННО-КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ.....50

11. Махмудова С.Э. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРЕЭКЛАМПСИИ И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С ТЕЧЕНИЕМ И ИСХОДАМИ БЕРЕМЕННОСТИ.....	53
12. Нигматова Г.М., Агзамова М ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ТОКОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ПРОЛОНГИРОВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ УГРОЗЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ.....	57
13. Пардаева У.Д. ОСОБЕННОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ, ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У БЕРЕМЕННЫХ И В ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ.....	60
14. Раббимова Г.Т. КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ У БЕРЕМЕННЫХ.....	64
15. Юсупова Н.А., Негмаджанов Б.Б. НОРМАЛЬНЫЙ МИКРОБИОЦЕНОЗ ВЛАГАЛИЩА И ЕГО РЕГУЛЯЦИИ.....	69
16. Abdullaeva L.M. Klychev S.I., Ahmedova A.T., Ashurova U.A. ESTIMATION OF OVARIAN RESERVE IN FEMALES WITH UNREALIZED FERTILITY WITH ENDOMETRIOMAS.....	73



Дорогие авторы и читатели!

Вышел в свет первый номер нового научно-практического образовательного журнала «Journal of reproductive health and uro-nephrology research». Выходу журнала предшествовала кропотливая работа редакции и редакционной коллегии, связанная с проработкой концепции издания, сбором, рецензированием, редактированием и размещением научных публикаций. В первом номере научно-практического образовательного журнала опубликованы 17 статей, посвященных актуальным вопросам репродуктивного здоровья и уро-нефрологических исследований. Каждая работа имеет научную новизну, актуальность и практическую значимость в здравоохранение. Отрадно, что среди авторов нашего журнала есть молодые начинающие исследователи – резиденты магистратуры, целевые докторанты, соискатели, которые на страницах своих статей делятся с научным миром результатами проделанных исследований. Авторами первого номера также стали учёные, уже достигшие больших успехов в научной ниве - мировые эксперты современной медицины. Всех их объединяет любовь к учёным занятиям и стремление донести результаты своих исследований мировому научному сообществу. Судя по географии авторов с уверенностью, можно сказать, что «Journal of reproductive health and uro-nephrology research» уже приобрёл международный формат. Сегодня перед нашим журналом стоят амбициозные задачи, направленные на развитие современного знания в области репродуктивного здоровья и уро-нефрологических исследований и международного научного сотрудничества с использованием последних достижений в области информационных технологий. Наш журнал открыт для интеллектуальных дискуссий и обмена мнений по широкому кругу научных вопросов. Мы надеемся, что, наш журнал «Journal of reproductive health and uro-nephrology research» станет интересной и содержательной международной платформой для обсуждения актуальных вопросов, связанных с развитием современной медицинской науки. Выражаем коллективу редакции, редакционной коллегии, авторам первого номера искреннюю признательность за проявленный интерес и активное участие в развитие журнала с самых первых шагов его становления. Приглашаем к ещё более активному сотрудничеству коллегам из регионов Узбекистана, стран содружества независимых государств и дальнего зарубежья. Желаем всем авторам и читателям журнала творческих успехов в научных исследованиях и новых достижений в области медицины.

С искренними пожеланиями!

*Ректор Самаркандского государственного
медицинского института
д.м.н., профессор Ж.А. Ризаев
и главный редактор журнала,
д.м.н., профессор Б.Б.Негмаджанов*



Ramašauskaitė Diana
Professor Clinic of Obstetrics and Gynecology
Vilnius University Faculty of Medicine

BEST WISHES TO THE NEW JOURNAL

I am pleased to present you the new scientific and practical educational journal "Journal of reproductive health and uro-nephrology research". The publication of the journal was preceded by hard work of the editorial board and editorial staff related to the elaboration of the publication concept, collection, review, editing and publication of scientific publications. Each work has scientific novelty, relevance and practical significance in the field of healthcare. It is gratifying that among the authors of our journal there are young novice researchers - residents of master's degree, target doctoral candidates, job seekers, who share the results of their research with the scientific world on the old articles.

Our journal is open to intellectual discussions and exchanges on a wide range of scientific issues. We hope that our journal "Journal of reproductive health and uro-nephrology research" will become an interesting and informative international platform for discussing topical issues related to the development of modern medical science.

In this way, we go international and strive for excellence. We hope that the implementation of plans of the Editorial Board will attract the attention of new readers and authors to the Journal, will contribute to the development of scientific approach to the problems of clinical medicine based on the principles of evidence-based medicine.

*With best wishes,
Ramašauskaitė Diana*



УДК 616-073.916 (075.8)

Ахмедов Якуб Амандуллаевич

к.м.н., доцент факультета последипломного образования,
курса медицинской радиологии
Самаркандского государственного
медицинского института, Самарканд, Узбекистан.

ОСНОВЫ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР)

For citation: Akhmedov Yakub Amandullaevich, The basics of radiation-based diagnosis of urinary system diseases in children (review), Journal of reproductive health and uro-nephrology research. 2020, vol. 1, issue 1, pp.

 <http://dx.doi.org/10.26739/2181-0990-2020-1-1>

Akhmedov Yakub Amandullaevich.

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
Faculty of Postgraduate Education, Medical Radiology Course,
Samarkand State Medical Institute,
Samarkand, Uzbekistan.

THE BASICS OF RADIATION-BASED DIAGNOSIS OF URINARY SYSTEM DISEASES IN CHILDREN (REVIEW)**Akhmedov Yakub Amandullaevich**

Tibbiyot fanlari nomzodi, dotsent,
Diplomdan keying ta'lim fakulteti, tibbiyot radiologiya kursi
Samarqand davlat Tibbiyot instituti,
Samarqand, O'zbekiston.

BOLALARDA SIYDIK TIZIMI KASALLIKLARINI RADIOLOGIK DIAGNOSTIKASI ASOSLARI (ADABIYOTLAR TAHLILI)

Нередко встречаются и аномалии развития мочевыводящей системы, которые составляют около 40 % всех врожденных пороков развития человека. По данным некоторых урологов эти аномалии и пороки развития встречаются у 8,8 % новорожденных. Для диагностики морфологических и функциональных нарушений мочевыделительной системы при заболеваниях почек и нижних мочевых путей применяются все современные методы лучевой диагностики, включая:

1. Рентгеновский метод с рентгеновской компьютерной томографией,

2. Радионуклидный,

3. Ультразвуковой,

4. Термографический и

5. Магнитно-резонансной томографии.

При использовании того или иного метода лучевой диагностики желательно применять принцип диагностической целесообразности, который заключается в том, что надо привлекать минимум диагностических методов для получения максимума полезной информации и проводить на каждом этапе диагностики именно то исследование, которое может дать наибольшую и достоверную информацию в кратчайший срок.

Тем не менее, в этой лекции мы будем представлять методы лучевой диагностики согласно их историческому появлению и

применению для диагностики заболеваний мочеполовой системы. [2.4]

Естественно первым был рентгенологический метод, а первые попытки исследования почек принадлежат Ф.И.Пастернацкому, которой в 1896 году в С-Петербурге показывал рентгеновские снимки почек с камнями в них. Но поскольку почки глубоко расположены забрюшинно, и их плотность одинакова с плотностью окружающих тканей, то выявление элементов мочевыделительной системы возможно только при применении контрастных веществ, содержащих йодистые препараты.

Рентгенологический метод до настоящего времени широко используется в уро-нефрологической практике. Рентгенологическое исследование мочевой системы начинают с обзорного снимка. Он позволяет определить, при хорошей подготовке больного, положение, величину и форму почек, их контуры и структуру тени, контуры поясничных мышц, наличие теней мочевых конкрементов, а также обызвествлений в органах брюшной полости и забрюшинном пространстве. Контуров почек на обзорном снимке удается обнаружить в 60 % случаев. Уменьшение или увеличение размеров почек является признаком врожденной аномалии / гипоплазия, поликистоз и др./, или следствием патологического процесса / сморщенная почка, опухоль Вильямса и др./. В норме тень почки однородная, поэтому на фоне почки можно выявить камни, за исключением

рентгенонегативных /уратных, ксантиновых, цистиновых/. Нефрокальциноз встречается у детей главным образом при почечном тубулярном ацидозе.

У детей старшего возраста края поясничных мышц в норме имеют вид полосы с ровными и четкими контурами, идущей от 1 поясничного позвонка к тазу. У детей младшего возраста края поясничных мышц не видны. Расположение почек неодинаково у детей разного возраста. Верхний полюс в большинстве случаев располагается на уровне нижнего края 11 грудного позвонка, нижний может достигать верхнего края 4 поясничного позвонка. В 60 % случаев левая почка расположена выше правой, а в 25 % они находятся на одном уровне, и в 15 % правая почка лежит выше левой. У детей первых лет жизни почки относительно велики и низко расположены. Так, нижний полюс у этих детей может располагаться ниже верхнего края крыльев подвздошных костей. В норме продольные оси почек расположены по отношению друг к другу под определенным углом, открытым книзу. У детей до 3 лет угол наклона каждой почки по отношению к продольной оси позвоночника, как правило, не превышает 9-11°, но с возрастом увеличивается за счет расхождения нижних полюсов почек, достигая у старших детей 20-24°. Почки обладают физиологической подвижностью, связанной с актом дыхания и изменениями положения тела. На фазе максимального выдоха, следуя за поднимающейся диафрагмой, почки занимают наивысшее положение. На фазе вдоха обе почки смещаются вниз: у детей младшего возраста в среднем на 1 см, у детей старших возрастных групп - на 1,5 - 2,5 см. Необходимо отметить, что у детей младшего возраста определяется более широкая амплитуда смещаемости почек, чем у старших детей и у взрослых. Это объясняется тем, что фиксация почек заканчивается только к 5, а иногда лишь к 8 годам.[1,3]

Длина нормальной почки в большинстве случаев не превышает высоты тел четырех поясничных позвонков, а разница контралатеральных почек не выходит за пределы 1 см. Ширина нормальной почки составляет около 50 % от ее длины. Размеры почек зависят от возраста. Так, у новорожденных длина обычно равна 4 - 5 см, ширина - 2,5 - 2,7 см; толщина 2 - 2,3 см. В возрасте 1 года длина почки доходит до 7 см, ширина - до 3,7 см, толщина - до 2,6 см. С 14 лет почки по размерам и объему не отличаются от таковых у взрослых.

В комплексе рентгенологического исследования почек применяют различные методики:

1. Экскреторную урографию.
2. Ретроградную пиелографию.
3. Антеградную пиелографию.
4. Ректальное введение контрастного вещества,
5. Пневморен.
6. Ангиографию с цифровой обработкой изображения.

Специальные методики исследования мочевого пузыря и уретры включают цистографию и уретрографию.[1,4]

Экскреторная /внутривенная/ урография - методика контрастного рентгенологического исследования мочевой системы, основанной на способности почек концентрировать введенные в кровь контрастные вещества и выводить их с мочой. В качестве контрастных веществ в настоящее время применяются ионные и неионные препараты. К первым относятся урографин, ко вторым - ультравист фирмы Шеринг и омнипак фирмы Никомед. Дозировка ультрависта и его аналогов при проведении внутривенной урографии у детей индивидуальна и зависит в основном от возраста. Так, новорожденным и детям грудного возраста рекомендуется 4 мл на кг. массы тела; детям дошкольного возраста - 1,5 мл на кг. массы тела. Метод позволяет выяснить одновременно анатомическое строение чашечно-лоханочной системы и функциональное состояние вообще органов мочевыводящего тракта, а при динамическом наблюдении - проследить динамику патологического процесса

Чем моложе пациент, тем раньше делается снимок. Для грудных и детей младшего возраста рекомендуется первый

снимок производить примерно через 5 минут после введения контраста при продолжительности введения 2-3 мин. Последующие снимки - на 5-ой и третий - на 15 мин. Четвертый и обычно последний снимок выполняют через 25-30 мин.

Первый снимок, который желательно производить в вертикальном положении, позволяет судить о смещаемости почек и ротации вокруг сосудистой ножки. Второй - выполняемый уже в горизонтальном положении, улавливает фазу тугого заполнения чашечно-лоханочных систем и мочеточника. Четвертый снимок регистрирует значительное уменьшение контрастирования собирательных почечных лоханок и мочеточников, накопление препарата в мочевом пузыре.[2,3,5]

При слабой выделительной функции почек применяют инфузионную урографию тогда, когда снижение клиренса эндогенного креатинина достигает более чем 50 % по отношению к норме и уменьшение относительной плотности мочи до 10080 - 1010. При инфузионной урографии дозу контрастного вещества удваивают и смешивают его с равным количеством 5 % раствора глюкозы, вводимого шприцем или капельно. Эта методика рекомендуется у детей грудного возраста.[3,5]

Рентгенограммы, выполненные в фазе тугого заполнения, позволяют не только определить положение, размеры и смещаемость почек, но и получить четкое представление о строении чашечно-лоханочных систем, состоянии форникального аппарата и почечных сосочков, которые часто вовлекаются в патологический процесс.

Чашечно-лоханочная система отличается большой вариабельностью. В практической работе надо иметь в виду следующие типы этой системы: внутривенный, расположенный внутри почки, внепеченочный - расположена вне почечного синуса и смешанный тип, когда большая часть лоханки расположена внутри почки. Ретроградная пиелография применяется тогда, когда экскреторная урография не дает четких признаков заболевания при клинических проявлениях, при подозрении на наличие рентгеноконтрастного камня, при нарушениях уродинамики, нарушениях концентрационной способности почки на уровне лоханочно-мочеточникового сегмента и абсолютных противопоказаниях к производству экскреторной урографии.[1,5]

Противопоказаниями к выполнению ретроградной пиелографии являются:

острый воспалительный процесс в мочепускающем канале, мочевом пузыре, микроцистит, стриктура мочепускающего канала, опухоль почки. Ретроградная уретеропиелография у детей, особенно раннего возраста выполняется под наркозом. Эта методика выполняется с использованием детского катетера не толще № 4 по Шарьеру, вводимого через цистоскоп в мочеточник и лоханку. Количество вводимого вещества не должно превышать емкости лоханки, которая в норме вмещает от 0,5 до 4-5 мл.

Антеградная пиелография применяется тогда, когда экскреторная урография и ретроградная пиелография не дают четкого представления об имеющихся изменениях в почке или методика противопоказана. Контрастное вещество вводят непосредственно в почечную лоханку путем чрезкожной ее пункции через поясничную область либо по пиело-или нефростоме.[2]

Ректальное введение контрастного вещества для получения урограммы почек может выполняться новорожденным и грудным детям, там где мелкие сосуды вен и тонкие устья мочеточника не позволяют провести иглу или катетер. Эта методика в основном позволяет выяснить анатомические особенности поражения.

Пневморен и пневмонифрография - методики визуализации наружных контуров почки, которые, как правило, при других методиках исследования не выявляются. В первом случае воздух вводят в околопочечную клетчатку, во-втором, - в забрюшинное пространство пресакральным путем. Эти методики направлены на выявление формы, величины, положения почек и надпочечников. В настоящее время эти методики применяются у

детей редко и вообще не рекомендуются, поскольку имеются неинвазивные методы лучевой диагностики /УЗИ, КТ, МРТ/, решающие подобные диагностические задачи легко и безболезненно.

Почечная ангиография направлена на выявление артерий почки. Контрастный препарат вводят или по методу Сельдингера в бедренную артерию, селективно или суперселективно в интересующую нас артерию. Показания: аномалии почечных сосудов, опухоли почек и надпочечников, гематурия неизвестной этиологии, заболевания единственной почки и для установления вида нефрогенной гипертензии. Выполненные ангиограммы почек на дигитальном рентгеновском аппарате, четко показывают всю архитектуру сосудов почек.

Мочеточник новорожденного имеет длину 8-10 см, у детей в возрасте 13-15 лет - от 18 до 24 см. Просвет мочеточника имеет 3 физиологических сужения: первое на уровне лоханочно-мочеточникового соустья, второе - на уровне середины крестцово-подвздошного сочленения и третье - в области впадения мочеточника в мочевой пузырь. Последнее сужение является наиболее узким, где могут чаще задерживаться камни и возникать обтурация. В возрасте до 3 лет мочеточник, как правило, в норме расширен и на урограмме контрастируется на всем протяжении. У детей старшего возраста мочеточник сегментирован за счет т.н. цистоидов - функциональных сужений, способствующих продвижению мочи в дистальные отделы мочевыделительной системы.

У новорожденного мочевой пузырь находится над полостью малого таза / с развитием таза и ростом ребенка мочевой пузырь постепенного погружается в полость малого таза. У новорожденных мочевой пузырь на цистограммах имеет грушевидную или удлинненную форму. К 7-9 годам он приобретает шаровидную форму. На рентгенограммах мочеиспускательный канал у мальчиков широкий, у девочек - цилиндрический с ровными, чаще параллельными контурами.

Для исследования мочевого пузыря применяется методика цистографии. Цистография выполняется несколько реже, чем экскреторная урография, но удельный вес этого исследования в уронефрологической клинике также высок. Показаниями к цистографии являются наличие клинических признаков рецидивирующей инфекции мочевых путей, недержание или недержание мочи, нарушения ритма мочеиспусканий, травматическое повреждение мочевого пузыря и мочеиспускательного канала. Противопоказана цистография при острых воспалительных заболеваниях нижних мочевых путей.

В клинической практике распространены две модификации цистографии:

нисходящая и восходящая. Нисходящую цистографию проводят непосредственно после экскреторной урографии. Нисходящая цистография имеет ряд недостатков: относительно низкая контрастность изображения нижних мочевых путей, трудно выявить пузырно-мочеточниковые рефлюксы. Техника восходящей цистографии заключается в катетеризации мочевого пузыря и введение в него любого водорастворимого или контрастного газообразного препарата до появления императивного позыва к мочеиспусканию. Делают обычно три снимка: первый в фазе удержания мочи. В норме мочевой пузырь в фазе максимального заполнения имеет округлую, грушевидную или овальную форму. Контур ровный, четкий. Второй снимок выполняется в момент мочеиспускания - эта методика называется микционной цистографией. Она позволяет установить высоту ретроградного движения мочи из мочевого пузыря, зарегистрировать пузырно-мочеточниковый рефлюкс, антиперистальтику мочеточника в период рефлюкса. Помимо обструкций, пузырно-мочеточниковых рефлюксов; нерентгеноконтрастных конкрементов и некоторых видов нейрогенных дисфункций мочевого пузыря, с помощью цистографии можно выявить дивертикулы пузырной стенки, уретероцеле, опухоли и травматические поражения нижних мочевых путей. Цистография не позволяет диагностировать

воспалительные изменения слизистой оболочки мочевого пузыря и не заменяет цистоскопического исследования.

Уретерография - методика исследования уретры путем введения в мочеиспускательный канал контрастных веществ в жидком или газообразном виде. Различают также нисходящую и восходящую уретерографию. Первая является продолжением цистографии, вторая - связана с непосредственным введением контраста через катетер только в мочеиспускательный канал. Уретерография позволяет определить форму и калибр мочеиспускательного канала, обнаружит инородные тела, выявить ложные ходы и аномалии. При сужении важно уточнить его локализацию и протяженность.[2,5]

Методы радионуклидной диагностики в настоящее время получили самое широкое распространение в урологической и нефрологической клинике. Атравматичность исследования для больных, особенно детского возраста, относительная простота выполнения в сочетании с высокой информативностью получаемых результатов способствовали включению этих методов в обязательный комплекс современного обследования в уронефрологии детского возраста. Радионуклидные исследования обеспечивают получение не только дополнительных сведений о функционально-структурном состоянии органов мочевой системы, но и позволяют выявить оригинальную диагностическую информацию, которую нельзя получить с помощью обычных методов обследования.

В радионуклидных исследованиях особое значение имеет количественная оценка получаемых результатов. Она состоит в расчете специальными математическими методами через компьютер констант скорости прохождения меченых соединений через сосудистое русло почек, интенсивности канальцевой секреции и клубочковой фильтрации, скорости выведения препарата из почек и мочевого пузыря. Из радионуклидных методов в детской уронефрологической практике наибольшее распространение получили: ренография/ два варианта/, нефросцинтиграфия/динамическая и статическая, скintiграфия/, а также радиоиммунологические методики, в частности, определение активности ренина плазмы крови.

Реносцинтиграфия является наиболее распространенным способом диагностики заболеваний почек. Первый вариант ренографии направлен на исследование активной канальцевой секреции меченого препарата и его выведение по верхним мочевым путям. Методика заключается во внутривенном введении РФП гиппурана, где в качестве маркера присутствует ^{125}I , а не ^{131}I , который бихроматичный - и имеет два излучателя, один из них бета-излучение не улавливается и дает дополнительную ненужную лучевую нагрузку/. Исследование проводят непрерывно, путем регистрации радиоактивности над почками в течение 15-20 мин с использованием гамма-камеры. Получаемая в результате исследования кривая, носит название ренограммы и состоит из 3-х участков: сосудистого, секреторного и нисходящего или эвакуаторного. Первый участок отражает распределение препарата в сосудистом русле почки, второй - процесс избирательного и активного накопления гиппурана клетками эпителия проксимальных почечных канальцев, третий - выведение препарата из чашечно-лоханочной системы через мочеточник.

Показанием для 1-го варианта радионуклидной ренографии является необходимость оценить очистительную способность канальцевого аппарата почек, т.е. эффективность почечного плазмотока, уточнить уродинамику верхних мочевых путей. Ренография также является важным методом первичного, скринингового обследования больных с подозрением на патологию мочевой системы. Наиболее частыми ренографическими симптомами заболеваний почек являются: снижение очистительной способности канальцевого аппарата почки: замедление скорости выведения РФП из почки и комбинация этих двух симптомов

Второй вариант ренографии основан на исследовании клубочковой фильтрации меченого соединения. Методика

исследования заключается во внутривенном введении РФП в виде комплекса ДТПА с ^{99m}Tc , который имеет сходную кинетику с гиппураном, но мягче последнего по лучевой нагрузке. Непрерывная регистрация также проводится на гамма-камере в течении 15–20 минут.

Получаемая кривая как и на ренограмме состоит из 3-х участков. Первый участок отражает процесс прохождения препарата через сосудистое русло почки, второй-процесс заполнения клубочков меченым комплексом, третий-выведение из почки с мочой профильтрованного РФН. Учитывая стабильность распределения ДТПА, имеется возможность изучения раздельной и суммарной выделительной способности почек и уродинамики верхних мочевых путей. С помощью третьего датчика / два других устанавливаются над почками/, устанавливаемого над областью сердца, регистрируют кривую тотального клиренса /разница накопления РФП в почках и крови/ ДТПА. В норме эта величина совпадает с суммарным почечным клиренсом.

У здоровых детей старшего возраста ренографическая кривая характеризуется следующими временными параметрами : сосудистый участок длится 10-40 сек., секреторный -1-3 минуты и эвакуаторный - от 4 до 20 минут. Разница в пределах не более минуты показателей левой и правой почек вполне допустима для заключения о нормальном состоянии фильтрационно-эксcretорного процесса у данного пациента. Нефросцинтиграфия предусматривает изучение особенностей анатомо-топографического состояния почек и функции паренхимы каждой почки. Она проводится в двух вариантах/ динамическая и статическая/. Динамическая нефросцинтиграфия основана на исследовании функционального состояния почек путем регистрации поглощения почечной паренхимой меченых нефротропных РФП ДМСА с ^{99m}Tc , вводимого также внутривенно. Исследование проводится на специальных гамма-камерах. Полученная информация записывается на компьютере и воспроизводится на телемониторе в виде изображений различных этапов прохождения РФП/ДМСА/ через почки. В норме на 3-5 мин. после введения РФП появляется изображение почечной паренхимы, активно накапливающей препарат. Через 5-6 мин контраст паренхимы снижается, РФП заполняет чашечно-лоханочную систему, а затем, через 11-15 мин. отчетливо скапливается в мочевом пузыре. При динамической нефросцинтиграфии выявляются нарушения/ тотальные и регионарные/ функции почечной паренхимы в виде снижения плотности накопления РФП или - замедления выведения его.

Показаниями для нефросцинтиграфии являются: подозрение на врожденные пороки развития, на опухоль почки, обоснование оперативного вмешательства -уточнение функционального состояния ее и некоторые другие показания». Статическая нефросцинтиграфия направлена на исследование функции и структуры почечной паренхимы. Методика заключается в регистрации радиоактивности над областью почек через 0.5 - 1,5 часа после внутривенного введения РФП ДМСА, о котором мы уже говорили.

В настоящее время эти два варианта в современных гамма-камерах совмещены, и поэтому имеется возможность изучать одновременно статическое и динамическое состояние почек и получать ренографические кривые.

В отличие от изменений секреторно-эксcretорной функции почек, изменения выявляемые при использовании ДМСА, адекватно отражают характер патологического процесса и тяжесть поражения коркового слоя почки и, как правило, свидетельствуют о наличии необратимых изменений в паренхиме. По результатам нефросцинтиграфии представляется возможным определить сохранную функцию почки до 5 % / при ренографии до 10 %.

Отдельно следует сказать о лучевой нагрузке и преимуществах радионуклидного исследования перед обычным и контрастным рентгенологическими исследованиями у детей с почечной патологией. Так, степень лучевой нагрузки на ребенка

при этом исследовании в 10 - 100 раз ниже, чем при урографии и тем более - при рентгеноангиографии. Отрицательные результаты РНИ более достоверны и позволяют отвергнуть заболевание почек и тем самым предотвратить применение более радиационнонагрузочных рентгенологических исследований. Некоторые авторы считают, что необходимо начинать лучевое исследование ребенка, с подозрением на уронефрологическое заболевание, с радионуклидного исследования. В пользу первоочередности РНИ свидетельствует его возможность использовать этот метод для контроля за качеством проводимого лечения. Оценка эффективности лечебных мероприятий осуществляется, прежде всего в зависимости от восстановления функций пораженной системы, что более надежно определяется по данным радионуклидных исследований.

Радиоиммунологические исследования имеют существенные достоинства перед химико-лабораторными методами своей специфичностью, чувствительностью, позволяющие определить концентрацию исследуемого вещества в ничтожно малых объемах биологической жидкости / 0,2 - 0,5 мл./ С помощью РИА можно не только осуществлять диагностику заболеваний, но и контролировать эффективность лечения.

Наибольшее распространение из радиоиммунологических исследований получил метод определения активности ренина плазмы. Известно, что ренин способствует повышению артериального давления, особенно в вертикальном положении человека. При ишемии паренхимы почки вследствие окклюзии или сужения почечной артерии происходит повышенный выброс ренина в кровь, более высокий на стороне большего поражения почки, что может привести к стойкой гипертонии. Поэтому определение активности ренина в плазме имеет наибольшее значение у больных со стойкой гипертонией неясного генеза, особенно при наличии высокого диастолического давления. Диагностическая ценность метода определяется тем, что количество генерируемого в кровь ангиотензива-1 строго пропорционально активности ренина плазмы.

В связи с тем, что почки окружены хорошо выраженной жировой клетчаткой,

плотность которой – 100 ед. Н, при компьютерной томографии даже у больных пониженной упитанности удается получить прямое изображение почек, их собирательной системы, ворот и сосудистых ножек. Этим объясняется широкое использование КТ для диагностики заболеваний почек, особенно объемных образований. На КТ достоверно оценивается размер и форма почек, уточняется взаимоотношение ее с окружающими структурами/синтопия/. Почки вместе с сосудистыми ножками, проксимальными отделами мочевой системы и надпочечниками располагаются в средних отделах забрюшинного пространства, окружены периренальной клетчаткой. В зависимости от уровня среза, на КТ почка представляется либо в виде овального, либо С-образного образования с ориентацией почечного синуса кпереди и медиальном направлении. Коровое и мозговое вещество из-за небольшой денситометрической разницы при бесконтрастном исследовании дифференцируются неотчетливо. Относительная плотность почек здорового человека составляет 30-40 ед.Н. После болюсного введения ионного или неионного йодистого препарата вначале наступает синхронное контрастирование аорты, почечных артерий и коркового слоя почек. Затем следует усиление контрастирования всей паренхимы почек, сочетающееся с контрастированием венозной системы, имеющей плотность сосудов пределах 32 – 36 ед.Н. В более поздние сроки контрастное вещество заполняет чашечно-лоханочную систему и мочеточники. Плотность тканей при усилении изображении зависит от способа введения рентгеноконтрастного вещества. При обычном внутривенном введении препарата она повышается на 40-60 ед.Н., а при болюсном - на 150 - 200 ед. Н. Мочеточники из-за малых размеров и небольшой разницы по плотности с окружающими тканями визуализировать при бесконтрастном исследовании не удается.

Разрешающая способность КТ при исследовании заболеваний почек достаточно высока. Опухоли в 1,5-2,0 см и кисты в 0,8 см в диаметре хорошо выявляются на томограммах. Опухоли и кисты значительно отличаются по плотности, так, опухоль дает плотность 28-43 ед.Н., киста всего 4-12 ед.Н.

Кроме того, компьютерные томографы последнего поколения позволяют исследовать функциональные динамические процессы в почках на одном и том же срезе посредством скоростного, последовательного сканирования больных с предварительным введением контрастного вещества болюсным способом.

В последние годы для диагностики различных уронефрологических заболеваний с успехом, превосходящим иногда другие лучевые методы, применяются ультразвуковые исследования.

На продольных эхограммах почка визуализируется в виде удлинненно-овальной, и на поперечных - в виде овоидной формы образования, которое довольно четко дифференцируется от окружающих ее тканей. Непосредственно на поверхности почки можно видеть соединительнотканную капсулу в виде четкого эхопозитивного образования толщиной около 1,5 мм.

Паренхима почки имеет очень нежную, почти анехогенную, внутреннюю структуру. Чашечный комплекс, при поперечном сканировании, определяется как овальный или округлой, а при продольном - как удлинненной формы образование повышенной эхогенности, расположенное в центре почки. В норме отношение паренхимы почки к чашечному комплексу у детей и лиц молодого возраста доходит до 3 : 1 / у взрослых 2 : 1. В большинстве наблюдений в области ворот почки удается выявить и лоханку, которая на поперечных сканограммах выглядит нередко, как веретенообразное образование. В норме ее передне-задний размер составляет у старших детей до 1 см. В ряде случаев в непосредственной близости от лоханки можно обнаружить лимфоузлы. Они представляют на сонограммах гипоехогенные образования, диаметром до 1 см.

Ультразвуковые исследования имеют широкий диапазон показаний: от поисков аномалий и пороков развития до воспалительных и опухолевых заболеваний. Специфичность и чувствительность метода при этих диагностике, поражений

составляет 90 % - 95 %. Особая эффективность метода проявляется при исследовании камней и кист, где чувствительность достигает 100 %.

Термография, хотя и не нашла широкого применения в уронефрологической практике, тем не менее не потеряла своих определенных диагностических возможностей и в этом разделе медицины.

Нормальная термограмма области почек характеризуется некоторой термо-ассиметрией: задняя поверхность туловища имеет перепад температуры в пределах 4-5°C, причем зона гипертермии вдоль поясничного отдела позвоночника расширяется книзу и кверху.

При остром пиелонефрите выявляется отчетливая термоассиметрия в 91% / гипотермия -49 %, гипертермия -42% /. Гипотермический тип термограммы чаще встречается при первичных и гнойных процессах. Острый паранефрит дает гипертермию в 100 %. Градиент температур при этом доходит от 0,9 до 2,2°C.

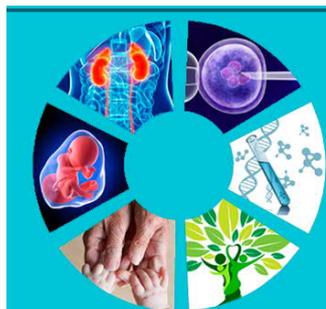
Опухоли характеризуются также термоассиметрией с преобладанием гипертермии на стороне поражения, мочекаменная болезнь при приступе дает обширную гипертермию.

Магнитно-резонансная томография все чаще и чаще применяется для диагностики заболеваний мочевой системы у детей, хотя и не нашла еще такого широкого применения как ультразвуковые исследования. МРТ имеет колоссальные диагностические возможности, которые все более и более открываются клиницистам, включая педиатров.

При МРТ почки здорового ребенка старшего возраста / для детей раннего возраста еще не разработана нормальная магнитно-резонансная анатомия и топография/. Почки на МРТ имеют бобовидную форму с более светлым изображением коркового слоя. Исследование во фронтальной плоскости позволяет оценить одновременно состояние обеих почек, четко определить их взаимоотношение с окружающими структурами и смежными органами. В принципе МРТ может применяться в том диапазоне заболеваний, которые условно очерчены для КГ.

Список использованной литературы:

1. Линденбратен Л.Д., Королюк И.П. Медицинская радиология. М; Медицина, 2000, стр 231-272.
2. Лучевая диагностика. Учебное Пособие к практическим занятиям для студентов мед вузов под.ред Б.Н. Сапранова, Ижевск. 2010, стр 69-103.
3. Основы лучевой диагностики: Учебно методическое пособие для студентов мед вузов, Л.П. Галкин., А.Н. Михайлов, 2-изд. Гомель: У.О. «Гомельский государственный медицинский университет» 2007, стр 146-181.
4. Лучевая диагностика под.ред профессора С.Е. Труфанова. Том 1. Учебник для вузов. М, «ГЭОТАР-МЕДИА», 2007 стр 416.
5. Рентгено-диагностика в педиатрии. Под.ред. Профессора В.Ф. Баклановой, М.А. Филипкина. Том 1. Руководство для врачей. Стр 162.
6. Ринк П.А. Магнитный резонанс в медицине // М., Геотар-Мед, 2003.
7. Синицын В.Е., Терновой С.К. // Магнитно-резонансная томография в новом столетии. Радиология-практика 2005; 4: 17-22.



JOURNAL OF REPRODUCTIVE HEALTH AND URO-NEPHROLOGY RESEARCH

ЖУРНАЛ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ И УРО-НЕФРОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

УДК УДК 618.3:616-08

Аюпова Фариди Мирзаевна

Доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой
Акушерства и гинекологии №1
Ташкентской Медицинской Академии,
Ташкент, Узбекистан

Солиева Умида Хабибуллаевна

Ассистент кафедры Акушерства и гинекологии №1
Ташкентской Медицинской Академии,
Ташкент, Узбекистан

Миродилова Фируза Бахтияровна

Кандидат медицинских наук
Кафедры дерматовенерологии
Ташкентской Медицинской Академии,
Ташкент, Узбекистан

ПРИМЕНЕНИЕ МИКРОНИЗИРОВАННОГО ПРОГЕСТЕРОНА В КОМПЛЕКСЕ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ (ОБЗОР)

For citation: Ayupova Farida Mirzayevna, Soliyeva Umid Xabibullayevna, Mirodilova Firuza Baxtiyarovna, use of micronized progesterone in the complex of prevention and treatment of miscarriage (review), Journal of reproductive health and uro-nephrology research. 2020, vol. 1, issue 1, pp.


<http://dx.doi.org/10.26739/2181-0990-2020-1-2>
Ayupova Farida Mirzayevna

Tibbiyot fanlari doktori, professor, kafedra mudiri
1-son akusherlik va ginekologiya
Toshkent Tibbiyot Akademiyasi,
Toshkent, O'zbekiston

Soliyeva Umid Xabibullayevna

1-son akusherlik va ginekologiya kafedrasini assistenti
Toshkent Tibbiyot Akademiyasi,
Toshkent, O'zbekiston

Mirodilova Firuza Baxtiyarovna

Tibbiyot fanlari nomzodi
Dermatovenerologiya kafedrasini
Toshkent Tibbiyot Akademiyasi,
Toshkent, O'zbekiston

ХОМИЛАДОРЛИКНИ ВАҚТДАН ОЛДИН ТУШИШИ ПРОФИЛАКТИКАСИ ВА ДАВОЛАШ КОМПЛЕКСИДА МИКРОНИЗИРОВАННОГО ПРОГЕСТЕРОНА ҚОЎЛЛАНИШИ (АДАБИЙОТЛАР ТАҲЛИЛИ)

Ayupova Farida Mirzayevna

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department
Obstetrics and Gynecology No. 1
Tashkent Medical Academy,
Tashkent, Uzbekistan

Soliyeva Umida Habibullayevna

Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology №1
Tashkent Medical Academy,
Tashkent, Uzbekistan

Mirodilova Firuza Baxtiyarovna

Candidate of Medical Sciences
Chairs of Dermatovenerology

**USE OF MICRONIZED PROGESTERONE IN THE COMPLEX OF PREVENTION AND TREATMENT OF MISCARRIAGE
(REVIEW)**

Невынашиванием беременности считается ее самопроизвольное прерывание от момента зачатия до 36 недель и 6 дней (259 дней от последней менструации). По классификации Всемирной организации здравоохранения выделяют: самопроизвольный выкидыш – потеря беременности в сроке до 22 нед, преждевременные роды – в срок с 22 до 37 нед беременности с массой плода от 500 г [1].

Привычное невынашивание – это полиэтиологичное осложнение беременности и зависит от многих факторов. Одни из них могут стать причиной закладки аномального эмбриона, другие создают неблагоприятные условия для его нормального развития. Основные причины потери беременности: генетические, эндокринные нарушения, инфекционно-воспалительные заболевания, иммунологические механизмы и системные заболевания.

Эндокринные нарушения матери в этиологии невынашивания беременности составляют от 8 до 20%, а по данным некоторых авторов, – от 30 до 78,2% [3]. Эндокринная патология независимо от своего генеза в конечном счете реализуется структурно-функциональной недостаточностью желтого тела яичника. Недостаточность лютеиновой фазы регистрируется у 46,6% женщин с бесплодием при регулярном менструальном цикле [16]. Возникающее при этом состояние гипопрогестеронемии обуславливает незавершенную гравидационную трансформацию эндометрия [5], т.е. необходимое для нормальной имплантации окно рецептивности эндометрия не совпадает с окном овуляции, что морфологически проявляется недостаточным развитием пиноподий в эндометрии [16].

Инфекционный генез невынашивания беременности выявлен у 67,7% женщин, что обусловлен хроническим эндометритом и персистенцией условно-патогенных бактерий при микробиологических и морфологических исследованиях эндометрия. Персистенция микроорганизмов стимулирует привлечение в очаг хронического воспаления мононуклеарных фагоцитов, естественных киллеров, Т-хелперов, синтезирующих разные цитокины. Подобное состояние эндометрия препятствует созданию локальной иммуносупрессии, необходимой в предимплантационный период [4].

Большинство исследователей приходят к выводу о тесной взаимосвязи и взаиморегуляции между эндокринной и иммунной системами на ранних этапах имплантации. При нормально протекающей беременности желтое тело, а позже плацента, вырабатывают достаточное количество прогестерона. В его присутствии активируемые лимфоциты вырабатывают прогестерон индуцированный блокирующий фактор (ПИБФ). В результате иммунологических эффектов ПИБФ увеличивается активность Т-хелперных клеток 2-го типа (Th2) и снижается активность Т-хелперных клеток 1-го типа (Th1), происходит сдвиг в сторону преобладания противовоспалительных цитокинов 4, 6 и 10-го типов, продуцируемых Th2, и одновременное уменьшение выработки провоспалительных цитокинов Th1 (интерлейкин-2, интерферон, фактор некроза опухоли), что влечет за собой снижение активности естественных киллерных клеток. При угрозе выкидыша или преждевременных родах уровень ПИБФ значительно ниже, чем при нормально протекающей беременности. При недостатке ПИБФ активность естественных киллерных клеток возрастает примерно в 4 раза [21].

Сейчас не вызывает сомнения тот факт, что применение гестагенов при привычной потере беременности патогенетически обосновано и безопасно. Выявить причину невынашивания беременности удается лишь у 40–50% пациенток, оставшиеся 50–60% случаев мы вынуждены классифицировать как необъяснимые потери [18]. Вместе с тем установлено, что

применение прогестерона в I триместре беременности сокращает риск ранних аборт на 62% [12]. Обнаружено достоверное снижение частоты самопроизвольных абортов на фоне терапии прогестагенами по сравнению с группой плацебо или отсутствием лечения. Показаны эффективность прогестагенов для лечения угрозы прерывания беременности и отсутствие данных о возрастании частоты гестационной гипертензии или послеродовых кровотечений как неблагоприятных эффектов для матери, а также повышенной частоты врожденных аномалий у новорожденных [23].

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в преодолении бесплодия путем применения вспомогательных репродуктивных технологий, неудачи имплантации и невынашивание беременности у этой группы пациенток остаются значимой проблемой. Применение прогестерона в циклах ЭКО увеличивает вероятность имплантации и снижает частоту потери беременности [9].

Этот аспект особенно важен в нынешних условиях, когда в Узбекистане законодательно разрешено применение вспомогательных репродуктивных технологий.

Преждевременные роды (ПР) – одна из важнейших медико-социальных проблем акушерской практики, перинатальной медицины и общественного здоровья в целом. ПР являются причиной 75–80% всех смертей новорожденных и неонатальной заболеваемости [10].

В последние годы отмечается снижение числа ПР в США и странах Европейского союза (ЕС). Это можно объяснить появлением в арсенале врачей лекарственных препаратов, содержащих прогестерон, влияющий на сократительную активность матки. Эффективность прогестерона для профилактики ПР была подтверждена в контролируемых клинических исследованиях, в первую очередь у пациенток с высоким риском ПР [11].

Среди этиологических факторов ПР большое значение имеет истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), как одна из главных причин прерывания беременности в сроке 22–28 нед. По данным разных авторов, частота данной патологии в популяции беременных составляет 15–20%, а среди женщин с привычным невынашиванием – 18–37% [15]. Кроме случаев с явно выраженными клиническими признаками ИЦН и данных анамнеза с указанием на наличие привычного невынашивания, особенно в поздние сроки беременности, в настоящее время возросло число беременных, которых можно отнести к группе риска по развитию данной патологии. Среди них – женщины с многоводием (на фоне хронического инфицирования), многоплодием (увеличение частоты успешного экстракорпорального оплодотворения с развитием многоплодной беременности), макросомией плода, врожденной недифференцированной дисплазией соединительной ткани с нарушением органической структуры шейки матки за счет патологии коллагена и, как следствие, снижением запирающей функции внутреннего зева [13,15].

С целью диагностики ИЦН наиболее значимыми методами являются пальпаторная оценка состояния шейки матки при вагинальном исследовании беременной (расположение, длина, консистенция, состояние наружного зева – наличие старых разрывов, степень его раскрытия) и ультразвуковая диагностика трансвагинальным доступом [19]. В дополнение к указанной методике с целью ранней диагностики у пациенток с высоким риском развития ИЦН правомочно применение ультразвукового цервикального стрессового теста: при трансвагинальном ультразвуковом исследовании в течение 15–30 с рукой умеренно надавливают на дно матки по ее оси в направлении влагалища.

Тест считается положительным при уменьшении длины шейки матки (ШМ) на ≥ 2 мм, расширении внутреннего зева ШМ до ≥ 5 мм (E.R.Guzman и соавт.). Согласно международным рекомендациям FIGO 2015 г., длина цервикального канала при трансвагинальной ультразвуковой цервикометрии ≤ 35 мм свидетельствует об угрозе ПР, ≤ 25 мм – о высоком риске ПР в ближайшее время. Расширение внутреннего зева до ≥ 5 мм, особенно до 10 мм, также указывает на высокий риск ПР.

Согласно рекомендациям конгресса FIGO 2012 г. и резолюции Экспертного совета в рамках 16-го Всемирного конгресса по вопросам репродукции человека 2015 г., показано использование вагинального прогестерона для профилактики ПР при одноплодной беременности при длине шейки матки ≤ 25 мм при трансвагинальной эхографии на сроке гестации 19–24 нед.

Токोलитический эффект прогестерона известен с 1960-х гг. Прогестерон ограничивает производство стимулирующих сократительную активность простагландинов и ингибирует экспрессию генов, продуцирующих белки, связанные с сокращением в пределах миометрия [17].

Прогестерон в зависимости от концентрации может вызывать релаксирующее действие на спонтанную сократительную активность миометрия [22]. Прогестерон модулирует активность калиевых каналов, что приводит к прямому ингибированию сократительной активности. В дополнение этого эффекта на миометрий прогестерон сенситизирует ткани матки, улучшая результаты токолиза [8]. Показана большая эффективность использования прогестерона вместе с нифедипином и индометацином для предотвращения ПР [7].

Прогестерон относительно быстро метаболизируется, однако его активные метаболиты (20- α -гидроксипрогестерон и 17- α -гидроксипрогестерон) продлевают физиологическое действие гормона. В тканях головного мозга прогестерон превращается в физиологические нейростероиды – прегнаноолон и аллопрегнаноолон, обладающие некоторым седативным и анксиолитическим действием, что формирует охранительную доминанту психоэмоционального состояния женщины.

На поздних сроках беременности восстановленные 5 α и 5 β -метаболиты прогестерона могут значительно влиять на стабильность беременности, обеспечивать защиту против эксайтотоксичности вследствие острого гипоксического стресса, а также на восприятие боли у матери и плода (M. Hill и соавт., 2011).

Достаточная концентрация прогестерона и его рецепторов обеспечивает функционирование механизмов, участвующих в подавлении тонуса матки и ее сократительной активности. Так, прогестерон снижает синтез простагландинов в матке, а основной метаболит прогестерона – 5 α -прегнандиол, блокируя окситоциновые рецепторы, снижает чувствительность миометрия к окситоцину и простагландину F2 α , уменьшает количество α -адренорецепторов в миометрии. Происходит ингибирование α -адренорецепторов без одновременной их модификации, в результате чего экспрессия β -адренорецепторов доминирует. Это обстоятельство на фоне применения прогестерона позволяет существенно снизить дозы используемых β 2-адреномиметиков, что важно в практическом отношении, так как дает возможность избежать характерных для β 2-адреномиметиков побочных эффектов при сохранении их терапевтических преимуществ.

Не менее важно, что достаточные уровни прогестерона обеспечивают поддержание соответствующей ультраструктурной организации миометрия – предупреждается формирование в нем межклеточных щелевых соединений, через которые передаются импульсы. Тем самым затрудняется возможность генерализации сокращения отдельных мышечных волокон в сокращении всей матки в ответ на различные виды ее стимуляции.

Применение прогестерона при ИЦН имеет принципиальное значение и обусловлено двумя основными причинами: необходимостью снижения тонуса матки при укорочении ее шейки и создания благоприятных условий для формирования адекватного эпителиального слоя во влагалище за счет его

утолщения и увеличения эластичности клеток промежуточного слоя, что создает необходимую среду для существования и размножения лактобактерий [20].

В исследовании S. Chawanpaiboon (2011) беременные с угрожающими ПР получали терапию прогестероном совместно с нифедипином. Полученные данные указывают на снижение количества ПР при использовании данной схемы лечения [5].

На сегодняшний день сочетание прогестерона с другими препаратами для терапии угрожающих ПР является наиболее перспективным [6]. Эта комбинация снижает потребность в высокой концентрации β -агонистов, которые могут иметь значительные и потенциально опасные побочные эффекты.

Метаанализ 5 рандомизированных исследований показал, что женщины, получавшие вагинальный прогестерон для поддерживающей терапии после предотвращения ПР, достоверно реже имели рецидивы заболевания и были родоразрешены на более поздних сроках беременности по сравнению с пациентками, не получавшими поддерживающую терапию прогестероном [25].

Использование в прогестерон содержащих препаратах арахисового масла с самой высокой вязкостью (75,9 мм²/с) обеспечивает высокую биодоступность натурального прогестерона [14]. При вагинальном пути введения удается быстро создать необходимые концентрации прогестерона в тканях матки. Bullett и соавт. подробно описали механизм первичного прохождения через матку (непосредственная прямая доставка прогестерона из влагалища в матку), что объясняет преимущество таргетного действия при вагинальном применении. Это позволяет добиться максимальной эффективности прогестерона при минимальных побочных эффектах. Уникальный состав препаратов с микронизированным прогестероном способствует максимальной биодоступности прогестерона при интравагинальном введении, а эффективная концентрация поддерживается более стабильно и продолжительно.

Во второй половине 1970-х гг. было показано, что уменьшение размера частиц посредством микронизации существенно повышает биодоступность прогестерона. Препараты микронизированного прогестерона широко применяются в гинекологической практике начиная с 1980 г. Необходимо отметить, что благодаря длительному применению препаратов микронизированного прогестерона установлена их высокая эффективность и безопасность при применении по зарегистрированным показаниям, терапия хорошо переносится большинством пациенток.

Микронизация прогестерона с внесением его в липосферы увеличивает степень абсорбции и решает проблему биодоступности прогестерона.

Препараты микронизированного прогестерона хорошо изучены и с точки зрения безопасности, опыт применения прогестерона для профилактики ПР превышает 30 лет.

Ни в одном рандомизированном контролируемом клиническом исследовании не установлено негативного влияния микронизированного прогестерона на неонатальную заболеваемость и смертность. Наблюдение за детьми до 2-летнего возраста не изменило выводов о безопасности прогестерона (Normanetal., 2016).

Показано, что препараты микронизированного прогестерона не оказывают негативное влияние на массу тела, жировой и углеводный обмен, коагуляционный потенциал крови и артериальное давление.

Таким образом, наличие токолитического, иммуномодулирующего, нейротекторного действия делает оправданным применение микронизированного прогестерона при разных патогенетических вариантах невынашивания беременности:

- для поддержки лютеиновой фазы цикла до клинического подтверждения беременности, в том числе после применения вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО, донорство яйцеклеток);

• профилактики и лечения невынашивания беременности, включая привычное невынашивание, как при отсутствии объективных признаков угрозы прерывания беременности, но высоком риске невынашивания, так и при наличии клинической картины прерывания беременности.

Большое количество научных исследований, посвященных изучению влияния прогестерона на сократительную активность матки, указывают на несомненно важную роль данного препарата в борьбе с ИЦН и ПР.

Список использованной литературы

1. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. 4-е изд., перераб. и доп. Под ред. В.Н.Серова, Г.Т.Сухих. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
2. Регистр центров вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Отчет за 2004 год. Российская Ассоциация Репродукции Человека (РАРЧ). СПб., 2006.
3. Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Серова О.Ф. и др. Лечение недостаточности лютеиновой фазы у женщин с невынашиванием беременности. Пособие для врачей. М., 2005.
4. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Бутко Т.М. Перинатальные потери – резервы снижения. М.: Литтера, 2008.
5. Серов В.Н., Баранов И.И. Растворы гидроксипропилированного крахмала в акушерско-гинекологической практике // РМЖ. 2006. Т. 14, № 1. С. 21–24 [Serov V.N., Baranov I.I. Solutions of hydroxyethylated starch in obstetric-gynecological practice. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* [Russian Medical Journal]. 2006; 14 (1): 21–4. (in Russian)]
6. Arikani I., Barut A., Harma M., Harma I.M. Effect of progesterone as a tocolytic and in maintenance therapy during preterm labor. *Gynecol Obstet Invest.* 2011; 72: 269–73.
7. Baumbach J., Shi S., Shi L., et al. Inhibition of uterine contractility with various tocolytics with and without progesterone: in vitro studies. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 206: 254.e1–254.e5.
8. da Fonseca E.B., Bittar R.E., Carvalho M.H., Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Obstet Gynecol.* 2003; 188: 419–24.
9. Fatemi HM, Popovic-Todorovic B, Papanikolaou E et al. An update of luteal phase support in stimulated IVF cycles. *Hum Reprod Update* 2007; 13 (6): 581–90.
10. Goldenberg R.L., Culhane J.F., Iams J.D., Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008; 371: 75–84.
11. Hassan S., Romero R., Vidyadhari D., et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 38: 18–31.
12. Haas DM, Ramsey PS. Progesterone for preventing miscarriage. *Cochrane database of systematic reviews* 2008; 2: CD003511; doi: 10.1002/14651858.CD003511.pub2. Review.
13. Hayes E.J., Paul D.A., Stahl G.E., et al. Effect of antenatal corticosteroids on survival for neonates born at 23 weeks of gestation. *Obstet Gynecol.* 2008; 111: 921–6.
14. Joshi J.T. A Review on Micronization Techniques. *J Pharm Sci Technol.* 2011; Vol. 3 (7): 651–81.
15. Navathe R., Berghella V. Tocolysis for acute preterm labor: where have we been, where are we now, and where are we going? *Am J Perinatol.* 2016; 33: 229–35.
16. Nikas G, Reddy N, Winston RML. Implantation correlates highly with the expression of uterine pinopodes in ovum recipients under HRT: a preliminary study. Abstract FR21, IX World Congress in Human Reproduction. Philadelphia, may 29–june 1, 1996.
17. Norwitz E.R., Robinson J.N., Challis J.R. The control of labor. *N Engl J Med.* 1999; 341: 660–6.
18. Raghupathya R, Al-Mutawaa E, Al-Azemib M et al. Progesterone-induced blocking factor (PIBF) modulates cytokine production by lymphocytes from women with recurrent miscarriage or preterm delivery. *J Reprod Immunol* 2009; 80 (1–2): 91–9.
19. Roberts D., Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 19: CD004454.
20. Romero R., et al. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 2016 [in press].
21. Simoncini T, Caruso A, Giretti MS et al. Effects of dydrogesterone and of its stable metabolite, 20-alpha-dihydrodydrogesterone, on nitric oxide synthesis in human endothelial cells. *Fertil Steril* 2006; 37: 777–87.
22. Vivat V., Cohen-Tannoudji J., Revelli J.P., et al. Progesterone transcriptionally regulates the beta 2-adrenergic receptor gene in pregnant rat myometrium. *J Biol Chem.* 1992; 267: 7975–8.
23. Wahabi HA, Fayed AA, Esmacil SA et al. Progestogen for treating threatened miscarriage (Review) 2011. *The Cochrane Library*, Issue 12.
24. Walch KT, Huber JC. Progesterone for recurrent miscarriage: truth and deceptions. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008; 22 (2): 375–89.
25. Suhag A., Saccone G., Berghella V. Vaginal progesterone for maintenance tocolysis: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. *Obstet Gynecol.* 2015; 213: 479–87.



УДК 616.61-002.3-009-089.48

Кадыров Зиёратшо Абдуллоевич
д.м.н., профессор, заведующий кафедрой
эндоскопической урологии РУДН, г. Москва

Фаниев Михаил Владимирович
к.м.н., доцент кафедры
эндоскопической урологии РУДН,
врач-уролог отделения ВРТ Центра репродуктивной
и клеточной медицины

«ГБУЗ ДГКБ г. Краснодар» МЗ КК
Сергеев Виталий Владимирович
к.м.н., доцент кафедры лучевой диагностики
ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ России
Заведующий отделением урологии
ГБУЗ "ККБ №2", г. Краснодар

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ОСТРОГО ГЕСТАЦИОННОГО ПИЕЛОНЕФРИТА (ОБЗОР)

For citation: Kadyrov Ziyoratsho Abdulloevich, Current state of the acute gestational pyelonephritis problem (overview), Journal of reproductive health and uro-nephrology research. 2020, vol. 1, issue 1, pp.



<http://dx.doi.org/10.26739/2181-0990-2020-1-3>

Kadyrov Ziyoratsho Abdulloevich
Dr. Sc., Professor, Head of the Department of
Endoscopic Urology, RUDN University, Moscow

Faniev Mikhail Vladimirovich
Ph.D., associate professor
of endoscopic urology,
urologist in the ART department
of the Center for Reproductive and Cellular Medicine
Krasnodar

Sergeev Vitaly Vladimirovich
PhD in medicine, associate professor.
Department of Radiation Diagnostics
State University of Health of Russia
Krasnodar

CURRENT STATE OF THE ACUTE GESTATIONAL PYELONEPHRITIS PROBLEM (OVERVIEW)

Kadyrov Ziyoratsho Abdulloevich
Tibbiyot fanlar doktori, professor
Endoskopik urologiya kafedrası mudiri
Rossiya xalqlar do'stligi universiteti
Moskva, Rossiya

Faniev Mikhail Vladimirovich
Tibbiyot fanlari nomzodi, dotsent,
Endoskopik urologiya kafedrası mudiri
Rossiya xalqlar do'stligi universiteti
Moskva, Rossiya

Sergeev Vitaly Vladimirovich
Tibbiyot fanlari nomzodi, dotsent,
Kuban Davlat tibbiyot universiteti
nur tashxisi kafedrası
Krasnodar, Rossiya

O'TKIR HOMILADORLIK PYELONEFRIT MUAMMOSINING HOZIRGI HOLATI (ADABIYOTLAR TAHLILI)

Актуальность и эпидемиология гестационного пиелонефрита

Термином «острый гестационный пиелонефрит» принято обозначать пиелонефрит острый или обострение хронического, развивающийся на любых этапах беременности [2,14]. Гестационный пиелонефрит – это неспецифический бактериальный инфекционно-воспалительный процесс, в который вовлекается интерстициальная ткань почек и чашечно-лоханочная система [12,14].

Несмотря на все более развивающийся пренатальный скрининг и динамическое наблюдение беременных в условиях женских консультаций и урологических кабинетов поликлиник, инфекция мочевых путей и острый гестационный пиелонефрит (ОГП) являются распространенными заболеваниями у беременных женщин, поэтому продолжают оставаться актуальной проблемой [1,3,5].

Данные отечественной литературы указывают на высокую частоту гестационного пиелонефрита среди беременных пациенток молодого возраста – в среднем 12,2–17 %, в группе высокого риска достигает 33 % [1; 5,]. Как правило, преобладают первобеременные женщины, у которых преимущественно поражается правая почка (до 80 %), и в 15 % наблюдается двусторонний процесс. Наиболее часто гестационный пиелонефрит или обострение хронического могут возникнуть во II триместре (около 50 %), реже в I и III (около 20 и 30 % соответственно).

По данным зарубежных авторов, заболеваемость гестационным пиелонефритом составляет около 2 %. Так, по сообщениям [1,3,5] у 1,97 % беременных диагностировали пиелонефрит, причем у большинства из них заболевание было диагностировано во 2-м триместре беременности.

По данным D. A. Wing и соавт. (2014), частота острого пиелонефрита перед родами составила 0,5 % (2894/543,430). Беременность у женщин с пиелонефритом, по сравнению с женщинами без него, чаще осложняется анемией (26,3 % против 11,4 %; OR 2,6; 95 % CI 2,4–2,9), септиемией (1,9 % против 0,03 %; OR 56,5; 95 % ДИ 41,3–77,4), острой легочной недостаточностью (0,5 % против 0,04 %; ИЛИ 12,5; 95 % ДИ 7,2–21,6), острой почечной недостаточностью (0,4 % против 0,03 %; ИЛИ 16,5; 95 % ДИ 8,8–30,7) и самопроизвольными преждевременными родами (10,3 % против 7,9 %; OR 1,3; 95 % ДИ 1,2–1,5). Большинство преждевременных родов произошло между 33 и 36 неделями (9,1 %).

Гестационный пиелонефрит (ГП), развивающийся в период вынашивания, составляет 75 % всех случаев, на период родов приходится порядка 10 %, и в 15–20 % случаев данное заболевание развивается в послеродовом периоде до 42 суток [1,11]. По статистике, заболеваемость ОГП приходится на молодых женщин трудоспособного возраста – 22–26 лет [9; 12], при этом в 80 % случаев это наблюдается при первой беременности [1, 11]. Острый гестационный пиелонефрит значительно осложняет течение самой беременности, а также перинатальный период [7,8,9].

Доказана важная роль многочисленных факторов, повышающих риск развития ГП, среди которых выделяют следующие: бессимптомную бактериурию [7,9,11], инфекцию мочевых путей [7,8,12] перенесенные в анамнезе урологические заболевания латентно протекающие заболевания почек, наличие интеркуррентных воспалительных заболеваний, местные факторы, усугубляющие нарушение уродинамики (крупный плод, узкий таз, многоводие, многоплодие), физические факторы (охлаждение, травма) [7,8,12].

Согласно результатам отечественного многоцентрового исследования «ДАРМИС», доминирующим возбудителем мочевой инфекции у беременных с ХБП является кишечная палочка, характеризующаяся полирезистентностью к антибактериальным препаратам, а также высокой частотой регионального выявления штаммов с продукцией β-лактамаз расширенного спектра действия (9,6 % в целом по России, 25 % в

Московской области). Варианты течения мочевой инфекции у беременных с ХБП: 1) бессимптомная бактериурия, 2) острый цистит; 3) острый (гестационный) пиелонефрит у пациенток с гломерулярной патологией, 4) обострение хронического пиелонефрита, включая пиелонефрит трансплантата.

Результаты проведенного анализа А. А. Плеханова и соавт. (2018) показали, что к факторам риска острого гестационного пиелонефрита следует отнести: первородящих женщин (73,8 %) во II половине беременности, с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом (72,1 %) и наличием экстрагенитальных заболеваний с превалированием очагов хронической инфекции. Возникновение гестационного пиелонефрита увеличивает риск развития фетоплацентарной недостаточности до 47,5 %, патологии околоплодной среды – до 29,5 %, задержки роста плода – до 27,9 %, гестационной артериальной гипертензии – до 40,9 %, а тяжелой преэклампсии – до 11,5 %. Кроме того, после перенесенного острого гестационного пиелонефрита повышается вероятность преждевременных родов до 14,8 %, а частота оперативного родоразрешения увеличивается до 32,8 %.

Этиология и патогенез

Пиелонефрит при беременности может развиваться как первично – собственно как острый пиелонефрит (порядка 20–30 % случаев), – так и на фоне предрасполагающих факторов (до 70 %) [22]. В связи с этим на сегодняшний день не существует единой классификации гестационного пиелонефрита, а разделение его на формы по патогенезу, течению и периоду заболевания, а также сохранности функции почек является условным [1,5,7].

В зависимости от характера и первопричины структурных и функциональных изменений в организме беременной, все факторы принято разделять на две большие группы: гормонально-токсические и механические [8,10,13].

Физиологические изменения мочевыводящих путей включают расширение мочеточника и почечных чашечек. Это происходит из-за повышения уровня прогестерона, приводящего к расслаблению гладких мышц и сдавлению мочеточника увеличенной матки [2,5,7].

Нормально протекающая беременность характеризуется возрастанием уровня прогестерона и эстрадиола к концу первого триместра, за счет дополнительной их продукции плацентой, что приводит к функциональному изменению мочевых путей у 80 % здоровых женщин [3,7]. Высокий уровень прогестерона усиливает активность В-рецепторов, вызывая гипотонию и дискинезию мочевыводящих путей, снижение тонуса мочевого пузыря, а эстрадиол снижает А-рецепторную активность, что, свою очередь, приводит к тем же нарушениям [1,4,7]. Нередко расширяются мочеточники и снижается емкость мочевого пузыря, что обычно приводит к учащенному мочеиспусканию. Иногда может наблюдаться пузырно-мочеточниковый рефлюкс. Эти изменения увеличивают риск инфекций мочевыводящих путей [3,5,6].

Особое место в патогенезе гестационного пиелонефрита занимает бессимптомная бактериурия, которая, по данным разных авторов, встречается у 2–10 % беременных [Patricia J., et al., 2019; Wingert A et al., 2019]. Частота бессимптомной бактериурии у небеременных женщин составляет 5–6 %, а беременных – 2–7 % [3].

Наиболее распространенным микробом при развитии гестационного пиелонефрита является E.coli, которая встречается у 36–82,5 % пациентов [2].

По мере роста беременной матки, к 22-й неделе, происходит ее декстраротация, что обусловлено анатомически более короткой правой связкой матки и расположением в левой половине таза сигмовидной кишки, что, в свою очередь, приводит к сдавлению мочеточника и вызывает ретенционные изменения в мочевых путях [10,11,14]. В связи с этим правосторонний пиелонефрит наблюдается значительно чаще – до 50–71 %, в то время как

развитие воспалительного процесса слева отмечается в 20–30 %, а двустороннее поражение лишь в 10–12 % случаев [11].

Таким образом, в развитии гестационного пиелонефрита выделяют период гормонально-токсических факторов на фоне резкого подъема уровня прогестерона и эстрадиола, начиная с 12-й недели беременности, и период механического фактора, который начинается после 22-й недели беременности [11,12,14].

Диагностические критерии гестационного пиелонефрита

С одной стороны, латентное течение составляет до 70 % всех диагностируемых ГП, при этом минимизированы клинические проявления, а диагностика зачастую затруднена и строится на данных лабораторных исследований [7]. С другой стороны, в связи с ограничением при беременности применение лучевых методов исследования имеет строгие показания и лишь в определенных случаях.

Стандартные исследования мочи и крови остаются доступными и играют важную роль в диагностике острого пиелонефрита беременных и позволяют составить общую картину заболевания. Основным методом подтверждения диагноза и, в дальнейшем, корректировки медикаментозной терапии остается бактериологическое исследование мочи. Обнаружение в моче беременных роста микроорганизмов в титре 10^3 КОЕ/мл и более, наличие симптоматики пиелонефрита являются клинически значимыми критериями инфекции мочевых путей [8,14]. При этом, по мнению отдельных исследователей, к септическим осложнениям может привести пиелонефрит, который обусловлен грамм-отрицательной флорой. В случае отсутствия роста микрофлоры в анализах мочи можно говорить о бактериях L-форм, которые появляются на фоне применения препаратов с антибактериальным действием (20-30 % случаев). В сложных случаях (либо при стертой клинической картине) рекомендуется взятие мочи с помощью катетера. Но первоначально анализы сдаются методом самостоятельного мочеиспускания (средняя порция мочи), после обязательного тщательного туалета половых органов снаружи [7].

Значительный интерес представляет исследование общего анализа крови, который является рутинным и дает важную информацию при острых воспалительных процессах в почках. Об этих процессах может свидетельствовать рост лейкоцитов крови: выше $11 \times 10^9/\text{л}$ – нормореактивный лейкоцитоз, выше $20 \times 10^9/\text{л}$ – гиперлейкоцитоз, выше $30 \times 10^9/\text{л}$ и более – лейкомоидная реакция [12,14]. При проведении более подробного (развернутого) анализа крови может отмечаться гранулоцитоз и лимфопения, а также сдвиг влево лейкоцитарной формулы. Помимо этого, о наличии тяжелых заболеваний в тяжелых формах говорят юные формы и миелоциты часто вместе с высокой токсичностью нейтрофилов [12,13,14]. Повышение уровня лейкоцитов более $15 \times 10^9/\text{л}$ некоторые авторы считают условной границей перехода к тяжелому процессу воспаления от среднетяжелого [2,5]. Также важно учитывать, что во время беременности повышенный уровень лейкоцитов крови может считаться нормой (в пределах $11-15 \times 10^9/\text{л}$) из-за повышения нагрузки на иммунитет матери [3,4].

Среди инструментальных методов исследования самым безопасным для матери и плода, а также эффективным и чувствительным, остается ультразвуковое исследование [11,14]. Роль ультразвукового исследования при исследовании беременных женщин и динамическое наблюдение неоспоримы, так как данный метод используют не только для диагностики заболеваний, определения степени поражения почек и мочевых путей, конкрементов полостной системы, но и для мониторинга проводимой терапии [1,3,7]. Данные P. Szkodziak (2018) показали, что расширение ЧЛС способствует развитию бессимптомной бактериурии и может быть фактором риска рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей, пиелонефрита и острой почечной недостаточности. Автором был сделан вывод, что даже односторонняя пиелюктазия более 20 см³ связана со значительным увеличением риска бессимптомной бактериурии.

Аналогичные данные получили другие авторы, которые считают, что увеличение поперечного размера лоханки почки более 20 мм является тяжелой степенью дилатации [14]. Наряду с диагностикой и динамическим контролем за состоянием верхних мочевых путей, УЗ методы позволили вести наблюдение во время установки стента и отслеживать его состояние после при выполнении ЧПНС [2,6]. Использование цветового доплерографического исследования и МРТ дало возможность выявлять деструктивные формы пиелонефрита, а также более эффективно дифференцировать центральный эхокомплекс [1,5,7]. Характерными УЗ признаками ОГП являются увеличение почек в размере, утолщение паренхимы и диффузная неоднородность паренхимы с гипоехогенным изменением пирамидок, обусловленные отеком паренхимы почки за счет артериальной и венозной гиперемии. Картина ультразвуковой доплерографии переменна и зависит от стадии воспалительного процесса, выявляются участки гипоперфузии, гипоехогенные участки, характерные для гнойно-деструктивных форм пиелонефрита. Кроме того, данные УЗ диагностики в сочетании с другими исследованиями дополняют картину тяжелого течения ГП и дают возможность определиться с выбором метода дренирования мочевых путей [13,14].

Гестационный пиелонефрит с позиции системной воспалительной реакции (ССВО)

Диагностика ОГП основана на наличии клинических симптомов в сочетании с результатами анализа нитритной полоски, указывающими на присутствие бактерий в моче, и полуколичественным измерением уровня лейкоцитов в моче. На сегодняшний день посев мочи является золотым стандартом в диагностике инфекций мочевыводящих путей, он требует больших затрат времени и средств. В последние годы поиск новых биомаркеров инфекций мочевыводящих путей привлек большое внимание, и их количество с каждым годом растет [1,6,7]. Наиболее перспективными являются некоторые сывороточные и мочевые биомаркеры, такие как: лейкоцитарная эстераза, С-реактивный белок, прокальцитонин, интерлейкины, ингибитор эластазы альфа(1)-протеиназы, лактоферин, секреторный иммуноглобулин А, гепарин-связывающий белок, ксантинооксидаза, миелопероксидаза, миелопероксида растворимый тиргнерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках-1, α -1-микроглобулин (α 1Mg), пресептин [6,8,11].

Среди вышеуказанных маркеров наиболее доступным и эффективным является С-реактивный белок (СРБ), который повышается в ответ на синдром системного воспалительного ответа (ССВО), связанный с реакцией иммунной системы при ГП. С-реактивный белок является одним из основных маркеров центрального компонента острой фазы воспаления [10,12].

Впервые о ССВО написал еще в 60-е гг. XX столетия канадский физиолог Н. Selye, а СРБ впервые обнаружили в сыворотке у больных пневмококковой пневмонией в 1930 г. [цитата по Vasudev N.S., 2017]. Дальнейшие работы показали механизмы медиаторного воздействия «агрессивных аминов» на все ткани организма в ответ на системный воспалительный процесс. Выявлено, что реакция организма на повреждение сопровождается выбросом в кровотоки воспалительных медиаторов, концентрация которых многократно возрастает по мере прогрессирования процесса и снижается при его стихании [6]. Повышение концентрации в кровотоке медиаторов воспаления, определяемое сегодня как «цитокиновый шторм», приводит к росту концентрации белков острой фазы [2,7]. Подробное их название звучит так: «белки (реактанты) острой фазы воспаления» (БОФ) и обусловлено тем, что при патологических процессах увеличивается синтез белков, а именно при процессах воспаления, во время беременности или повреждения, при новообразованиях злокачественного характера [2,7].

Клетки воспаления выделяют протеазы, различного рода медиаторы: лейкотриены, брадикинин, реактивные вариации кислорода (факторы роста, закись азота, цитокины), гистамин, – которые меняют уровень концентрации БОФ и вызывают

повышение местной температуры, отек, боль и красноту. При это БОФ выполняют свою защитную функцию: ограничивают повреждения тканей, нейтрализуют и устраняют воспалительный агент, запускают в работу нормальное функционирование организма, а также удаляют свободные радикалы кислорода и усиливают опсонизацию, и активацию комплемента. Помимо этого, БОФ (в частности фибриноген и белки свертывания крови) играют свою роль при заживлении ран [5,7,8].

Белки острой фазы воспаления традиционно делят на 5 групп. «Главными» считают С-реактивный белок и А-амилоид. В норме они находятся в пределах 0,005 г/л, при заболеваниях в первые 6–8 часов увеличиваются в 10–100 раз и больше [2,7]. В то время как большая часть БОФ повышается обычно в 4 раза, концентрация С-реактивного белка (СРБ) при воспалении возрастает в более чем 100 раз, наибольшее количество отмечается через 12–24 часа. При стихании воспаления их количество также резко снижается. Такое свойство СРБ позволяет использовать его при диагностировании воспалительного процесса у беременных, так как концентрация цитокинов (IL-1, IL-4, IL-6 и ИНФа) часто находится в дисбалансе, например, из-за наличия в анамнезе хронического пиелонефрита. На продолжение патологического процесса или возникновение осложнений указывает постоянное повышение СРБ [1,6,9,11]. Разные степени воспаления характеризуются следующими показателями СРБ: менее 10 мг/л – хроническое воспаление, от 10 до 40 мг/л – невыраженное нехроническое воспаление, от 40 до 200 мг/л – острое нехроническое воспаление.

В таблице 1 представлены воспалительные заболевания и характерные для них показатели СРБ. Перечислим те заболевания, при которых уровень СРБ не повышается: аутоиммунные заболевания (смешанные заболевания соединительной ткани, системная красная волчанка, дерматомиозит, склеродермия), тонзиллиты, судороги, астма. При отсутствии беременности, инфекции, отторжении сердца донора, повышенных физических нагрузках, переохлаждениях всего организма уровень СРБ также не повышается [5,9].

10–50 мг/л	>50 мг/л
Инфаркт миокарда (максимум после 2 дней)	Активный ревматоидный артрит
Местные бактериальные инфекции	Тяжелые бактериальные, в том числе послеоперационные, инфекции (пневмония, сепсис, пиелонефрит)
Ревматоидный артрит	Болезнь Крона
Вирусные инфекции	Активный серонегативный спондилоартрит
Саркоидоз	Острый панкреатит
Хронические инфекции (туберкулез, сифилис)	Системные васкулиты
Псориаз, псориатический артрит, подагра	Тромбоз глубоких вен
Заболевания соединительной ткани (СКВ, дерматомиозит)	Метастазирующие некротизирующие опухоли

Таблица 1 – Оценка активности воспалительных процессов по уровню СРБ

Отдельные авторы отмечают, что концентрация СРБ также повышается до 10–30 мг/л при слабо текущих ревматических заболеваниях хронического и системного характера, вирусных инфекциях, злокачественных онкологических заболеваниях [6,9]. Если показатель равен 40 мг/л, то можно определенно говорить о источнике повреждения вирусной или бактериальной природы, что особенно применимо при пиелонефрите; уровень в 70 мг/л

позволяет диагностировать воспалительный процесс бактериальной природы в тяжелой форме [6]. Связь с такого рода формами болезни не отслеживается, если принимать во внимание реакции фибриногена, медиаторных аминов и интерлейкинов [2,7]. Однако А-амилоид сыворотки и крови TNFa имеют похожие характеристики [3,6].



Рисунок 1. Изменение концентрации реактантов в острой фазе

В работе Gabay и соавт. [1999] изучены изменения в концентрации отдельных реактантов в острой фазе. Выявлены значительное повышение уровней СРБ и А-амилоида и незначительное альбумина и фибриногена при воспалительных процессах (рисунок 1) [5,8]. Одним из преимуществ определения СРБ является его простота и доступность к применению в любой медицинской лаборатории, он прошел аттестацию ВОЗ и стандартизирован [1,2].

Важно также определять уровень прокальцитонина (ПКТ) в сыворотке крови, так как данный показатель также значительно увеличивается при воспалениях тяжелого характера, к тому же это является стандартной процедурой при выявлении сепсиса [6,8,9]. Многие авторы рекомендуют при высоких показателях СРБ (выше 300 мг/л) обязательно проверять ПКТ, так как возможно наличие сепсиса в скрытой форме во время приема антибактериальных лекарственных средств

Заслуживает внимание сообщение о чувствительности и специфичности СРБ и ПКТ. В 15 исследованиях, изучающих различные комбинации бактериальных заболеваний, показано, что СРБ обладает умеренной чувствительностью и специфичностью. Уровень ниже 20 мг/мл необходим для максимальной чувствительности, а уровень выше 80 мг/мл необходим для максимальной специфичности. Прокальцитонин обладает умеренной чувствительностью и специфичностью. Уровень ниже 0,5 нг/мл необходим для максимальной чувствительности, а уровень выше 2 нг/мл необходим для максимальной специфичности [3,7]. При сравнительной оценке СРБ и ПКТ при бактериемии, пиелонефрите, пневмонии, бактериальном менингите, инфекции костей и сепсисе ПКТ показал низкую чувствительность и умеренную специфичность при уровне 0,5 нг/мл; низкую чувствительность и высокую специфичность при уровне 1 нг/мл; и низкую чувствительность и высокую специфичность при уровне 2 нг/мл. С-реактивный белок показал умеренную чувствительность и низкую специфичность при уровне 20 мг/л; низкую чувствительность и умеренную специфичность при уровне 40 мг/л; и низкую чувствительность и высокую специфичность при уровне 80 мг/л [3,7]. При бактериемии, менингите, сепсисе, ИМП, пневмонии, гастроэнтерите и целлюлите ПКТ показал низкую чувствительность и умеренную специфичность при пороге 0,5 нг/мл или более. С-реактивный белок показал низкую чувствительность и умеренную специфичность при пороге 20 мг/л или более; а также показал низкую чувствительность и умеренную специфичность при пороге 30 мг/л или более [3,7]. Таким образом, постановка диагноза острого гестационного пиелонефрита не представляет сложности, однако вопрос определения степени тяжести процесса с дальнейшей тактикой ведения пациенток на сегодняшний день остается открытым.

Стратегия ведения пациенток с гестационным пиелонефритом

Стратегия терапии пиелонефрита беременных отражены в большом количестве научных публикаций и рекомендаций [2,5,9,11].

При отсутствии нарушения уродинамики верхних мочевых путей лечение ограничивается диетой, постельным режимом в левом боковом положении и медикаментозной терапией, однако при дилатации верхних мочевых путей первостепенной задачей остается восстановление пассажа мочи, а в отдельных случаях гнойно-деструктивного поражения с развитием септических состояний приходится выполнять чрескожные или открытые операции [2,4,7,9].

Основным этиотропным методом лечения ОГП является антибиотикотерапия и, несмотря на физиологические изменения во время беременности, нет убедительных данных о дозах антибиотиков, назначаемых как беременным, так и небеременным женщинам [2,9]. Несмотря на широкий спектр антимикробных препаратов, позволяющих минимизировать негативное воздействие на организм матери и плода со способностью преодолевать гематоплацентарный барьер, важно учитывать высокую резистентность возбудителя к антимикробным препаратам [5,7].

Одним из наиболее простых, доступных и безопасных методов, восстанавливающих дренажную функцию мочевых путей, является позиционная дренирующая терапия и положение «на здоровом боку». Данная техника, являясь пассивным методом дренирования, выполняется беременной каждые два часа по 5–10 минут и способствует отклонению матки от мочеточника [9,11,14]. Важно разъяснить беременной, что эффективность данного метода заключается не в длительности нахождения в коленно-локтевой позе, а в кратности ее выполнения.

Медикаментозное лечение почечной колики проводят одновременно с назначением позиционной гимнастики, спазмолитиков: парацетамола или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Во время беременности следует избегать назначения НПВП, если это возможно, их назначают при необходимости только на несколько дней (максимум 5 дней) и до III триместра беременности. Следовательно, назначение позиционной терапии и правильно подобранного обезболивающего препарата может достаточно эффективно помочь при пассивном дренировании верхних мочевых путей [11,14].

Развитие ультразвукового метода позволило внедрить в активную практику уролога такой метод дренирования почки, как чрескожная пункционная нефростомия (ЧПНС) [1,6]. Установка ЧПНС лишена целого ряда недостатков, присущих катетерам и стентам, однако требует специальных навыков уролога в ультразвуковой диагностике и является более сложной. Кроме того, снижает социальную адаптацию и качество жизни беременной [1,6].

В заключение нужно отметить, что, несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении ГП, вопрос определения степени тяжести процесса и прогнозирования дальнейшей тактики ведения пациенток, особенно дренирование мочевых путей с учетом клинико-лабораторных данных и показателей маркеров воспалительного процесса, на сегодняшний день остается открытым.

Список использованной литературы:

1. Campbell-Walsh Urology, 10th ed. Ed. Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. Section 9. Upper urinary tract and trauma. The Netherlands: Elsevier, 2012.
2. Tsai YL, Seow KM, Yieh CH, Chong KM, Hwang JL, Lin YH, Huang LW. Comparative study of conservative and surgical management for symptomatic moderate and severe hydronephrosis in pregnancy: a prospective randomized study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(9):1047-1050. DOI: 10.1080/00016340701416713
3. Zwergel T, Lindenmeir T, Wullich B. Management of acute hydronephrosis in pregnancy by ureteral stenting. *Eur Urol.* 1996;29(3):292-297. PMID: 8740034
4. Çeçen K, Ülker K. The Comparison of Double J Stent Insertion and Conservative Treatment Alone in Severe Pure Gestational Hydronephrosis: A Case Controlled Clinical Study. *Scientific World Journal.* 2014;2014:989173. DOI: 10.1155/2014/989173
5. Fainaru O, Almog B, Gamzu R, Lessing JB, Kupferminc M. The management of symptomatic hydronephrosis in pregnancy. *BJOG.* 2002;109(12):1385-1387. PMID: 12504975
6. Puskar D, Balagović I, Filipović A, Knezović N, Kopjar M, Huis M, Gilja I. Symptomatic physiologic hydronephrosis in pregnancy: incidence, complications and treatment. *Eur Urol.* 2001;39(3):260-263. DOI: 10.1159/000052449
7. Ngai HY, Salih HQ, Albeer A, Aghaways I, Buchholz N. «Double-J ureteric stenting in pregnancy: A single-centre experience from Iraq». *Noor Buchholz. Arab J Urol.* 2013;11(2):148-151. DOI: 10.1016/j.aju.2013.02.002
8. Navalón Verdejo P, Sánchez Ballester F, Pallas Costa Y, CánovasIvorra JA, Ordoño Domínguez F, Juan Escudero J, De la Torre Abril L, Ramos de Campos M. Symptomatic hydronephrosis during pregnancy. *Arch Esp Urol.* 2005;58(10):9779-9782. PMID: 16482848
9. Şimşir A, Kızılay F, Semerci B. Comparison of percutaneous nephrostomy and double J stent in symptomatic pregnancy hydronephrosis treatment. *Turk J Med Sci.* 2018;48(2):405-411. DOI: 10.3906/sag-1711-5.
10. Delakas D, Karyoθ s S, Loumbakis P, Daskalopoulos G, Kazanis J, Cranidis A. Ureteral drainage by double-J-catheters during pregnancy. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2000;27(3-4):200-202. PMID: 11214951
11. Франк М.А. Острый гестационный пиелонефрит. Патогенетические аспекты диагностики и лечения. Автореферат дис. ... док. мед. наук. Москва; 2009. Доступно по: <http://medical-diss.com/medicina/ostryygestatsionnyy-pielonefrit-patogeneticheskie-aspektydiagnostika-i-lechenie>
12. Журавлёв В.Н., Франк М.А., Мирошниченко В.И., Мурзин М.О., Усс А.Г., Шамуратов Р.Ш., Гайтова М.Р., Тонков И.В., Урьев М.М.. Урологическая тактика при остром гестационном пиелонефрите. *Уральский медицинский журнал.* 2017;2(146):122-125. eLIBRARY ID: 28401717
13. Zhuravlev VN, Frank MA, Miroshnichenko VI, Murzin MO, Uss AG, Shamuratov RSh, Gaitova MR, Tonkov IV, Uriev MM. Urological tacθ es in acute gestaθ onal pyelonephriθ s. *Ural Medical Journal.* 2017;2 (146): 122-125. (In Russ.). eLIBRARY ID: 28401717
14. Урология. Российские клинические рекомендации. Под ред. Аляева Ю.Г., Глыбочко П.В., Пушкаря Д.Ю. М.: Медфорум; 2018: 465.



УДК 616-006.04-022:578.827.1]-036.22

Каттаходжаева Махмуда Хамдамовна

Д.м.н., профессор

Кафедры акушерства и гинекологии
Ташкентского Государственного стоматологического института

Ташкент, Узбекистан

Сулайманова Надира Жумаевна

К.м.н., доцент

Кафедры акушерства и гинекологии
Ташкентского Государственного стоматологического института

Ташкент, Узбекистан

Амонова Заррина Джомиевна

Врач ординатор 3 клиники

Ташкентской Медицинской академии

Ташкент, Узбекистан

Шакирова Наргиза Ганиевна

Врач ординатор 3 клиники

Ташкентской Медицинской академии

Ташкент, Узбекистан

**АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ ГЕНИТАЛЬНОЙ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И РАК ШЕЙКИ МАТКИ.
СТРАТЕГИИ ПРОФИЛАКТИКИ (ОБЗОР)**

For citation: Kattaxodjaeva Mahmuda Hamdamovna, Suleymanova Nadira Zhumaevna, Amonova Zarrina Jomievna, Shakirova Nargiza Ganievna, Urgency of the problem of genital papillomavirus infection and cervical cancer. prevention strategies (review), Journal of reproductive health and uro-nephrology research. 2020, vol. 1, issue 1, pp.

<http://dx.doi.org/10.26739/2181-0990-2020-1-4>**Kattaxodjaeva Mahmuda Hamdamovna**

Doctor of Medical Sciences, professor.

Departments of Obstetrics and Gynecology

Tashkent State Dental Institute

Tashkent, Uzbekistan

Suleymanova Nadira Zhumaevna

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor

Departments of Obstetrics and Gynecology

Tashkent State Dental Institute

Tashkent, Uzbekistan

Amonova Zarrina Jomievna

Doctor of 3 rd clinics

Tashkent Medical Academy

Tashkent, Uzbekistan

Shakirova Nargiza Ganievna

Doctor of 3 rd clinics

Tashkent Medical Academy

Tashkent, Uzbekistan

**URGENCY OF THE PROBLEM OF GENITAL PAPILLOMAVIRUS INFECTION AND CERVICAL CANCER. PREVENTION
STRATEGIES (REVIEW)**

Kattaxodjaeva Mahmuda Hamdamovna

Tibbiyot fanlar doktori, professor
Akusherlik va ginekologiya kafedrası
Toshkent davlat stomatologiya instituti,
Toshkent, O'zbekiston

Suleymanova Nadira Zhumaevna

Tibbiyot fanlari nomzodi, dotsent,
Akusherlik va ginekologiya kafedrası
Toshkent davlat stomatologiya instituti,
Toshkent, O'zbekiston

Amonova Zarrina Jomievna

Toshkent Tibbiyot akademiyasi
3-klinika shifokori
Toshkent, O'zbekiston

Shakirova Nargiza Ganievna

Toshkent Tibbiyot akademiyasi
3-klinika shifokori
Toshkent, O'zbekiston

GENITAL PAPILLOMAVIRUS INFEKSIYASI VA BACHADON BO'YNI SARATONI MUAMMOSINING DOLZARBLIGI. OLDINI OLISH STRATEGIYALARI (ADABIYOTLAR TAHLILI)

Папилломавирусы человека (ВПЧ) передаются половым путем и часто встречаются у молодых людей. Обычно они нейтрализуются иммунной системой. Однако, продолжительное присутствие ВПЧ высокого риска (ВР) может приводить к развитию аномальных клеток шейки матки; это состояние считается предраковым, если поверхностный слой шейки поражен хотя бы на две трети. Через несколько лет предрак может перейти в рак шейки матки. Рак шейки матки развивается не у всех людей с предраковым состоянием, однако предсказать, у кого именно он возникнет, сложно. Существует ряд различных ВПЧ-ВР, которые могут вызывать предрак и рак шейки матки. Наиболее значимыми ВПЧ высокого риска являются ВПЧ16 и 18, поскольку они являются причиной приблизительно 70 % случаев рака шейки матки по всему миру. Профилактическая вакцинация путем внутримышечного введения вирусоподобных частиц запускает процесс образования антител, защищающих от будущих ВПЧ-инфекций. Вирус папилломы человека (ВПЧ) – один из распространенных вирусов, который в более поздние годы жизни может вызвать около 6 различных типов рака. Рак может развиваться годы, а иногда и десятилетия после заражения человеком ВПЧ.

По эпидемиологическим оценкам, вирусом папилломы человека (ВПЧ) в мире инфицировано 9-13% населения, или приблизительно, 630 млн человек. В течение жизни риск встречи с возбудителем — ВПЧ — составляет для женщины около 85% [5]. Вирус папилломы человека относится к ДНК-содержащим вирусам. Вирус обладает тропностью к эпителию генитальной области, и способен персистировать в эпителии нижних отделов половых путей длительное время. В настоящее время идентифицировано более 100 типов ВПЧ, определенные типы ВПЧ могут инфицировать строго определенный вид эпителия и вызывать характерные изменения. Большинство папилломавирусных инфекций являются доброкачественными и транзиторными, однако, персистирующая инфекция онкогенными типами ВПЧ может привести к развитию рака шейки матки (РШМ), рака вульвы, влагалища, полового члена и ануса. В большинстве случаев развитие рака связано с инфицированием двумя типами вируса — ВПЧ-16 и ВПЧ-18 (причем, вирус 18 типа обнаруживается в 2 раза реже вируса 16 типа), ответственными примерно за 70% случаев рака шейки матки, который в настоящее время занимает лидирующие позиции по показателям женской смертности от онкологических болезней [10]. Третье и четвертое места по распространенности занимают ВПЧ 31-го и 45-го генотипов. Важно помнить, что встречается 2 гистологических типа злокачественных новообразований шейки матки: плоскоклеточный рак из цилиндрического эпителия эктоцервикса и аденокарцинома из цилиндрического эпителия. При этом, аденокарцинома — наиболее сложный для диагностики

тип опухоли. Плоскоклеточный рак вызывают ВПЧ 16-го и 31-го генотипов, а аденокарциному — ВПЧ 18-го и 45-го типов.

Основной путь передачи вируса - половой. По данным С. Critchlow, частота инфицирования вирусом прямо пропорциональна числу половых партнеров: при наличии одного партнера ВПЧ выявляется у 17-21% женщин, при наличии 5 и более - у 69-83% (46).

К факторам риска инфицирования ВПЧ относятся: ранний возраст начала половой жизни, три или более половых партнера и сопутствующие генитальные инфекции (Chlamydia trachomatis, генитальный герпес, бактериальный вагиноз). В течение первого года инфицирования ВПЧ элиминация вируса происходит в 70% случаев и в 91% - в течение 2 лет. Нахождение в организме женщины одного и того же типа ВПЧ в течение 2 лет и более рассматривается как его персистенция.

До последнего времени единственной реальной профилактикой рака шейки матки являлась его вторичная профилактика — скрининговые программы, направленные на своевременное выявление и лечение болезней, которые могут прогрессировать в цервикальный рак. По современной классификации данные предраковые заболевания обозначаются термином «цервикальная интраэпителиальная неоплазия», сокращенно CIN. Признание инфекционной природы цервикального рака открыло возможности его первичной профилактики путем создания вакцин, предупреждающих инфицирование онкогенными типами вируса папилломы человека [39]. На сегодняшний день в мире существуют две вакцины против ВПЧ. Вакцина против 2-х онкогенных типов ВПЧ (16, 18) и 2-х неонкогенных типов ВПЧ (6, 11) «Гардасил» была зарегистрирована в июне 2006 г. в США, в России — в ноябре 2006 г. [3]. А в июле 2007 г. в Австралии впервые была зарегистрирована другая вакцина против двух типов ВПЧ (16 и 18) «Церварикс» (ГлаксоСмитКляйн, Бельгия) [46]. К концу 2008 года эта вакцина зарегистрирована уже в 88 странах, в том числе на пост в советском пространстве — России, Украине, Белоруссии, Казахстане, Молдове, Азербайджане и Грузии. Изучение иммуногенности, реактогенности и эффективности двухвалентной вакцины началось в США, Канаде и Бразилии в 2001 г. с клинических испытаний, в которых приняло участие 1113 женщин и девушек в возрасте от 15 до 25 лет, серонегативных в отношении 16 и 18 типов ВПЧ [25]. В дальнейшем в это исследование были включены более 30 000 женщин из 25 стран мира (как серонегативных, так и с персистирующей ВПЧ-инфекцией) в возрасте от 10 до 55 лет [32]. Защита от заражения самыми распространенными типами вируса папилломы человека, а именно 16-м и 18-м, двухвалентная вакцина помогает предотвратить такие серьезные заболевания, как рак шейки матки, рак вульвы и влагалища, а также дисплазию

шейки матки [16]. Каждая доза вакцины содержит 20 мкг L1 вирусоподобных частиц 16-го типа, 20 мкг L1 вирусоподобных частиц 18-го типа вируса папилломы человека и инновационную адьювантную систему AS04. AS04 состоит из 50 мкг монофосфорил липида А (МФЛ А) — неспецифического стимулятора иммунной системы, комбинированного с 500 мкг гидроксида алюминия. При этом L1 вирусоподобные частицы и монофосфорил липид А адсорбированы на частицах гидроксида алюминия. L1 вирусоподобные частицы высокоиммуногенны, т.к. имеют антигенную активность и внешнее сходство (по форме и размеру) с вирусом, вызывающим папилломавирусную инфекцию [35]. Впервые запатентованная компанией ГлаксосмитКляйн адьювантная система AS04 была применена в вакцине «Энджерикс В» для формирования иммунного ответа у пациентов с иммунодефицитными состояниями [13]. Эта система была включена в вакцину против ВПЧ также для обеспечения выраженного иммунного ответа, по продолжительности превосходящего таковой при использовании солей алюминия в качестве адьюванта. Титр антител при использовании AS04 был минимум вдвое выше в течение четырех лет после введения первой дозы, а количество В лимфоцитов памяти превосходило приблизительно вдвое на протяжении двух лет после введения первой дозы [33]. Использование AS04-сис-темы особенно важно для предотвращения болезней, обусловленных длительной персистенцией вируса, так как защиты после перенесенной естественной ВПЧ-инфекции не всегда достаточно для предотвращения персистенции ВПЧ или последующего повторного инфицирования [25]. В рандомизированном двойном слепом исследовании вакцина против ВПЧ-инфекции 16-го и 18-го типов продемонстрировала высокую эффективность у женщин всех возрастных групп (от 10 до 55 лет) [37].

Наиболее эффективным мероприятием, позволяющим управлять инфекционными заболеваниями, является иммунопрофилактика [44]. Вакцинация от ВПЧ – средство первичной профилактики, направленное на восприимчивый организм и предотвращающее развитие патологических изменений. Она стала доступна лишь с 2006 года, однако получила широкое распространение и уже к 2012 году входила в Национальные программы иммунизации (НПИ) 40 стран мира. В Европе число стран, включивших ВПЧ-вакцинацию в свои НПИ выросло с 3 в 2007 году до 22 в 2012 [7]. По данным

ВОЗ (WHO/IVB Database), на конец 2017 года вакцинация против ВПЧ включена в НПИ 86 стран мира и в 2 странах включена частично (например, в России ВПЧ-вакцинация входит в ряд Региональных календарей профилактических прививок Субъектов Федерации). На текущий момент во многих странах мира (в том числе, в России) доступны две ВПЧ-вакцины: двухвалентная (ВПЧ 16 и 18) и четырехвалентная (ВПЧ 6, 11, 16 и 18). Кроме того, в декабре 2014 года в США была зарегистрирована третья – девятивалентная вакцина (ВПЧ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58) [14;18;20].

Антигенной основой ВПЧ-вакцин являются полученные по рекомбинантной ДНК-технологии вирусные белки L1, одним из свойств которых является склонность к самосборке в вирусоподобные частицы (VLP). VLP не содержат в себе ДНК и, следовательно, не могут вызывать инфекционный процесс. Инъекция VLP ВПЧ вызывает сильный и продолжительный типоспецифический иммунный ответ [2].

Двухвалентная и четырехвалентная вакцины продемонстрировали высокую эффективность в отношении образований, обусловленных вакцинными типами, показав также возможность формирования перекрёстного иммунитета к ряду невакцинных типов. Каждая вакцина прошла по два крупных клинических исследования 3 фазы (FUTURE I и FUTURE II – четырехвалентная, PATRICIA и CVT – двухвалентная). Все исследования имели большую выборку участников (5 000 – 18 500 вакцинированных), были слепыми, рандомизированными и контролируруемыми, включали девушек в возрасте 15-26 лет. В ходе данных исследований была показана высокая иммуногенность, безопасность и эффективность вакцин [34].

Внедрение вакцинации в НПИ позволяет получать сведения об эффективности вакцин непосредственно в полевых условиях. Первой страной, включившей ВПЧ-вакцинацию в свою НПИ, была Австралия (с 2007 года, четырехвалентная вакцина). Изначально была введена плановая иммунизация девочек 12–13 лет и туровая иммунизация девушек 14–26 лет. В дальнейшем программа иммунизации претерпела ряд изменений и на данный момент она включает: плановую вакцинацию мальчиков и девочек 12–13 лет (в 2014 году была проведена туровая вакцинация для мальчиков 14–15 лет). Опыт применения четырехвалентной ВПЧ вакцины в Австралии продемонстрировал её эффективность в отношении дисплазий шейки матки высокой степени (снижение риска возникновения на 46%) и низкой степени (снижение риска на 34%) среди молодых женщин [8]. Помимо того, поскольку вакцина включает антигены ВПЧ 6 и 11 типов, она показывает высокую эффективность в снижении заболеваемости АБ, что особенно наглядно ввиду сравнительно более короткого инкубационного периода АБ по сравнению с злокачественными проявлениями ПВИ. В течение 5 лет в Австралии произошло значительное снижение заболеваемости АБ: среди девушек до 21 года – на 92,6%, 21–30 лет – на 72,6%; среди гетеросексуальных мужчин до 21 года – на 81,8%, 21–30 лет – на 51,1% [1].

Первые положительные результаты в виде снижения заболеваемости АБ в странах, начавших массовую иммунизацию против ВПЧ, демонстрируют прямую зависимость данного снижения от охвата вакцинацией целевых групп (Таблица 1). В странах с наибольшими показателями охвата, таких как Австралия и Дания, отмечается наиболее значительное снижение заболеваемости АБ среди девушек до 21 года, в то же время в США, Швеции и других странах с меньшим охватом в меньшей степени выражено и снижение заболеваемости [6].

Появляются и первые данные о влиянии вакцинации на снижение заболеваемости ВПЧ-ассоциированными злокачественными новообразованиями в популяционных исследованиях. Так, по результатам исследования, проведенного на основе данных из национального ракового регистра Финляндии, в которое были включены вакцинированные против ВПЧ и соответствующие им по возрасту не вакцинированные девушки, с последующим наблюдением в период с 2007 по 2015 гг., отмечалось достоверное снижение возникновения ВПЧ ассоциированных злокачественных новообразований (рак шейки матки, рак вульвы, рак ротоглотки; общая эффективность вакцинации – 100%, 95% ДИ: 16100). При этом в группе вакцинированных не было зарегистрировано ни одного случая данных новообразований, в то же время для не ассоциированных с ВПЧ ЗНО (рак груди, меланома, рак щитовидной железы и др.) достоверных различий в группах не отмечалось [30].

В Российской Федерации в настоящее время вакцинация против ВПЧ инфекции проводится в отдельных регионах в рамках дополнительных программ или региональных календарей профилактических прививок. По данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека в 2016 году из 85 субъектов РФ проводили вакцинацию против ВПЧ в 58 регионах, не проводили вакцинацию – 27 территорий. К регионам, наиболее активно внедряющим вакцинацию против ВПЧ, в том числе и в региональные программы иммунизации, относятся: Московская область, Москва, Санкт-Петербург, Сахалинская область, Новосибирская область, Свердловская область, Республика Башкортостан, Республика Алтай, Ненецкий автономный округ, Оренбургская область, Республика Саха (Якутия), Красноярский край, Камчатский край. Вакцинация от ВПЧ включена в региональные календари профилактических прививок в трёх регионах РФ: в Москве – вакцинация девочек 12–13 лет [40]; в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре – вакцинация девочек 12 лет [41]; в Свердловской области – вакцинация девочек 13 лет [42].

На сегодняшний день на территории РФ зарегистрированы двухвалентная и четырехвалентная вакцины против ВПЧ.

Двухвалентная (бивалентная) вакцина показана к применению лицам женского пола в возрасте от 10 до 45 лет. Данная вакцина предназначается для защиты от вируса ВПЧ 16-го и 18-го типов. Спектр действия четырехвалентной (квадριвалентной) вакцины направлен на защиту против ВПЧ 6-го, 11-го, 16-го и 18-го типов. Данная вакцина показана лицам женского пола в возрасте 9–45 лет и лицам мужского пола 9–26 лет. Московская область стала одним из первых регионов РФ, где была принята Областная программа иммунизации против РШМ (2008–2012 гг.) «Вакцинопрофилактика онкологических заболеваний, вызываемых вирусом папилломы человека». В соответствии с приказом №507 Министерства здравоохранения Московской области от 2 сентября 2008 г. «О вакцинальной профилактике рака органов репродуктивной системы у женщины» в МО были выделены 9 пилотных муниципальных районов: Люберцы, Наро-Фоминск, Мытищи, Раменское, Видное, Клин, Красногорск, Коломна, Ногинск, определены график и сроки вакцинации в районах. С учетом среднего возраста начала половой жизни в МО (14,5 года) в программу вакцинопрофилактики ВПЧ ассоциированных заболеваний были включены девочки-подростки 12–13 лет. Для программы вакцинации была выбрана четырехвалентная рекомбинантная вакцина. В 2012 г. данная программа была продолжена в 4 муниципальных районах МО области: Люберцы, Наро-Фоминск, Раменское, Видное, где вакцинированы еще 3992 девочки в возрасте 12–13 лет. В 2014 г. вакцинация четырехвалентной вакциной продолжена еще в 8 муниципальных районах МО (Долгопрудный, Зарайск, Дубна, Коломна, Раменское, Серпухов, Наро-Фоминск, Подольск). Помимо этого, в вакцинацию будут включены девочки из семей с отягощенным онкологическим анамнезом [29].

В 2010 году Смоленская область также одна из первых в России внедрила программу вакцинации девочек подросткового возраста против ВПЧ. За время ее программы более 12 тыс. девочек получили специфическую защиту от рака шейки матки бесплатно за счет средств областного бюджета. В последние годы большое значение придается программам совершенствования инновационных технологий профилактической медицины. Согласно прогнозам официальной статистики, регулярное проведение вакцинации против ВПЧ позволит перевести рак шейки матки в разряд контролируемых и предотвратимых заболеваний. Выявленное снижение частоты предраковых поражений можно ожидать в популяции через 5 лет после внедрения массовой вакцинации, а снижение раковыми заболеваниями — через 10–15 лет. В начале программы за счет средств областного бюджета проводилась вакцинация девочек 12 лет, но в связи с многочисленными обращениями жителей Смоленской области в последующие годы было принято решение о расширении возраста девочек, подлежащих вакцинации [4].

В г. Санкт-Петербурге в 2010–2011 гг. проведена программа иммунизации против ВПЧ инфекции 3 000 девочек-подростков в возрасте 12–14 лет. Прививки осуществляли четырехвалентной вакциной трехкратно по стандартной схеме. В ходе осуществления программы оценивали безопасность иммунизации и проблемы, связанные с проведением данных прививок [45].

В 2008 г. в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре стартовала программа вакцинации против ВПЧ за счет средств регионального бюджета. В преддверии старта была проделана большая работа по информированию населения, врачей-педиатров, родителей о целях и перспективах программы, разработан текст добровольного согласия с обоснованием необходимости вакцинации, возможных побочных реакций, противопоказаний, определено место проведения вакцинации – школьные медицинские кабинеты. Ожидается, что вакцинация против ВПЧ с помощью четырехвалентной вакцины наряду со скрининговыми программами позволит существенно снизить заболеваемость генитальными кондиломами, генитальной и анальной неоплазией и аногенитальным раком в целом. Курс вакцинации состоял из трех доз, которые вводились по стандартной схеме с определенными интервалами в течение шести месяцев. Максимальный охват вакцинацией против ВПЧ

пришелся на 2013–2014 гг., в течение которых предполагалось привить 3740 12-летних девочек. По итогам 2014 г. первую аппликацию получили 3459 (99,7%) девочек, вторую аппликацию – 3433 (99,0%), третью аппликацию – 3353 (96,6%) девочки. В проведении вакцинации против ВПЧ принимали участие 27 медицинских организаций из 21 муниципального образования. В ближайшее время в округе планируется создание Единого регионального регистра вакцинированных девочек с последующим мониторингом, а также продолжение работы по обеспечению населения надежной и объективной информацией о вакцинации. Планируется продолжить программу вакцинации в ХМАО – Югре на постоянной основе с включением в нее мальчиков 12–14 лет [31].

Помимо первичной профилактики комплекс профилактических мер, направленных на снижение заболеваемости ВПЧ-ассоциированными новообразованиями включает и вторичную профилактику. Вторичная профилактика предполагает раннее выявление заболевания и излечение его на этапах, когда терапия еще эффективна. Из всего спектра ВПЧ-ассоциированных новообразований система мероприятий по вторичной профилактике разработана и функционирует в полном объеме только в отношении РШМ.

Вторичная профилактика РШМ включает скрининг, или раннее выявление различных форм предрака и рака шейки матки при тотальном обследовании уязвимых групп населения. Во многих странах еще несколько десятилетий назад цервикальный рак был одной из основных причин смертности. Внедрение цитологического метода скрининга (Пап-теста) в США, Европе и Австралии за последние 40–50 лет позволило снизить заболеваемость раком этой локализации на 80–90%. Поскольку переход ПВИ от стадии инфицирования к стадии злокачественного заболевания занимает 10–15 лет, цель такого скрининга – диагностировать болезнь в ранней стадии и вылечить пациентку еще в период предракового состояния [43].

Программа скрининга для обнаружения РШМ должна отвечать двум основным требованиям: быть эффективной и недорогой. Цитологический метод довольно давно рекомендован ВОЗ для широкого применения в скрининговых программах (если позволяют финансовые ресурсы страны), что с переменным успехом реализуется во многих государствах мира. В большинстве стран с развитой экономикой активно внедряют новые методы скрининга – ВПЧ-тест, а также жидкостное цитологическое исследование [43].

Под первичным ВПЧ-скринингом подразумевают ВПЧ-тест как основной метод скрининга с целью выявления группы риска по развитию РШМ с последующими четкими обоснованными организационными шагами и методами дополнительного обследования. Мета-анализы последних исследований, проведенных с целью сравнения диагностических характеристик цитологического исследования и тестирования на ВПЧ при первичном скрининге, показывают, что чувствительность ВПЧ-теста для выявления CIN II составляет в среднем 89,7% и значительно (на 25%) превышает чувствительность цитологического теста. Высокая чувствительность теста на ВПЧ для выявления CIN II обуславливает высокую прогностическую значимость отрицательных результатов. Относительно низкие показатели специфичности и прогностической значимости положительных результатов обусловлены тем, что у большинства женщин ПВИ носит транзитный характер. Однако у женщин старше 30 лет показатель спонтанной элиминации вируса значительно ниже, чем у подростков и молодых женщин, а, следовательно, прогностическая ценность ВПЧ-теста существенно возрастает. Важным аргументом сторонников использования теста на ВПЧ в первичном скрининге, с которым следует согласиться, выступает тот факт, что высокая чувствительность и прогностическая значимость отрицательных результатов позволяют существенно увеличить интервал скрининга для женщин, у которых ВПЧ не обнаружен [43].

В 2000 году был проведен обзор важнейших программ скрининга на РШМ с целью оценки затрат и эффективности в

странах Европейского Союза. Показано, что эффективность скрининга, измеряемая в процентах снижения потери лет жизни, зависит от программы и охвата скринингом. Так, при 25% охвате во всех представленных странах наблюдается крайне низкий процент снижения потери лет жизни (от 21 до 25%). При увеличении охвата скринингом данный показатель увеличивается и составляет от 44 до 50% при 50% охвате; от 63 до 72% при 75% охвате; от 84 до 100% при 100% охвате. Затраты на год сохранённой жизни составляли от \$6 тыс. до \$35 тыс. Затраты на год жизни зависели от интервала, с которым проводился скрининг, от возрастной группы женщин, программы скрининга и охвата [43].

В настоящее время в РФ не решена задача организованного скрининга РШМ. На практике обследование пациенток по выявлению заболеваний шейки матки включает изолированное или сочетанное применение следующих методов: гинекологический осмотр, кольпоскопическое исследование, цитологическое исследование и ВПЧ-тесты. Отсутствие алгоритма проведения скрининговых диагностических тестов, а также единой тактики последующего ведения пациенток с заболеванием шейки матки определяют низкую эффективность профилактических и лечебно-диагностических мер в отношении РШМ [28]. В РФ цитологический метод исследования при массовых профилактических гинекологических осмотрах стали применять с 1964 г., а с 1977 г. на основании приказа Минздрава СССР № 1253 от 30.12.1976 г. была создана сеть централизованных цитологических лабораторий (ЦЦЛ). Однако эта практика была утеряна. В настоящее время общегосударственных программ скрининга РШМ в России нет, хотя с 2013 г. начался новый этап диспансеризации населения страны, в которую включены мероприятия по выявлению патологии шейки матки [27].

Если обратиться к истории создания вакцин, стоит отметить, что работа над созданием вакцины против ВПЧ началась в середине 1980-х годов. Созданию вакцины предшествовало доказательство роли ВПЧ в развитии РШМ, за которое в 2008 г. немецкий ученый Харальд цур Хаузен награжден Нобелевской премией. С этих пор начались попытки создания вакцины от ВПЧ. В 1991 г. в медицинском центре Университета Квинсленда (Австралия) Ж. Жоу и Й. Фрейзер изобрели рекомбинантные вирусоподобные частицы (VLP). В 2006 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration –FDA) одобрило первую профилактическую вакцину против 4 типов ВПЧ (6, 11, 16, 18). Уже во II квартале 2007 г. Вакцина была одобрена к применению в 80 странах. В июне 2007 г. в Австралии сертифицирована двухвалентная вакцина, а в сентябре этого же года – в Европейском союзе. В декабре 2014 г. FDA одобрила девятивалентную вакцину, которая эффективна против 9 типов ВПЧ: 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58. Эффективность девятивалентной вакцины в отношении заболеваний, вызванных ВПЧ 6, 11, 16, 18-го типов, сопоставима с четырехвалентной вакциной [19]. Доказано, что все 3 зарегистрированные профилактические вакцины защищают от 16 и 18-го типов ВПЧ, вызывающих, как правило, более 70% всех случаев РШМ в мире, в том числе и в России. Четырех- и девятивалентные вакцины также защищают от 2 низкоонкогенных типов вируса – 6 и 11, ответственных за ~90% случаев аногенитальных кондилом.

Основной путь передачи вируса – половой, поэтому основная «первичная» целевая группа, которой в первую очередь рекомендуется вакцинация, – девочки и мальчики в возрасте 9–14 лет (до начала половой жизни). Эффективность и безопасность созданных вакцин оценены в целом ряде рандомизированных клинических исследований. Так, в рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом многоцентровом (62 центра, 16 стран) исследовании FUTURE I проведена оценка заболеваемости целым рядом заболеваний, ассоциированных с ВПЧ 6, 11, 16, 18: аногенитальными бородавками, интраэпителиальной неоплазией вульвы (VIN), интраэпителиальной неоплазией влагалища (VaIN), раком влагалища, цервикальной интраэпителиальной неоплазией

(CIN 1–3), аде-нокарциномой ПШМ in situ (AIS) и РШМ – в течение 4 лет после вакцинации. В исследовании продемонстрирована 100% эффективность вакцин, подтвержденная тем, что в группе вакцинированных пациенток отсутствовали случаи развития аногенитальных бородавок, VIN 2/3, VaIN 2/3, CIN 2/3, AIS и РШМ [21].

В рандомизированном контролируемом двойном слепом многоцентровом (90 центров, 13 стран) исследовании FUTURE II также оценивалось число случаев ВПЧ 16, 18-ассоциированных CIN 2/3, AIS, РШМ в течение 4 лет после вакцинации. Эффективность профилактической вакцинации составила 98% [22]. В группе контроля ВПЧ-ассоциированные поражения возникли у 42 пациенток, в то время как в группе вакцинации данные поражения возникли только у 1 женщины.

В рандомизированном контролируемом двойном слепом многоцентровом (38 центров, 7 стран) исследовании FUTURE III оценивались такие показатели, как общая заболеваемость ВПЧ 6, 11, 16, 18-ассоциированной ПВИ (6 мес более), патология ПШМ и другие гинекологические заболевания (включая CIN, VIN, VaIN, AIS, РШМ, рак влагалища, вульвы и аногенитальные кондиломы). Медиана продолжительности наблюдения составила 56 004 человеко-лет наблюдения. Эффективность вакцины для профилактики ПВИ, CIN и наружных генитальных поражений, ассоциированных с ВПЧ 6, 11, 16, 18-го типов, составила 88,7% [11]. В дальнейших исследованиях проводилась оценка долгосрочной эффективности четырехвалентной вакцины против ВПЧ: в исследовании S. Kjaer и соавт. доказана 90% эффективность вакцины в предотвращении CIN 2+, аногенитальных кондилом в течение 10 лет. В анализе данных финского регистра онкологических заболеваний использовано в качестве конечной точки развитие инвазивного рака в когорте пациенток 14–19 лет, вакцинированных (9 529 участниц) и не вакцинированных (17 838 участниц) от ВПЧ. В данном исследовании продемонстрирована высокая эффективность вакцинации. Согласно результатам анализа в группе не вакцинированных пациенток выявлено 10 случаев инвазивной карциномы (8 случаев РШМ, 1 – рака ротоглотки и 1 – рака вульвы), в то время как в группе вакцинированных против ВПЧ женщины зарегистрировано ни одного случая. Совокупная оценка эффективности вакцины составила 100% [23].

В результате анализа данных Кокрановского обзора (2018 г.), который суммировал конечную информацию о 26 исследованиях, включивших около 74 тыс. пациентов, получены убедительные доказательства защиты вакцинации от предраковых заболеваний ПШМ у девушек и молодых женщин (15–26 лет), а также у взрослых женщин (до 45 лет). При этом серьезных нежелательных явлений, связанных с применением вакцины или в процессе вакцинации, не выявлено.

По результатам исследований исходов беременностей (с 1 июня 2006 г. по 31 мая 2012 г. – 6 лет), которые наступили после вакцинации четырехвалентной вакциной против ВПЧ (США, Канада, Франция) отсутствовали различия в группе вакцинированных пациенток по сравнению с общей популяцией женщин.

Несмотря на то что вакцинация против ВПЧ не применяется для лечения вызванных им патологических состояний, недавние исследования подтверждают ее способность снижать риск рецидива HSIL после хирургического лечения дисплазий ПШМ на 64,9% [15].

Как известно, ПВИ носит рецидивирующий характер S. Garland и соавт. опубликовали данные о снижении рецидивов после хирургического лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний у вакцинированных женщин на 88,2% [38]. Аналогичные результаты получены применительно к мужчинам: ряд ретроспективных исследований показали существенный протективный эффект вакцинации против ВПЧ как у женщин, так и у мужчин после хирургического лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний [9; 17].

Национальные программы вакцинации

В настоящее время вакцина от ВПЧ включена в национальную программу иммунизации. По состоянию на февраль 2019 г. 91 страна включила ВПЧ-вакцину в свои национальные программы иммунизации (WHO. Vaccine National Immunization Programme Update February 2019 Available at: https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/VaccineIntroStatus.pptx), а гендерно-нейтральная программа применяется в 17 странах, в частности в Австралии, США, Канаде, Германии, Новой Зеландии, Норвегии, Италии и др. Среди вакцинированных молодых женщин Австралии, США и Европейского союза получены значимые результаты применения четырехвалентной вакцины: быстрое снижение распространенности ПВИ, ассоциированной с 6, 11, 16 и 18-м типами ВПЧ, аногенитальных бородавок, CIN легкой степени тяжести и высокой степени тяжести и инвазивного РШМ [24]. В Австралии и США, в которых ранее других начали применять вакцинацию, значения показателя распространенности ВПЧ 6, 11, 16, 18-ассоциированной инфекции и аногенитальных бородавок снизились менее чем за 4 года со времени начала применения вакцины от ВПЧ [24]. В течение 6 лет применения четырехвалентной вакцины в Австралии распространенность ПВИ 6, 11, 16, 18-го типов среди женщин 18–24 лет снизилась на 86% по сравнению с не вакцинированными женщинами [24]. При этом, по данным статистики, распространенность ПВИ, ассоциированной с ВПЧ 16, 18-го типов, в Австралии сократилась на 75–80% среди женщин моложе 25 лет. В США в когорте женщин 20–29 лет выявлено выраженное снижение распространенности ПВИ, ассоциированной с ВПЧ 16 и 18-го типов, на 26–56% [36]. Сходные данные относительно снижения частоты регистрации интраэпителиальных дисплазий легкой степени тяжести (20–40%) среди вакцинированных в сравнении с не вакцинированными женщинами 11–27 лет получены в штате Квинсленд, Австралия. В штате Виктория (Австралия) среди вакцинированных (1 и более доз) женщин 12–26 лет (в 2007 г.) установлено снижение частоты случаев CIN 2/3 и AIS с 39 до 5% в сравнении с не вакцинированными женщинами.

Аналогичные данные опубликованы в Канаде, где также показано снижение частоты случаев интраэпителиальных дисплазий легкой степени тяжести (20–45%) среди вакцинированных девочек в возрасте 14–17 лет в сравнении с не вакцинированными [16]. При оценке эффекта вакцинации против ВПЧ в Канаде выявлено снижение частоты случаев CIN 2+ на 69% в популяции пациентов 15–17 лет, проходящих программу

скрининга (в сравнении с не вакцинированными), после внедрения программы вакцинации против ВПЧ [12].

По результатам повторного одномоментного исследования, проведенного в Австралии в 2017–2018 гг. и включившего данные наиболее длительного периода наблюдения за вакцинированными девушками в возрасте 12–26 лет, получены данные о снижении распространенности типов ВПЧ, входящих в состав квадριвалентной вакцины, на 92% – в когорте женщин в возрасте 18–35 лет. В странах с охватом вакцинацией более 50% женской популяции показатель распространенности ВПЧ 16, 18-ассоциированной инфекции в поствакцинальный период в сравнении с довакцинальным достоверно снизился на 68%, частота регистрации аногенитальных бородавок достоверно уменьшилась на 61% в когорте девочек 13–19 лет [24].

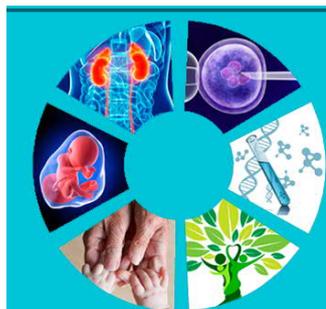
В настоящее время доказано, что наиболее эффективным методом профилактики РШМ и других ВПЧ-ассоциированных заболеваний является вакцинация, которая позволяет предупредить развитие РШМ, вульвы и влагалища, генитальных кондилом, AIS, цервикальной внутриэпителиальной неоплазии 1/2/3, внутриэпителиальной неоплазии вульвы 1/2/3 и внутриэпителиальной неоплазии влагалища степени 1/2/3.

Прогресс продолжается, и на разных стадиях исследований находятся терапевтические вакцины. В настоящее время II стадию клинических исследований проходит бивалентная (ВПЧ 16/18) терапевтическая вакцина GTL001. Она разработана для профилактики развития РШМ у женщин, уже инфицированных ВПЧ 16 или 18-го типа с нормальной цитологической картиной или поражениями легкой степени тяжести. На I стадии исследования на мышах продемонстрирована 100% эффективность вакцины: у всех привитых животных отмечено полное исчезновение новообразований к 60-му дню исследования [12]. Несмотря на много обещающие результаты в перспективе, потребуется оценить эффективность и безопасность таких вакцин. В России в настоящее время доступна и четырех-, и двухвалентная профилактические вакцины от ВПЧ и ассоциированных с ним заболеваний. По состоянию на февраль 2019 г. 91 страна включила ВПЧ-вакцину в свои национальные программы иммунизации (WHO. Vaccine National Immunization Programme Update February 2019 Available at: https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/VaccineIntroStatus.pptx). При этом серьезных нежелательных эффектов, связанных с применением вакцинации, не зарегистрировано ни в одной стране.

Литература/References

1. Ali, H. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: National surveillance data / H. Ali et al. // *BMJ*. - 2013. - 346. - P. F2942.
2. Arbyn, M. Review of current knowledge on HPV vaccination: an appendix to the European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening / M. Arbyn, J. Dillner // *J Clin Virol*. - 2007. - 38(3). - P. 189-197.
3. Баранов А.А., Намазова Л.С. Перспективы вакцинации детей и подростков против папилломавирусной инфекции — новые возможности в профилактике рака. Доклад на Научно-практической конференции «Здоровье будущих поколений: новые технологии и новые возможности медицины». 30 марта 2007 года, Москва.
4. Батрова, Ю.В. Защита от ВПЧ / Ю.В. Батрова // *Медицинский Вестник*. - 2015. - № 17-18. - С. 10.
5. Г.Н. Минкина. Рак шейки матки и другие заболевания, ассоциированные с вирусом папилломы человека, — можно ли их предотвратить? Доклад на Научно-практической конференции «Здоровье будущих поколений: новые технологии и новые возможности медицины». 30 марта 2007 года, Москва.
6. Bruni, L. Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis / L. Bruni et al. // *Lancet Glob Health*. - 2016. - 4 (7). - P. e453-63.
7. Castle, P.E. Prophylactic HPV vaccination: past, present, and future / P.E. Castle, M. Maza // *Epidemiol Infect*. - 2016. - 144. - P. 449-468.
8. Crowe, E. Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: case-control study nested within a population based screening programme in Australia / E. Crowe et al. // *BMJ*. - 2014. - 348. - P. g1458.
9. Deshmukh A, Cantor SB, Fenwick E et al. Adjuvant HPV vaccination for anal cancer prevention in HIV-positive men who have sex with men: the time is now. *Vaccine* 2017; 35 (38): 5102–9.
10. DiMaio D., Liao J.B. Human papillomaviruses and cervical cancer // *Adv. Virus Res.* — 2006. — V. 66. — P. 125-159.
11. Drolet M et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 565–80.
12. Esquerre M, Bouillette-Marussig M. GTL001, a bivalent therapeutic vaccine against human papillomavirus 16 and 18, induces antigen-specific CD8+ T-cell responses leading to tumor regression. *PLoS One* 2017; 12 (3): e0174038.

13. Garcon N., Chomez R, Marcelle Van Mechelen GlaxoSmithKline Adjuvant Systems in vaccines: concepts, achievements and perspectives // *Vaccine*. — 2007. — V. 6, № 5. — R 723-739.
14. Garland, S.M. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent Anogenital Diseases / S.M. Garland et al. // *N Engl J Med*. - 2007. - 356. - P. 1928-43.
15. Garland SM, Paavonen J, Jaisamrarn U et al. HPV PATRICIA Study Group, Prior human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccination prevents recurrent high-grade cervicalintraepithelial neoplasia afterdefinitive surgical therapy: post- hoc analysis from a randomized controlled trial. *Int J Cancer* 2016; 139 (12): 2812–26.
16. GSK Biologicals GDS, 31 Jan 2007.
17. Harper DM. HPV vaccines – Review of the first decade. *Gyn Onc* 2017; 146: 196–204.
18. Huh, W.K. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16-26 years: a randomised, double-blind trial / W.K. Huh et al. // *Lancet*. - 2017. - 390(10108). - P. 2143-2159.
19. FDA approves expanded use of Gardasil 9 to include individuals 27 through 45 years old. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm622715>. 7. Garland SM et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007; 356 (19): 1928–43.
20. Jit, M. Comparing bivalent and quadrivalent human papillomavirus vaccines: economic evaluation based on transmission model / M. Jit, R. Chapman, O. Hughes, Y.H. Choi // *BMJ*. - 2011. - 343. - P. d5775.
21. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet* 2007; 369: 1693–702.
22. Joura EA. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions. *N Engl J Med* 2007; 356: 1915–27.
23. Joura EA, Garland SM, Paavonen J et al. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *FUTURE I and II study group*. *BMJ* 2012; 344: e1401.
24. Joura EA et al. *N Engl J Med* 2015; 372: 711–23. Suppl. disease. Abstract MSS 2–5 presented at EUROGIN 2015, Seville, Spain.
25. Инструкция по применению вакцины «Церварикс».
26. Keam S., Harper D. Human papillomavirus types 16 and 18 vaccine (recombinant, AS04 adjuvanted, adsorbed) [Cervarix] // *Drugs*. — 2008. — V. 68, № 3. — R. 359-372.
27. Каприн, А.Д. Скрининг рака шейки матки - нерешенные проблемы / А.Д. Каприн, Е.Г. Новикова, О.И. Трушина, О.П. Грецова // *Исследования и практика в медицине*. - 2015. - Том 2. № 1. - С. 36-41.
28. Костючек И.Н. Проблемы диагностики ВПЧ ассоциированных интраэпителиальных поражений шейки матки / И.Н. Костючек и др. // *Новости клинической цитологии России*. - 2012 - Том 16. № 1-2. - С. 51-52.
29. Краснопольский, В.И. Результаты вакцинопрофилактики ВПЧ- ассоциированных заболеваний и рака шейки матки в Московской области / В.И. Краснопольский // *Российский вестник акушера-гинеколога*. -2015. - № 3. - С. 9-14.
30. Luostarinen, T. Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers / T. Luostarinen et al. // *Int J Cancer*. - 2018. - 2018. - P. 1-2.
31. Майер, Ю.И. Опыт реализации программы вакцинации против ВПЧ- инфекции / Ю.И. Майер // *Эффективная фармакотерапия*. - 2015. - № 19.-С. 5-6.
32. Mufioz N., Bosch F.X., de Sanjose S. et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer // *N. Engl. J. Med*. — 2003. — № 348. — P 518-527.
33. Sandra L., Hanon E., Moris P. et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only // *Vaccine*. — 2006. — № 24. — R 5937-5949.
34. Stanley, M. Human Papillomavirus Vaccines - Immune Responses / M. Stanley, L.A. Pinto, C. Trimble // *Vaccine*. - 2012. - 30S. - P. F83-F87.
35. Stanley M. Immune responses to human papillomavirus // *Vaccine*. — 2006. — V. 24, Suppl. 1. — P. 16-22.
36. Steben M. Review of the impact and effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: 10 Years of Clinical Experience in Canada. *J Obstet Gynaecol Can* 2018; 40 (12): 1635–45.
37. Schwarz T.F., Dubin G.O. An AS04 containing human papillomavirus (HPV) 16/18 vaccine for prevention of cervical cancer is immunogenic and well-tolerated in women 15-55 years old. American Society of Clinical Oncology (ASCO) on 5 June 2006 (abstract no. 1008).
38. Swedish KA, Factor SH, Goldstone SE. Prevention of recurrent highgrade anal neoplasia with quadrivalent human papillomavirus vaccination of men who have sex with men: a nonconcurrent cohort study. *Clin Infect Dis* 2012; 54 (7): 891–8.
39. Намазова Л.С. О новой вакцине, предотвращающей рак шейки матки. // *Педиатрическая фармакология*. — 2006. — Т. 3, № 6. — С. 55-57.
40. Приказ Департамента Здравоохранения г. Москвы от 04.07.2014 № 614 «Об утверждении регионального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям».
41. Приказ Департамента Здравоохранения ХМАО - Югры № 267/91 от 05.06.2012 «Об утверждении Регионального календаря профилактических прививок Ханты-Мансийского автономного округа - Югры».
42. Приказ от 01 октября 2014 г. №1245-п «Об утверждении Регионального календаря профилактических прививок Свердловской области».
43. Роговская, С.И. Опыт реализации программы вакцинации против ВПЧ- инфекции / С.И. Роговская, Н.Ю. Полонская, А.Ж. Гайдарова, М.И. Манжосова // *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности*. -2016. - № 1 (15). - С. 70-76.
44. Учайкин, В.Ф. Достоинства и недостатки Национального календаря профилактических прививок / В.Ф. Учайкин, О.В. Шамаева // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. - 2006. - № 4. - С. 17-22.
45. Харит, С.М. Опыт реализации пилотного проекта по профилактике ВПЧ инфекции вакциной Гардасил у девочек 12-14 лет в г. С.-Петербурге / С.М. Харит, А.В. Рудакова, А.С. Симаходский, Л.К. Чернова // *Ремедиум*.-2012. - № 9. - С. 45-48.
45. The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. College Statement: Guidelines for HPV vaccine. July 2007. No. C-Gyn 18.



JOURNAL OF REPRODUCTIVE HEALTH AND URO-NEPHROLOGY RESEARCH

ЖУРНАЛ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ И УРО-НЕФРОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

УДК 618.2-618.3-618.5

Нигматова Гульнора Махсудовнак.м.н., доцент кафедры Акушерства и гинекологии №1
Ташкентская Медицинская Академия,
Ташкент, Узбекистан**Агзамова Мафтун**Резидент магистратуры 3 года обучения
Кафедры Акушерства и гинекологии №1
Ташкентской Медицинской Академии,
Ташкент Узбекистан

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ (ОБЗОР)

For citation: Nigmatova Gulnora Maxsudovna, Agzamova Maftuna, Current state of etiopathogenesis of premature birth (review), Journal of reproductive health and uro-nephrology research. 2020, vol. 1, issue 1, pp.

<http://dx.doi.org/10.26739/2181-0990-2020-1-5>**Nigmatova Gulnora Maxsudovna**Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
of Obstetrics and Gynecology Chair №1
Tashkent Medical Academy,
Tashkent, Uzbekistan**Agzamova Maftuna**Master's degree 3 years
Departments of Obstetrics and Gynecology No. 1
Tashkent Medical Academy
Tashkent, Uzbekistan

CURRENT STATE OF ETIOPATHOGENESIS OF PREMATURE BIRTH (REVIEW)

Nigmatova Gulnora MaxsudovnaTibbiyot fanlari nomzodi, dotsent,
1-Akusherlik va ginekologiya kafedrası
Toshkent Tibbiyot Akademiyasi,
Toshkent, O'zbekiston**Agzamova Maftuna**3-bosqich magistratura rezidenti
1-Akusherlik va ginekologiya kafedrası
Toshkent Tibbiyot Akademiyasi,
Toshkent, O'zbekiston

MUDDATIDAN OLDIN TUG'ISH ETIOPATOGENEZINING ZAMONAVIY AXVOLI (ADABIYOTLAR TAHLILI)

Проблема преждевременных родов остается актуальной и сложной задачей акушерства. Ее актуальность обусловлена высокой перинатальной смертностью недоношенных детей, наличием у части из них тех или иных дефектов физического и психического развития [5, 8], более частыми, чем при срочных родах осложнениями в родах и послеродовом периоде.

Несмотря на проводимые всесторонние мероприятия по оздоровлению женского населения частота преждевременных родов не имеет тенденции к снижению и составляет около 20-27% от общего числа беременностей [12]. Изучение причин

преждевременных родов, принятие мер к их снижению продолжает оставаться важной проблемой в акушерстве.

Преждевременные роды (ПР) остаются единственной самой большой проблемой для врачей в области материнской и педиатрической медицины XXI столетия [3,13]. Уровень перинатальной смертности является индикатором здоровья матери и качества услуг в области охраны материнства.

В настоящее время в среде медицинской общественности развернулась дискуссия по вопросу относить ли прерывание

беременности в 22-27 недель к аборт или родам и учитывать эти репродуктивные потери в показателе перинатальной смертности.

В соответствии с международными стандартами и требованиями к регистрации перинатальной смертности в Узбекистане в данные статистики с целью международного сравнения включаются все случаи смерти плодов и новорожденных, родившихся с массой тела 1000 г и более.

По рекомендации ВОЗ, роды – это полное изгнание или извлечение (экстракция) мертвого или живого плода от матери массой более 500 грамм, независимо от срока беременности, либо при сроке 22 недели и выше.

Недоношенность представляет собой одну из важнейших проблем здравоохранения во всем мире. Это связано с высокой смертностью среди недоношенных детей. Только 1 из каждых 20 случаев родов, но 2 из 3 случаев смерти ребенка в перинатальном периоде связаны с недоношенностью [6].

Медико-социальная значимость недонашивания беременности определяется ее мало меняющейся частотой, высокой перинатальной смертностью недоношенных детей, большими трудовыми и экономическими затратами, связанными с их выхаживанием, а также значительной долей этих детей среди инвалидов с детства и больных с хронической патологией [10].

Преждевременные роды - полиэтиологическая акушерская патология, привлекающая внимание не только клиницистов, но и физиологов, морфологов, иммунологов, эндокринологов и специалистов других областей. В то же время многие вопросы этиологии, патогенеза, диагностики предупреждения этого осложнения остаются открытыми [2].

По рекомендации ВОЗ, преждевременные роды делят по срокам гестации на очень ранние (22-27 нед), ранние (28-33 нед) и собственно ПР (34-37 нед). Это обусловлено тем, что этиология ПР, особенности их ведения и исходы на этих этапах беременности различны.

Среди причин преждевременных родов определенное значение имеют некоторые социальные факторы [10]. Сюда можно отнести профессию женщин, неблагоприятные условия труда на отдельных промышленных предприятиях, неудовлетворительные материально-жилищные условия матери, характер медицинского обслуживания беременной. Этиология преждевременных родов многочисленна и разнообразна. Причины преждевременных родов можно разделить на три основные группы:

- зависящие от материнского организма;
- зависящие от состояния плода;
- связанные с нарушением взаимоотношений между материнским организмом и плодом.

Преждевременные роды в определенной степени связаны с генитальными патологиями, прежде всего недоразвитием половой сферы. Причинами преждевременных родов и привычных выкидышей могут также являться двурогая матка и наличие перегородки во влагалище, недоразвитие организма женщины как причина невынашивания встречается в 13,1-28% случаев.

По мнению многих авторов, генитальный инфантилизм, сочетающийся с гипофункцией яичников, является ведущей причиной недонашивания. Инфантилизм часто сочетается с гормональной недостаточностью яичников. Ведущим компонентом гормональной недостаточности яичников и плаценты является уменьшение секреции эстриола, прегнандиола и хорионального гонадотропина.

Неполноценность лютеиновой фазы играет важную роль в возникновении спонтанного выкидыша и недонашивания. У женщин, страдающих привычным выкидышем и недонашиванием, наблюдается нарушение функции не только половых желез, но и коры надпочечников, которое выражается гиперандрогемией. В исследованиях установлено, что решающим звеном инициации родоразрешения является гиперпродукция кортизола надпочечников плода.

После удаления у плода гипофиза или надпочечников отмечено пролонгирование беременности, а введение плоду кортизола или АКТГ на поздних сроках беременности вызывает

родоразрешение. Врожденная гипоплазия или аплазия надпочечников плода человека вызывает перекашивание беременности. Исходя из представленных литературных данных, можно допустить, что преждевременные роды, по всей вероятности, зависят от повышения функции гипофиз-надпочечниковой системы.

Ряд авторов [10] считают, что причиной преждевременных родов является преждевременное созревание мозга плода, которое способствует преждевременной активации функции коры надпочечников. При преждевременных родах наблюдается функциональная недостаточность щитовидной железы. Нарушение синтеза половых гормонов в значительной степени связано с расстройством функции центральной нервной системы и некоторых звеньев эндокринной системы. Согласно данным авторов недонашивание и преждевременные роды обусловлены дефицитом гестагенов и эстрогенов в связи с нарушением функции яичников, щитовидной железы и гипофиза. Известно, что печень участвует в обмене половых гормонов, в частности эстрогенов.

При гепатите баланс эстрогенов и прогестерона нарушается в сторону увеличения количества первых и уменьшения доли вторых. Такой дисбаланс также может прерывать беременность. Матка, являясь органом - мишенью для эстрогенов, прогестерона, содержит рецепторы этих гормонов, опосредующих их действие.

Таким образом, гормональная недостаточность яичников и плаценты, а также нарушение функции других эндокринных желез (в первую очередь - надпочечников и щитовидной железы) и их сочетания являются наиболее частой предпосылкой и непосредственной причиной преждевременного прерывания беременности.

Среди причин недонашивания беременности определенное место занимают инфекционные заболевания, в том числе воспалительные процессы внутренних половых органов и самого плодного яйца, в частности оболочек и плаценты [7]. Стрептококковая и стафилококковая инфекции, особенно хронически протекающие формы, составляют относительно высокий удельный вес и этиологии невынашивания беременности. При осложнении беременности острыми респираторными заболеваниями или гриппом частота преждевременных родов составляет 11,4-14,6%. Определенная роль отводится токсоплазмозу, хламидийной и цитомегаловирусной инфекциям. Частота возникновения преждевременных родов возрастает у женщин, перенесших аборт, а также токсикоз беременности. Важное место в этиологии преждевременных родов занимают психические травмы и эмоциональные стрессы. Среди причин, ведущих к преждевременным родам, имеют место и генетические нарушения.

Преждевременные роды наблюдаются при таких осложнениях течения беременности, как многоплодие, многоводие, аномалии прикрепления пуповины и плаценты, неправильное положение плода. Определенное место в возникновении преждевременных родов занимают также поздние токсикозы [3].

В проблеме взаимоотношений мать-плод вопрос о роли амниотической жидкости до настоящего времени остается одним из малоизученных. Известно большое механическое значение околоплодных вод для плода в различные сроки беременности. В первые недели беременности наличие вод обуславливает развитие зародыша, консистенция которого мало отличается от консистенции вод. В более поздние сроки они обеспечивают возможность движения плода, но самое главное - в течение всей беременности они совместно с брюшной стенкой и передней стенкой матки предохраняют плод от внешних механических воздействий.

Инфицирование амниотической жидкости, а также снижение антибактериальной активности околоплодных вод является одной из возможных причин преждевременных родов. Важная роль в инициации родовой деятельности принадлежит окситоцину. В течении первых двух триместров беременности матка невосприимчива к окситоцину, только в третьем триместре

окситоцин увеличивает сократительную активность миометрия путем прямого действия на миометрий и косвенно за счет стимуляции биосинтеза простагландинов.

Простагландины, в свою очередь, повышают активность миометрия. Успешное применение ингибиторов простагландинов - синтетазы для предотвращения преждевременных родов дает основание думать о важной роли простагландинов в патогенезе преждевременных родов. В клинических и экспериментальных исследованиях установлено, что угроза прерывания беременности сопровождается увеличением содержания в крови серотонина и гистамина. Имеется предположение о возможной роли снижения уровня пролактина в патогенезе преждевременных родов. Повышение секреции пролактина может привести к подавлению сократительной активности миометрия либо прямо, либо косвенно - через ингибирование синтеза простагландинов в оболочке матки. В литературе имеются сведения о роли цАМФ в патогенезе преждевременных родов [10]. Также имеются данные, свидетельствующие о значении цАМФ в регуляции процесса сокращения мышц матки.

В настоящее время различают следующие категории ПР: избирательные (10-30%), т.е. родоразрешение, проведенное по показаниям, имеющимся у матери или плода (тяжелая преэклампсия, заболевание почек у матери или замедление внутриутробного роста плода); осложненные (20-50%) предродовым кровотечением или разрывом плодных оболочек; идиопатические (40-60%) характеризуются самопроизвольными ПР без дополнительных осложнений.

Инфекция как один из факторов развития преждевременных родов

Преждевременные роды (ПР) остаются единственной самой большой проблемой для врачей в области материнской и педиатрической медицины XXI столетия [2]. Частота ПР составляет от 3 до 30% всех родов и в 72-85% наблюдений они являются причиной неонатальной смертности [2,12]. Уровень перинатальной смертности является индикатором здоровья матери и качества услуг в области охраны материнства. Приоритет в охране здоровья не только детей, но и населения страны в целом должен быть сфокусирован в области перинатологии [10].

Медико-социальная значимость недоношивания беременности определяется ее мало меняющейся частотой, высокой перинатальной смертностью недоношенных детей, большими трудовыми и экономическими затратами, связанными с их выхаживанием, а также значительной долей этих детей среди инвалидов с детства и больных с хронической патологией [2].

В последнее десятилетие на фоне ухудшения экологической ситуации в стране и в мире, урбанизации, увеличения числа иммунодефицитных состояний и стрессов в генезе невынашивания все большее значение приобретают бактериальные и вирусные инфекции и связанные с персистенцией возбудителя осложнения в основных системах организма [12]. Основной причиной ПР являются инфекции генитального тракта [3].

ЦМВ – инфекция в случае реактивации вируса во время беременности является одной из причин, осложняющих ее течение, и в ряде случаев может стать пусковым механизмом преждевременного прерывания [6].

Внутриамниоточная и интраамниальная инфекция – наиболее частая причина ПР [6]. Внутриамниоточная инфекция присутствует в 25% всех преждевременных родов и чем ранее гестационный срок родов, тем выше частота интраамниальной инфекции. Наиболее частыми микробами при воспалительных заболеваниях были уреоплазма, фузобактерии и его разновидности, микоплазма, бактероиды и гарднерелла, которые способствуют прерыванию беременности в 24-28 недель [5]. Роль хламидий и вирусов при ПР остается преобладающей [6]. Одной из причин ПР является герпетическая инфекция. Установлено, что наиболее частой формой ее у беременных является хроническая рецидивирующая. При инфицировании будущей матери после 20 недель беременности возрастает частота самопроизвольных выкидышей,

преждевременных родов, внутриутробной инфекции плода. При ВПГ-инфекции увеличивается частота раннего токсикоза, гестоза, хронической плацентарной недостаточности с развитием гипоксии и/или задержки внутриутробного развития плода. В поздние сроки гестации ВПГ может вызвать хориоамнионит, мало- или многоводие. Кроме того, выше перечисленные осложнения во 2 и 3 триместрах гестации могут стать причиной антенатальной гибели плода [5]. Считают, что в 60% случаев ПР обусловлены наличием бактериального вагиноза [6].

Этиологические факторы и патогенетические механизмы невынашивания беременности видоизменяются в соответствии с изменениями окружающей среды и условий существования человека.

Несколько десятилетий назад ведущими причинами невынашивания беременности были заболевания эндокринной системы и истмико-цервикальная недостаточность. В настоящее время среди причин невынашивания беременности доминируют иммунные нарушения в организме женщины и инфекции, в том числе и, передаваемые половым путем [8].

Разнообразные нарушения в функционировании определенных систем организма женщины, ответственных за репродуктивное здоровье и обеспечение нормального развития оплодотворенной яйцеклетки, реализуют свое действие на локальном уровне – в эндометрии, притом изменения в последнем могут сохраняться и в небеременном состоянии [9].

В настоящее время невынашивание беременности представляет собой полиэтиологический симптомокомплекс, в развитии и реализации которого принимают участие важнейшие системы организма женщины. В результате их взаимодействия формируется патологический клеточный ответ (ТН1) на антигены трофобласта в эндометрии и следующий за этим каскад местных патологических реакций, приводящих к невынашиванию беременности.

По данным ряда авторов, основными представителями (70%) пула иммунокомпетентных клеток децидуальной ткани человека являются большие гранулярные лимфоциты – БГЛ (содержание БГЛ в периферической крови не превышает 1%), 20% приходится на долю макрофагов (МФ) и 10% - Т-лимфоцитов. Активация и взаимодействие этих клеток формируют направление локального цитокинового иммунного ответа [8]. Исследованиями многих авторов установлено, что при физиологической беременности на долю СД56 - иммунокомпетентных клеток приходится 23,4% клеток общего пула, а на долю МФ (СД68) – 8,2%. Соотношение СД56/СД68 составляет 3:1. При неразвивающейся беременности это соотношение увеличивается в сторону преобладания СД56 и составляет 7:1.

Данные, полученные сотрудниками клиники по планированию семьи ММА им. И. М. Сеченова, показали, что у женщин с привычным невынашиванием беременности и высокой концентрацией антител к фосфолипидам уровень СД56 в децидуальной ткани более чем в 3 раза превышал нормальный, в то время как уровень СД68 соответствовал норме. У женщин с неразвивающейся беременностью и ростом хламидий в децидуальной ткани уровень СД56 был ниже условной нормы более чем в 3 раза, в то время как уровень СД68 в 2 раза превышал норму. Основной популяцией иммунокомпетентных клеток в децидуальной ткани этих женщин являлись МФ.

С точки зрения В. И. Краснополянского и соавторов у женщин с первичным эпизодом неразвивающейся беременности и значительной частотой гиперандрогении количество СД56 и СД68 в децидуальной ткани соответствовало нормативному. Изучение цитокинов в децидуальной ткани свидетельствовало о повышенном содержании фактора некроза опухоли-альфа (TNF) и интерферона-гамма (INF) у женщин с неразвивающейся беременностью и привычным невынашиванием в анамнезе (100%), интерлейкин-10 (основной представитель ТН2 физиологического локального иммунного цитокинового ответа) был выявлен лишь в 7% [8].

Из данных литературы известно, что невынашивание беременности является маркером аутоиммунной патологии в

организме женщины, а основным триггером аутоиммунных нарушений являются инфекционные агенты, низковирулентные, способные длительно и бессимптомно персистировать в организме. К ним, в первую очередь, относятся условно-патогенные бактерии и вирусы, хламидии и их ассоциации. Имея в своей структуре антигены, сходные с антигенами хозяина, они вызывают иммунологическое «ослепление», инициируя в то же время каскад аутоиммунных реакций, развитие вторичных иммунодефицитов и иммуносупрессий [6,8,9].

По данным Е. Ф. Кира одной из наиболее часто встречающихся в гинекологической практике и клинике невынашивания беременности вульвовагинальных инфекций, вызванных условно-патогенными микроорганизмами (УПМ), являются бактериальный вагиноз (БВ). Уточнение роли БВ в генезе невынашивания беременности, частоты его сочетания с другими распространенными вульвовагинальными воспалительными заболеваниями (кандидозом) и урогенитальным хламидиозом (УГХ), определение частоты аутоиммунных нарушений у женщин с БВ и невынашиванием беременности, а также особенностей вагинальных микроценозов при верифицированном диагнозе БВ, разработка адекватных этиотропных методов лечения как вне, так и в процессе беременности – одна из задач научного направления современной медицины.

Теоретически в период беременности женщина может заболеть любой инфекцией, и каждая из них может оказать неблагоприятное воздействие на плод. Часто встречаются острые респираторные заболевания, обострения хронических очагов инфекции в глотке, миндалинах, трахее и легких, в половых органах, инфекции мочевых путей. Спектр возбудителей перинатальных инфекций обширен. К безусловным возбудителям относятся вирусы краснухи, цитомегалии, простого герпеса, гепатита В, аденовируса, ВИЧ и бактерии - трепонема, хламидии, микобактерии туберкулеза. ФПН может развиваться и на фоне условно-патогенной микрофлоры, а также грибами рода *Candida* [8,9].

Акушерской аксиомой стало отсутствие параллелизма между тяжестью инфекционного процесса у матери и плода. Легкая, мало- или бессимптомная инфекция у беременной может привести к выраженной ПН вплоть до гибели плода или тяжелой инвалидизации ребенка. Этот феномен в значительной степени обусловлен тропизмом возбудителей к определенным эмбриональным тканям, а также тем, что клетки плода с их высочайшим уровнем метаболизма и энергетики являются идеальной средой для размножения микроорганизмов [10]. Этим можно объяснить большое сходство эмбрио- и фетопатий, вызванных различными инфекционными агентами.

Несмотря на полиэтиологичность, в развитии ПР имеются определенные закономерности. Б. К. Саидкариев считает, что на раннем этапе под влиянием одного или нескольких патологических факторов происходят активация функции плаценты, повышение компенсаторно-приспособительных процессов. При длительном и повторном воздействии повреждающих факторов чрезмерная активация деятельности плаценты и напряжение всех компенсаторных механизмов сменяются угнетением, дезорганизацией основных функций с развитием необратимых деструктивных процессов в плацентарной ткани.

В зависимости оттого, в каких структурных единицах плаценты первично возникают патологические изменения, различают ряд основных механизмов патогенеза ФПН в рамках единой системы мать-плацента-плод. Это недостаточность инвазии вневорсинчатого цитотрофобласта в спиральные артерии плацентарного ложа, реологические нарушения, патологическая незрелость ворсин, нарушения перфузии ворсин, эндокринная дисфункция.

По данным ряда авторов, основными звеньями развития ФПН являются нарушения маточно- и плодно-плацентарного кровообращения, метаболизма, синтетической функции и состояния клеточных мембран плаценты [4]. Г.М. Савельева и

соавторы показывают, что нарушения маточно-плацентарного кровотока характеризуются нарушением притока крови в межворсинчатое пространство, затруднением оттока крови из него и изменениями реологических и коагуляционных свойств крови матери. При этом большое значение имеют спазм периферических сосудов у матери, гиповолемия, нарушения оттока не только крови, но и лимфы. Уменьшение кровотока в межворсинчатое пространство приводит к тромбообразованию, нарушению микроциркуляции в плаценте. Реакцией на ухудшение плацентарного кровотока, изменения газообмена и снабжения плода питательными веществами становятся компенсаторно-приспособительные изменения в плаценте в виде избыточного развития синцитиальных узелков, преимущественно в плодовой части.

Как показывают работы многих исследователей, нарушения кровообращения в системе мать-плацента-плод всегда сопровождаются изменением метаболизма с увеличением синтеза нуклеиновых кислот, белка и его компонентов (альфа- и бета-глобулиновых фракций). Накопление лизофосфатидов связано с увеличением активности фосфолипаз, щелочной фосфатазы и проницаемости клеточных мембран, происходит активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Возникающие в процессе ПОЛ токсичные радикалы оказывают повреждающее действие не только на липиды, но и на белки клеточных мембран, приводя к развитию ферментативной гормональной недостаточности плаценты [9]. Нарушения липидного и белкового обмена существенно изменяют иммунные реакции, синтез гормонов и простагландинов [8]. Иммунный конфликт первично проявляется в нарушении проницаемости клеточных мембран и метаболизма плаценты, после чего возникают циркуляторные и другие расстройства [8].

Однако ряд авторов считают, что к особенностям патогенеза ФПН при инфекционных заболеваниях относят выраженность токсинемии, расстройств метаболизма, циркуляторных нарушений в системе мать-плацента-плод. При этом важное значение имеют вид возбудителя, его вирулентность, пути проникновения от матери к плоду, тропизм плаценты, органам и тканям плода, защитные резервы матери и плода. Особую роль играет и временной фактор, так как при повторном и длительном инфицировании ФПН развивается в 2 – 3 раза чаще, чем при однократном. К повреждающим факторам относят и антигены возбудителей, которые в определенных условиях могут привести к развитию у плода иммунной толерантности. В период внутриутробной жизни это может проявиться отсутствием иммунного ответа на тот или иной антиген с неблагоприятными последствиями [10].

Исследования многих авторов показали, что инфицирование тканей плодного яйца и внутриутробного плода может происходить: каналикулярно (восходящее инфицирование из влагалища и шейки матки, инфицирование из брюшной полости через маточные трубы), гематогенно (трансплацентарно, с током крови), непосредственно от стенки матки (лимфогенно, трансмускулярно). При каналикулярном пути распространения инфекции наибольшее значение имеет инфицирование из влагалища и шейки матки. Одним из основных патогенетических звеньев невынашивания беременности при влагалищных инфекциях является накопление возбудителя во влагалище и цервикальном канале. Дальнейшее распространение инфекции приводит к формированию очагов воспаления в базальном слое децидуальной оболочки. В этом случае микроорганизмы могут переступать в ткань хориона с развитием хориоваскулита или хориоамнионита (в ранние сроки беременности), или в ткань плаценты с развитием плацентита (в поздние сроки беременности) [1,10]. Т. С. Качалина и соавторы считают, что дальнейшая диссеминация возбудителя приводит к инфицированию плодных оболочек и амниотической жидкости. Проникновение возбудителя в полость амниона приводит к образованию очага инфекции, что способствует развитию синдрома внутриматочной инфекции и внутриутробному инфицированию плода. Трансплацентарная передача возможна

при непосредственном переходе возбудителя из кровотока матери [бактериemia, вирусемия, паразитемия] в кровь плода. Такой путь передачи может реализоваться даже при кратковременной циркуляции возбудителя. Чаще наблюдается формирование воспалительных очагов в плаценте с последующим проникновением инфицированного агента в кровь плода.

Следует отметить, что нарушения маточно-плацентарного кровотока и метаболизма при ФПН сопровождаются перестройкой гемодинамики плода [10]. При этом значительно возрастает кровоснабжение жизненно важных органов – мозга, надпочечников, сердца плода.

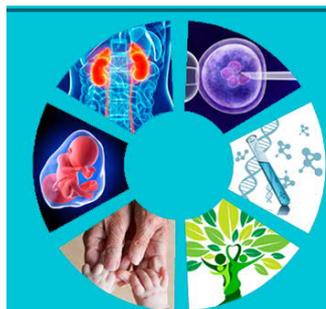
Несмотря на значительное количество исследований, выбор метода лечения зависит от сочетанной патологии, клинических проявлений ФПН, срока беременности, а также его возможного побочного влияния на организм матери и плода [9,10,11].

Необходима определенная преемственность и этапность в осуществлении терапевтических мероприятий, что обусловлено необходимостью повторных лечебных курсов в критические сроки беременности. По-видимому, исследование возможностей применения новых лекарственных средств с учетом расширения представлений о патогенезе ФПН может стать реальной основой для улучшения перинатальных показателей.

Таким образом, можно полагать, что ПР следует рассматривать как следствие многих причин, и порой трудно решить, какая из них является ведущей. В большинстве случаев причины досрочного прерывания беременности являются сочетанными. Исследование и повторное определение факторов риска наступления ПР является необходимым условием разработки более эффективных программ прогнозирования и профилактики.

Литература:

1. Агеева М.И. Допплерометрические исследования в акушерской практике. –М.: Издательский дом «Видар» – М., 2015. – 112с
2. Биже М. А., Шамсадинская Н. М. Нарушение материнского организма -предпосылка перинатальной патологии в неблагоприятных экологических условиях. // Тез. докл. научно-практической конференции "Актуальные вопросы перинатологии в Азербайджане". – Баку, 2006. - С. 38-39.
3. Выхляева Е. М., Асымбекова Г. У. Рациональная тактика ведения беременности и родов в профилактике перинатально заболеваемости и смертности // Вестник АМН СССР. – 2005. - №7. – С. 18-23.
4. Владимиров Ю. М. Оценка маточно-плацентарного кровообращения с помощью метода Допплера // Клинические лекции по ультразвуковой диагностике в акушерстве, гинекологии и неонатологии / Под ред. М. В. Медведева, Б. И. Зыкина. - М.: ММА,2011. - С. 16-26.
5. Владимирова Н. Ю., Ноговицина Е. Б., Сятковская А. Л. Эпидемиологические аспекты репродуктивных потерь // Проблемы репродукции. – М., 2011. - №3. – С. 54-57.
6. Власова Т. А., Гуменюк Е. Г., Вальдман С. Ф. Инфекционные факторы как причина преждевременных родов // Вестник последипломного мед. образования. – 2011. - №1. – С. 119.
7. Зарубина Е. Н., Бермишева О. А., Смирнова А. А. Современные подходы к лечению хронической фетоплацентарной недостаточности // Вестник Российской ассоциации акуш.-гин. - 2010. - №4. - С. 61-63.
8. Кулаков В., Сидельникова В., Чернуха Е. Акушерская тактика ведения преждевременных родов // Медицинская газета. – 2013. - №10. – С. 8-9.
9. Пестрикова Т., Юрасова Е. Плацентарная недостаточность при невынашивании беременности // Мед. газета. - М., 2014. - №19. - С. 8-9.
10. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В. Современные методы оценки состояния матери и плода при беременности высокого риска //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2014. - № 2 . - С. 5-15.
11. Титченко Л.И., Власова Е.Е., Чечнева М.А. Значение комплексного доплерометрического изучения маточно – плодово – плацентарного кровообращения в оценке внутриутробного состояния плода. // Вестник Российской ассоциации акуш.-гин.- 2015.- №1.-С.18-21.
12. Туманова В.А., Барина И.В. Проблема антенатальных потерь: обзор литературы // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2016. – Т. 9 № 5 . - С. 39-45.
13. Флоренсова Е.В. Задержка внутриутробного развития плода. Региональные нормативы, пренатальные и постнатальные критерии, частота, особенности течения беременности //Пренатальная диагностика. - 2014. – Т. 3 .- № 1 . - С. 34-41.



JOURNAL OF REPRODUCTIVE HEALTH AND URO-NEPHROLOGY RESEARCH

ЖУРНАЛ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ И УРО-НЕФРОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

УДК 618.3:616-008.311.1-07

Agababyan Larisa Rubenovna

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
at the Chair of Obstetrics and Gynecology
of the Faculty of Postgraduate Education
Samarkand State Medical Institute,
Samarkand, Uzbekistan

Makhmudova Sevara Erkinovna

Assistant of the Department of Obstetrics and
Gynecology, Faculty of Postgraduate Education
Samarkand State Medical Institute,
Samarkand, Uzbekistan

COMPARISON OF PLACENTAL PATHOLOGY BETWEEN SEVERE PREECLAMPSIA AND HELLP SYNDROME(REVIEW)

For citation: Agababyan Larisa Rubenovna, Makhmudova Sevara Erkinovna, Comparison of placental pathology between severe preeclampsia and hellp syndrome(review), Journal of reproductive health and uro-nephrology research. 2020, vol. 1, issue 1, pp.



<http://dx.doi.org/10.26739/2181-0990-2020-1-6>

Агабабян Лариса Рубеновна

к.м.н., доцент кафедры
Акушерства и гинекологии
Факультета последипломного образования
Самаркандского государственного
медицинского института, Самарканд, Узбекистан

Махмудова Севара Эркиновна

Ассистент кафедры Акушерства и гинекологии
Факультета последипломного образования
Самаркандского государственного
медицинского института, Самарканд, Узбекистан

СРАВНЕНИЕ ПЛАЦЕНТАРНОЙ ПАТОЛОГИИ МЕЖДУ ТЯЖЁЛОЙ ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ И HELLP СИНДРОМОМ (ОБЗОР)

Agababyan Larisa Rubenovna

Tibbiyot fanlari nomzodi, dotsent,
Samarqand Davlat Tibbiyot instituti
Diplomdan keying ta'lim fakulteti
Akusherlik va ginekologiya kafedrasini,
Samarqand, O'zbekiston

Makhmudova Sevara Erkinovna

Samarqand Davlat Tibbiyot instituti
Diplomdan keying ta'lim fakulteti
Akusherlik va ginekologiya kafedrasini assistenti,
Samarqand, O'zbekiston

OG'IR PREEKLAMPSIYA VA HELLP SINDROMI O'RTASIDAGI PLATSENTA PATOLOGIYASINI SOLISHTIRISH (ADABIYOTLAR TAHLILI)

Preeclampsia (PE) is a syndrome of polyorganic failure that occurs during pregnancy and is based on an increase in the permeability of the vascular wall and other membranes, resulting in volemic and hemodynamic disorders. Preeclampsia, as a major cause of perinatal and maternal morbidity and mortality worldwide, still remains an

important medical and social problem. About 8.5 million preeclampsia cases are reported worldwide each year, accounting for 2-8% of all pregnancies (14% of women die annually) and showing no decreasing trend [7,9]. In terms of maternal mortality, preeclampsia along with its further complications, ranked the second to the fourth. In Uzbekistan,

PE is found in about 11-16% of pregnant women, taking the third place among the causes of maternal mortality [2, 11]. Among children born alive to mothers who have suffered from PE, one in four children lag behind in their physical development [7]. In Russia, according to various sources, PE is found in 5-30% of all pregnancies which makes more than one third of severe obstetric pathology. Over the recent years, an increase in PE cases, has been observed in some of developed countries, particularly in the USA. Specialists believe that the reason for such a growing tendency is the presence of such diseases as diabetes mellitus (AD), obesity, chronic arterial hypertension (CAH). Remote prognosis of women who have experienced PE during pregnancy is also associated with the development of cardiovascular complications later in life.

The World Health Organization reports that in developed countries, hypertensive complications responsible for maternal mortality account for up to 30 per cent of all factors [11]. For many decades, scientists of different specialties (cardiologists, obstetricians, gynecologists, genetics) have been paying close attention to the problem of PE, but despite the results obtained, there is still no accurate information about the causes and pathogenesis of the disease, neither have reliable laboratory methods of diagnosis been developed to provide effective preventive and treatment actions.

Along with early termination of pregnancy, delayed fetal growth retardation and premature placenta abruption detachment, PE refers to the so-called "Great Obstetrical Syndromes" associated with placental pathology, which is due to a different degree of remodeling disorder and obstruction of spiral arteries in the transition zone and myometry. The major risk factors for this complication of pregnancy on the maternal side include: age over 40 years, previous pregnancies with PE, first birth, multiple pregnancies, antiphospholipid syndrome, chronic arterial hypertension, autoimmune diseases, diabetes mellitus, kidney diseases, dyslipidemia and obesity. Preeclampsia is believed to be increasing since the 1990s, possibly associated with an increase in obesity (91). Notably, together with obstetric haemorrhage and infectious complications, PE is the so-called "lethal triad", which causes the overwhelming number of maternal deaths. It is worth mentioning that preeclampsia remains one of the main causes of neonatal morbidity (640-780) and perinatal mortality. Preeclampsia is also associated with stress and subsequent postnatal depression [7,17].

The exact prevalence of preeclampsia is unknown. A prevalence of 26 per 1,000 births has been reported in one study [1-4]. Preeclampsia refers to the onset of hypertension and proteinuria after 20 weeks of gestation in a previously normotensive woman. Its common effect on fetus is intrauterine growth restriction [5, 6]. Some studies report common pathological features in PE including small placentas with decidual arteriopathy, infarcts in central portions, retroplacental hematoma, and intervillous thrombosis [7]. HELLP syndrome refers to a syndrome characterized by microangiopathic hemolysis, elevated liver enzymes, and a low platelet count [8]. It complicates about 20% cases of severe PE. This syndrome probably represents a severe form of preeclampsia, but the relationship remains controversial. As much as 15-20% of the affected patients do not have antecedent hypertension or proteinuria. Coagulopathy is seen in HELLP patients, but it is not a feature of PE [9]. These differences have led some experts to consider HELLP syndrome as a distinct disorder [8, 10, 11]. It is well documented that placenta is the prerequisite for development of HELLP syndrome and preeclampsia. Part of the different clinical manifestations of severe preeclampsia and HELLP syndrome might be explained by different histopathologic characteristics of placentas in these two conditions. The aim of this study was to test this hypothesis by investigating various macroscopic and microscopic features of placenta in pregnancies complicated by preeclampsia or HELLP syndrome

The modern prediction of PE is reduced to the study of the concentration and ratio of proangiogenic and antiangiogenic factors, as it is well known that the development of this multisystem disorder is based on the imbalance of factors affecting angiogenesis [2,10]. Today, two mechanisms of formation of new vessels are known: vasculogenesis - formation of the primary vascular network de novo (embryo cardiovascular system) and angiogenesis - formation of new

vessels from existing ones. Both processes occur under the influence of very clear physiological regulation, when stimulators and inhibitors work in balance with each other [2,5,6,10]. Normally, angiogenesis inhibitors predominate over proangiogenic molecules, which prevents angiogenesis, and proliferation of endothelial cells lining the capillary walls is very slow. The processes included in the concept of angiogenesis were studied in detail and highlighted in a number of reviews [2,10] and presented in the following sequence. Angiogenesis begins with vasodilation and increase of vascular permeability. Then, there is the secretion of soluble angiogenic factor that affects the nearby blood vessel and leads to changes in the capillary wall in the form of basal membrane degradation, mitotic division of endotheliocytes, their subsequent migration into the stroma, and proteolytic degradation of the extracellular matrix. At the next stage, vascular endotheliocytes are organized into a tubular structure and the blood flow in the newly formed area is initiated. A huge number of soluble growth factors and inhibitors, cytokines and proteases, as well as proteins of the extracellular matrix and adhesion molecules strictly control this multistage process. The role of tissue hypoxia and increased production of nitrogen oxide in angiogenesis initiation is also widely known.

It is believed that research into factors that are important to preeclampsia will help foresee the severity and extent of pathological changes. Direct study of endothelium structures, which was one of the first to be damaged in preeclampsia, is now available (58). The problem is that meta-analyses are not sufficient to assess biomarkers predicting preeclampsia. It is difficult to compare studies of individual biomarkers.

To date, several dozens of the factors under discussion have been described. It has been established that the following substances deserve special attention:

1. Proangiogenic factors, one of the main representatives of which family is vascular-endothelial growth factor (VEGF);

2. Antiangiogenic factors, including the soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1);

3. Soluble adhesion molecules: intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) and vascular adhesion molecule 1 (VCAM-1).

Hypoxia is the main stimulant of angiogenesis. When the action of proangiogenic factors exceeds the action of antiangiogenic factors, endothelial cells go into an active state, which is called "angiogenesis inclusion". Endometrium, deciduous shell and placenta are sources of angiogenic growth factors that trigger angiogenesis through a complex system of mediators with the involvement of transmembrane receptors with tyrosine kinase activity [10]. It was found that about 20 stimulating and 30 inhibiting angiogenesis factors take part in the process of vascular formation [4,7]. "Survival" and apoptosis of endothelial cells are opposite but necessary processes for angiogenesis, regulated by the balance of proangiogenic and antiangiogenic factors [6, 4]. The list of pathological conditions and diseases characterized by excessive and incorrect angiogenesis includes: oncopathology, retinopathy, arthritis, atherosclerosis, psoriasis, endometriosis and many others. Diseases such as coronary heart disease, diabetes mellitus, arterial hypertension and, finally, PE are characterized by insufficient angiogenesis [10]. The studies have proved the participation of altered production of numerous growth factors in the development of PE, as they are the main carriers of the mitogenic signal of cells, capable of stimulating or inhibiting the growth of tissues and blood vessels [1,3,6]. Since soluble factors involved in the processes of vascular formation are more accessible for research in the maternal bloodstream, and the change in their content in the mother's blood also reflects changes in the circulation and tissues of the fetus, the study of these factors in the blood of a pregnant woman is key to understanding and predicting the disturbance of vascular morphogenesis processes [4,9]. The most studied and of particular interest in studying PE pathogenesis are proangiogenic agents: vascular endothelial growth factor (VEGF) and placental growth factor (PIGF). The role of other growth factors and active substances in the formation of uterine and placental blood flow is insufficiently studied, because the overwhelming mass of studies is performed in late

pregnancy, and the fundamental events determining the further course take place at the very beginning of pregnancy [4].

The vascular endothelial growth factor, previously known as the vascular permeability factor (VPR), was first isolated and described in the experiment in 1983 by Senger and belongs to the family of platelet growth factors, its basis is glycoprotein [2,3,5]. At present, several forms of VEGF are known - A, B, C, D, and E [118]; the most studied is VEGF-A. VEGF is the only specific mitogen of endothelial cells, it stimulates their growth, migration, proliferation, and proteolytic activity, increases the permeability of blood vessels in many tissues and promotes vasculogenesis and angiogenesis [4, 5,7], thus playing an important role in the physiological growth of the placenta and the vascular network of stroma naphtha, as well as regulating the invasive properties of the cytotrophblast [7]. One of the main functions of VEGF in the placenta at late stages of pregnancy is to provide increased viability of endothelial cells and stabilization of the vascular channel. In addition, VEGF is essential for maintaining a "healthy" endothelial phenotype of vessels in the kidneys, liver and brain [5,9]. Jojović M. et al. have shown that adding VEGF to mouse cell culture stimulates the development of placental tissue and increases the placenta area [1,5]. VEGF is produced by endothelial cells, fibroblasts, smooth muscle cells, and inflammatory cells [1,3,4]. Along with angiogenesis induction it has been found to increase vascular permeability, this ability is approximately 1000 times higher than that of histamine [2,4]. Deciduous NK cells produce VEGF already at early stages of pregnancy, at the stage preceding the invasion of trophoblast cells into mother arteries [4,9]. Its action on cells is mediated by 3 types of specific membrane receptors: VEGF-R1 (fms-like tyrosine kinase-1, Flt-1), VEGF-R2 (Flk-1/KDR) and VEGF-R3 (Flt-4), and the soluble form of the first of them - sFlt-1 - is considered as an antiangiogenic one [2,7]. It is known that the most intensive expression of VEGF-A and VEGFR-2 is observed at early gestational age, and the formation of VEGF-R1 is more intensively closer to the donor term [4].

Vascular endothelial growth factor receptor 1. Vascular endothelium growth factor receptor 1 (VEGFR1) is a high-affinity receptor for tyrosine kinase. In patients with PE the serum level of sVEGFR1 was increased, with a correlation between sVEGFR1 concentration and proteinuria level, the number of platelets in the mother and clinical criteria for PE classification [1,2,7]. Both early and late PE are associated with increased sVEGFR1. However, in patients with early PE the serum concentration of sVEGFR1 increases earlier and to a greater extent than in late PE patients. Moreover, sVEGFR1 is able to predict early PE with greater sensitivity and specificity than late PE.

Endostatin. Specific inhibition of endothelial cell proliferation and migration, ability to induce apoptosis, and preclinical increase of endostatin serum concentration in PE have been shown [7,9]. However, studies comparing early and late PE have shown a change in circulating endostatin levels only for early PE and not for late PE [6,7], which supports the view that early PE is associated with pathological placentation.

Epidermal growth factor. Epidermal growth factor (EGF) and growth transforming factor- β (TGF- β) are two important angiogenic factors that participate in PE pathogenesis. EGF has been shown to be a trigger for trophoblast syncytization, while TGF- β inhibits it in vitro [5]. Accordingly, a balance between these two factors is necessary for adequate trophoblast syncytization. Low concentrations of EGF and high TGF- β are determined in PE patients [10]; heparin-binding EGF also reduces trophoblast apoptosis, which develops in response to hypoxia; its level is reduced in PE patients [4,9]. TGF- β 1 is one of the most studied types of TGF- β . Early studies did not find any difference in TGF- β levels between PE patients and healthy pregnant women, later studies found an increase in TGF- β in women with PE and a genetic predisposition to high TGF- β levels in women with PE in the history [1,3]. To date, there are no data on TGF- β and EGF concentrations in early and late PE.

Endoglin is mainly expressed on the endothelial cell surface as well as on the placenta syncytiotrophoblast and is a coreceptor for TGF- β 1 and TGF- β 2. The increase in the level of the soluble form of

endoglin (sEng) was studied as a prognostic marker of PE, as a noticeable increase in sEng concentration in women with PE was shown in some cases 2-3 months before the signs of pathology appeared [9]. There are conflicting data on sEng levels in early and late PE. Thus, some authors noted the absence of reliable differences [10], while others reported a significant increase in sEng concentration in women with early PE compared to late PE [1,4]. Increased sEng and sFlt1 levels were also shown in the first trimester in women who subsequently developed late PE [5]. According to the researchers, a combination of sEng and sFlt1 can be a reliable prognostic marker of PE, especially for the development of early PE with a sensitivity of about 100% and specificity of about 95% [2,5] in a study at 13 and 20 weeks of pregnancy.

Placental Protein 13. Placental Protein 13 (PP-13) is a placental-specific marker that plays a role in normal implantation, placental vessel development and spiral artery remodeling. Normally, the level of PP-13 increases during pregnancy, and in women who subsequently develop PE, its level is abnormally reduced [5]. Studies have shown that the serum level of PP-13 in combination with the average pulsation index of the uterine artery with high accuracy can be a predictive marker of PE. Moreover, it has been shown that serum level PP-13 itself in the first trimester, as well as its combination with the pulsation index of the uterine artery according to ultrasound Doppler in the second trimester, better predict the development of early PE than the late form of the disease [4].

Plasma pentraxin 3. Pentraxins is a superfamily of proteins, which are mandatory components of the humoral immune system. Plasma pentraxin 3 (PTX3) is expressed by a number of cells, including endothelial cells of vessels, monocytes, macrophages and fibroblasts. It is believed to bind the antigens of apoptotic cells in order to limit their risk of initializing the immune response. An association between PE and an increase in plasma RTX3 concentration has been shown [7,9]. Moreover, serum RTX3 levels in 11-13 weeks of pregnancy are significantly higher compared with controls, although they do not differ in patients with subsequent development of early or late PE. In addition to those discussed above, analysis of biochemical and placental determinants revealed that "early" PE is characterized by an increased ratio of plasminogen inhibitor of the first type to the second (PAI-1/PAI2) - a marker of trophoblast dysfunction; a higher concentration of 8-iso-prostaglandin F $_{2\alpha}$ in the placenta - a marker of oxidative stress [4,8]; higher concentration of elastase - a soluble marker of neutrophil activation [1,5]; increased concentration of retinol binding protein-4 - adipokin, involved in pathogenesis of insulin resistance and inflammation [1,8]. At the same time the increase of adiponectin - adipokin with anti-inflammatory action in blood was revealed only in patients with late PE [3,7,8].

Soluble Fms-like tyrosine kinase. Taking into account the connection between PFR and SEFR and the development of the trophoblast, it can be assumed that antiangiogenic factors play an important role in the development of PE, which inhibit their functions. PFR and SEFR bind to the receptor fms-like tyrosine kinase, which undergoes an alternative splicing from Flt-1 to soluble Fms-like tyrosine kinase (sFlt1), inducing endothelial dysfunction. Placental expression of sFlt1 is increased in PE, in some works it is associated with the degree of disease severity [4]. There are data that reliable changes in PFR level in PE are observed already in the first or in the beginning of the second trimester. The sFlt1 level rises 2-3 months before clinical symptoms of PE occur [9]. Both early and late PE are associated with changes in sFlt1 serum concentrations, with more pronounced disorders in early disease development.

At present, in the conditions of practical obstetrics, the most important measures to diagnose and prevent hypertensive disorders in pregnancy, and especially PE, are carefully collected anamnesis, identification of reliably associated with PE risk factors, early and adequate laboratory diagnostics, including the study of the most important parameters: proteinuria, hemostasis system, indicators of clinical and biochemical blood tests, including hepatic enzymes, determination of reliable prognostic markers of PE development in the blood. Complex laboratory diagnostics, dynamic monitoring of the patient under the control of instrumental methods of research, timely

and rational tactics of management of pregnant women with hypertensive disorders will contribute to the effective reduction of maternal and perinatal morbidity and mortality, as well as improve the remote prognosis for mother and fetus.

References.

1. Agababyan L. R. et al. Features of Pure Progestostin Contraception in Women with Preeclampsia/Eclapmia // Polls of Science and Education. - - 2019. - - №. 26 (75).
2. Kerley RN, McCarthy C, Kell DB, Kenny LC. The Potential Therapeutic Effects of Ergothioneine in Pre-eclampsia. *Free Radic Biol Med.* 2017 Dec 25. pii: S0891-5849(17)31282-0. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.12.030.
3. Laganà AS, Vitale SG, Sapia F, Valenti G, Corrado F, Padula F, Rapisarda AMC, D'Anna R. miRNA expression for early diagnosis of preeclampsia onset: hope or hype? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018 Mar;31(6):817-821.
4. Luo X, Li X. Long Non-Coding RNAs Serve as Diagnostic Biomarkers of Preeclampsia and Modulate Migration and Invasiveness of Trophoblast Cells. *Med Sci Monit.* 2018 Jan 5;24:84-91.
5. Makhmudova S. E., Agababyan L. R. The rehabilitation of patients, suffering vulvovaginal candidiasis (vvk), taking combined oral contraceptives (COCS) // Национальная Ассоциация Ученых. - 2016. - №. 5. - С. 32-32.
6. Makhmudova S. E., Agababyan L. R. Effectiveness and acceptability of the prolonged combined oral contraceptives in women with anemia // Новый вектор развития научной деятельности. Вызовы и решения. - 2016. - С. 35-37.
7. Makhmudova S. E., Ataeva F. N. Evolutionary views on hypertensive disorders in pregnancy (literature review) // *Advaced science.* - 2019. - С. 183-187.
8. Mohammadpour-Gharehbagh A, Teimoori B, Narooei-Nejad M, Mehrabani M, Saravani R, Salimi S. The association of the placental MTHFR 3'-UTR polymorphisms, promoter methylation, and MTHFR expression with preeclampsia. *J Cell Biochem.* 2018 Feb;119(2):1346-1354. doi: 10.1002/jcb.26290. Epub 2017 Oct 27.
9. Okby R, Harlev A, Sacks KN, Sergienko R, Sheiner E. Preeclampsia acts differently in in vitro fertilization versus spontaneous twins. *Arch Gynecol Obstet.* 2018 Jan 4. doi: 10.1007/s00404-017-4635-y.
10. Rahimi Z, Zangeneh M, Rezaeeyan A, Shakiba E, Rahimi Z. MMP-8 C-799T and MMP-8 C+17G polymorphisms in mild and severe preeclampsia: Association between MMP-8 C-799T with susceptibility to severe preeclampsia
11. Timofeeva AV, Gusar VA, Kan NE, Prozorovskaya KN, Karapetyan AO, Bayev OR, Chagovets VV, Kliver SF, Iakovishina DY, Frankevich VE, Sukhikh GT. Identification of potential early biomarkers of preeclampsia. *Placenta.* 2018 Jan;61:61-71. doi: 10.1016/j.placenta.2017.11.011. Epub 2017 Nov 21.



УДК:618.177:618.145+618.11-006-089

Ashurova Umida Alisherovna

Doctor of Philosophy,
Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center
for Obstetrics and Gynecology,
Tashkent, Uzbekistan

Abdullayeva Lola Mirzatullayevna

Doctor of medical science,
Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center
for Obstetrics and Gynecology,
Tashkent, Uzbekistan

Klychev Spartak Ilhomovich

Doctor of Medical Sciences, Professor
Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center
for Obstetrics and Gynecology,
Tashkent, Uzbekistan

Ahmedova Aziza Tairovna

Assistant at Samarkand State Medical Institute
Departments of Obstetrics and Gynecology,
of the Faculty of Postgraduate Education,
Samarkand, Uzbekistan.

**SURGICAL APPROACH TO THE TREATMENT OF ENDOMETRIOID OVARIAN CYSTS IN PATIENT WITH INFERTILITY:
«FOR» AND «AGAINST» (REVIEW)**

For citation: Ashurova Umida Alisherovna, Abdullayeva Lola Mirzatullayevna, Klychev Spartak Ilhomovich, Ahmedova Aziza Tairovna, Surgical approach to the treatment of endometrioid ovarian cysts in patient with infertility: «for» and «against» (review), Journal of reproductive health and uro-nephrology research. 2020, vol. 1, issue 1, pp.

 <http://dx.doi.org/10.26739/2181-0990-2020-1-7>

Ашурова Умида Алишеровна

Доктор философских наук,
Республиканского специализированного научно-практического
медицинского центра Акушерства и гинекологии,
Ташкент, Узбекистан

Абдуллаева Лола Мирзатуллаевна

Доктор медицинских наук,
Республиканского специализированного научно-практического
медицинского центра Акушерства и гинекологии,
Ташкент, Узбекистан

Клычев Спартак Ильхомович

Доктор медицинских наук, профессор
Республиканского специализированного научно-практического
медицинского центра Акушерства и гинекологии,
Ташкент, Узбекистан

Ахмедова Азиза Таировна

Ассистент Самаркандского Государственного Медицинского института
Кафедры Акушерства и гинекологии,
факультета последипломного образования,
Самарканд, Узбекистан.

**ХИРУРГИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ЭНДОМЕТРИОИДНЫХ КИСТ ЯИЧНИКОВ У ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ:
«ЗА» И «ПРОТИВ» (ОБЗОР)**

Ashurova Umida Alisherovna

Falsafa fanlari doktori,
Respublika ixtisoslashtirilgan
akusherlik va ginekologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi,
Toshkent, O'zbekiston

Abdullayeva Lola Mirzatullayevna

Tibbiyot fanlari doktori,
Respublika ixtisoslashtirilgan
akusherlik va ginekologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi,
Toshkent, O'zbekiston

Klychev Spartak Ilhomovich

Tibbiyot fanlari doktori, professor
Respublika ixtisoslashtirilgan
akusherlik va ginekologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi,
Toshkent, O'zbekiston

Axmedova Aziza Tairovna

Samarqand davlat tibbiyot instituti assistenti
Akusherlik va ginekologiya kafedrasida,
Diplomdan keyingi ta'lim fakulteti,
Samarqand, O'zbekiston.

BEPUSHT AYOLLARDA TUXUMDON ENDOMETRIOID KISTALARINI JARROXLIK DAVOSINING O'RNI (ADABIYOTLAR TAHLILI)

Despite a fairly detailed study of ovarian neoplasms, the causes of benign tumors and ovarian cysts, and, consequently, the issues of early diagnosis and prevention of the most common ovarian neoplasms remain open [1,5].

According to foreign authors, surface-epithelial tumors account for 88.7% of all ovarian tumors, of which serous - 68.7%, mucinous - 8.5%, endometrioid - 6.5%, etc. [14].

Risk factors for ovarian tumors are: early menarche, late menopause, menstrual dysfunction, high-calorie diets with a high content of saturated fatty acids, genetic predisposition, infertility, especially hormonal, stimulating therapy, chronic inflammatory diseases of the uterus, smoking, etc. [2]., of a very different nature are found at almost any age of women - from childhood to senile age [1]. With the onset of sexual activity, the clinical picture of benign ovarian formations is supplemented by a complaint of infertility, which is caused not only by hormonal disorders in the ovaries, but also by the presence of a volumetric formation that compresses the cortical substance and disrupts follicle maturation [8]. Previous studies have shown that often only the removal of education by laparoscopy leads to the restoration of fertility [2,3].

It is known that endometriosis affects 6 to 10% of women of reproductive age, and among women with infertility occurs in 25-50% of the population [7]. At the same time, in 17-44% of women suffering from endometriosis, endometrioid ovarian cysts (ECY) are detected, which are often combined with tubal infertility [18]. The management of such patients is a complex and urgent, but not solved problem in the world

On the issue of changes in the ovarian reserve after surgical treatment of ECY, the inconsistency of the literature [6] attracts attention. Thus, according to the results of two prospective cohort studies, a progressive decrease in the ovarian reserve after surgical treatment was revealed, whereas data from earlier studies indicate a partial restoration of the reserve characteristics 3 months after the operation [5]. According to studies by P. Santulli et al. (2016), ECJ is not directly associated with a high risk of infertility, while a history of surgical treatment of endometriosis has turned out to be a significant risk factor for its development. It was shown that repeated surgical removal of recurring ECJ can lead to a more pronounced decrease in ovarian reserve compared with the first operation, and with bilateral endometriomas it is associated with the risk of developing exhausted ovary syndrome, often observed immediately after surgery [14].

The goal of surgical treatment of patients with infertility associated with endometriosis is to restore the correct anatomy while maintaining the function of the pelvic organs [17]. Moreover, according to some authors, surgical treatment instead of expectant

tactics also allows you to increase the frequency of spontaneous pregnancy. Surgical treatment of ECJ is the most common method today (82.2%), however, some authors are inclined to believe that removal of the cyst can damage healthy ovarian tissue and thereby reduce ovarian reserve [12].

P. Vercellini et al. (2014) conducted a large-scale meta-analysis of uncontrolled studies, including a series of cases, according to which the pregnancy rate after surgical treatment of endometriosis was 50%. It should be noted that with a combination of infertility associated with endometriosis and pain, surgical treatment is the optimal approach, the use of which allows you to both get rid of pelvic pain and improve fertility rates [12].

In the case of an unsatisfactory ultrasound picture or with rapidly growing ovarian cysts, surgical treatment should be considered mandatory with the aim of obtaining tissue for subsequent histological examination and excluding possible malignancy [1-5].

The question of the possibility in the preoperative period to determine the nature of the ovarian tumor and to solve the question of the volume and type (laparotomy or laparoscopy) of the operation is still controversial [3]. Not all gynecological hospitals have a morphological laboratory for intraoperative rapid diagnosis of a tumor capsule, which allows you to reasonably choose the operative tactics [1-3].

A large number of scientific studies have been devoted to improving methods for diagnosing ovarian tumors. The main development was received by radiation, immunological research methods, diagnostic laparoscopy. Informative are the ultrasound examination of the pelvic organs in the abdominal and transvaginal ways [18,19].

Russian oncologists consider any ovarian formation to be potentially malignant, which implies a wide range of examinations in the preoperative period, histological verification of the diagnosis and, if necessary, radical surgery. The choice of surgical tactics for the treatment of such tumors is affected by age, the reproductive status of women, and the histotype of education. It is this circumstance that causes the problem of the choice of therapeutic tactics when detecting ovarian cysts, especially in patients with infertility [1,4].

The problem of benign ovarian tumors (DOY) is important not only because of their high prevalence, but also in connection with the widespread use of modern minimally invasive surgical treatment by laparoscopy. However, the likelihood of recurrence and malignancy of ovarian formations or contamination of the abdominal cavity when the tumor is removed in the case of an undiagnosed malignant formation is also an urgent problem [10].

DOIA develop in women of any age in 48-64.5% of cases, but more often in the reproductive period. Due to the increase in the structure of diseases in women of reproductive age, the proportion of retention or tumor-like formations of the ovaries (OOI), DOG, as well as polycystic ovary syndrome, chronic anovulation, which significantly affect the reproductive function of patients characterized by infertility, the problem has social significance [9,10].

About 80% of patients with malignant ovarian formations enter a hospital with common stages of the disease, and this leads to low treatment efficiency and high mortality [1,6,7]. Consequently, the question remains not only of identifying or detecting ovarian formation, but also predicting its nature, i.e. to determine before surgery the malignant, borderline or benign this formation to address the issue of the most optimal access (laparoscopy or laparotomy) [8].

Nevertheless, even in carefully examined patients with ECU-specific ultrasound, the malignant process is detected in 0.9% of cases. The presence of ECJ directly leads to structural changes in the ovarian tissue, which can complicate the collection of oocytes due to both the size and location of the cyst, and the accompanying adhesive process [10,14,15]. In this case, of course, prior surgical removal of cysts is required in order to provide access to the follicles.

The advantages of surgical treatment of ECJ include reducing the severity of pain, preventing cyst rupture, providing access to the follicles and taking oocytes for use in ART. Surgical treatment allows to assess the degree of involvement of the fallopian tubes in the local adhesion process [12]. In addition, a histopathological examination allows you to detect signs of malignancy in the tissue of a distant formation. The question of the ideal method of surgical treatment remains debatable and debated: what should be done - completely remove the cyst with excision of the capsule or conduct drainage followed by ablation of the cyst capsule [15].

It is believed that indications for surgical treatment in young patients should be limited in the absence of severe pelvic pain. In this case, it is necessary to explain to the woman the possible risks of a decrease in ovarian function after surgical treatment. For patients of reproductive age with ovarian operations in the anamnesis at the first stage, it is necessary to evaluate the ovarian reserve.

For patients of reproductive age with ovarian operations in the anamnesis at the first stage, it is necessary to evaluate the ovarian reserve. In those cases where the likelihood of spontaneous conception is small, it is necessary to consider the possibility of using ART [13,16]. Some experts argue that endometriomas larger than 3 cm require surgical removal at the stage of preparation for ART, while others, on the contrary, believe that due to a possible reduction in the ovarian reserve during surgery, surgical treatment should be abstained [18].

In a prospective randomized clinical trial, A. Demiroglu et al. (2016) it was shown that surgical removal of ECY before IVF leads to a decrease in the ovarian response in ART cycles. As the results of histological studies of the removed material showed, during the operation, along with the capsule, healthy ovarian tissue was inadvertently excised, which explains the subsequent decrease in ovarian reserve.

Excessive bipolar coagulation also damages healthy ovarian tissue. Results of a report by I. Streuli et al. (2012) suggest that endometrioma

alone does not reduce the ovarian response, which was assessed by AMH. The decrease in ovarian response in patients with ECY is iatrogenic in nature and is the result of surgical removal of the cyst. In accordance with the results of these studies, the latest recommendations suggest abstaining from surgical treatment of ECY until ART is performed.

Thus, after analyzing the literature data, it can be concluded that: endometrioma is one of the main clinical forms of endometriosis, often combined with infertility; ECYs contain high concentrations of biologically active substances (proteolytic enzymes and inflammatory mediators), which contributes to the structural disorganization of the inner part of the ovarian cortex; high is the frequency of the combination of ECY with tubal infertility; in patients with infertility associated with endometriosis, the goal of surgical treatment should be to restore the correct anatomy while maintaining the functions of the pelvic organs; surgical treatment can reduce the severity of pain, prevent cyst rupture and subsequent infection, intraoperatively evaluate the ovarian reserve by counting, allowing to predict the possibility of pregnancy after surgical treatment, to facilitate the collection of eggs for the purpose of using ART, to assess the degree of involvement of the fallopian tubes in the local adhesion process, to detect signs of malignancy in tissue of a distant formation during histopathological examination; the decision to perform surgical intervention should be carefully weighed and made taking into account the possible reduction in ovarian reserve as a result of the operation [11-16].

Debatable and controversial are the information: that the surgical removal of ECYA has a negative effect on the ovarian reserve; changes in the ovarian reserve after surgical treatment of ECJ (along with its decrease after surgical treatment, a partial restoration of characteristics after the operation is also shown); that the presence of ECJ is not directly associated with a high risk of infertility, while surgical treatment of endometriosis is a significant risk factor for the development of infertility; that surgical treatment instead of expectant tactics also allows you to increase the frequency of spontaneous pregnancy; about the need to remove ECY before the planned IVF; that with a combination of infertility associated with endometriosis and pain, surgical treatment is the only correct approach that allows you to get rid of pelvic pain and directly affects fertility rates; about the ideal method of surgical treatment: complete removal with excision of the cyst capsule or drainage and subsequent ablation of the cyst capsule; that in relation to patients, previously operated on for endometriosis, with reduced ovarian reserve, with no pain and cyst growth, ART should be considered as first-line therapy to reduce the time of pregnancy [7-10].

All this makes it necessary to conduct research aimed at improving the choice of therapeutic tactics for the detection of ECJ in patients suffering from infertility [13].

It is necessary to further study the effect of ECJ on physiological processes in the tissues of the ovary, determining the role of ECJ and surgical treatment of cysts in reducing the ovarian reserve and the likelihood of spontaneous pregnancy and further outcomes [15].

Literature:

1. Ashrafi M, Fakhri T, Kiani K, Sadeghi M, Akhoond MR. Impact of the endometrioma on ovarian response and pregnancy rate in vitro fertilization cycles // *Fertil Steril*. 2014 - № 8(1). – P. 29-34.
2. Bezhenar V.F., Yarmolinskaya M.I. Comparison of the effectiveness of various schemes of hormone-modulating therapy after surgical treatment of external genital endometriosis // *Problemy reproduktivnoy meditsiny*. 2015. - № (4). С 89–98. Russian.
3. Brink Laursen J., Schroll J.B., Macklon K.T. et al. Surgery versus conservative management of endometriomas in subfertile women. A systematic review // *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 2017. - Vol. 96. - P. 727–735.
4. Carrillo, L. et al. The Role of Fertility Preservation in Patients with Endometriosis // *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2017. - P. 317–323.
5. Dunselman G.A., Vermeulen N., Becker C. et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis // *Hum. Reprod*. 2014. - Vol. 29, N 3. - P. 400–412.

6. Garavaglia, Elisabetta et al. Fertility Preservation in Endometriosis Patients: Anti-Müllerian Hormone Is a Reliable Marker of the Ovarian Follicle Density // *Frontiers in Surgery*. 2017. - № 40. - P. 286 - 293.
7. Goud PT, Goud AP, Joshi N, Puscheck E, Diamond MP, Abu-Soud HM. Dynamics of nitric oxide, altered follicular microenvironment and oocyte quality in women with endometriosis. // *Fertil Steril*. 2014. – Vol.102(1). -P 151-9.
8. Jain G, Khatuja R, Juneja A, Mehta S. Laparoscopy: as a first line diagnostic tool for infertility evaluation // *J Clin Diagn Res*. 2014. – Vol.8(10). - P:01-02.
9. Kwon SK, Kim SK, Yun SC, Kim DY, Chae HD, Kim CH, et al. Decline of serum antimüllerian hormone levels after laparoscopic ovarian cystectomy in endometrioma and other benign cysts: a prospective cohort study // *Fertil Steril*. 2014. – Vol.101(2). – P. 435-41.
10. Muzii L., Tucci C.D., Feliciano M.D. et al. Infertility associated with ovarian endometriomas: surgery or in-vitro fertilization? // *J. In Vitro Fertilization*. 2017. - Vol. 1, N 1. - P. 1–3.
11. Muzii L., Tucci C.D., Feliciano M.D. et al. Management of endometriomas // *Semin. Reprod. Med*. 2017. - Vol. 35. - P. 25–30.
12. Ovarian Endometrioma: What the Patient Needs / Endometriosis Treatment Italian Club // *J. Minim. Invasive Gynecol.* – 2014. – Vol. 21, № 4. – P. 505–516.
13. Ovarian Endometrioma: What the Patient Needs / Endometriosis Treatment Italian Club // *J.Minim. Invasive Gynecol.* – 2014. – Vol. 21, №4. – P. 505–516.



JOURNAL OF REPRODUCTIVE HEALTH AND URO-NEPHROLOGY RESEARCH

ЖУРНАЛ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ И УРО-НЕФРОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

УДК 611-013.36

Nasirova Zebiniso Azizovna

Assistant at Samarkand State Medical Institute.
Faculty of Postgraduate Education,
Department of Obstetrics and Gynecology,
Samarkand, Uzbekistan.

REPRODUCTIVE BEHAVIOR OF WOMEN AFTER CESAREAN SECTION (REVIEW)

For citation: Nasirova Zebiniso Azizovna, Reproductive behavior of women after cesarean section (review), Journal of reproductive health and uro-nephrology research. 2020, vol. 1, issue 1, pp.

<http://dx.doi.org/10.26739/2181-0990-2020-1-8>**Насирова Зебинисо Азизовна**

Ассистент Самаркандского Государственного Медицинского института
Кафедры Акушерства и гинекологии, факультета последиplomного образования, Самарканд, Узбекистан.

РЕПРОДУКТИВНОЕ ПОВЕДЕНИЕ ЖЕНЩИН ПОСЛЕ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ (ОБЗОР)

Nasirova Zebiniso Azizovna

Samarqand Davlat Tibbiyot instituti
Diplomdan keying ta'lim fakulteti
Akusherlik va ginekologiya kafedrasi assistenti,
Samarqand, O'zbekiston

KESAR KESISH JARROHLIGIDA AYOLLARNING REPRODUKTIV SALOMATLIGI (ADABIYOTLAR TAHLILI)

The development and improvement of obstetric science and modern technologies in many areas of medicine has contributed to a significant expansion of indications for delivery by cesarean section. This has led to the fact that today cesarean section is the most common delivery surgery [3,9,13]. Cesarean section is becoming less dangerous and its prevalence is growing significantly. Previously, WHO has already indicated that the ideal safe frequency of the CS implementation is 15%. A sharp increase in cesarean section is due to many reasons, including:

1. Growth of maternal obesity;
2. Low availability of services for the care of women in labor;
3. The problem of breech presentation;
4. The preference of CS compared with forceps delivery of the fetus;
5. The prevalence of inducing labor by artificial methods;
6. Preferences of women in labor (due to convenience, fear of labor pain);
7. Preferences of obstetrician-gynecologists (schedule of procedures, to make profit).

Today, frequency of cesarean section in the world is quite variable and it has reached the "epidemic scale". The medical need for cesarean section occurs in 10-15% of births. However, according to a new study, the number of operations since the beginning of the century has grown rapidly from 12% to 21% in 2015 [11,19]. In some countries, such as Dominican Republic, 58% of children are born by

cesarean section, in Egypt the cesarean section makes 63% of all deliveries. In Brazil, where cesarean section without medical indications is performed in 55% of cases. In Australia, vaginal delivery is considered to be a sign of poverty, so the frequency of abdominal delivery in various hospitals ranges from 11.8% to 47.4% [4,8,11]. In the USA, the cesarean section is 30.8% in primiparous and 11.5% in multiparous. Recently, there has been a steady upward trend in the frequency of abdominal delivery in Russian Federation, which in 2017 reached 29.3% [1,5,8].

In Uzbekistan, a frequency of cesarean section is also increasing. Over the past 10-15 years, the frequency of this operation has more than doubled and according to the statistics department of Republican Specialized Scientific Practical Medical Center of Obstetrics and Gynecology (RSSPMCOG) in 2017 amounted to 18%, reaching up to 35-40% in some institutions.

But, when deciding to overcome a cesarean section, contraindications should be taken into account. It is known that the risk of maternal complications in abdominal delivery increases 10 times or more, and the risk of maternal mortality doubles [18].

Despite the apparent technical simplicity of Cesarean section, this operation (especially repeated) should be classified as complex surgical intervention with a high frequency of postoperative inflammatory complications with frequency from 3.3% to 54.3% in different clinics [5,8].

Postoperative morbidity most commonly includes endometritis, which can become a source of generalized infection in the absence of adequate prevention and treatment [28].

To select a method for prevention and treatment of septic diseases associated with cesarean section, an important role is played by modern microbiological studies which make it possible to isolate and identify most pathogens of aerobic and anaerobic bacterial microflora as well as to determine their sensitivity to antibiotics [8].

Thus, the importance of caesarean section in modern obstetrics continues to increase, and it rightfully occupies a leading position among all delivery operations by providing favorable outcomes both for mother and fetus in a number of severe obstetric complications and extragenital diseases. But despite the solution of many aspects, there is still the problem of increasing frequency of this operation and therefore the problem of “operated uterus”. It is necessary to improve contraceptive issues in women who have had a caesarean section.

A high frequency of surgical labor has led to an annual increase in the number of women of fertile age with an operated uterus [8,20]. According to the data of I.V. Ignatko and co-authors (2018), uterine scars take the second place in the structure of indications for caesarean section and make up 13% - 19.6%. Maternal morbidity during repeated surgery is 3-4 times higher compared to childbirth through the natural birth canal [13,14].

The rational dispensary management of women with a scar on uterus largely determines their reproductive future. Family planning issues, especially introducing safe methods of contraception, play the most important role not only by preventing abortion, but also for the rehabilitation of women in the postpartum period [21, 29]. An effective and safe type of contraception is especially relevant for women after caesarean section [2,7].

But at the same time, the problem of contraception in women after childbirth remains largely unresolved [6,8]. An analysis of the literature data shows that one of the reasons for insufficient use of contraceptives is lack of adequate information about these methods. [4,7,9].

According to the literature, up to 87% of puerperas leave maternity hospitals without receiving adequate information about the existence of effective and safe contraceptives to use in postpartum period [8].

It is known that abortion in a few months right after birth has very adverse effect on general health of a woman and her reproductive system, being one of the main reasons of gynecological morbidity and subsequent disfunction of the hypothalamus - pituitary system. According to specialists, there is no surgical intervention that carries such a risk to women's health as abortion and it can lead to serious consequences, as well as irreversible sometimes [26].

Artificial abortions performed after surgical delivery sharply worsen the prognosis of subsequent pregnancy. According to researchers, the risk of uterine scar failure increases by 1.3 times, premature placental abruption by 2.3 times [3,29]. Serious consequences of abortion also include: recurrent inflammatory processes that cause not only functional disorders, but also benign and malignant diseases of mammary glands and the female reproductive system [7,26].

Pregnancy in the first two years after caesarean section leads to development of placental insufficiency, as well as birth of fetus with signs of functional immaturity and malnutrition (18.7–26%) [58]. Such pregnancy is accompanied by an increased risk of spontaneous miscarriage or premature birth [6]. In addition, abnormal fetal position and premature detachment of the placenta are much more common among these women.

There is no consensus on the optimal timing of subsequent pregnancy in women who have had a caesarean section. Most obstetricians recommend to plan the next pregnancy after 1.5 to 3 years of performed surgery [3]. Studies of pregnancy after caesarean section show that the lowest risk of uterine scar failure is determined during pregnancy at least one year after surgery [25].

According to experts, the development of a strategy of family planning should be based on the study a reproductive behavior of population [6,23,30].

In recent years, studies have appeared devoted to the determination of reproductive behavior and its impact on key indicators of public health. They have shown the impact of life conditions and lifestyles of individual population groups on formation of reproductive attitudes, the relationship of educational and general cultural level with family planning [5,18]. However, social studies among women with an uterine scar after caesarean section have not been conducted.

Although all methods of contraception are suitable for women after childbirth, choosing each of them depends on a number of factors, most importantly on breastfeeding. Obstetricians and gynecologists agree that counseling doctors should strongly recommend women exclusively breast-feed in the postpartum period and do not stop it to use contraceptives [18,28].

The contraceptive methods used by nursing mothers should not have a harmful effect on lactation and health of their babies. It should be remembered that no matter which method of contraception a woman chooses with the approval of a doctor, the benefits of using it far exceed the potential risk, and they are not comparable with risks associated with abortion [20,21].

Thus, obstetricians and gynecologists are responsible to help women finding a reliable method of contraception which will provide her enough time to rehabilitate and to take care after newborn in the absence of a negative effect on lactation and baby's development.

According to experts, the development of a reproductive health strategy should be based on a study of reproductive behavior of population. Such studies are conducted in each country, helping to assess the “responsibility of the population for their reproductive choice”, as well as adjust the government's measures to create conditions that ensure this choice [15]. In the process of development of specific directions for solving family planning issues, an important place is occupied by the results of sociological studies that highlight hidden aspects of social and psychological sides of a woman's life and her prevailing personal attitudes to contraceptives [8,13].

Reproductive behavior serves as the principal unit of reproduction mechanism. It is based on reproductive attitude and birth control. By reproductive attitude we understand the predisposition of an individual with normal fertility to birth of a certain number of children, and it's quantitative parameter is expressed by planned and actual number of children in the family. Birth control is recognized as an intra-family birth control, mainly by contraception and / or intentional abortion [19, 26].

In recent years, studies have appeared showing the impact of conditions and lifestyles of individual population groups on formation of reproductive attitudes, as well as relationship of their educational level with solving family planning problems [27]. Similar social studies among women with a scar on uterus after caesarean section have not been conducted yet.

According to literature, out of 8517864 women of fertile age 59.1% (5026391) of women use contraceptives, and only 56.5% of women of fertile age use modern highly effective contraceptives (statistics department RSPMCOG, 2017). The remaining part of women is protected either by biological methods, or for some reason is not protected from conception. Pregnancy protection by contraceptives is due to a complex of interrelated factors of social, economic, moral and psychological nature.

The attitude of doctors (not always positive) play another significant role towards certain types of contraception. Hence, according to the author, lack of doctors' awareness in contraceptives, their formal approach to contraindications for using contraception have led to discrediting of modern methods of contraception and forming mass negative opinion of population about supposedly harmful effects of highly effective methods of contraception in our country. Another most often cited reason for refusing to use highly effective contraceptives is fear of side effects, indicated by 36% of those who have never taken contraceptives [4]. An analysis of the literature data

shows that one of the reasons for insufficient use of contraceptives is a lack of sufficient and adequate information about these methods [5,10,16].

Also, according to the author, there are following medical barriers to use highly effective contraceptives. They include:

- Incorrect data and recommendations (interruptions in admission, excessive contraindications, excessive examination, effect on reproductive function)
- Lack of attention to choice individualization for ensuring adequate compliance, as well as due to various patterns of using drugs and their non-contraceptive effects
- Lack of attention to risk groups for unplanned pregnancies - adolescents, women after childbirth, after abortion, women of a higher reproductive age and menopausal transition, socially disadvantaged groups, rural residents.
- Lack of understanding of contraceptive problems by other specialists (not gynecologists and gynecologists that are not involved in reproductive health)
- Lack of counseling - reduced access to adequate information and deliberate choice of contraceptive method

References.

1. Дикке Г.Б., Профилактика повторной нежелательной беременности, выбор метода контрацепции//акушерство и гинекология. – 2014.-№4. Стр. 81-87.
2. Додхоева М.Ф., Юлдошева М.У. Реабилитация и диспансеризация женщин после абдоминального родоразрешения //Вестник Авиценны. 2016. № 2 [67]. С. 42-47.
3. Курбанова З.А., Омаров Н.С.М., Кантаева Д.К. Особенности контрацептивного поведения женщин после кесарева сечения //В сборнике: Перспективы развития научных исследований в 21 веке сборник материалов X Международной научно-практической конференции. 2016. С. 102-103.
4. Курбанова З.А., Омаров Н.С.М., Омарова Х.М. Различные виды контрацепции у женщин с рубцом на матке //Уральский медицинский журнал. 2017. № 11 [155]. С. 33-36.
5. Мальцева Л.И. Выбор контрацепции после кесарева сечения// Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014. Т. 13. № 2. С. 88-94.
6. Насирова З.А., Агабабян Л.Р. Постплацентарное введение внутриматочных спиралей у женщин, родоразрешенных абдоминальным путем //Проблемы репродукции. 2017. Т. 23. № 2. С. 81-83.
7. Advances in contraception: new options for postpartum women Taub RL and Jensen JT. Expert Opin Pharmacother 2017 - Review.
8. Barbosa RM, et al. Differences in the Access to Sterilization between Women Living and Not Living with HIV: Results from the GENIH Study, Brazil PLoS One 2016.
9. Basendowah M., Alabdulqader M., Alabdulqader O., Hakami M. Cureus. 2020 12[1]: c6644. Doi: 10.7759/ cureus.6644
10. Borges A. L. V., dos Santos O. A., Fujimori E. Concordance between intention to use and current use of contraceptives among six-month postpartum women in Brazil: The role of unplanned pregnancy //Midwifery. – 2018. – Т. 56. – С. 94-101.
11. Brunson M. R. et al. Postpartum contraception: initiation and effectiveness in a large universal healthcare system //American journal of obstetrics and gynecology. – 2017. – Т. 217. – №. 1. – С. 55. e1-55. e9.
12. Daniele MAS, et al. Provider and lay perspectives on intra-uterine contraception: a global review. Reprod Health 2017 - Review.
13. Diedrich JT, et al. Long-acting reversible contraception in adolescents: a systematic review and meta-analysis Am J Obstet Gynecol 2017 - Review.
14. Garcia G. et al. Trends and disparities in postpartum sterilization after cesarean section, 2000 through 2008 //Women's Health Issues. – 2015. – Т. 25. – №. 6. – С. 634-640.
15. Goldthwaite LM and Shaw KA. Immediate postpartum provision of long-acting reversible contraception Curr Opin Obstet Gynecol 2015 - Review.
16. Goldthwaite LM, et al. Postpartum intrauterine devices: clinical and programmatic review Am J Obstet Gynecol 2018 - Review.
17. Guidelines Fleming N, et al. J Adolescent Pregnancy Obstet Gynaecol Can 2015.
18. Haider S. et al. A Novel Approach to Postpartum Contraception Provision Combined with Infant Care: A Randomized, Controlled Trial //Women's Health Issues. – 2020. – Т. 30. – №. 2. – С. 83-92.
19. Hormonal contraception and breast cancer, what more do we need to know? Marsden J. Post Reprod Health 2017 - Review.
20. Hubacher D, et al. Long-acting reversible contraceptive acceptability and unintended pregnancy among women presenting for short-acting methods: a randomized patient preference trial Am J Obstet Gynecol 2017 - Clinical Trial.
21. Kumar S. et al. Women's experience with postpartum intrauterine contraceptive device use in India //Reproductive health. – 2014. – Т. 11. – №. 1. – С. 32.
22. Makins A., Cameron S. Post Pregnancy Contraception //Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. – 2020.
23. MacDonald EJ, et al. Contraception post severe maternal morbidity: a retrospective audit Contraception 2015.
24. Mishra S. Evaluation of safety, efficacy, and expulsion of post-placental and intra-cesarean insertion of intrauterine contraceptive devices [PPIUCD] //The Journal of Obstetrics and Gynecology of India. – 2014. – Т. 64. – №. 5. – С. 337-343.
25. Raine TR, Foster-Rosales A, Upadhyay UD, Boyer CB, Brown BA, Sokoloff A, et al. One-year contraceptive continuation and pregnancy in adolescent girls and women initiating hormonal contraceptives. Obstet Gynecol. 2011;117:363-71.
26. Samuel E., Myers E., Morse J. IUD insertion after cesarean section: a cost decision analysis of insertion at time of delivery versus at postpartum follow-up //Contraception. – 2014. – Т. 90. – №. 3. – С. 327-328.

27. Shanavas A., Jacob S., Chelamma N. Outcome of immediate postpartum intrauterine contraceptive device in caesarean versus vaginal insertion: a comparative study //International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology. – 2017. – Т. 6. – №. 2. – С. 695.
28. Starr K. A. et al. Postpartum contraception use by urban/rural status: an analysis of the Michigan pregnancy risk assessment monitoring system data //Women's Health Issues. – 2015. – Т. 25. – №. 6. – С. 622-627.
29. Wilkie G. L. et al. Effects of obstetric complications on adolescent postpartum contraception and rapid repeat pregnancy //Journal of pediatric and adolescent gynecology. – 2016. – Т. 29. – №. 6. – С. 612-616.
30. Zaconeta A. M. et al. Intrauterine Device Insertion during Cesarean Section in Women without Prenatal Contraception Counseling: Lessons from a Country with High Cesarean Rates //Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia/RBGO Gynecology and Obstetrics. – 2019. – Т. 41. – №. 08. – С. 485-492.



JOURNAL OF REPRODUCTIVE HEALTH AND URO-NEPHROLOGY RESEARCH

ЖУРНАЛ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ И УРО-НЕФРОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

УДК 618.173:616.13-004.6:615.322

Ахмедова Азиза ТаировнаАссистент Самаркандского Государственного Медицинского института
Кафедры Акушерства и гинекологии, факультета
последипломного образования, Самарканд, Узбекистан.

ВЛИЯНИЕ ФИТОГОРМОНОВ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ЖЕНЩИН С ЭНДОМЕТРИОЗОМ В ПЕРИОДЕ ПЕРИМЕНОПАУЗЫ

For citation: Axmedova Aziza Tairovna, Influence of phytohormones on the quality of life of women with endometriosis during perimenopause, Journal of reproductive health and uro-nephrology research. 2020, vol. 1, issue 1, pp.

<http://dx.doi.org/10.26739/2181-0990-2020-1-9>

АННОТАЦИЯ

В этом исследовании изучили особенности клинического течения климактерического синдрома у женщин с эндометриозом на основании изучения качества жизни, гормонального статуса и применявшихся методов лечения. Были обследованы 87 женщин в периоде перименопаузы с эндометриозом в возрасте от 45 до 55 лет, обратившихся к гинекологу по поводу жалоб, связанных с проявлениями климактерического синдрома. Симптомы, присущие климаксу, связаны со снижением уровня эстрогенов в женском организме. Из-за этого органы, подконтрольные женским половым гормонам, перестают корректно функционировать, у женщин с гипострогенией наблюдается расстройство сосудодвигательной функции, приливы жара, дисфория, депрессивные состояния, снижение либидо, остеопороз, что значительно снижает качество жизни. Нами проведено анкетирование по опроснику качества жизни SF 36.

Ключевые слова: климактерический синдром, перименопауза, эндометриоз, качество жизни, менопаузальная гормональная терапия, фитогормоны.

Axmedova Aziza TairovnaSamarqand Davlat Tibbiyot instituti
Diplomdan keying ta'lim fakulteti
Akusherlik va ginekologiya kafedrasida assistenti,
Samarqand, O'zbekiston

PERIMENOPAUSA DAVRIDA ENDOMETRIOZI BO'LGAN AYOLLARNING HAYOT SIFATIGA FITOGORMONLARNING TA'SIRINI O'RGANISH

ANNOTASIYA

Ushbu tadqiqotda endometriozli ayollarda menopauzal sindromning klinik holati, turmush darajasi, gormonal holat va ishlatiladigan davolash usullari o'rganildi. 45 yoshdan 55 yoshgacha bo'lgan perimenopoz davrida 87 ayolni endometrioz bilan tekshirdik, ular menopauza sindromining namoyon bo'lishi bilan bog'liq shikoyatlar bo'yicha ginekolog bilan bog'lanishdi. Menopauzaga xos bo'lgan alomatlar ayol tanasida estrogen darajasining pasayishi bilan bog'liq. Shu sababli, ayol jinsiy gormonlari tomonidan boshqariladigan organlar to'g'ri ishlashni to'xtatadi, gipoestrogeniya bo'lgan ayollarda vazomotor funktsiyaning buzilishi, qizarish, disforiya, depressiv holatlar, libidoning pasayishi va osteoporoz hayotning sifatini sezilarli darajada pasaytiradi. SF 36 hayot sifati bo'yicha so'rovnomada so'rov o'tkazdik.

Kalit so'zlar: klimakterik sindrom, perimenopoz, endometrioz, hayot sifati, menopauza gormoni terapiyasi, fitohormonlar.

Axmedova Aziza TairovnaAssistant at Samarkand State Medical Institute.
Faculty of Postgraduate Education,
Department of Obstetrics and Gynecology.
Samarkand, Uzbekistan.

INFLUENCE OF PHYTOHORMONES ON THE QUALITY OF LIFE OF WOMEN WITH ENDOMETRIOSIS DURING PERIMENOPAUSE

ABSTRACT

This study examined the clinical course of menopausal syndrome in women with endometriosis based on a study of quality of life, hormonal status, and treatment methods used. We examined 87 women in the period of perimenopause with endometriosis from the age of 45 to 55 years,

who contacted a gynecologist about complaints related to the manifestations of menopause syndrome. Symptoms inherent in menopause are associated with a decrease in the level of estrogen in the female body.

Because of this, organs controlled by female sex hormones cease to function correctly, in women with hypoestrogenia there is a disorder of the vasomotor function, hot flashes, dysphoria, depressive states, decreased libido, and osteoporosis, which significantly reduces the quality of life. We conducted a survey on the questionnaire for quality of life SF 36.

Key words: climacteric syndrome, perimenopause, endometriosis, quality of life, menopausal hormone therapy, phytohormones.

Актуальность. Фитогормоны-соединения растительного происхождения, которые могут проявлять свойства агонистов либо антагонистов эстрогенов. В настоящее время выделено несколько классов фитогормонов, одним из основных являются изофлавоноиды (изофлавоны, генистеин, дайдзеин, куместраны), имеющие простую фенольную структуру, способную соединяться с эстрогенными рецепторами. Изофлавоны обнаружены в соевых бобах, чечевице, турецком горохе, красном клевере. Соевые изофлавоноиды содержатся в биологически активной добавке «Иноклим», представляющей капсулы, в состав которых входит экстракт с двумя важнейшими изофлавонами: генистином и дайдзином. Максимальное содержание изофлавонов составляет 40%, т.е. 1 таблетка Иноклима содержит около 40 мг соевых изофлавонов. Форма выпуска в капсулах обеспечивает оптимальную биологическую усвояемость продукта.

К фитотерапии следует обращаться, если есть абсолютное противопоказание к МГТ (либо несколько относительных) или же пациентка отказывается от гормонов. Уместно применять фитопрепараты при климактерическом синдроме легкой и средней степени тяжести, хирургической менопаузе, у женщин с онкозаболеваниями в анамнезе. Сегодня изучается возможность использовать после мастэктомии лекарственного средства на растительной основе в сочетании с тамоксифеном.

Оценка соотношения полов в популяции пожилых людей в разных странах показала, что в Узбекистане в настоящее время количество пожилых людей составляет 6,7%, а в 2030 году этот показатель достигнет-11,6%, в 2050 году-19,4%. Количество женщин в возрасте 45-54 года 1 млн 702 [stat.uz]. Продолжительность жизни женщин в Узбекистане примерно на 4-5 лет больше, чем у мужчин.

В последнее время во всем мире значительно возрос интерес к изучению проблем перименопаузы (ПМП) [7,8,9].

Качество жизни пациенток с эндометриозной болезнью в периоде перименопаузы значительно страдает [14,15]. Частые перемены настроения, депрессии, тревога нередко мешает выполнению повседневной работы, несмотря на то, что компоненты физического здоровья остаются на среднем уровне [14,16,17].

Таким образом, несмотря на успехи, достигнутые в изучении этиопатогенеза, новых методов диагностики и терапии, проблема лечения и тактика ведения -женщин с эндометриозом в периоде перименопаузы до настоящего времени остается далекой от своего решения.

Все это диктует необходимость оптимизации тактики ведения больных с эндометриозом в ПМП, которая должна быть направлена не только на создание адекватных комплексных подходов прогнозирования развития и рецидивирования различных гинекологических и соматических заболеваний, но и разработки единых протоколов ведения больных с данной патологией.

На основании патентного поиска, регистрационный номер № 001947, от 30.10.2019 года, проведенного Государственной Научной Медицинской библиотекой, при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан, проблема «Особенности течения периода перименопаузы у женщин с эндометриозом» и влияния его на качество жизни не изучалось.

Увеличение количества женщин с эндометриозом, страдающих от климактерического синдрома требует разработки нового подхода к лечению этой категории женщин и относится к актуальным проблемам современной гинекологии, что и послужило основанием для нашего исследования.

Цель: Изучить эффективность фитогормонов в терапии климактерического синдрома у женщин с эндометриозом на

Перименопауза – включает в себя период менопаузального перехода и 12 месяцев после последней самостоятельной менструации [4,8, 25,30,].

В настоящее время механизмы развития изменений и приближения менопаузы, а также патогенез патологических процессов, развивающихся в ПМП, изучены недостаточно.

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что в ПМП нарушается основной алгоритм функционирования репродуктивной системы – цикличность секреции эстрадиола, прогестерона, внутрияичниковых гормонов Ингибина и Активина, а также гонадотропных гормонов [11,12].

Установлено, что с возрастом, наряду с истощением фолликулов, снижается и число рецепторов к гонадотропинам, что способствует снижению чувствительности яичников к собственным гонадотропным стимулам и уменьшению частоты овуляторных циклов [8,11,21].

По мере приближения перименопаузы увеличивается число ановуляторных циклов, наблюдается укорочение фолликулярной и недостаточность лютеиновой фаз цикла, что неминуемо сопровождается клиническими изменениями менструальной функции [8,11,21].

Доказано, что ранним маркером наступающей перименопаузы является повышение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), обусловленное наличием обратной связи между ингибином и ФСГ [23,25,].

В ПМП, создает значительные трудности в выборе методов лечения. Этим можно объяснить отсутствие единых рекомендаций по выбору лекарственного средства, дозе и оптимальной длительности его применения, которая часто является неадекватной, в связи с чем, приходится сталкиваться с рецидивами ГЭ.

Основанием изучения качества жизни, гормонального статуса и применявшихся методов лечения.

Материалы и методы исследования. Были обследованы 87 женщин в периоде перименопаузы с эндометриозом в возрасте от 45 до 55 лет, обратившихся к гинекологу по поводу жалоб, связанных с проявлениями климактерического синдрома.

Симптомы, присущие климаксу, связаны со снижением уровня эстрогенов в женском организме. Из-за этого органы, подконтрольные женским половым гормонам, перестают корректно функционировать, у женщин с гипозестрогией наблюдается расстройство сосудодвигательной функции, приливы жара, дисфория, депрессивные состояния, снижение либидо, остеопороз, что значительно снижает качество жизни. Нами проведено анкетирование по опроснику качества жизни SF 36. (таблица №1)

Таблица № 1
Анкетирование по опроснику качества жизни

	Все время	Большую часть времени	Часто	Иногда	Редко	Ничего
а. Вы чувствовали себя бодрым (ой)?	1	2	3	4	5	6
б. Вы сильно нервничали?	1	2	3	4	5	6
в. Вы чувствовали себя таким (ой) подавленным (ой), что ничто не могло Вас взбодрить?	1	2	3	4	5	6

г. Вы чувствовали себя спокойным (ой) и умиротворенным (ой)?	1	2	3	4	5	6
д. Вы чувствовали себя полным(ой) сил и энергией?	1	2	3	4	5	6
е. Вы чувствовали себя упавшим(ей) духом и печальным(ой)?	1	2	3	4	5	6
ж. Вы чувствовали себя измученным(ой)?	1	2	3	4	5	6
з. Вы чувствовали себя счастливым(ой)?	1	2	3	4	5	6
И. Вы чувствовали себя уставшим (ой)?	1	2	3	4	5	6

У большинства женщин перименопауза наступает в период от 45 до 55 лет. Климакс имеет разные степени выраженности. Для оценки тяжести проявлений климактерического синдрома и принятия решения о целесообразности лечения имеется ряд тестов, производящих оценку состояния женщины. Наиболее распространенными и объективными является индекс Куппермана. Тяжесть течения климактерического синдрома в периоде перименопаузы оценивали с помощью модифицированного менопаузального индекса (ММИ).

Изучена коррекция вегетососудистых и психоэмоциональных нарушений у 87 женщин в периоде перименопаузы с использованием фитогормонов. Пациентки были разделены на 2 группы: I группу составили 40 женщин (оперированных по поводу эндометриоза), II группу составляют 47 женщин (не оперированных по поводу эндометриоза). Контрольную группу составили 50 женщин в возрасте 45-55 лет без гинекологической патологии.

Результаты исследования и их обсуждение.

Жалобы пациенток до начала лечения представлены, в таблице №2

Состояние обследованных женщин до лечения

Симптомы	Количество больных		Контрольная группа	
	№	%	№	%
Приливы жара	87	100,0	8	16
Обильное потоотделение	35	40,2	10	20
Нарушение сна	27	31,03	12	24
Утомляемость	53	60,9	14	28
Состояние тревоги	31	35,6	0	0
Депрессия	33	37,9	0	0
Раздражительность	25	28,7	4	8
Снижение либидо	29	33,3	9	18
Головные боли	23	26,4	13	26
Приступы сердцебиения	46	52,8	15	30
Повышение А/Д	19	21,8	18	36

Слабая степень выраженности климактерического синдрома по индексу Куппермана, была отмечена в основной группе -20,3% пациенток, средняя-у 66% и тяжелая-у 32%, рис.№1.

В контрольной группе тяжесть климактерического синдрома по индексу Куппермана: слабая степень-у 18, средняя степень- у 14 %, тяжелая-у 5% . Коррекция психоэмоциональных и вегетососудистых нарушений проводили препаратом «Иноклим» представляющей капсулы, в состав которых входит соевый экстракт с двумя важнейшими изофлавонами: генистином и дайдзином. Максимальное содержание изофлавонов составляет

40%, т.е. 1 таблетка Иноклима содержит около 40 мг соевых изофлавонов. Форма выпуска в капсулах обеспечивает оптимальную биологическую усвояемость продукта. Контроль проводился через 1, 3, 6-неделю.

Клинический анализ и результаты анкетирования по опроснику SF 36, качества жизни показали, что состояние здоровья женщин, страдающих эндометриозом, в перименопаузе наблюдается высокая распространённость психоэмоциональных нарушений, менопаузальных расстройств у данной категории женщин, характерного для данного возраста, предшествует нарушение процессов метаболической адаптации, существование которого на фоне ранее приобретённых хронических заболеваний, наследственных и социальных факторов усугубляет течение перименопаузальных расстройств.

Согласно полученным данным на 1 неделе терапии имелись положительные тенденции в эмоциональной сфере в I группе у 90% женщин, во II группе 93%, в контрольной группе на 96%, к концу третьей-шестой недели значительно снизилось количество приливов и их тяжесть, уменьшились потливость, колебания А/Д, тахикардия, беспокойство, депрессия, эмоциональная лабильность, головные боли, повысилась работоспособность в I группе -92%, во II группе 94%, в контрольной группе 97% (таблица №3).

Таблица №3
Состояние обследованных женщин после лечения

Симптомы	Через 1 нед.			Через 3-б нед.		
	n -40	n -47	n -50	n -40	n -47	n -50
Обильное потоотделение	5	3	3	3	2	2
Приливы жара	4	3	2	2	3	2
Нарушение сна	6	5	2	4	4	1
Утомляемость	6	5	3	-	-	-
Состояние тревоги	-	1	-	-	-	-
Депрессия	-	-	-	-	-	-
Раздражительность	6	3	-	4	5	1
Снижение либидо	4	3	-	3	4	2
Головные боли	4	5	2	-	-	-
Приступы сердцебиения	6	4	3	2	4	2
Повышение А/Д	4	3	3	4	3	2

По опроснику качества жизни -SF36, у женщин с эндометриозом в периоде перименопаузы до начала лечения, отмечалось снижение качества жизни, в основной группе-у 76%, в контрольной группе- у 42% .

После проведенной терапии отмечалось значительное улучшение психоэмоционального состояния и повышение качества жизни пациенток как в основной группе 89% , так и в контрольной- 96%.

Таким образом, проведенный анализ и наши собственные исследования свидетельствуют о целесообразности гормональной заместительной терапии с использованием натуральных эстрогенов является эффективным способом устранения проявлений климактерического синдрома. На фоне применения МГТ существует риск увеличения эндометриондных очагов, которые обычно регрессируют в постменопаузальном периоде. В связи с этим возможности применения фитострогенов, обладающих уникальным избирательным действием на эстрогеновые рецепторы.

Список использованной литературы:

1. Адамьян Л. В. Особенности диагностики и лечения патологических процессов эндометрия у пациенток пожилого и старческого возраста /Адамьян Л.В., Мельникова Н.С., Козлова О.В.// VIII Международный конгресс по репродуктивной медицине: материалы. – Москва, 2014.- С 7-9.

2. Азизходжаева Н. А. Особенности изменения иммунной системы у женщин с эндометриозом : научное издание / Н. А. Азизходжаева // Неврология. - Ташкент, 2012. - N3-4. - С. 200-201
3. Алиева Д. А. Изучение гинекологической патологии у женщин с мастопатиями перименопаузального возраста / Д. А. Алиева, Н. И. Хикматова // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. - Ташкент, 2011. - N1. - С. 57-61
4. Агабабян Л. Р. и др. Негормональная коррекция климактерических расстройств у женщин с эндометриозом // Вопросы науки и образования. – 2019. – №. 26 (75).
5. Биштани А.Х. Морфологические изменения эндометрия у больных с аномальными маточными кровотечениями /А.Х. Биштани, Ю.Ю. Табакман, А.Г. Солопова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. - №4. – С. 65-66.
6. Вероятность неопластической трансформации при различных типах гиперплазии эндометрия / М.Р. Думановская, Г.Е. Чернуха, О.В. Бурменская, А.Е. Донников и др. // Акушерство и гинекология. – 2013. – №8. – С. 56-62.
7. Агабабян, Л. Р., Ахмедова, А. Т., Абдуллаева, Л. М., Насирова, З. А., & Махмудова, С. Э. (2019). Негормональная коррекция климактерических расстройств у женщин с эндометриозом. Вопросы науки и образования, (26 (75)).
8. Гиперпластические процессы эндометрия в перименопаузе как маркер опухолевого роста и показание к хирургическому лечению / Н. А. Шешукова, И. О. Макаров, Е. И. Боровкова и др. // Хирург. – 2011. – №11. – С. 42-47.
9. Гиперпластические процессы эндометрия: особенности клиники и терапии / И. С. Сидорова, А. Л. Унанян и др. // Врач. – 2011. – № 3. – С. 40-42.
10. Занько С.Н. Гиперплазия эндометрия: возможности ультразвуковой и морфологической диагностики / Занько С.Н., Лысенко О.В. // Акушерство и гинекология. – 2013. – №11. – С. 41-47.
11. Звычайный М. А. Гиперпластический синдром репродуктивной системы у женщин в перименопаузе: тактика консервативной терапии и реабилитации : научное издание / М. А. Звычайный , А. В. Воронцова, А. А. Чилова, И. В. Федотовских // Гинекология. - М., 2014. Том 16 N1. - С. 44-48.
12. Прогнозирование рака тела матки у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия в перименопаузальном возрасте А.Л.Унанян, И.С. Сидорова, Е.А.Коган, Д.В.Бабурич // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2012. - №2. – С.18-24.
13. Тихончук Е.Ю. Молекулярно-биологические изменения эндометрия у женщин с наружным генитальным эндометриозом : научное издание / Е.Ю.Тихончук, А. В. Асатурова, Л.В.Адамян // Акушерство и гинекология. - М., 2016. - N11. - С. 42-48.
14. Тумилович Л.Г. Справочник гинеколога-эндокринолога / Л.Г. Тумилович, М.А.Геворкян. 2-е изд., доп. и перераб. – М.: Практическая медицина, 2010. – 208 с.
15. Частота выявления и структура гиперплазии эндометрия в различные возрастные периоды / М. Р. Думановская, Г. Е. Чернуха, А. В. Асатурова, Е. А. Коган // Акушерство и гинекология. – 2015. – №3. – С. 40-44.
16. Чернуха Г. Е. Современные представления о гиперплазии эндометрия (обзор литературы) / Г. Е. Чернуха, М. Р. Думановская // Акушерство и гинекология. – 2013. – №3. – С. 26–32.
17. Angioni S, Pontis A, Dessole M, Surico D, De Cicco Nardone C, Melis I. Pain control and quality of life after laparoscopic enblock resection of deep infiltrating endometriosis (DIE) vs. incomplete surgical treatment with or without GnRHa administration after surgery. Arch Gynecol Obstet. 2015 Feb;291(2):363-70. doi: 10.1007/s00404-014-3411-5. Epub 2014 Aug 24
18. Brown J, Farquhar C. Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Mar 10;(3):CD009590. doi: 10.1002/14651858.CD009590.pub2. Review.
19. Caserta D, Ralli E, Matteucci E, Bordi G, Mallozzi M, Moscarini M. Combined oral contraceptives: health benefits beyond contraception. Panminerva Med. 2014 Sep;56(3):233-44. Review.
20. Chen J, Gao H, Li Q, Cong J, Wu J, Pu D, Jiang G. Efficacy and safety of remifemin on perimenopausal symptoms induced by postoperative GnRH-a therapy for endometriosis: a randomized study versus tibolone. Med Sci Monit. 2014 Oct 16;20:1950-7. doi: 10.12659/MSM.891353.
21. Chen JM, Gao HY, Ding Y, Yuan X, Wang Q, Li Q, Jiang GH. Efficacy and safety investigation of Kuntai capsule for the addback therapy of gonadotropin releasing hormone agonist administration to endometriosis patients: a randomized, double-blind, blank- and tibolone controlled study. Chin Med J (Engl). 2015 Feb 20;128(4):427-32. doi: 10.4103/0366-6999.151057.
22. Daura-Oller E., Cabre M., Montero M. Specific gene hypomethylation and cancer: New insights into coding region feature trends // Bioinformation. – 2009. – Vol. 3, № 8. – P. 340-343.
23. Duffy JM, Arambage K, Correa FJ, Olive D, Farquhar C, Garry R, Barlow DH, Jacobson TZ. La-paroscopic surgery for endometriosis. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Apr 3;(4):CD011031. doi: 10.1002/14651858.CD011031.pub2. Review.
24. Faure AC, Faure C, Messica O, Margossian H, Ory JP. Perimenopausal discovery of endometriomas on ovarian abscess. Gynecol Obstet Fertil. 2011 Jan;39(1):e20-2. doi: 10.1016/j.gyobfe.2010.08.007. Epub 2010 Dec 22. French.
25. Gong L, Zhang S, Han Y, Long Q, Zou S, Cao Y. Initiation of GnRH agonist treatment on 3-5 days postoperatively in endometriosis patients: a randomized controlled trial. J Clin Pharmacol. 2015 Aug;55(8):848-53. doi: 10.1002/jcph.485. Epub 2015 Apr 1.
26. Granese R, Perino A, Calagna G, Saitta S, De Franciscis P, Colacurci N, Triolo O, Cucinella G. Gonadotrophin-releasing hormone analogue or dienogest plus estradiol valerate to prevent pain recurrence after laparoscopic surgery for endometriosis: a multicenter randomized trial. Acta Obstet Gynecol Scand. 2015 Jun;94(6):637-45. doi: 10.1111/aogs.12633. Epub 2015 Mar 29.
27. Gunawardane DN, Allen PW. Selected Case From the Arkadi M. Rywlin International Pathology Slide Club: Polypoid Endometriosis in the Pouch of Douglas in a Perimenopausal Woman. Adv Anat Pathol. 2015 Sep; 22(5):331-4. doi: 10.1097/PAP.0000000000000081.
28. Hannermann M. M., Alexander H. M., Cope N. J. Endometrial hyperplasia: a clinicians review // Obstet. Gynecol. Reprod. Med. – 2010. – Vol. 20 (4). – P. 116–120.
29. Harlow S.D., Gass M., Hall J.E., Lobo R., Maki P., Rebar R.W., Sherman S., Sluss P.M., de Villiers T.J.; STRAW + 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive
30. Kenemans P., van Unnik G.A., Mijatovic V., van der Mooren M.J. Perspectives in hormone replacement therapy // Maturitas. - 2001 — 38. - P. 41-48.
31. Kyama C.M., Mihalyi A., Simsa P., Mwenda J.M., Tomassetti C., Meuleman C, D'Hooghe TM. Non-steroidal targets in the diagnosis and treatment of endometriosis // Curr Med Chem. - 2008; 15(10):1006-17.
32. Landi S., Mereu L., Pontrelli G., Stepniewska A., Romano L., Tateo S., Dorizzi C., Minelli L. The influence of adenomyosis in patients laparoscopically treated for deep endometriosis // J Minim Invasive Gynecol. - 2008, Sep-Oct; 15(5):566-70.
33. Laslek W., Migda M., Pilecki S., Serafin Z., Jeka S., Rosinska-Migda J. Transvaginal ultrasonography and sonohysterography in the diagnosis of benign uterine lesions in women at peri- and postmenopausal age // Pol Merkuriusz Lek. - 2004; 17(97): 47-9.



УДК [616.61+616-056.257]-07.019.941

Гарифулина Лиля Маратовна
к.м.н., доцент, заведующая кафедрой
педиатрии лечебного факультета

Самаркандского государственного
медицинского института, Самарканд, Узбекистан.

Гойибова Наргиза Салимовна
ассистент кафедры педиатрии лечебного факультета
Самаркандского государственного
медицинского института, Самарканд, Узбекистан

СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С ЭКЗОГЕННО-КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

For citation: Garifulina Lilya Maratovna, Goyibova Nargiza. Kidney state in children with exogenous constitutional obesity, Journal of reproductive health and uro-nephrology research. 2020, vol. 1, issue 1, pp.

 <http://dx.doi.org/10.26739/2181-0990-2020-1-10>

АННОТАЦИЯ

Обследовано 68 детей с избыточной массой тела и экзогенно-конституциональным ожирением. Выявлено, что с увеличением степени ожирения у детей отмечается частота поражения почек, характеризующаяся увеличением скорости клубочковой фильтрации и экскреции альбумина с мочой, а также повышением уровня артериального давления.

Ключевые слова: почки, экзогенно-конституциональное ожирение

Garifulina Lilya Maratovna

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department
Pediatrics Faculty of General Medicine
Samarkand State Medical Institute,
Samarkand, Uzbekistan.

Goyibova Nargiza Salimovna

Assistant of the Department of Pediatrics,
Faculty of General Medicine
Samarkand State Medical Institute,
Samarkand, Uzbekistan

KIDNEY STATE IN CHILDREN WITH EXOGENOUS CONSTITUTIONAL OBESITY

ANNOTATION

68 children with overweight and obesity were examined, and it was revealed that with an increase in the degree of obesity in children, a frequency of kidney damage was noted, characterized by an increase in glomerular filtration rate and urinary albumin excretion, as well as an increase in blood pressure.

Key words: kidneys, exogenous constitutional obesity

Garifulina Lilya Maratovna

Tibbiyot fanlari nomzodi, dotsent,
Davolash fakulteti pediatriya kafedrası mudiri
Samarqand davlat Tibbiyot instituti,
Samarqand, O'zbekiston.

Goyibova Nargiza Salimovna

Davolash fakulteti pediatriya kafedrası assistenti
Samarqand davlat Tibbiyot institute
Samarqand, O'zbekiston

BOLALARDA EKZOGEN-KONSTITUSIONAL SEMIRISHDA BUYRAK FAOLIYATI

Ortiqcha vazn va ekzogen-konstitutsional semirish bilan bo'lgan 68 nafar bola tekshirildi. Bolalarda semirib ketish darajasining ortishi bilan buyraklar shikastlanishining chastotasi kuzatilib, glomerulyar filtratsiya darajasi va siydikdagi albumin ajralishi, shuningdek qon bosimining ko'tarilishi bilan namoyon buldi.

Kalit so'zlar: buyrak, ekzogen-konstitutsional semirish.

Актуальностью проблемы поражения почек у детей с экзогенно конституциональным ожирением связана с развитием у данного контингента детей высокой частоты тубулоинтерстициальных нефропатий. Данный факт связан с метаболическими нарушениями, в организме детей, особенностью поражения почек у детей со склонностью к прогрессирующему течению. Ранняя диагностика патологии почек основана на выявлении и оценке патогенетических факторов риска их формирования[1,2].

Так в трудах последних лет установлено прямое повреждающее действие на структуру почечной ткани и эндотелий сосудов почек гиперхолестеринемии, атерогенных фракций липидов, липидных медиаторов (простагландинов), цитокинов, среди которых наиболее значимыми являются медиаторы, непосредственно продуцируемые адипоцитами: лептин, -фактор некроза опухоли, интерлейкины-1,6,8. При этом в патогенезе поражения почечной ткани прогностически наиболее неблагоприятным считается висцеральное ожирение, которое (ОТ/ОБ). В исследование вошли 29(42,6±6,0%) девочек и 39(57,4±6,0%) мальчиков, средний возраст которых составил 15,02 ± 0,19лет (от 11 до 18 лет). В группе сравнения составили 20 детей, не имеющих ожирения, в возрасте 14,87 ± 0,26 лет. Гендерный состав был одинаков (девочек и мальчиков по 10).

Всем детям проведено комплексное обследование с оценкой эндокринологического и нефрологического статусов: общеклинический анализ крови, биохимический анализ крови, проведена оценка состояния функции почек (определение скорости клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина, формуле Кокрофта-Голта, концентрационной способности почек по пробе Зимницкого, суточной протеинурии, экскреция белка при помощи диагностических тест полосок (MICRAL-TEST II). Суточное мониторирование артериального давления (аппарат «ДОН-МД-1», «Медиком», Россия) с использованием аускультативного метода Короткова с определением средних значений артериального давления.

Результаты исследования.

В зависимости от массы тела дети были разделены на 2 группы. I группу составили 35 детей с избыточной массой тела. Во II группу вошли 33 ребенка с экзогенно-конституциональным ожирением. ИМТ в I группе пациентов находилось в пределах SDS от ≥+1,0 до +2,0и достигало значений 28,12±0,48 кг/м²; во II группе, ИМТ находилось в пределах SDS от +2,0 до ≥+3,0, средние значения которого составили 34,15±0,22 кг/м² (P<0,01). Среднее значение ИМТ в группе сравнения находилось в пределах SDS от -1,0 до +1,0 и составило 20,13 ± 0,28 кг/м², при разбросе значений от 18,3 до 23,1 кг/м². Разница в значении ИМТ с группой наблюдения достоверна (P<0,001).

Отмечено достоверное нарастание ОТ с увеличением степени ожирения. В I группе пациентов отмечена слабая положительная корреляция ИМТ и ОТ (r = 0,456), тогда как увеличение ИМТ не сопровождалось увеличением коэффициента ОТ/ОБ (r=341). Те же закономерности определялись во II группе: ОТ достоверно возрастал с нарастанием ИМТ (r = 0,640; P<0,01), в отношении коэффициента ОТ/ОБ такой связи не отмечено (r = 0,124). Таким образом, у детей характер распределения жира, более точно оценивается с помощью ОТ нежели соотношения ОТ/ОБ, что согласуется с мнением ряда авторов.

При оценке артериального давления в сравниваемых группах выявлено, что в группе с равномерным типом ожирения превышение уровня САД и ДАД выше пограничных единиц соответственно перцентильной таблице АД соответственно полу и возрасту рекомендованное ВНОК наблюдалось у 8 (22,8%) детей. При этом повышение АД наблюдалось только на первом приеме, в связи с этим мы расценили данное состояние как гипертония белого халата. У больных детей с АО гипертония

сопряжено с большим риском развития вторичных расстройств функций внутренних органов [3].

Целью работы явилось определение клинико-лабораторной характеристики поражения почечной ткани у детей с ожирением.

Материалы и методы исследования. Было обследовано 68 детей с избыточной массой тела и экзогенно-конституциональным ожирением. Контингент больных был выявлен при диспансерных осмотрах в семейных поликлиниках г. Самарканда, а также коллежах г. Самарканда и Самаркандской области. Группу контроля составили 20 условно здоровых детей с нормальной массой тела. Критерием отбора больных послужило определение ИМТ у детей и подростков с выявленным избыточным весом и/или ожирением, которое сравнивалось с перцентильными диаграммами разработанными ВОЗ для детей от 5 до 19 лет (WHO Growth Reference, 2007). Также был определен, ОТ, который сравнивался с перцентильными таблицами для определенного возраста и пола согласно рекомендациям ВНОК (2009), и отношение объема талии к объему бедер

«белого халата» отмечалась в более высоком процентном соотношении – в 10 (30,3%), при этом у 12 детей (36,4%) была диагностирована АГ I степени. Следует отметить, что в данной группе детей отмечались значения САД и ДАД выше 97 перцентиля для соответствующего возраста и пола.

У детей основных групп выявлена достоверная положительная корреляция значения ИМТ с уровнями САД (r = +0,602), ДАД (r = +0,589) в группе с ожирением САД (r = +0,618), ДАД (r = +0,602).

Оценка полового развития у подростков по классификации J.Tanner (1969г.) показала, что большинство обследованных больных мальчиков и девочек в обеих группах имели IV и V стадии полового развития. Пациентов с I стадией полового развития в группах наблюдения почти не выявлено

В соответствии с опросником по оценке качества жизни детей с ожирением нами было выявлено, что наиболее частой жалобой у детей с ожирением была периодически возникающая головная боль, которая появлялась на фоне эмоционального напряжения, преимущественно в дневные и вечерние часы (80%; 87,8% соответственно в 1, 2 группах). При этом среди детей контрольной группы на нерегулярные головные боли жаловались всего 20% детей. У одной трети детей с ожирением отмечались эпизоды покалывания в области сердца, возникающие, как в покое, так и при нагрузке (28,5%; 30,3% соответственно в 1 и 2 группах). В группе контроля на болевые ощущения в области сердца, связанные с эмоциональным или физическим напряжением указывали 10,0% детей.

При проведении ЭКГ у детей основной группы с ожирением в 22,8% детей случаев регистрировались функциональные нарушения в виде синусовой тахи- или брадикардии, у 5,7% детей выявлен предсердный ритм, который при переходе пациента в вертикальное положение сменялся на ускоренный синусовый. Отмечались нарушения проводимости в виде неполных блокад ножек пучка Гиса (14,2% детей). При этом в группе контроля тахи- и брадиаритмии отмечались у 5% (1 ребенка), а неполные блокады ножек пучка Гиса диагностирована также у 1 ребенка.

Отчетливо прослеживается тенденция неуклонного роста и распространения ожирения и метаболического синдрома (МС). Распространенность МС среди детей и подростков при применении различных критериев диагностики колеблется в пределах от 0,4 до 25% [4].

Так, по данным анализа показателей углеводного обмена выявлено, что средние уровни гликемии (глюкоза натощак и постпрандиально) и ИРИ в основных группах не отклонялись от установленной нормы, однако превышение по индексу НОМА-R (p<0,05) свидетельствовало о наличии инсулинорезистентности

(ИР). При этом концентрации тощаковой гликемии, постпрандиальной гликемии и ИРИ ($p < 0,05$) были достоверно выше аналогичных значений группы контроля и нарастали по мере прогрессирования ожирения.

При анализе частоты встречаемости нарушений показателей углеводного обмена была выявлено, что повышение глюкозы натощак было выявлено у 17,6%, 20% детей в 1 и 2 группе соответственно, при этом у 15%, 22,2% детей (в 1 и 2 группе соответственно) наблюдалось повышение постпрандиальной гликемии, повышение ИРИ наблюдалось в 25% и 27,7% случаев (в 1 и 2 группе соответственно). В группе контроля нарушений углеводного обмена выявлено не было, однако, 2 ребёнка (10%) имели незначительное повышение индекса НОМА-R за счёт близких к пограничным, но не превышающих норму, концентрациям тощаковой гликемии и ИРИ.

Ожирение в области живота (абдоминальный, центральный или яблоковидный тип) является ведущим признаком МС. Именно этот тип ожирения обычно связан с высоким уровнем триглицеридов (ТГ). Аналогичные изменения были отмечены в нашей выборке больных. В результате оценки липидного профиля выяснилось, что нарушения липидного обмена встречались у одной трети больных среди детей основной группы с ожирением.

При анализе уровня триглицеридов было выявлено, что у 30% и 38,8% больных наблюдалась триглицеридемия. В среднем уровень ТГ составил $1,92 \pm 0,16$ и $2,3 \pm 0,23$ ммоль/л (в 1 и 2 группе соответственно).

Для дислипидемии при МС характерно увеличение общего ХС, ХСЛПНП и снижение ХСЛПВП. Именно этому типу дислипидемии в последнее время придают большое значение в связи с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений. В 2–4 раза повышается риск развития ИБС и в 6–10 раз – острого инфаркта миокарда по сравнению с общей популяцией во взрослом возрасте [3]. Дислипидемия сопровождается увеличением концентрации атерогенных липопротеидов с большой молекулярной массой, что приводит к повышению вязкости плазмы, повышению ОПСС и поддерживает высокий уровень АД.

Так, повышение уровня общего холестерина выше нормы или его пограничные значения наблюдалось в 35% и 44,4% случаев (в 1 и 2 группе соответственно), при этом уровень общего

холестерина был достоверно повышен в группах с абдоминальным ожирением по сравнению с контролем $5,01 \pm 0,33$ и $5,76 \pm 0,52$ ммоль/л (в 1 и 2 группе соответственно)

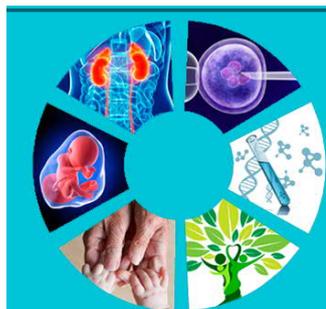
Исследования ЛПВП показали снижение его уровня у больных с ожирением в 25% и 22,2% случаев (в 1 и 2 группе соответственно), его средние показатели составили в среднем $1,13 \pm 0,09$ и $1,03 \pm 0,07$ ммоль/л. При исследовании же фракций холестерина ЛПНП было выявлено, что уровень составил $3,66 \pm 0,18$ и $4,14 \pm 0,39$ ммоль/л, при этом повышение данного показателя наблюдалось у 35% и 44,4% случаев (в 1 и 2 группе соответственно).

Анализ показателей функционального состояния почек у детей с ожирением показал, что в данной группе чаще отмечаются изменения показателей парциальных функций почек, так СКФ вычисленная по формуле Кокрофта-Голта показала, что СКФ была выше в группе с ожирением, что говорит о повышенной нагрузке на почки при высокой массе тела. Данная формула наиболее применима у детей с ожирением, так как это единственная формула для расчета СКФ, где учитывается масса тела ребенка. Так если в контрольной группе СКФ составило $125,9 \pm 6,5$ мл/мин, то у больных детей с ожирением данный показатель составил $205,6 \pm 7,8$ мл/мин, что было достоверно больше по отношению к здоровым детям ($p < 0,01$). При определении корреляционной связи выявлена четкая взаимосвязь между ИМТ ребенка и СКФ по формуле Кокрофта-Голта. При определении частоты встречаемости микроальбуминурии (МАУ) в группе детей с ожирением выявлено, что у 4 (26,6%) детей данной группы наблюдалась экскреция альбумина с мочой, при отсутствии данного симптома в контрольной группе. Следует отметить, что у детей с ожирением установлена взаимосвязь повышения АД и микроальбуминурией, так МАУ была выявлена только у детей с ожирением и эссенциальным повышением АД ($r = +0,508$), а также у части детей с гипертонией белого халата» ($r = +0,640$).

Выводы: таким образом, с увеличением степени ожирения у детей отмечается частота поражения почек, характеризующаяся увеличением скорости клубочковой фильтрации и экскреции альбумина с мочой, а также повышением уровня артериального давления.

Литература

1. Вялкова А. А., Гордиенко Л. М., Кулагина Е. П. Тубулоинтерстициальная болезнь почек у детей, ассоциированная с висцеральным ожирением // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015. № 4. С. 201.
2. Кутырина И. М., Краснова Е. А., Федорова Е. В., Фомин В. В. Поражение почек при ожирении: клинические, патогенетические и терапевтические аспекты // Врач. 2005. № 6. С. 6–9.
3. Pecoraro C. Prevention of Chronic kidney disease (CKD) in children // Italian Journal of Pediatrics. 2015. № 41 (Suppl. 2): p. 56.



JOURNAL OF REPRODUCTIVE HEALTH AND URO-NEPHROLOGY RESEARCH

ЖУРНАЛ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ И УРО-НЕФРОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

УДК:618.3.008.6-06:616.831

Махмудова Севара ЭркиновнаАссистент Самаркандского Государственного Медицинского института
Кафедры Акушерства и гинекологии, факультета последиplomного образования, Самарканд, Узбекистан.

КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРЕЭКЛАМПСИИ И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С ТЕЧЕНИЕМ И ИСХОДАМИ БЕРЕМЕННОСТИ

For citation: Makhmudova Sevara Erkinovna, clinical-anamnestical and molecular genetic factors of preeclampsia and their association to the course and outcome of pregnancy, Journal of reproductive health and uro-nephrology research. 2020, vol. 1, issue 1, pp.

 <http://dx.doi.org/10.26739/2181-0990-2020-1-11>

АННОТАЦИЯ

Преэклампсия (ПЭ) - это заболевание, которое продолжает оставаться основной причиной летальности и осложнений беременности со стороны матери и плода в 5-8 % беременностей. Преэклампсия развивается после 20 недели беременности и характеризуется гипертонией и протеинурией. Согласно данным ВОЗ, гипертония во время беременности - причина от 9 до 25 % всей материнской смертности, однако точные данные определить сложно. Наряду с тем, что ПЭ является одной из ведущих причин материнской и перинатальной смертности, это заболевание и его осложнения обуславливают круг медицинских проблем. До сих пор нет новых ранних методов прогнозирования преэклампсии. Преэклампсия определяется как гипертония и протеинурия во второй половине беременности и является одним из самых сложных заболеваний, известных в акушерстве. Несмотря на то, что в настоящее время имеется определенный прогресс в отношении раскрытия патофизиологии преэклампсии, конфликтующие теории все еще существуют, и дискуссия безусловно, актуальна. По данным ВОЗ, у каждого пятого ребенка, родившегося от матери с преэклампсией, нарушается физическое и психоэмоциональное развитие, выше уровень заболеваемости в младенческом и раннем детском возрасте.

Ключевые слова: Преэклампсия, плацентарный фактор роста, генетика, беременность, протеинурия, трофобласт, кесарево сечение, плацента

Makhmudova Sevara ErkinovnaAssistant at Samarkand State Medical Institute.
Faculty of Postgraduate Education, Department of Obstetrics and Gynecology,
Samarkand, Uzbekistan.

CLINICAL-ANAMNЕСТICAL AND MOLECULAR GENETIC FACTORS OF PREECLAMPSIA AND THEIR ASSOCIATION TO THE COURSE AND OUTCOME OF PREGNANCY

ABSTRACT

Preeclampsia (PE) is a disease that continues to be the main cause of maternal and fetal mortality and complications in 5-8% of pregnancies, Preeclampsia develops after 20 weeks of pregnancy and is characterized by hypertension and proteinuria. According to WHO, hypertension during pregnancy is the cause of 9 to 25 per cent of all maternal mortality, but accurate data are difficult to determine. In addition to the fact that PH is one of the leading causes of maternal and perinatal mortality, this disease and its complications cause a range of medical problems. There are still no new early methods for predicting preeclampsia. Preeclampsia is defined as hypertension and proteinuria in the second half of pregnancy and is one of the most complex diseases known in obstetrics. Although there is now some progress in the discovery of the pathophysiology of preeclampsia, conflicting theories still exist and the debate is certainly relevant. According to WHO, one in five children born to a mother with pre-eclampsia has impaired physical and psycho-emotional development, with higher morbidity rates in infancy and early childhood.

Key words: Preeclampsia, placental growth factor, genetics, pregnancy, proteinuria, trophoblast, C-section, placenta.

Makhmudova Sevara ErkinovnaSamarqand Davlat Tibbiyot instituti
Diplomdan keying ta'lim fakulteti
Akusherlik va ginekologiya kafedrası assistenti,
Samarqand, O'zbekiston

PREKLAMPSIYANING KLINIK-ANAMNESTIK VA MOLEKULAR-GENETIK OMILLARI VA ULARNING HOMILADORLIK JARAYONI VA NATIJALARI BILAN ALOQASI

ANNOTASIYA

Preeklampsiya hozirgi vaqtda onalar va bolalar kasalligi va o'limining asosiy sababi bulib, 5-8 % tashkil kiladi. Homiladorlikning 20 xaftasidan keyin rivojlanib gipertoniya va proteinuriya bilan xarakterlanadi. BJSST ma'lumotlariga kura, homiladorlik vaktida gipertoniya 9-25% onalar o'limiga olib keladi, ammo aniq ma'lumotni keltirish qiyin. Bu bilan birgalikda preeklampsiya onalar va perinatal o'limining asosiy sababi bulib, bu kasallik va uning asoratlari kurgina tibbiy muammolarga olib keladi. Preeklampsiyani erta tashxislash uchun hali ham yangi usullar mavjud emas. Preeklampsiya homiladorlikning ikkinchi yarmida gipertenziya va proteinuriya belgilari bilan ta'riflanadi va akusherlikda ma'lum bo'lgan eng murakkab kasalliklardan biri hisoblanadi. Hozirgi vaqtda preeklampsiyati patofiziologiyasini o'rganish uchun ma'lum bir siljish borligiga qaramay, qarama-qarshi nazariyalari hali ham mavjud va muhokama qilinayпти. JSST ma'lumotlariga ko'ra, preeklampsiyasi bor onadan tug'ilgan har beshinchi bola jismoniy va ruhiy-emotsional rivojlanishiga ega va erta yoshda bu kasallikning darajasi yuqori.

Kalit suzlar: Preeklampsiya, plasentar usish omili, genetika, homiladorlik, proteinuriya, troflast, kesar kesish, yo'ldosh

Известно, что преэклампсия является одним из очень серьезных и достаточно часто встречающихся (5–8%) осложнений беременности. Преэклампсия характеризуется повышением артериального давления (более 140/90 мм рт. ст.) и увеличением концентрации белка (свыше 100 мг/дл в случайных образцах мочи, собранных в интервале 4 ч) [4]. Этиопатогенез преэклампсии до сих пор окончательно не выяснен. Существует около 30 теорий развития этой патологии, однако, с нашей точки зрения, одна из них заслуживает особого внимания [3, 5, 8, 10]. Установлено, что процесс формирования плаценты начинается с перемещения большого количества трофобластов против течения крови в мелких спиральных артериях матки. Эти клетки стимулируют синтез цитокинов, факторов роста и молекул адгезии, в результате чего происходит расширение спиральных артериол, формирование кровеносных сосудов большего диаметра, которые способны обеспечить развивающийся плод кислородом и необходимыми питательными веществами [6, 11]. Этот процесс начинается в конце I триместра и завершается в 18–20 нед [1, 2, 11]. Если начальный поток трофобластов аномально мал, происходит неполная перестройка спиральных артерий, что может явиться причиной недостаточного кровоснабжения развивающегося плода и развития преэклампсии. В целях компенсации недостатка кровоснабжения плода в плаценте начинают синтезироваться растворимые факторы, поступающие в материнский кровоток. Однако эти факторы приводят к системной эндотелиальной дисфункции, развитию гипертензии и протеинурии [9, 10]. Кроме того, преэклампсия предрасполагает к таким тяжелейшим осложнениям как ПОНРП, инсульт, HELLP-синдром, ТЭЛА. Также при преэклампсии возрастает частота оперативного родоразрешения. Перенесшие преэклампсию женщины имеют повышенный риск ИБС, гипертензии, диабета в последующей жизни [3,5,7].

Многие из этих факторов выделены и проанализирована их информативность при попытках ранней диагностики преэклампсии. В настоящее время показано, что наиболее чувствительными и специфичными прогностическими показателями преэклампсии являются маркеры ангиогенеза – плацентарный фактор роста (plgf) и fms-подобная тирозинкиназа-1 (sflt-1), являющаяся вариантом рецептора фактора роста эндотелия сосудов (vegfr-1) [5, 9, 11] Чувствительность тестов достигает 89%, а специфичность – 97% [10].

До сих пор нет новых ранних методов прогнозирования преэклампсии. Преэклампсия определяется как гипертензия и протеинурия во второй половине беременности и является одним из самых сложных заболеваний, известных в акушерстве. Несмотря на то, что в настоящее время имеется определенный прогресс в отношении раскрытия патофизиологии преэклампсии, конфликтующие теории все еще существуют, и дискуссия безусловно, актуальна [5, 9, 11] По данным ВОЗ, у каждого пятого ребенка, родившегося от матери с преэклампсией, нарушается физическое и психоэмоциональное развитие, выше уровень заболеваемости в младенческом и раннем детском возрасте. Уровень заболеваемости новорожденных на фоне преэклампсии колеблется от 64% до 78%, а перинатальная смертность составляет 18-30% [5, 9]

До настоящего времени, несмотря на достигнутый высокий уровень ряда медицинских технологий, многие вопросы,

посвященные проблеме ПЭ, остаются малоизученными, спорными и противоречивыми. Излечить ПЭ невозможно, поэтому цель терапии - предотвратить прогрессирование имеющегося заболевания и уменьшить выраженность клинических симптомов. Эффективность коррекции данного состояния значительно выше при начальных стадиях заболевания [1, 2, 4]. Следовательно, актуален поиск методов прогнозирования и ранней диагностики ПЭ, оценки вероятности развития ПЭ еще до беременности, чтобы своевременно провести комплекс профилактических мероприятий и предгравидарную подготовку.

На современном этапе развития акушерской науки преэклампсия рассматривают как генетически детерминированную недостаточность процессов адаптации материнского организма к новым условиям существования, которые возникают с развитием беременности [5, 9, 11]. Роль генетических факторов в развитии ПЭ составляет более 50%, и вклад материнских генов в этот процесс превышает генетическую компоненту плода [5, 6, 11]. К настоящему времени изучено более 50 генов, предположительно связанных с развитием ПЭ [5, 9], однако полностью определить спектр генов, ответственных за развитие ПЭ, еще не удалось. Несмотря на то, что в данной области ведутся интенсивные исследования, патофизиология преэклампсии до сих пор остается неясной.

Одной из наиболее распространенных гипотез является возникновение преэклампсии в результате поверхностной инвазии вневорсинчатого трофобласта с последующим неполным ремодулированием сосудистых структур матери, что ведет к маточно-плацентарной недостаточности и внутриутробной задержке роста плода. Неполная инвазия, в свою очередь, ведет изменению плацентарного ангиогенеза и, таким образом, играет значительную роль в формировании преэклампсии. Дисбаланс ангиогенных и ростовых факторов в зоне маточно-плацентарного барьера и вытекающий из него дисбаланс этих факторов в кровотоке матери могут приводит к таким клиническим проявлениям, как гипертензия и протеинурия. Дисбаланс ангиогенных факторов таких как эндотелиальный фактор роста (ЭФР) или плацентарный фактор роста (ПФР), и факторов, препятствующих ангиогенезу, таких, как растворимая ФМС подобная тирозин-киназа 1 (sFLT1) играет фундаментальную роль в патогенезе преэклампсии. Концентрация ПФР при нормально протекающей беременности постепенно нарастает начиная с 15 недели, достигает максимума на 28-32 неделе, затем сходным образом снижается. Плацентарный фактор роста PIGF — это белок семейства цитокинов, синтезируемый в плаценте, мощный стимулятор ангиогенеза — появления новых сосудов. Белок sFlt-1, растворимая fms-подобная тирозинкиназы-1 — это антагонист ПФР. При нормальной беременности плацента продуцирует малые количества PIGF (плацентарный фактор роста) и его антагониста, sFlt-1 (растворимая fms-подобная тирозинкиназа1, вариант рецептора VEGFR-1). При преэклампсии, повышенный синтез sFlt-1 приводит к снижению уровня свободно циркулирующего PIGF, что ассоциируется с дисфункцией эндотелиальных клеток, что проявляется гипертензией, протеинурией и др. симптомами. Выявление группы риска на развитие ПЭ весьма актуально и приведет к снижению уровня материнской и младенческой заболеваемости и смертности [1,5,7]. В целом оптимизация диагностики, прогноза

преэклампсии позволит наметить дальнейшие пути разработки профилактики возможных осложнений, что в конечном итоге будет способствовать реализации Государственной программы по дальнейшему укреплению репродуктивного здоровья населения, охране здоровья матерей и детей в Узбекистане. Решение этих вопросов позволит создать лечебно-диагностический алгоритм преэклампсии. Все вышеизложенное явилось объектом предстоящего исследования.

В структуре смертности беременных, рожениц и родильниц преэклампсия занимает одно из первых мест (5-13%) [5,9]. Преэклампсия – основная причина перинатальной заболеваемости и смертности. У 20% новорожденных от матерей с преэклампсией регистрируют нарушения психоэмоционального и физического развития, значительно возрастает частота детской заболеваемости [1,5,9]

Респираторный дистресс синдром новорожденных является серьезным осложнением преждевременных родов и основной причиной инвалидности и ранней неонатальной смертности [4,6,8,10]. Частота тем выше чем меньше гестационный возраст и чем чаще возникает патологические состояния связанные с патологией систем дыхания, кровообращения и ЦНС.

Респираторный дистресс синдром (РДС) является результатом ишемии легочной ткани, при которой нарушается с одной стороны продукция сурфактанта, с другой происходит его инактивация фибриногеном плазмы вследствие повышенной проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны при гипоксии с образованием гиалиновой мембраны новорожденных. То есть гиалиновые мембраны новорожденных является следствием, а не причиной РДС [3,5,9]

Цель работы: Изучить современные методы прогнозирования и ранней диагностики преэклампсии.

Материалы и методы исследования: Данное исследование является клинической научной работой, в которой впервые будет изучено соотношения концентраций белка sLIt-1 и плацентарного фактора роста (ПФР, PlGF) в сыворотке крови на протяжении всей беременности у женщин, с преэклампсией. Впервые, используя современные методы диагностики будут изучены возможные эффекты влияния белка sLIt-1 и плацентарного фактора роста (ПФР, PlGF) на ЦНС. Новые методы диагностики позволят раннему выявлению осложнений преэклампсии и своевременному ее лечению.

В основе исследования положен анализ клинического течения неонатального периода 68 новорожденных от матерей беременность которых протекало на фоне различной степени тяжести преэклампсии. Работа выполнена на базе родильного дома №2 г. Самарканда и в отделении патологии новорожденных областной многопрофильной детской больницы г. Самарканда с 2018-2019гг. 68- новорожденных были разделены на 2 группы. Первую основную группу 33(48,5%) новорожденных от матерей беременность которых протекало на фоне тяжелой преэклампсии. Вторую группу сравнения 38(55,8%) новорожденных от матерей беременность которых протекало на фоне легкой преэклампсии.

По возрасту и паритету обе группы были хорошо сопоставимы. Их возраст колебался от 18 до 40 лет, составляя в среднем для 1-й (основной) группы 29,1±6,5 года, для 2-й группы сравнения 28,2±6,5 года. По паритету они распределялись следующим образом: основная группа из 33 рожениц: первородящих было 25 (75,55%), повторнородящих было 8(24,5%); из 38 рожениц группы сравнения первородящих было 28 (73,7%), повторнородящих 10(26,3%). Таким образом, по паритету роженицы подобраны практически одинаково и между группами отсутствует достоверная разница ($p \geq 0,05$).

Клиническое обследование рожениц включало изучение соматического, акушерского и гинекологического анамнеза, учет заболеваний перенесенных до и во время данной беременности. Особое внимание обращали на исходы предыдущих беременностей и родов. По показаниям проводили консультации терапевтов, невропатологов и окулистов.

У рожениц с преэклампсией в основной группе родилось 33 детей, в группе сравнения 38. Масса детей в основной группе колебалась от 2000гр и до 4400гр и составило в среднем $3200 \pm 50,4$ гр. У первородящих - $3450 \pm 60,2$ гр, у повторнородящих в группе сравнения соответственно $3150 \pm 140,0$ гр и $3400 \pm 80,2$ гр. В основной группе рожениц с преэклампсией недоношенных детей было 4(12,1%), в группе сравнения 3 (7,9%). В основной группе детей с массой более 4000гр было 3(7,9%), а в группе сравнения 4(12,1%).

Рожениц обследовали с использованием общеклинических и специальных методов. Заполняли карты наблюдений для внесения в базу данных и последующей статической обработки при помощи прикладных статических программ Excel 70.

Результаты исследований: Сравнительный анализ течения неонатального периода, показало что наибольшая частота респираторных нарушений наблюдается в основной группе 6 (18,2%), а в группе сравнения наблюдалось у 5 (13,1%). При этом респираторные нарушения у доношенных в основной группе были обусловлены тяжестью преэклампсии, а у недоношенных детей в обеих группах функциональной незрелостью легких плода.

В группе сравнения при досрочном родоразрешении родилось 3 (9,1%) недоношенных новорожденных, а в основной группе родилось преждевременно 4 (10,5%).

В группе сравнения у 3(9,1%) доношенных детей с оценкой по шкале Апгар 7-6 баллов отмечался нерезкий цианоз и отмечались явления дыхательной недостаточности I степени, которое выражалось нарушением ритма дыхания лишь при беспокойстве. При анализе респираторных нарушений в основной группе у 5 (13,1%) детей с оценкой по шкале Апгар 4-5 балла так же, как у недоношенных новорожденных отмечены нарушения ритма и частоты дыхания, цианоз, участие вспомогательной мускулатуры, с втяжением мечевидного отростка и межреберей, глухость сердечных тонов бради и тахикардия. (дыхательная недостаточность II степени). Симптомы дыхательной недостаточности нарастали при беспокойстве ребенка. В группе сравнения в 2 (6,1%) случаях с респираторным дистресс синдромом были отмечены неврологические нарушения. Новорожденные были мало активными, беспокойными, отмечалось снижение мышечного тонуса, рефлексов, тремор конечностей, что свидетельствует о возбудимости ЦНС. На 3-4 сутки неонатального периода состояние новорожденных было удовлетворительным. У 4 (12,1%) недоношенных новорожденных в основной группе с РДС II-III степени снижение мышечного тонуса и тремор конечностей отмечались в течении 4-5 дней неонатального периода, который нормализовался к 7-9 дню неонатального периода. В основной группе у одного новорожденного на фоне респираторных нарушений были судороги, которые носили клоникотонический характер, отмечалось нарушение периода сна и бодрствования. В 2х случаях наблюдались атония, арефлексия и адинамия. В основной группе у недоношенных новорожденных с низкой массой тела (от 2000 до 2400 гр) на фоне адинамии и депрессии отмечались периоды повышенной возбудимости. В основной группе роды были осложненными: преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты с кесаревым сечением 8(24,2%) в группе сравнения 5 (15,1%) ($p \leq 0,05$) неудовлетворительный прогресс родов 4 (12,1%) в группе сравнения 3 (7,9%) ($p \leq 0,05$) тазовое предлежание плода 1 (2,6%) и 1(3,0%) соответственно. Наши данные согласуются с данными Куликова А.В., Казакова Д.П. и соавт. 2001г, что любое отклонение от нормального течения родов даже плановое оперативное родоразрешение, может вызвать процесс недостаточного синтеза сурфактанта с последующим развитием РДС.

В основной группе период максимального риска проявлений нарушения дыхания длилось до конца 3-4 суток, в группе сравнения длилось 24-48 часов.

Выводы: Таким образом антенатальная гипоксия плода при преэклампсии у матери приводит к возникновению у новорожденных не только синдрома дыхательной

недостаточности но и к изменениям в ЦНС, которые носят функциональный характер. Кроме того, как показали выполненные исследования, у части новорожденных

неврологические нарушения выявляются позднее на 3-4е сутки неонатального периода, когда симптомы дыхательной недостаточности полностью или частично купируются.

Список использованной литературы:

1. Акуленко А.В., Цахилова С.Г., Дзансолова А.В., Сарахова Д.Х., Кокоева Ф.Б., Кравцова М.Е. Роль полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы в этиологии и патогенезе преэклампсии //Проблемы репродукции, 2015.-N 1.-С.8-11.
2. Акуденко А.В., Дзансолова А.В., Мугадова З.В., Балиос А.В., Созаева А.Г., Кузнецов В.М.
3. Персонифицированный подход к прогнозированию преэклампсии //Проблемы репродукции, 2017.-N 2.-С.84-87.
4. Аксенова А.С., Козиолова Н.А., Падруль М.М. Особенности течения гипертензивного синдрома и поражение органов-мишеней в зависимости от формы артериальной гипертензии у беременных //Уральский медицинский журнал, 2017.-N 6.-С.59-65
5. Костенко И.В., Оленко Е.С., Кодочигова А.И., Сушкова Н.В., Субботина В.Г., Делиникайтис Е.Г. Возможность развития преэклампсии у клинически здоровых женщин // Вестник медицинского института Реавиз, 2017.-N 1.-С.73-78
6. Лихачев, С.А. Неврологические проявления гестоза / С.А. Лихачев, А.В. Астапенко, Е.Л. Осос // Медицинские новости. — 2008. — № 14. — С.22—26.
7. Макулова М.В. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе гестоза //Журнал акушерства и женских болезней, 2014.-N 6.-С.44-54.
8. Laganà AS, Vitale SG, Sapia F, Valenti G, Corrado F, Padula F, Rapisarda AMC, D'Anna R.miRNA expression for early diagnosis of preeclampsia onset: hope or hype?J Matern Fetal Neonatal Med. 2018 Mar;31(6):817-821.
9. Rahimi Z, Zangeneh M, Rezaeyan A, Shakiba E, Rahimi Z.MMP-8 C-799T and MMP-8 C+17G polymorphisms in mild and severe preeclampsia: Association between MMP-8 C-799T with susceptibility to severe preeclampsia.Clin Exp Hypertens. 2018;40(2):175-178. doi: 10.1080/10641963.2017.1346115. Epub 2017 Jul 26.
10. Strand K.M., Heimstad R., Iversen A.C. et al. Mediators of the association between pre-eclampsia and cerebral palsy: population based cohort study BMJ 2013; 347: 4089.
11. Williams D. Long-term complications of preeclampsia. Semin Nephrol 2011; 31: 1: 111—122.



JOURNAL OF REPRODUCTIVE HEALTH AND URO-NEPHROLOGY RESEARCH

ЖУРНАЛ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ И УРО-НЕФРОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

УДК618.2-618.3-618.5

Нигматова Гульнора Махсудовнак.м.н., доцент кафедры Акушерства и гинекологии №1
Ташкентской Медицинской Академии,
Ташкент, Узбекистан**Агзамова Мафтун**Резидент магистратуры 3 года обучения
Кафедры Акушерства и гинекологии №1
Ташкентской Медицинской Академии,
Ташкент Узбекистан

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ТОКОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ПРОЛОНГИРОВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ УГРОЗЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

For citation: Nigmatova Gulnora Maxsudovna, Agzamova Maftuna, Efficiency of various types of tocolitic therapy on promotion of pregnancy in promotion of premature birth, Journal of reproductive health and uro-nephrology research. 2020, vol. 1, issue 1, pp.

<http://dx.doi.org/10.26739/2181-0990-2020-1-12>

АННОТАЦИЯ

Преждевременные роды остаются единственной самой большой проблемой для врачей в области материнской и педиатрической медицины. Применение препарата «Коринфар» в качестве острого токолиза оказало более благоприятное влияние на состояние новорожденных. Преждевременные роды (ПР) являются одним из самых важных аспектов проблемы охраны здоровья матери и ребенка. Именно данная акушерская патология по данным ВОЗ является причиной ранней неонатальной смертности (65%) и неврологических нарушений в детском возрасте (50%). Мертворождаемость при преждевременных родах наблюдается в 8-13 раз чаще, чем при своевременных. Факторами риска ПР являются как социально-демографические (неустроенность семейной жизни, низкий социальный уровень, молодой возраст), так и клинические причины. Каждая третья женщина, имеющая ПР, первобеременная, у которой к факторам риска следует отнести ранее перенесенные аборты, самопроизвольный выкидыш, инфекцию мочевых путей, воспалительные заболевания гениталий.

Ключевые слова: преждевременные роды, токолиз, ультразвуковая биометрия плода, кардиотокография, эходопплерометрия

Nigmatova Gulnora MaxsudovnaCandidate of Medical Sciences, Associate Professor
of Obstetrics and Gynecology Chair №1
Tashkent Medical Academy,
Tashkent, Uzbekistan**Agzamova Maftuna**Master's degree 3 years
Departments of Obstetrics and Gynecology No. 1
Tashkent Medical Academy
Tashkent, Uzbekistan

EFFICIENCY OF VARIOUS TYPES OF TOKOLITIC THERAPY ON PROMOTION OF PREGNANCY IN PROMOTION OF PREMATURE BIRTH

ABSTRACT

Preterm birth remains the single biggest problem for doctors in the field of maternal and pediatric medicine. The use of the drug "Corinfar" as an acute tocolysis had a more beneficial effect on the condition of newborns. Premature delivery (PM) is one of the most important aspects of maternal and child health. It is this obstetric pathology that, according to WHO, causes early neonatal mortality (65 per cent) and neurological disorders in childhood (50 per cent). The stillbirth rate at premature birth is 8-13 times higher than at timely birth. Risk factors for PR are both socio-demographic (disorderly family life, low social level, young age) and clinical reasons. One out of every three women with PB is a primitive woman, whose risk factors include previous abortions, spontaneous miscarriage, urinary tract infection, inflammatory diseases of the genitals.

Key words: preterm labor, tocolysis, fetal ultrasound biometry, cardiotocography, echocardiometry

Nigmatova Gulnora Maxsudovna
Tibbiyot fanlari nomzodi, dotsent,
1-Akusherlik va ginekologiya kafedrası
Toshkent Tibbiyot Akademiyasi,
Toshkent, O'zbekiston

Agzamova Maftuna
3-bosqich magistratura rezidenti
1-Akusherlik va ginekologiya kafedrası
Toshkent Tibbiyot Akademiyasi,
Toshkent, O'zbekiston

MUDDATIDAN OLDIN TUG'ISH XAVFIDA TOKOLITIK TERAPIYANING HOMILADORLIKNI DAVOIMIYLIGIGA TA'SIRI

ANNOTASIYA

Onalik va bolalik tibbiyoti soxasida ishlayotgan shifokorlar uchun muddatdan oldin tug'ish yagona va dolbzarb muammo bo'lib qolmqlqda. "Korinfar" dorisini o'tkir tokoliz maqsadida qo'llash chaqaloklar ahvoliga ijobiy ta'sir etdi. Erta tug'ruq ona va bola salomatligining muhim jihatlaridan biri hisoblanadi. JSST ma'lumotlariga ko'ra, aynan mana shu akusherlik patologiyasi (65%) va bolalikdagi nevrologik kasalliklar (50%) sababdir. Erta tug'ilishda o'lik tug'ilish o'z vaqtida tug'ilgandan 8-13 marta tez-tez uchraydi. Erta tug'ruq uchun xavf omillari ham ijtimoiy-demografik (oilaviy hayotning past darajasi, past ijtimoiy daraja, yosh) va klinik sabablardir. Erta tug'ruq bilan har uchinchi ayolda uchraydi, uning xavf omillari oldingi abortlar, spontan homila tushishi, siydik yo'llari infeksiyasi va jinsiy a'zolarning yallig'lanish kasalliklari hisoblanadi. **Kalit so'zlar:** muddatdan oldin tug'ruq, tokoliz, homila ul'tratovush biometriyasi, kardiokografiya, exodopplerometriya.

Основными задачами современного акушерства являются создание оптимальных условий для осуществления женщиной функции материнства, сохранение её здоровья и обеспечение рождения здорового потомства [4,5].

Преждевременные роды (ПР) являются одним из самых важных аспектов проблемы охраны здоровья матери и ребенка. Именно данная акушерская патология по данным ВОЗ является причиной ранней неонатальной смертности (65%) и неврологических нарушений в детском возрасте (50%). Мертворождаемость при преждевременных родах наблюдается в 8-13 раз чаще, чем при своевременных.

Факторами риска ПР являются как социально-демографические (неустроенность семейной жизни, низкий социальный уровень, молодой возраст), так и клинические причины. Каждая третья женщина, имеющая ПР, первобеременная, у которой к факторам риска следует отнести ранее перенесенные аборт, самопроизвольный выкидыш, инфекцию мочевых путей, воспалительные заболевания гениталий. Важную роль в возникновении ПР играет и осложненное течение данной беременности: при этом в структуре осложнений преобладает угроза прерывания беременности (ОРВИ и другие вирусные инфекции). Однако эти факторы не прогнозируют исход преждевременных родов для плода.

Цель исследования: сравнить исходы беременности у женщин с преждевременными родами, получавших различные виды острого токолиза.

Материал и методы исследования. Нами обследовано 40 беременных с угрозой преждевременных родов: 1-ая группа (основная) получала магnezialную терапию, 2-ая (сравнения) – коринфар по схеме. Состояние внутриутробного плода исследовали при помощи аускультации, ультразвуковой биометрии плода и плаценты (УЗИ), кардиотокографии (КТГ) и эхдоплерометрии [1,2,3].

Возраст обследованных беременных составил 20-29 лет - 53,3%. Юные первобеременные составили 3,3% и в возрасте старше 35 лет было 8,3% женщин. По социальному статусу: домохозяйка - 51 (56,7%), служащих - 28 (31,1%), рабочих - 7 (7,8%), учащихся - 3 (3,3%)

Анализ результатов анамнестических данных и клиническое обследование женщин с преждевременными родами позволил выявить некоторые предрасполагающие факторы, способствующие развитию преждевременных родов: возраст и отягощенный акушерский анамнез, искусственные и самопроизвольные аборт, нарушение менструальной функции, гипертензивные состояния во время беременности, перенесенные гинекологические заболевания (хронические заболевания органов гениталий, эрозия шейки матки, дисфункция яичников), осложнений в течение беременности: самопроизвольные

выкидыши, неразвивающиеся беременности, внутриутробная задержка развития плода, преждевременные роды, ПОНРП и преэклампсия.

Беременные, входящие в первую группу, получали традиционное лечение, включающее в себя ранее разработанную и многократно апробированную терапию. В лечебный комплекс были включены общеукрепляющие, спазмолитические, токолитические препараты- магnezialная терапия, раствор глюкозы с аскорбиновой кислотой, кокарбоксилаза, витамин Е и курантил.

В результате проведенного лечения беременных у 12 (40,0%) женщин отмечалась нормализация движений плода, увеличение объема живота, исчезновение угрозы прерывания беременности. У остальных женщин данные функциональных методов исследования свидетельствовали об относительном улучшении состояния фетоплацентарного комплекса, выражающимся в некотором увеличении балльной оценки состояния внутриутробного плода на КТГ и некоторой оптимизации показателей УЗИ.

На КТГ после традиционного лечения получали «5» баллов у 26,6% беременных, «4» балла - у 33,3%, что указывало на значительное улучшение внутриутробного состояния плода. Базальная частота сердечных сокращений плода составляла до 110-150 удары в мин, вариабельность базального ритма - 10-25 удары в мин. Акцелерации по количеству относительно движений плода и тонуса матки выявлялись 2-3 за 40 минут с амплитудой до 28-30 уд. в мин. После традиционной терапии на КТГ показатели выраженных нарушений реактивности сердечно-сосудистой системы уменьшались, «3» баллами оценивались 30%, «2» баллами - 10% беременных (рис.).

УЗИ показало нормализацию тонуса матки, фетометрических показателей, двигательной активности и дыхательных движений плода. Так, отставание фетометрических показателей после традиционной терапии отмечалось у 4 (13,3%) беременных в виде синдрома задержки развития плода I степени, что указывало на улучшение в 1,7 раза от исходных показателей. Двигательная активность и дыхательные движения плода после терапии улучшились в 2 раза. Также была выявлена нормализация количества околоплодных вод. Плацентографические показатели улучшились в 1,4 раза. Так, отставание развития стадии зрелости плаценты отмечалось у 11 беременных, у 26 женщин роды произошли через естественные родовые пути, у 4 - путем кесарева сечения. В 40 недель родились 16 (53,3%) младенцев, в 37-38 недель - 9 (30%), в 35-36 недель - 5 (16,6%). У 20 (66,6%) новорожденных при рождении состояние было оценено по шкале Апгар в 8 баллов, у 17 (23,3%) - в 6-7, у 3 (10,0%) - в 4-5 баллов. Средняя масса новорожденных составила 2258,0±123,4 г. С

задержкой внутриутробного развития родились 16 (53,3%) детей, из них 8 (26,7%) – со II степенью СОРП.

После родов отделенные плаценты анализировали и производили плацентометрию. Плаценты женщин данной группы имели среднюю массу $341,2 \pm 10,7$ г. Наибольший диаметр плаценты составлял $16,0 \pm 0,6$ см, наименьший – $14,0 \pm 0,3$ см. Средняя толщина плаценты в центральной части равнялась $2,6 \pm 0,07$, а в краевой части – $1,1 \pm 0,5$ см.

В своем исследовании мы изучили состояние МППК у беременных с ПР. По данным доплерометрии до начала лечения в обеих группах было достоверное (1,7 раз) повышение ИР обследуемых сосудов по сравнению с нормой. Во всех случаях критического состояния ППК была диагностирована в ходе ультразвукового сканирования задержка внутриутробного развития плода II и III степени, при плацентографии было диагностировано преждевременное «созревание» плаценты, а по КТГ – выраженная внутриутробная гипоксия плода.

Таким образом, проведенная традиционная комплексная этиопатогенетическая терапия способствовала значительному улучшению течения родов и оказала положительное влияние на состояние плода и новорожденного, однако до физиологических норм не доходило.

Во второй группе беременные, наряду с традиционным лечением, получали токолитическую терапию - коринфар по схеме. Наблюдались случаи клинических изменений: уменьшение бурных шевелений плода, купирование признаков ранних родов, исчезновение отеков, резкое увеличение объема живота беременной. При этом женщины указывали на значительное улучшение общего самочувствия, исчезновение болей внизу живота.

Данные функциональных методов исследования свидетельствовали о значительном улучшении состояния фетоплацентарного комплекса. Так, на КТГ нами обнаружены признаки значительного улучшения состояния внутриутробного плода, характеризующегося стабилизацией частоты сердечных сокращений, базального ритма и числа акцелераций за 40 мин с их нормальной амплитудой, а также единичными децелерациями. У 12 (46,2%) женщин состояние оценено «5» баллами, учитывая

значительное улучшение состояния сердечно-сосудистой системы по сравнению со второй группой. «4» баллами оценены 13,6%, что показывает резкое уменьшение по сравнению со второй группой. Имеется единичный случай оценки в «2» балла, что составляет 7,7%.

Данные УЗИ свидетельствуют о нормализации мышечного тонуса матки, двигательной активности плода и его дыхательных движений в соответствии со сроками гестации, нормализации количества объема амниотической жидкости, оптимизации структуры и размеров плаценты.

В результате проводимой терапии отмечена динамика снижения показателей ИСС обследуемых сосудов в исследуемой группе. У беременных данной группы происходит динамическое снижение средних значений ИСС сосудов МППК. Снижение кровотока наблюдалось у 2% больных. При этом на фоне лечения в группе сравнения у 10% регистрировался критический нулевой кровотоков в артерии пуповины, в основной группе критический кровотоков не наблюдался. Макроскопическое исследование плаценты показало следующее: средняя масса плаценты составила $382 \pm 8,7$ г, наибольший диаметр плаценты равнялась $17,3 \pm 0,3$ см, наименьший – $15,3 \pm 0,5$ см. При этом толщина плаценты в центральной ее части была равна $2,8 \pm 0,05$ см, в краевой части – $1,4 \pm 0,04$ см.

У 26 женщин, второй группы роды произошли через естественные родовые пути. В 40 недель родились 18 (60%) детей, в 37-38 недель – 8 (30,7%) детей.

У 22 (84%) новорожденных при рождении состояние по шкале Апгар было оценено в 8 баллов, у 4 (15,4%) – в 7 баллов. Средняя масса новорожденных, составляла $3300 \pm 115,2$ г, что на 46% выше показателей первой группы ($P < 0,05$).

Таким образом, включение коринфара в комплексную терапию оказывало благоприятное влияние на состояние показателей новорожденных и приводило к достоверному уменьшению частоты преждевременных родов, увеличению показателей массы новорожденных и повышению макроморфометрических показателей плаценты.

Список использованной литературы:

1. Агеева М.И. Допплерометрические исследования в акушерской практике. – М.: Издательский дом «Видар» – М., 2015. – 112с.
2. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В. Современные методы оценки состояния матери и плода при беременности высокого риска // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2014. - № 2. - С. 5-15.
3. Титченко Л.И., Власова Е.Е., чечнева М.А. Значение комплексного доплерометрического изучения маточно – плодово – плацентарного кровообращения в оценке внутриутробного состояния плода. // Вестник Российской ассоциации акуш.-гин.- 2015.- №1.-С.18-21.
4. Туманова В.А., Барина И.В. Проблема антенатальных потерь: обзор литературы // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2016. – Т. 9 № 5. - С. 39-45.
5. Флоренсова Е.В. Задержка внутриутробного развития плода. Региональные нормативы, пренатальные и постнатальные критерии, частота, особенности течения беременности //Пренатальная диагностика. - 2014. – Т. 3. - № 1. - С. 34-41.



УДК 616-002.5

Пардаева Уг'илой Джамаловна
Ассистент кафедры физиологии лечебного факультета
Самаркандского государственного
медицинского института, Самарканд, Узбекистан.

ОСОБЕННОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ, ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У БЕРЕМЕННЫХ И ВПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ

For citation: Pardayeva Ug'iloj Djamalovna, Tuberculosis in pregnant women and the postnatal period– peculiarities of early diagnosis, its course, and treatment, Journal of reproductive health and uro-nephrology research. 2020, vol. 1, issue 1, pp.

 <http://dx.doi.org/10.26739/2181-0990-2020-1-13>

АННОТАЦИЯ

В данном исследовании проанализированы пути ранней диагностики туберкулеза у женщин фертильного возраста; у беременных с туберкулезом и в послеродовом периоде. Указаны особенности диагностики и течения туберкулеза на фоне беременности и принципы лечения на данном этапе, исход заболевания как для родильницы и ребенка, необходимости знания факторов риска на туберкулез. В данном исследовании одним из факторов низкой выявляемости туберкулеза во время беременности, можно указать особенности течения беременности с токсокозом и ряда других обстоятельств (настороженность врачей первичного звена и гинекологов, наличие внутренней и внешней дискриминации при туберкулезе). Проанализированы ситуации и случаи различных форм туберкулеза, как во время беременности, так и в послеродовом периоде. Отмечен золотой стандарт профилактики туберкулеза у женщин фертильного возраста – это скрининговая флюорография. Ключевым моментом для больных туберкулезом женщин это: планирование семьи и обучение видам и методам контрацепции.

Ключевые слова: беременность и туберкулез, послеродовой период, лабораторная диагностика, ранняя диагностика, микобактерии туберкулеза, обострение и рецидив туберкулеза, врачи ВОП, узкие специалисты, туберкулез органов дыхания, внелегочной туберкулез.

Pardayeva Ug'iloj Djamalovna

Davolash fakulteti ftiziatrya kafedrası assistenti
Samarqand davlat Tibbiyot institute
Samarqand, O'zbekiston

HOMILADOR AYOLLARDA VA TUG'RUQDAN KEYINGI DAVRDA TUBERKULYOZNI O'ZIGA HOS KECISH XUSUSIYATLARI, ERTA ANIQLASH VA DAVOLASH XUSUSIYATLARI

ANNOTASIYA

Ushbu tadqiqotda bola tug'ish yoshidagi ayollarda, sil bilan kasallangan homilador ayollarda va tug'ruqdan keyingi davrda sil kasalligini erta tashxislash yo'llari tahlil qilinadi. Homiladorlik davrida sil kasalligini tashxislash va davolashning o'ziga xos xususiyatlari va ushbu bosqichda davolanish tamoyillari, tug'ruq paytida ham, bola uchun ham kasallikning natijasi, sil kasalligi uchun xavf omillarini bilish zarurligi ko'rsatilgan. Ushbu tadqiqotda homiladorlik davrida sil kasalligini kam aniqlash omillaridan biri bo'lib, homiladorlikda toksikoz bilan tuberkulyozning rivojlanish xususiyatlarini va boshqa bir qator vaziyatlarni (birlamchi tibbiy yordam shifokorlari va ginekologlarning hushyorligi, tuberkulyozda ichki va tashqi diskriminatsiyaning mavjudligini) belgilashimiz mumkin. Tuberkulyozning turli xil shakllari homiladorlik va tug'ruqdan keyingi davrlarda tahlil qilinadi. Bola tug'ish yoshidagi ayollarda sil kasalligining oldini olishning oltin standarti qayd etilgan - bu skrining fluorografiya. Sil kasalligi bilan og'riq ayollar uchun asosiy holat: oilani rejalashtirish; kontratsepsiya turlari va usullariga o'qitish.

Kalit so'zlar: homiladorlik va tuberkulyoz kasalligi, tug'ruqdan keyingi davr, laboratoriyadiagnostikasi, erta tashxis, tuberkulyoz mikobakteriyasi va tuberkulyoz kasalligi, sil kasalligining kuchayishi va qaytalanishi, umumiy amaliyot shifokorlari, tor mutaxassislar, nafas olish yo'llari tuberkulyozi, ekstrapulmonal tuberkulyoz.

Pardayeva Ug'iloj Djamalovna.

Assistant of the Department of Phthisiology,
Faculty of General Medicine
Samarqand State Medical Institute,
Samarqand, Uzbekistan

TUBERCULOSIS IN PREGNANT WOMEN AND THE POSTNATAL PERIOD— PECULIARITIES OF EARLY DIAGNOSIS, ITS COURSE, AND TREATMENT**ABSTRACT**

This study analyzes the ways of early diagnosis of tuberculosis in women of fertile age; in pregnant women with tuberculosis and in their postnatal period. The peculiarities of tuberculosis diagnostics, the course of its treatment during the pregnancy, and the principles of treatment specific at this stage, the outcome of the disease for both the mother and the child, the importance of knowing the risk factors for tuberculosis are specified. In this study, one of the factors of low tuberculosis detection during pregnancy may be the peculiarities of the course of pregnancy with toxicosis and some other circumstances (alertness of primary physicians and gynecologists, presence of internal and external discrimination in case of tuberculosis). Situations and cases of different forms of tuberculosis, both during pregnancy and in the postnatal period, are analyzed. The golden standard is defined for the prevention of tuberculosis in women of childbearing age, which is screening with fluorography. A key issues of tuberculosis in women are their family planning, training in contraceptive types, and methods.

Keywords: pregnancy and tuberculosis, postpartum period, laboratory diagnostics, early diagnostics, mycobacteria of tuberculosis, exacerbation and relapse of tuberculosis, POP doctors, narrow specialists, tuberculosis of respiratory organs, extrapulmonary tuberculosis.

Введение: Во все периоды развития общества, складывались радикально-отрицательные отношения к больным женщинам с туберкулезом: то есть больная девушка не имела право выходить замуж, замужняя не имела право беременеть, беременная женщина с туберкулезом не могла родить, родившая не имела право кормить ребенка. С середины XX века, с периодом изобретения противотуберкулезных препаратов, отношения к больным женщинам изменились. Однако несмотря на стабилизацию эпидемиологической обстановки, проблема беременности и туберкулеза все же остается актуальной. По данным статистики туберкулез 1.5-2 раза чаще встречается при беременности и первые 9 месяцев после родов. Рост заболеваемости женщин туберкулезом особенно настораживает врачей фтизиатров, гинекологов и эпидемиологов, так как большую эпидемиологическую угрозу имеет тесный контакт больных женщин с детьми. Дети раннего возраста являются группой повышенного риска на туберкулез.

Программа борьбы с туберкулезом в Республике Узбекистан направлена на улучшение эпидемической ситуации по туберкулезу путем повышения эффективности выявления, диагностики и лечения больных туберкулезом за счет повышения качества противотуберкулезных мероприятий, укрепления материально-технической базы бактериологических и клинико-диагностических лабораторий, обучения специалистов и внедрения более совершенной системы мониторинга и оценки. Основной целью национальной программы (НТП) по борьбе с туберкулезом является снижение заболеваемости и смертности от туберкулеза (ТБ), и, соответственно, сокращение социальных и экономических издержек, связанных с данным заболеванием, путем предотвращения распространения туберкулезной инфекции, включая ее лекарственно устойчивые формы и случаи ее сочетания с ВИЧ-инфекцией [6]

Сочетание туберкулеза любой локализации родов и беременности необходимо рассматривать в двух аспектах: во-первых – это влияние беременности, родов, послеродового периода и лактации на течение туберкулезного процесса; во-вторых – влияние туберкулеза на течение беременности, родов, здоровье новорожденного и родильницы [3].

Знание, изучение, ранее выявление и профилактика туберкулеза среди женщин фертильного возраста врачами общего профиля и узкими специалистами, правильность выбора тактики сохранения или прерывание беременности на сегодняшний день является важной и актуальной проблемой.

Процесс беременности сопровождается перестройкой иммунной системы женщины с целью обеспечения оптимальных условий развития плода и его защиты в ранних этапах формирования собственных защитных механизмов от инфекции. У беременных изменяется состояние клеточного иммунитета, имеющего существенное значение при туберкулезе, что проявляется снижением функциональной активности Т-лимфоцитов [7].

Обогащение гормонального фона беременной женщины массивным железисто-эндокринным органом плацентой, способствует гормональной перестройки, что часто может являться причиной активации специфического процесса. Мобилизация в кровь микроэлементов в виде «строй материала»

для плода, может дать размягчению и распаду старых заживших кальцинированных очагов в легких и во внутригрудных лимфатических узлах. Однако с микроэлементами в кровяное русло вымывается и перстирующие формы микобактерии туберкулеза, что может послужить причиной обострения или реактивации туберкулеза.

Влияет на течение туберкулезного процесса и сами роды. Во второй половине беременности, за счет значительного увеличения тела матки, меняются соотношения в брюшной и грудной полостях, отмечается высокое стояние диафрагмы, что создает эффект естественного пневмоперитонеума. Однако сразу после родов, вследствие опускания диафрагмы, наступает так называемая «абдоминальная декомпрессия», способствующая при де-структивных процессах аспирации казеозных масс в здоровые отделы легких и развитию бронхогенного обсеменения. Кроме того в период родов развивается гипертония в малом круге кровообращения, которая создает угрозу таких тяжелых осложнений как легочное кровотечение и спонтанный пневмоторакс [3].

Следует помнить о том, что у беременных женщин даже при наличии активного туберкулеза наблюдается не соответствие между состоянием клинического благополучия и иногда значительными патоморфологическими изменениями в легких, особенно на VII-VIII месяцы беременности [5], когда высокое стояние диафрагмы нередко ведет к относительной стабилизации процессов.

Некоторые авторы [2] считают, что лечение предпочтительно начинать после 12 недель беременности, другие указывают на недопустимость откладывания лечения, особенно в сроки беременности, когда чаще всего наблюдается обострение процесса (6-12, 20-28, 38-40 недели) [5]

Целью исследования является изучение методов ранней диагностики туберкулеза у беременных женщин и в послеродовом периоде, особенности течения и выбор тактики лечения с прерыванием или продолжения беременности.

Материалы и методы: нами проведены ретроспективный анализ 58 истории болезни больных женщин с беременностью и в послеродовом периоде в Самаркандском областном противотуберкулезном диспансере за 2013-2018 гг. Из них жители сельской местности 42 (72.4%).

Всем женщинам проводился алгоритм обследования на туберкулез. Беременным женщинам из рентгенологических методов обследования применялись обзорные рентгенограммы, с просвинцованным фартуком для защиты плода. В лабораторной диагностике исследовались такие патологические материалы как: мокрота, гнойные выделения из раны, биопсийные и операционные материалы. Каждый патологический материал прошел следующий алгоритм лабораторных исследований: метод люминесцентной микроскопии, бактериологический метод, эффективно использовались молекулярно-генетические экспресс методы с одновременным определением чувствительности к антимикобактериальным препаратам: автоматизированный анализ на основе полимеразной цепной реакции Xpert MTB/RIF (Xpert); с 2018 года GenoType MTBDRplus (Хайн тест); (GenoType MTBDRplus, GenoType MTBDRplus 2.0 с МБТ).

Результаты и их обсуждение: В нашем исследовании выявлено две ситуации: туберкулез выявленный во время беременности 15 (25.8%) и 43 (74.1%) случаев больных с туберкулезом в ранние (до 3 месяцев) и отдаленные сроки послеродового периода (до 9 месяцев). Превалируют жители сельской местности 42 (72.4%). Больше женщин молодого возраста 37(63.8%). Вредных привычек не выявлено. В социальном статусе, все больные женщины, были со средним и средне - специальным образованием, домохозяйки.

Жизненный уровень у 27 (46.6%) больных из категории с малообеспеченных семей.

Возрастная категория больных: с 20-29 лет 37(63.8%), с30-35 лет 16 (27.6%), с 36- 40 лет 5 (8.6%). Большая часть 39(67.2%) больных лечились по поводу туберкулеза органов дыхания, из них: инфильтративный туберкулез с распадом 31(79.5%) и диссеминированный туберкулез 8 (20.5%) больных. 5 (8.6%) больных с туберкулезным менингитом в послеродовом периоде, первые 9 месяцев; с туберкулезом позвоночника 7(12%) больных. В основном имело место полиорганного поражения, нескольких смежных позвонков: грудного- поясничного и шейно-грудного отделов.

Одна больная (1.7%) поступила на шестом месяце после родов, с тяжелым течением туберкулеза поясничного отдела позвоночника, который осложнился туберкулезным менингитом. Проводимая интенсивная терапия по I категории данной больной не дала эффекта, из-засуеверия ухаживающей сестры, которая регулярно прерывала лечение и скрытно проводила духовные обряды. У данной больной, на втором месяце стационарного леченияразвился тяжелое течение менингоэнцефалита, с последующим летальным исходом.

1 (1.7%) больная с абдоминальным туберкулезом, госпитализирована с признаками перитонита на 20-21 день после родов с первично диагностированным туберкулезом, в виде поли органного поражения – диссеминированный туберкулез легких под острым течением и туберкулез кишечника, осложненный прободными язвами в брюшную полость с дальнейшим развитием перитонита, что и послужила поводом для госпитализации. Двое (3.4%) во втором период беременности, в виде экстрапульмонального туберкулеза - туберкулез периферических лимфатических узлов.

Наиболее редко встречаемой формой туберкулеза – туберкулез медиальной поверхности правой молочной железы 1(1.7%), без легочного поражения. Молодая женщина 24 лет, по счету вторая беременность сроком 23-24 недель. Заболевание выявлено в онкологическом диспансере и подтверждено гистологически исследованиями. 3 (5.2%) женщины в раннем (2-4 месяцы) послеродовом периоде с резистентным легочным туберкулезом, оба из контакта с низким социальным уровнем жизни.

В большом процентном соотношении выявлены наличие соматических заболеваний: в виде хронического гастрита у 19 (32.7%), пиелонефрита у 24 (41.3%), гепатита «В» 4 (7.3%) пациенток. Хронические формы полидефицитной анемии: легкой степени 15 (27.2%), средней степени тяжести 28 (50.9%), тяжелая степень у 12 (21.8%) пациенток от общего числа полидефицитной анемии, которое наблюдались у 55 пациенток (94.8%). Имело место сочетание соматических процессов: гастрита и анемии у 42 (72.4%); анемии, гастрита и пиелонефрита 9 (16.3%), анемии и гепатита «В» 4 (7.3%) случаев.

Согласно приказа министерства здравоохранения Республики Узбекистан (№ 383 от 24.10.2014 г.), по всей республики и в нашем областном самаркандском противотуберкулезном диспансере внедряются различные методы профилактики ТБ у беременных и в послеродовом периоде. Широкое внедрение инновационных лабораторных методов диагностики, применение краткосрочных комбинированных схем лечения с учетом сохранения или прерывания беременности, существенно сокращают инвалидность и смертность среди женщин фертильного возраста. Большие возможности для ранней диагностики туберкулеза, дают быстрые молекулярно-

биологические методы диагностики ТБ, которые основаны на выявлении мутации в генах микобактерии туберкулеза (МБТ) с феноменом лекарственной устойчивости (ЛУ).

Учитывая неблагоприятное влияние беременности на развитие и течение туберкулеза, врачами ВОП и узкие специалисты согласно приказа № 383 министерства здравоохранения Республики Узбекистан, при подозрении на туберкулез органов дыхания и внелегочного туберкулеза, проводились обязательные диагностические методы обследования с дальнейшей консультацией врачами фтизиатрами.

Лечение беременных с туберкулезом и в послеродовом периоде проводились согласно терапевтическим категориям больных, под наблюдением гинеколога и терапевта. В комплекс лечения, в зависимости от сопутствующего заболевания и осложнения, входили: препараты противанемии; антациды; гепатопротекторы; метаболики для паренхиматозных органов; препараты эндокринного назначения, улучшающие микроциркуляцию сосудов плаценты и матки; общеукрепляющая терапия. В основном больные поступили первично, которым применялись I- терапевтическая категория, с лекарственно-устойчивым формам ДОТС+.

Применение контрацепции при туберкулезе:

➤ Изначальное исследование на бета-хорион гонадотропный гормон всех женщин детородного возраста с туберкулезом (тест на беременность)

➤ При отрицательном результате, необходимо рекомендовать использование контрацепции в течение всего курса лечения особенно с (множественно лекарственно-устойчивостью туберкулеза) МЛУ ТБ

➤ Доказано, что применение Изониазида и его аналогов улучшают общее состояние организма и пациенты отмечают возросшее сексуальное влечение

➤ Пациенткам с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза нежелательно использовать КОК (комбинированные оральные контрацепции), принимая во внимание снижение детоксикационной функции печени и ряда других причин

➤ При лекарственно-чувствительном туберкулезе оральная контрацепция допускается, но если в схеме лечения есть Рифампицин, то стоит усилить защиту презервативами, так как этот препарат снижает защиту от нежелательной беременности[2].

В вопросе о продолжении или прерывании беременности, в первую очередь учитывались состояние пациентки и ее желание. Учитывая возможность бурного течения специфического процесса после аборта, у больных с легочными формами туберкулеза, в данном случае, пациенткам не проводились аборты. Специфический процесс в основном протекал с инфильтратами и диссеминации с распадом. Однако на фоне лечения наблюдалось прекращение выделения микобактерии, закрытие полостей распада и благоприятное рода разрешение. В данных случаях, не применялись препараты стрептомицина и фторхинолона. Прерывание беременности производилось у 2 (5.1%) больных, с ригидными кавернами на верхушках легких (от общего числа туберкулеза органов дыхания).

Заключение: Подводя итог нашему исследованию необходимо подчеркнуть, что относительно малый процент пациенток диагностированных во время беременности, объясняется схожесть симптоматики туберкулезной интоксикации, с симптоматикой токсикоза беременности, и это нашло свое отражение в нашем исследовании. Также для диагностики не проводились рентгенологические методы исследования, учитывая нежелательные явления для плода, не было дифференцированного подхода к анализам крови и общему состоянию пациенток. Несомненно, существует такой фактор, как наличие внутренней и внешней дискриминации при туберкулезе, имеющие свои древние корни как социальная проблема. Не учтены контакты с больным туберкулезом, низкий жизненный уровень пациенток, наличие хронически текущих соматических заболеваний. Больные женщины диагностированы в основном не

послеродовом периоде, когда имело место осложненное течение, иногда с неблагоприятным исходом.

Настороженность врачей общей практики и врачей узких специальностей по туберкулезу и тесное сотрудничество с фтизиатрами имеет немаловажное значение в деле профилактики, ранней диагностики и в лечении как легочного, так и экстра легочного туберкулеза у беременных женщин, и женщин в послеродовом периоде. Своевременное выявление и правильное лечение – это залог, здоровья подрастающего поколения и выздоровлению женщин, так как здоровье нации напрямую зависит от здоровья женщин. Правильное и своевременное лечение беременных женщин с туберкулезом, приводит к улучшению прогноза и стабилизации эпидемиологических показателей.

Особое внимание требует обследование группы риска на туберкулез, это женщины с такими соматическими заболеваниями как: хронические неспецифические заболевания легких; разные формы хронически текущих форм анемии; хронические гастриты; заболевания эндокринной системы (тиреотоксикоз, сахарный диабет); заболевания мочевыделительной системы.

Выводы:

- необходимость профилактики туберкулеза у женщин фертильного возраста, которое требует регулярный флюорографический профилактический осмотр;
- повышение настороженности врачей общей практики и врачей узких специальностей на туберкулез;
- обучение первичного звена методам выявления туберкулеза у женщин фертильного возраста и контроль исполнения;
- при диагностике туберкулеза у женщин, необходимо обращать внимание на факторы риска: плохая материальная обеспеченность и низкий жизненный уровень, контакт с бактериовыделителем, наличие хронических соматических заболеваний;
- правильное этиотропное и патогенетическое лечение туберкулеза, является гарантом рождения здорового ребенка и излечения пациентки, или стабилизации специфического процесса;
- планирование семьи и рождение желанного ребенка;
- повышение знания о видах и методах применения контрацепции, у женщин фертильного возраста.

Список использованной литературы:

1. Борисова М.И., Стаханов В.А., Каюкова С.И. Применение феназида при туберкулезе легких у женщин в послеродовом периоде и у больных с токсическими реакциями на зониазид // Матер. 14 Национального конгресса по болезням органов дыхания. – М., 2004. – С.385. [1]
2. Буйново Л.Н., Сидоренко Н.Б. Актуальность консультирования ВИЧ-положительных женщин по вопросам контрацепции в том числе в период лечения туберкулеза. Член Правления НП «Е.В.А.» сайт <http://evanetwork.ru/> [7]
3. Клинические лекции по фтизиатрии; лекционный курс ч. II / Под ред. Т.П. Маслаускене – Иркутск: РИО ИГИУВа, 2006. – 109с. [2]
4. Корецкая Н.М. Туберкулез и беременность. Журнал «Сибирское медицинское обозрение» 2012г. Раздел: Клиническая медицина [3]
5. Туберкулез у детей и подростков: руководство Под ред. О.И. Король, М.Э. Лазовский. - СПб, 2005. – 432с. [5]
6. Руководство по мониторингу и оценке противотуберкулезной помощи в Республике Узбекистан. Ташкент 2014г. 5с. [6]
7. Туберкулез у детей и подростков: руководство для врачей /Под ред. Е.Н. Янченко, М.С. Греймер. – изд.2-е, перераб. И доп. – СПб.: Гиппократ, 1999.- 336 с.[4]



JOURNAL OF REPRODUCTIVE HEALTH AND URO-NEPHROLOGY RESEARCH

ЖУРНАЛ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ И УРО-НЕФРОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

УДК 616.618.16-022.181-092

Раббимова Гульнора Тоштемировна
К.м.н., кафедры акушерства и гинекологии №2
Самаркандского государственного
медицинского института, Самарканд, Узбекистан.

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ У БЕРЕМЕННЫХ

For citation: Rabbimova Gulnora Toshtemirovna, Diagnostic criteria for vulvovaginal infections in pregnant women, Journal of reproductive health and uro-nephrology research. 2020, vol. 1, issue 1, pp.

<http://dx.doi.org/10.26739/2181-0990-2020-1-14>

АННОТАЦИЯ

В данном исследовании проанализированы диагностические критерии вульвовагинальных инфекций у беременных. Определены методы диагностики у беременных с вульвовагинальной инфекцией: микроскопический, бактериологический и метод ПЦР. Наряду с микроскопическим, бактериологическим методами, применен метод качественного ПЦР-исследования, которые являются «золотым стандартом» в диагностике патогенов, возбудителей ВВИ, но в то же время не является количественным, используется преимущественно для обнаружения облигатных патогенов. Приведена сравнительная оценка эффективности обнаружения микроорганизмов различными методами. Выявлено, что бактериологический метод и ПЦР-исследование позволяют качественно и количественно выявлять возбудителей вульвовагинальных инфекций, проводить комплексную оценку этиологической роли инфекционных агентов в развитии урогенитальной патологии; но при этом диагностическая эффективность остается низкой: при бактериологическом методе – 56%, при качественной ПЦР – 79%.

Ключевые слова: беременность, вульвовагинальные инфекции, микроскопическое исследование, бактериологическое исследование, ПЦР диагностика.

Rabbimova Gulnora Toshtemirovna

Tibbiyot fanlari nomzodi
2-sonli akusherlik va ginekologiya kafedrası
Samarqand davlat Tibbiyot instituti,
Samarqand, O'zbekiston.

HOMILADOR AYOLLARDA VULVOVAGINAL INFEKTSIYANI DIAGNOSTIK KRITERIYALARI

ANNOTASIYA

Ushbu tadqiqotda homilador ayollarda vulvovaginal infeksiyalarning diagnostik mezonlarini tahlil qilinadi. Vulvovaginal infeksiyali homilador ayollar uchun diagnostika usullari bilan aniqlandi: mikroskopik, bakteriologik va PCR. Mikroskopik, bakteriologik usullar bilan bir qatorda, qo'zg'atuvchilarni tashxislashda "oltin standart" bo'lib, miqdoriy emas, sifatli PCR usulidan foydalanildi, va u, asosan obligat patogenlarni aniqlash uchun ishlatildi. Mikroorganizmlarni turli usullar bilan aniqlash samaradorligini qiyosiy bahosi berilgan. Bakteriologik usul va PCRni o'rganish vulvovaginal infeksiyalarning qo'zg'atuvchi omillarini sifatli va miqdoriy ravishda aniqlash, urogenital patologiyani rivojlanishidagi infeksiya agentlarning etiologik rolini har tomonlama baholash imkonini beradiganligi aniqlandi; ammo, diagnostika samaradorligi pastligicha qolmoqda: bakteriologik usul bilan - 56%, sifatli PCR bilan - 79%.

Kalit so'zlar: homiladorlik, vulvovaginal infeksiyalar, mikroskopik tekshirish, bakteriologik tekshirish, PCR diagnostikasi.

Rabbimova Gulnora Toshtemirovna

Candidate of Medical Sciences
Department of Obstetrics and Gynecology №2
Samarkand State Medical Institute,
Samarkand, Uzbekistan.

DIAGNOSTIC CRITERIA FOR VULVOVAGINAL INFECTIONS IN PREGNANT WOMEN

ABSTRACT

This study analyzed the diagnostic criteria for vulvovaginal infections in pregnant women. Diagnostic methods for pregnant women with vulvovaginal infection were determined: microscopic, bacteriological, and PCR. Along with microscopic, bacteriological methods, the method of

qualitative PCR research was used, which is the "gold standard" in the diagnosis of pathogens, causative agents of IVI, but at the same time it is not quantitative, it is used mainly for the detection of obligate pathogens. A comparative assessment of the effectiveness of the detection of microorganisms by various methods is given. It was revealed that the bacteriological method and PCR study allow qualitatively and quantitatively identify causative agents of vulvovaginal infections, conduct a comprehensive assessment of the etiological role of infectious agents in the development of urogenital pathology; however, diagnostic efficiency remains low: with the bacteriological method - 56%, with high-quality PCR - 79%.

Key words: pregnancy, vulvovaginal infections, microscopic examination, bacteriological examination, PCR diagnostics.

Введение: Одной из актуальных проблем современного акушерства остаются вульвовагинальные инфекции, приводящие к осложненному течению беременности и родов. Во всём мире более 50% обращений к гинекологу связаны именно с инфекционной патологией влагалища и/или шейки матки, которая, по данным ВОЗ, наблюдается у 25-45% беременных. Нарушения микробиоценоза влагалища приводят к развитию клинических проявлений инфекции в виде бактериального вагиноза, вульвовагинального кандидоза, аэробного вагинита или их сочетаний. Инфекции, не диагностированные своевременно у беременных, могут стать причиной высокой частоты угрозы и/или преждевременного прерывания, а также ряда других осложнений, поэтому необходима их ранняя диагностика, прогнозирование и профилактика осложнений. Многообразие методов выявления вульвовагинальной инфекцией (ВВИ) у беременных затрудняет рациональную диагностику инфекции и остается не до конца решенной и противоречивой проблемой.

Целью исследования явилось: определение методов диагностики у беременных с вульвовагинальной инфекцией.

Материал и методы исследования: обследованы 64 беременных с вульвовагинальной инфекцией, из них 115 беременных с угрозой прерывания беременности в различные сроки гестации (основная группа) и 49 беременных без угрозы прерывания (группа сравнения), а также новорожденные наблюдаемых женщин. Применялись общеклинические, функциональные, биохимические, молекулярно-биологические методы исследования.

Для выявления ВВИ у беременных проводилась оценка микробиоценоза влагалища различными методами. Вагиниты, вагинозы и «скрытые» параспецифические ГИ диагностировались на основании жалоб, клинической картины и лабораторных тестов диагностики микробиоценоза влагалища. ВВИ (цервиковагинальная) инфекция имела у всех беременных основной группы и группы сравнения. согласно клиническим рекомендациям диагностику ВВИ (цервиковагинальных) инфекций проводили в комплексе с микроскопическими, бактериологическими, ПЦР методами.

Жалобы на дискомфорт предъявляли 128 (78,0%) обследованных, выраженные и обильные выделения – соответственно 91 (55,5%) и 28 (17,1%), жжение умеренное и сильное – 46 (28,0%) и 36

(22%), очень сильное – 8 (4,8%). 84 (51,2%) обследованных беспокоил зуд различной степени выраженности, 67 (40,9%) испытывали боль, 38 (23,2%) диспареунию. Неприятные ощущения и болезненность при мочеиспускании и половом акте отмечали соответственно 27 (16,5%) и 25 (15,2%) обследованных. При объективном клиническом обследовании гиперемия вульвы диагностирована у 45 (27,4%) беременных, влагалища – 81 (49,4%), шейки матки – у 70 (42,7%). Незначительное количество выделений (до 1 мл в сут) имело место у 14 (8,5%) пациенток, умеренное (1-4 мл в сут) – 71 (43,3%), значительное (более 4 мл в сут) – у 79 (48,2%). Неприятный запах выделений отмечали 65 (39,6%) пациенток, инфильтрации – 59 (39,6%), отек – 58 (35,4%). Эксфолиация наблюдалась у 52 (31,7%) обследованных женщин, бели – у 137 (83,5%). Желто-молочные и творожистые выделения обнаружены у 39 (23,8%) беременных, пенистые – у 6 (3,7%). У 112 (68,3%) пациенток описание выделений не подходило под классическое описание признаков какой-либо нозологической формы инфекции, наблюдались сочетания вышеописанных выделений.

При микроскопическом исследовании содержимого влагалищного отделяемого у 77 (67%) беременных основной группы наблюдалась микроскопическая картина воспалительного процесса (III-V степень). У 3 (2,6%) женщин основной группы обнаружены трихомонады (МКБ 10 – код N 89.8). Обращает на себя внимание количество лейкоцитов (ЛЦ) в поле зрения во влагалищных и цервикальных мазках: у 33% беременных в вагинальных образцах значения ЛЦ менее 15 в п/з., у остальных лейкоциты составили от 20-40 в поле зрения 17,4% (20), более 40 в поле зрения выявлено у 49,6% (57) ($p < 0,05$) беременных основной, у 18,4% (9) – менее 15 в п/з, от 20-40 в п/з – у 57,1% (28), более 40 в п/з. – у 24,5% (12) ($p < 0,05$) группы сравнения относительно группы контроля. При микроскопии мазка, окрашенного по Граму, при резком снижении ($p < 0,05$) количества лактобактерий были обнаружены грамположительные кокки, грамотрицательная флора, преобладание в вагинальных мазках смешанной микрофлоры у 45 (39,1%), дрожжеподобные грибы рода *Candida* в мазках отмечалось у 42,6% беременных основной и у 34,7% группы сравнения ($p < 0,01$), «ключевые» клетки обнаружены соответственно у 27,8% ($p < 0,05$) и 6,1% (табл. 1).

Таблица 1

Состояние микрофлоры влагалища при микроскопическом исследовании у беременных с ВВИ

Влагалище Микроскопия (по Граму)	Контроль, n=50		Основная группа, n=115		Группа сравнения, n=49	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ЛЦ <15 в п.з.	45	90,0	38	33***	9	18,4***
ЛЦ от 20-40 в п.з.	-	-	20	17,4***	28	57,1***
ЛЦ >40 в п.з.	-	-	57	49,6***	12	24,5***
Плоский эпителий	47	94,0	65	61,9***	32	65,3***
<i>Trichom. vaginalis</i>	-	-	3	2,61	1	2,0
«Ключевые клетки»	-	-	32	27,8**	3	6,1
Грибы <i>Candida</i>	10	20,0	49	42,6**	17	34,7
Слизь	-	-	103	89,6***	31	65,3***

Лактобактерии	50	100,0	4	3,5***	3	6,1***
---------------	----	-------	---	--------	---	--------

Примечание: * – различия относительно данных контрольной группы значимы (* – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001).

При микроскопическом исследовании показатели микрофлоры шейки матки у беременных с ВВИ отличались от показателей во влагалищном мазке. В основной группе преобладали лейкоциты от 20 до 40 в поле зрения и составили 26,2% (30),

напротив 22,4% (11) в группе сравнения, а также Gardnerella vag. встречались с частотой 17,4%, в группе сравнения 6,1%. Показатели микрофлоры шейки матки при микроскопическом исследовании у беременных с ГИ приведены в таблице 2.

Таблица 2

Показатели микрофлоры шейки матки при микроскопическом исследовании у беременных с ВВИ

Шейка матки Микроскопия (по Граму)	Контроль, n=50		Основная группа, n=115		Группа сравнения, n=49	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ЛЦ <15 в п. з.	50	100,0	60	52,2***	31	63,3***
ЛЦ от 20 - 40 в п.з.	-	-	30	26,2***	11	22,4***
ЛЦ > 40 в п.з.	-	-	25	21,6***	7	14,3**
Gardnerella vag.	-	-	20	17,4**	3	6,1
Грибы Candida	8	16,0	31	26,9	6	12,2
Пал. Додерлейна	5	10,0	2	2,6*	2	4,1

Примечание: * – Различия относительно данных контрольной группы значимы (* – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001).

При бактериологическом исследовании отделяемого цервикального канала рост каких-либо микроорганизмов отсутствовал у 3,9% пациентов основной группы и соответственно у 5,3 и 92,3% группы сравнения и контрольной группы.

У 111 (96,5%) женщин основной, у 46 (93,9%) группы сравнения и у 3 (6%) контрольной группы в позитивных образцах выросли преимущественно колонии стафилококков и энтеробактерий. У 34,8% обследованных основной группы выявлен рост дрожжеподобных грибов рода Candida. Стафилококки высеяны в 62,4% случаев. В 60% случаев обнаружена кишечная палочка и протей. Различные ассоциации анаэробных и аэробных микроорганизмов, в том числе и грибов, высеяны у 30 (19,1%). Вся выявленная УПМ имела диагностически значимые высокие цифры КОЕ/мл>10⁵.

В основной и группе сравнения монокультуры были выделены соответственно у 10 (8,7%) и 11 (22,4%)

обследованных, а у 105 (92,3%) и 38 (77,6%) встречались ассоциации микроорганизмов, представленные кишечной палочкой и стафилококками, а также грибами рода Кандида. Чаще всего в высоком титре (КОЕ/мл⁹) выделены Staph. epidermidis – в 33% случаев в основной и в 16,5% в группе сравнения, Enterococcus faecalis – соответственно в 26,1 и 12,2%, Escherichia coli – в 60,0 и 42,9% (p<0,05). Встречались также сочетания дрожжевых грибов и стафилококков, стрептококков, стафилококков и кишечной палочки, стафилококков и клебсиелл, дрожжевых грибов и кишечной палочки (табл. 3.3). Таким образом, при бактериологическом исследовании в основном обнаружена условно-патогенная флора: Enterococcus faecalis, E. coli, Грибы рода Candida, Staph. epidermidis в высоких концентрациях (КОЕ/мл>10⁵). Следует отметить, что при бактериологическом исследовании «скрытые» урогенитальные инфекции не выявлялись (табл. 3).

Таблица 3

Микробиоценоз содержимого шейки матки при бактериологическом исследовании

Микроорганизмы	Основная группа, n=115		Группа сравнения, n=49		χ ²	P
	абс.	%	абс.	%		
Рост не обнаружен	9	7,8	4	8,2	0,59	>0,05
Рост микроорганизмов	106	92,2	45	91,8	0,59	>0,05
Enterococcus faecalis	30	26,1	6	12,2	3,84	<0,05
Str. agalactiae B	38	33,0	11	22,4	1,84	>0,05
Staph. epidermidis	38	33,0	8	16,5	4,76	<0,05
Staph. aureus	12	10,4	3	6,1	0,77	>0,05
E. coli	69	60,0	21	42,9	4,08	<0,05
Клебсиелла	4	3,5	2	4,1	0,04	>0,05
Proteus spp.	15	13,0	4	8,2	0,80	>0,05
Грибы рода Candida	40	34,8	16	32,7	0,07	>0,05

При бактериологическом исследовании выявлена также общая обсемененность цервикального канала. Как показывает расчёт показателя χ^2 , имеются достоверные различия ($p < 0,01$) между показателями обсемененности у пациенток основной и группы сравнения. Как видно из таблицы 4, уровень обсеменности в

основной группе был выше. Нарушение количественных соотношений в бактериальном сообществе генитального тракта приводит к развитию клинических проявлений ГИ в виде угрозы прерывания и другим осложнениям беременности.

Таблица 4

Общая обсемененность цервикального канала у беременных с генитальными (вульво-вагинальными) инфекциями, КОЕ/мл

Уровень обсеменности	Основная группа, n=115		Группа сравнения, n=49		χ^2	P
	абс.	%	абс.	%		
Низкий ($0-10^3$)	-	-	-	-		
Средний ($10^3-9 \times 10^4$)	42	36,5	30	61,2	7,49	<0,01
Высокий ($10^5-9 \times 10^5$) и выше	73	63,5	19	38,8	8,51	<0,01

С целью повышения эффективности диагностики ВВИ, мы применили ПЦР исследование. Для обнаружения «скрытых» урогенитальных инфекций исследованы цервикальные мазки методом ПЦР. Спектр патогенов отделяемого из шейки матки беременных основной и группы сравнения, верифицированного

методом ПЦР (рис.1). Исследование микробиоценоза методом ПЦР на наличие «скрытых инфекций» показало, что наиболее распространенным микроорганизмом в основной группе явились *Ureaplasma urealyticum* (20,7%) и цитомегаловирусная инфекция (13,8%) ($p < 0,05$).



Рис. 1. Микробиоценоз содержимого шейки матки методом ПЦР, %.

У 98 (85,2%) больных основной и у 40 (81,6%) группы сравнения наблюдался массивный рост бактериальной флоры на фоне вирусной инфекции. Так, цитомегаловирусная инфекция сочеталась с массивным ростом бактерий у 8 (13,8%), с ВПГ2 – у 6 (5,2%) обследованных основной группы. Это свидетельствует о нарушении секреторного иммунитета под влиянием вирусов и,

вероятно, присоединении вторичной бактериальной инфекции. Мы проводили качественное ПЦР-исследование, которое является «золотым стандартом» в диагностике патогенов, возбудителей ВВИ, но в то же время не является количественным, используется преимущественно для обнаружения облигатных патогенов.

Таблица 5

Сравнительная оценка эффективности обнаружения микроорганизмов различными методами

Возбудитель	Бак. исследов.	ПЦР
Цитомегаловирус	-	+
Вирус простого герпеса 2-типа	-	+
<i>Chlamydia trachomatis</i>	-	+
<i>E. coli</i>	+	-
<i>Enterococcus faecalis</i>	+	-
<i>Staphylococcus spp.</i>	-	-
<i>Streptococcus spp.</i>	+	-
Грибы <i>Candida</i>	+	-
<i>Lactobacillus</i>	+	-

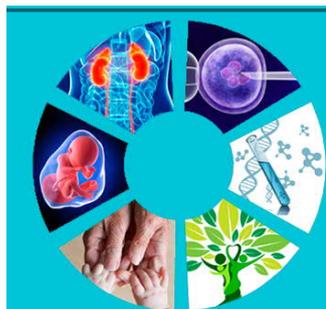
Таким образом, при вульвовагинальной инфекции, осложненной угрозой прерывания, бактериальный вагиноз встречался в 2 раза чаще, чем в группе сравнения. Структура генитальных инфекций у беременных с угрозой прерывания выглядит следующим образом: бактериальный вагиноз у 33% беременных, аэробный вагинит – у 12,2%, ВВК – у 27%. У 15,6% обследованных бактериальный вагиноз сочетался с вульвовагинальным кандидозом, в 12,2% случаев имела место микст-инфекция с

наличием «скрытых» урогенитальных инфекций, которая наблюдалась достоверно чаще, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). Таким образом, нарушение количественных соотношений в бактериальном сообществе генитального тракта приводит к развитию клинических проявлений ВВИ в виде угрозы прерывания и другим осложнениям беременности. Бактериологический метод и ПЦР-исследование позволяют качественно и количественно выявлять возбудителей вульвовагинальных инфекций, проводить комплексную оценку

этиологической роли инфекционных агентов в развитии уrogenитальной патологии; диагностическая эффективность остается низкой: при бактериологическом методе – 56%, качественная ПЦР – 79%, поэтому необходимым является поиск более совершенных методов диагностики данной патологии у беременных.

Список использованной литературы:

1. Бебнева Т.Н., Добрецова Т.А. Смешанные вагинальные инфекции: новая идеология. Неспецифические вагинальные инфекции в практике акушера-гинеколога: Информ. бюл. – 2016. – №2 (63). – 26 с.
2. Бондаренко К.Р. и др. Особенности влагалищной микроэкологии в период гестации (обзор литературы) // Вестн. Рос. гос. мед. ун-та. – 2014. – №4. – С. 6-12.
3. Ворошилина Е.С. и др. Биоценоз влагалища с точки зрения количественной ПЦР: изменения и коррекция во время беременности // Уральский мед. журн. – 2010. – Т. 3, №68. – С. 108.
4. Евсеев А.А. Современные принципы диагностики и лечения вагинального кандидоза // Вестн. репрод. здоровья. – 2009. – №2. – С. 20-25.
5. Карапетян Т.Э., Муравьева В.В., Анкирская А.С. Аэробные вагиниты и беременность // Акуш. и гин. – 2013. – №4. – С. 25-28.
6. Мирсаидова М.А. Особенности патогенеза, клиники и терапии бактериального вагиноза в ассоциации с урогенитальными инфекциями у женщин репродуктивного возраста: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Ташкент, 2009. – 22 с.
7. Радзинский В. Е., Кипяткова Н. Г., Мухтарова А. В. Биоценозы гениталий при угрожающем невынашивании и преждевременных родах // Вестн. Рос. ун-та Дружбы народов. – Сер. Медицина. – 2009. – №6.
8. Румянцева Т.А. Оптимизация клинико-лабораторных подходов к диагностике вульвовагинальных и цервикальных инфекций: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2014. – 197 с.
9. Синякова А.А. и др. Микробиоценоз влагалища в первом триместре беременности у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе // Журн. акуш. и жен. бол. – 2016. – Т. 65, №4. – С. 44-49.
10. Стандарты диагностики и лечения гинекологических заболеваний в лечебных учреждениях системы здравоохранения Республики Узбекистан. – Ташкент, 2018.
11. Федорова Ж.П., Мишулина Н.К. Роль условно-патогенной микрофлоры и микробных ассоциаций в инфицировании родовых путей // Казанский мед. журн. – 2011. – Т. 92, №1. – С. 112-116.
12. Хамошина М.Б. и др. Нарушения микробиоценоза урогенитального тракта: грани проблемы, перспективы коррекции и профилактики // Вопр. гин., акуш. и перинатол. – 2009. – Т. 8, №5. – С. 69-74.
13. Tansarli G.S. et al. Abnormal vaginal flora in symptomatic non-pregnant and pregnant women in a Greek hospital: a prospective study // Europ. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2017. – Vol. 36, №2. – P. 227-232.
14. Zodzika J. et al. Factors related to elevated vaginal pH in the first trimester of pregnancy // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2011. – Vol. 90, №1. – P. 41-46.
15. Workowski K.A., Berman S.M. Centers for Disease Control and Prevention sexually transmitted disease treatment guidelines // Clin. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 53, №3. – P. 59-63.



JOURNAL OF REPRODUCTIVE HEALTH AND URO-NEPHROLOGY RESEARCH

ЖУРНАЛ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ И УРО-НЕФРОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

УДК: 618.-616.-093/-098

Юсупова Наргиза Абдиқодировна.

Ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики
педиатрического факультета
Самаркандского Государственного Медицинского института,
Самарканд Узбекистан

Негмаджанов Баходур Болтаевич

доктор медицинских наук, профессор заведующий кафедрой
Акушерства и гинекологии №2
Самаркандского Государственного Медицинского института,
Самарканд Узбекистан

НОРМАЛЬНЫЙ МИКРОБИОЦЕНОЗ ВЛАГАЛИЩА И ЕГО РЕГУЛЯЦИИ

For citation: Yusupova Nargiza Abdiqodirovna, Negmadjonov Baxodur Boltayevich, Normal microbiocenosis vaginas and its regulation, Journal of reproductive health and uro-nephrology research. 2020, vol. 1, issue 1, pp.



<http://dx.doi.org/10.26739/2181-0990-2020-1-15>

АННОТАЦИЯ

Представлены результаты проведенных исследований, критериев нормального состава микробиоценоза влагалища (объеме выделений, их кислотности, количественного и качественного состава микрофлоры) и механизмы регуляции, позволяющие правильно интерпретировать состояние микрофлоры.

Ключевые слова: дисбиоз, влагалища, лактобацилла, бактериальный вагиноз

Yusupova Nargiza Abdiqodirovna,

Peditriya fakulteti

Klinik laboratoriya diagnostikasi kafedrasida assistenti
Samarqand davlat Tibbiyot instituti,
Samarqand, O'zbekiston.

Negmadjonov Baxodur Boltayevich

Tibbiyot fanlar doktori, professor
Akusherlik va ginekologiya kafedrasida mudiri
Samarqand davlat Tibbiyot instituti,
Samarqand, O'zbekiston.

QIN NORMAL MIKROBIOSENOZI VA UNING REGULYASIYASI

ANNOTASIYA

Quyida keltirilgan tekshiruvlarda qindagi normal mikrobiosenoz haqida ma'lumotlar keltirilgan bo'lib, bu ma'lumotlar vaginal ajralmaning miqdori, uning muxiti, mikrofloraning miqdoriy, sifatij tarkibi va regulyasiya mexanizmlaridan kelib chiqqan xolda ishlab chiqilgan. Bu tadqiqotlar natijasi vaginal disbiozlarni to'g'ri talqin qilish imkonini beradi.

Kalit so'zlar: qin, mikroflora, disbioz, laktobasila, bakterial vaginoz.

Yusupova Nargiza Abdiqodirovna.

Assistant of the pediatric faculty department of
Clinical Laboratory Diagnostics
Samarkand State Medical Institute,
Samarkand Uzbekistan

Negmajanov Bahodur Boltaevich

MD, professor head of department
Obstetrics and Gynecology No. 2
Samarkand State Medical Institute,
Samarkand Uzbekistan

NORMAL MICROBIOCENOSIS VAGINAS AND ITS REGULATION

ANNOTATION

The results of studies, the criteria for the normal composition of the vaginal microbiocenosis (Volume of secretions their acidity, quantitative and qualitative composition of microflora) and regulatory mechanisms that correctly interpret the conditions are presented

Key words : dysbiosis, vagina, lactobacillus, bacterial vaginosis

Ilmiy adabiyotlarda «Mikrobiosenozi» inson tanasining o'ziga xos ekologik qatlami xisoblanib, mikrofloraga evolyusion jarayonida shakllanib kelgan dinamikadagi ekotizim sifatida qaraladi. Qinning mikrobiosenozi mos ravishda undagi mikroflora va vaginal muhit shakllantiradi. Yuqorida keltirilgan tizim suyuq (seroz transudat, servikal va Bartoline bezlarining sekretlari) va hujayra tarkibiy qismlari (gumoral va hujayra immunitetining omillari, leykositlar, mikroflora, shuningdek vaginal va serviks shilliq qavatining ko'p qavatli yassi epiteliysining deskvamasiyalangan hujayralari) bilan ifodalanadi. Bu muhitda erigan mikroelementlar va glikogen mikroorganizmlar uchun energiya substrati bo'lib, ularning metabolizm mahsulotlari xamda glikokaliks qavati mikroflora va atrof-muhit agressiv omillari o'rtasida buferlik vazifasini bajaradi [1,11,13].

Bunday sharoitda normal mikrofloraning ustunligi va vaginal ekotizimning uyg'un holati "Vaginal normosenoz" deb talqin etiladi. Uning barqarorligi gormonal, asab va immunitet tizimlarining muvofiqlashtirilgan o'zaro ta'siri bilan ta'minlanadi. Bu tizimlardan birining funksiyaning buzilishi, qoida tariqasida, butun kompleksning muvozanatida disbalansga olib keladi, bu esa odatiy mikroorganizmlarning shartli patogen va/yoki patogen bilan almashinishi bilan namoyon bo'ladi. Ekotizimning bunday holati "Disbioz" deyiladi va bu patologik xolat bir nechta klinik variantlarda namoyon bo'lishi mumkin [33, 37].

Normosenoz xolati ayollarda vaginal sekresiya miqdori 2-3 ml, qin pH muhiti qiymati 3,8 – 4,5 oraliqida o'zgarib turishi va mikroskopiyada leykositlar reaksiyasining yo'qligi va ko'p qavatli qin epiteliysining yuza qatlami mikroflorasida ustunlik qiluvchi laktobakteriyalarning dominantlik qilishidir. Sog'lom reproduktiv yoshdagi ayolning vaginasi umumiy mikroba kontaminatsiyasi 10^8 - 10^9 / ml. Vaginada 400 turdagi bakteriyalar va 150 turdagi viruslar mavjud. Yuqori xilma-xillikni hisobga olgan holda qin mikroflorasi bo'linadi va ni sog'lom ayolning vaginal biotopini tavsiflovchi doimiy (obligat) va tranzitor (tranzitor) hamda atrof-muhitdan tasodifiy kirgan shartli patogen va/yoki patogen mikroorganizmlar [9, 39].

Vagina mikroflorasining qat'iy individualligiga qaramasdan 90-95% laktobakteriyalar mikroanaerofilarga tegishli, ularning darajasi 1 ml vaginal sekretsida 10^7 - 10^9 nusxaga etadi. Xar bir sog'lom ayolda vaginal laktobakteriyaning 18 shtammlaridan 1-4 turi bilan kolonizatsiyasi kuzatilishi mumkin, garchi ularning doimiy xarakterli kombinatsiyasi hozirgacha ajratilmagan bo'lsada. Ko'p yillar davomida laktomikrofloraning eng keng tarqalgan vakili *Lactobacillus acidophilus* hisoblanadi. Biroq, so'nggi o'n yil ichida olib borilgan genomolekulyar tadqiqotlar, har uchinchi ayolning vaginal muhitida yashovchi *Lactobacillus crispatus* va *Lactobacillus jensenii* ni dominant rolini ko'rsatib, bu da'voni rad etadi. Turlarning xilma-xilligiga qaramasdan, laktobakteriyalarning mutlaq ko'pchiligi (96%) vaginal mikrobiosenozi barqarorligini saqlab qolish uchun vodorod peroksid (H_2O_2) va laktat kislotasi kabi himoya omillar ishlab chiqarishga qodir. Hozirgi vaqtda kam virulent bo'ganligi uchun *Lactobacillus spp* inson salomatligi uchun xavfsizligi isbotlangan. Biroq, adabiyotlarda ta'kidlanishicha laktobakteriyalar tomonidan (*Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus lactis*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus salivarius*) ikkilamchi immunitet tanqisligi bo'lgan ayollarda mahalliy yoki generallashgan endokardit, meningit, pnevmoniya va septitsemiya shaklidagi yuqumli kasalliklar chaqirishi mumkin [4,12,14,16,17,20,27,28].

Qat'iy anaerob bifidobakteriyalar ham normal vagina mikroflorasi odatiy vakiliga kiradi. Sog'lom ayollarda ular 12% dan ko'p bo'lmagan laktobasillarga qaraganda kamroq qismini egallaydi va ularning 1 ml vaginal sekresiyadagi konsentratsiyasi 10^3 dan 10^7 n/ml gacha o'zgaradi. Vaginal ekotizimdagi bifidofloraning eng doimiy vakillari *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium adolescentis*,

Bifidobacterium longum hisoblanadi. Ular faol kislotasi ishlab chiqaruvchilar bo'lib, ular bakteritsinlar (antimikrobiyal moddalar), lizosim va spirtli ichimliklarni ishlab chiqarishga qodir bo'lib, ular vaginal mikrobiosenozi barqarorligini saqlab qolishda ishtirok etadi. [2, 23]

Peptostreptokokkalar normal vagina mikroflorasining odatiy vakillaridan bo'lib, konsentratsiyasi 10^3 - 10^4 n/ml dan oshmaydi. Yuqori konsentratsiyalarda ular odatda tos a'zolari yiringli-septik kasalliklarini va bakterial vaginozni chaqiradi. Sog'lom ayollarda qin ajralmasida keng tarqalgan shtammlari - 32% dan (*P. prevotii*), 80-88% gacha (*P. asaccharoliticus*) [7].

Qin mikroflorasida tranzitor mikroorganizmlar 3-5% ni tashkil qiladi, ular 20 dan ortiq anaerob bakteriyalar xisoblanadi. Ular orasidan *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus vibriionari* va *Candida spp* achitqiga o'xshash zamburuglari alohida e'tiborga molik va bular disbiotik xolat rivojlanishining eng keng tarqalgan etiologik omillari sifatida qaraladi. *Gardnerella vaginalis* - shartli anaerob, gram-manfiy yoki gram-variabl tayoqchalardir. Ruqsat etiladigan miqdori 10^6 / ml. Yuqori titrlarda *Gardnerella* mukolitik fermentlar va gemolizin kabi patogenetik omillari va shuningdek epiteliyda yuqori adgezivlik faolligi tufayli vaginal disbioz rivojlanishiga olib kelishi mumkin.. *Mobiluncus vibriionari* uchrash chastotaasi sog'lom reproduktiv yoshdagi ayollarning 5% dan ko'p bo'lmagan va 10^4 /ml gacha miqdorda bo'lishi kuzatiladi. Disbiotik holatlarda uni aniqlanish chastotasi 30-50% hollarda kuzatiladi. Faol jinsiy xayotda yashovchi ayollarda *Mobiluncus* oilasi vibriionari va *Gardnerella* ning yuqori chastotasi aniqlashi bakterial vaginozi etiotrop agenti sifatida ko'rib chiqishga imkon beradi [3, 26, 38, 40].

Bakteroidlar anaerob, gram-manfiy, sporo xosil qilmaydigan, polimorf tayoqchalardir. Sog'lom ayollarning 36 % da vaginal biotopida uchraydi, miqdori 10^3 - 10^4 /ml miqdoridan oshmaydi. Shu bilan birga bakterial vaginoz bilan og'riqan bemorlarda deyarli 3 marta ko'proq (97% hollarda) aniqlanadi. Bunga bakteroidlar tomonidan hosil qilingan agressiv fermentlar: kollagenaza, neyrominidaza, geparinazalar kollagen tolalar, glikoprotein va geparinning destruksiyasiga olib keladi. *Candida spp* oilasining achitqiga o'xshash zamburuglari sog'lom ayollarning vaginasida, ayniqsa, jinsiy faollikda, 10^4 /ml gacha konsentratsiyada mavjud bo'lishi mumkin. Ba'zi omillar, xususan, estrogenlarning ta'siri ostida, vagina epiteliyositlarining o'ziga xos zamburug' adgezinlari va pilempley reseptorlari faollashadi, natijada *Candida spp* oilasining achitqiga o'xshash zamburuglarining patogenlik xususiyatlari oshadi va disbiozga olib keladi. Vaginal muhitning pH darajasi qanchalik past bo'lsa, kandidaning vagina epiteliysiga yaqinligi oshadi. Bu jarayonda ko'proq *Candida albicans*, *Candida glabrata* kamroq ifodalanadi [22, 25].

Vagina ekotizimining barqarorligini ta'minlaydigan mexanizmlar orasida adekvat gormonal fon va immun tizimining holati, vaginal muhitning pH, mikroorganizmlarning adgeziv raqobatbardoshligi, laktobakteriyalarning vodorod peroksid va antimikrob agentlarni ishlab chiqarish qobiliyati muxim xisoblanadi [14,29]. *Lactobacillus spp* larning gomoferment bijg'ishi va *Bifidobacterium spp* metabolizmi glikoliz jarayonini ta'minlaydi va sut va piruvat kislotalarini hosil qiladi. Bundan tashqari vagina epiteliysi hujayralari sut va yog ' kislotalarini mustaqil ravishda sintez qiladi. Vaginal muhitning nordonligi (pH 3,8-4,5) laktobakteriyalar va bifidobakteriyalarning hayotiy faoliyati uchun maqbul sharoitni yaratadi. Ammo tranzitor mikroflora vakillari uchun halokatli xisoblanadi. [24,30,43]. So'nggi o'n yilliklarda laktobakteriyalar hayotiy faoliyati jarayonida vodorod peroksid va superoksidanionradikal kabi yuqori aktiv kislorod ishlab chiqaradi. Ushbu moddalar peroksidatsiya tufayli mikroorganizmlarning hujayra devorining bir qismi bo'lgan lipoproteinlarni yo'q qiladi. Shu bilan birga laktobakteriyalar katalaza va superoksid dismutaza fermentlarini sintez qilishi, bu fermentlar kislorodning faol shakllarini inaktivlash

qobiliyati tufayli bakteriyalar uzining shikastlanishini oldini oladi. Tranzitor anaeroblar bu fermentlarni sintez qila olmaydi, shuning uchun ular aerobik sharoitda yashay olmaydi va xalok bo'ladi. Shuning uchun, laktobasillarning past konsentratsiyasi disbiotik sharoitlarning rivojlanishiga olib keladigan omil xisoblanadi. Klinik tadqiqotlar ko'rsatadiki faol kislorod ishlab chiqarilishi bakterial vaginoz etiologiyasini to'xtatilishi bilan birga patogen mikroflora va zamburug'larga ta'sir qilmaydi. [29]

Vaginal ekotizimni turg'unligini (kolonizatsiyaga qarshiligi) saqlab qolishda inkor etilmaydigan rol bu bakteriyalarning qin epiteliyotsitlarda adgezivligi orqali yashash joylari va oziq-ovqat uchun raqobat qilish qobiliyatidir. Epiteliyotsitlarda laktobasillarning adgezivligi yuqori cho'qqisi ovulyasiga to'g'ri kelsa va hayz ko'rish arafasida minimal namoyon bo'ladi. Bir qator tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki nafaqat laktobasillarning hujayralari, balki alohida xujayra qismlar ham vagina epiteliyotsitlariga yopishadigan joylar uchun muvaffaqiyatli raqobatlashadi, bu esa o'z navbatida tranzitori mikrofloraning biriktirilishiga to'sqinlik qiladi [8].

Vagina mikroflorasi doimiylikda ular tomonidan ishlab chiqarilgan mikroblarga qarshi vositalar - bakteriosinlar ham muhim rol o'ynaydi. Eng faol bakteriosinlar laktobakteriyalar (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus plantarum*) tomonidan ishlab chiqariladi. Bular laktosinlar (laktosidin, asidolin va laktasin) spetsifik bakteriyalar retseptorlari ustida adsorbsiyalanadi va ularning vegetatsiyasini ingibitorlovchi oqsil tuzilishli moddalardir. Bakteriosinlar faolligini qin pH muxiti xal qiladi kislotali muxit antimikrob xususyatni aktivlaydi, ishqoriy muxit ingibirlaydi [41].

Vagining kolonizatsiya qarshiligini ta'minlaydigan etakchi mexanizmlardan biri gumoral va hujayra immuniteti bo'lib, ular bir-biri bilan o'zaro aloqadagi murakkab ko'p komponentli kompleksini hosil qiladi, uning aktivligi antigenni stimuli va gormonal gomeostaz holati barqarorligi bilan belgilanadi [6, 10]. Hujayralararo va tizimli o'zaro ta'sirlar, ularning immun javobi sitokinlar tomonidan amalga oshiriladi. Sitokinlar faollashgan immunokompetent hujayralar tomonidan ishlab chiqarilgan protein yoki glikopeptid strukturali mediatorlardir. Strukturaviy xususiyatlari va biologik ta'sirga ko'ra, barcha sitokinlar bir nechta mustaqil guruhlariga bo'linadi: gempoeitinlar, interferonlar, siyokin FNO, superoila immunoglobulinlar sitokinlari, xemokinlar. Bundan tashqari, ular orasida uallig'lanish oldi mediatorlar (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, TNF-a, gamma-interferon, monositlar ichidagi hemotoksis chaqiruvchi protein), yallig'lanish reaksiyasini chaqiruvchi va ularning antagonisti (IL-4, IL-10, transformasiyalovchi o'sish faktori). Faollashgan jarayon yallig'lanish reaksiyalarini rag'batlantiradi va jarayonni faolligini pasaytiradi, sog'lom odamda bu ikki jarayon dinamik muvozanatda bo'ladi. [5, 15, 18].

Organizmga tashqi muxitdan tushgan patogen yoki shartli patogen mikroorganizmlar immunokompetent hujayralari (neytrofillar va mononuklear) bilan o'zaro ta'sirlashadi va antigen identifikatsiyalanadi xamda fagasitoz. Shu bilan birga, o'lik immun hujayralarning lizosomlaridan bakteriosid proteinlar, lizosim, katepsin, B, G, laktoferin va mieloperoksidazalar katta miqdorda chiqadi. Bakteriolitik fermentlar bakteriyalarning hujayra membranasining polisaxaridlarini yo'q qilib, ularning o'limiga olib keladi. Begona antigen topilganda, immun kompleksining faollashuvi yani yallig'lanish oldi IL-1 sintezi oshadi. U tomonidan sensibilizatsiyalashgan vaginal shilliq pardaning subepitelial qatlamining T-limfotsitlar va semiz xujayralar tomonidan yallig'lanishga qarshi IL-4 sintez qilinadi va antigen stimulyatorlari ta'srida Th2 hujayralarini faollashadi. Bu turdagi T-yordamchi hujayralari ta'sirida B limfotsitlar sintezlanadi va ular keyin immunoglobulin G, M, A ishlab chiqaruvchi plazmositlarga transformatsiyalanadi. Ular orasida ayollar reproduktiv traktida yuqori sitostatik faoliyati tufayli muxim xisoblanadi IgA. IgA sekretsiya komponenti xisobiga subepitelial qatlamda dimer (sIgA) shakliga keladi va vagina epiteliyal hujayralari bilan bog'lanib jinsiy yo'llar

quyi qismida mikroblardan ximoyani ta'minlaydi. B-limfotsitlarni diferentsiyalashuvini qo'llab - quvvatlaydigan yana bir sitokin gamma-interferon bo'lib, uning sintezi antigenik stimulgacha javoban T-Helper va T-killer xujayralar tomonidan ishlab chiqariladi [19, 31].

Jinsiy gormonlar immun javobini tartibga solishdagi roli muxim bo'lishi bilan birga ta'sir mexanizmi va ta'sir nuqtasi oxirigacha aniqlanmagan. Gormonlarning immun tizimi tarkibiy qismlariga ta'siri, birinchi navbatda, makrofaglar va limfotsitlarga ta'sir qilish va qonda steroidlarning konsentratsiyasiga qarab, immunitetning qarama-qarshi tomonga o'zgarishi bilan ifodalanadi. Shuning uchun, immun tizimiga estrogen ta'sir darajasi, ularning dozasi bilan belgilanadi. Estrogenning makrofaglarga ta'siri sezilarli darajada aniq bo'lmasa-da, u birinchi navbatda fagotsitar faollikning oshishi, ammo IL-1 sintezini ingibirlanishi bilan inomoyon bo'ladi. Estrogenlarning limfosit retseptorlariga bevosita yoki neyroendokrin va suyak to'qimalari orqali bilvosita ta'siri orqali limfotsitlarning ishlab chiqarish sekinlashadi va natijada B-limfositopoez faolligini pasayishi kuzatiladi. Qonda estrogen konsentratsiyasining muvozanati buzilishi normal immunologik reaktivlikdagi o'zgarishlar bilan birga kechadi. Yuqori konsentratsiyalarda ular timusdagi T-limfotsitlarning rivojlanishiga to'sqinlik qiladi, t-sitotoksinlar ishlab chiqarilishini pasaytiradi ammo T-helperlarini faollashtiradi. Uning bu ta'siri ostida B-limfotsitlarning yetilishi faollashadi va antigen stimulgacha javoban antitela ishlab chiqariladi. Shu bilan birga giperestrogenimiya suyak ko'migida limfotsitlar differentsiatsiyasi bloklanishiga va B-limfotsitlar ishlab chiqarilishi pasayadi. Estrogen miqdorining pasayishi T-limfotsitlar populyatsiyalari (CD8+, CD3+, CD5+) xosil bo'lishi oshishi, B-limfotsitlar va tabiiy killerlarning ko'payishi bilan kechuvchi immunomodulyatsiya shaklida nomoyon bo'ladi. Tizimli ta'sirdan tashqari, estrogenlar servikal kanalda va vaginada mahalliy immunitet holatiga ta'sir qiladi. Glikokaliks qatlamida epiteliyosit retseptorlarida IgM va IgA konsentratsiyasining oshishi jinsiy yo'llar epiteliyosidan transporti orqali ortadi. Vaginal epiteliya qalinligini oshishi orqali estrogenlar nafaqat musin, komplimentar tizimning ayrim tarkibiy qismlarining ko'payishiga yordam beradi [32, 35, 36].

Progesteronning immunitetga ta'siri glukokortikoid retseptorlari orqali bilvosita amalga oshiriladi, chunki makrofaglar va limfotsitlarda progesteron retseptorlari yo'q. Shuning uchun progesteronning glukokortikoidlarga ta'siri IL-1 makrofaglari va o'simta nekroz omilining ko'payishi, ammo t-limfotsitlarning shakllanishi va faoliyatining pasayishi bilan namoyon bo'ladi. So'nggi yillarda immunitet gumoral bo'g'inda progesteronning ta'siri Th-1 ning Th-2 ga o'tish reaksiyasini va IL-4, IL-5 sintezini ko'payishini rag'batlantirish orqali namoyon bo'ladi. Ushbu o'zgarishlar B-limfotsitlarni differentsiatsiyalashni kuchaytiradi, bu esa B-hujayralar faolligini va barcha sinf immunoglobulinlarning hosil bo'lishi oshiradi [42].

Xulosa : Shunday qilib, vagining mikrobiosenozi murakkab dinamik tizim bo'lib, unda turli xil mikroorganizmlar to'planning bir-biri bilan va makroorganizm bilan o'ziga xos xamkorligidir. Ularning sifatli va miqdoriy muvozanati endo va ekzogen faktorlari tomonidan belgilanadi. So'nggi yillarda vagina biotopi uchun normosenoz mezonlari laktobakteriyalarning ustunligi hisoblanadi. Biroq genomolekulyar tadqiqotlar natijalari ko'rsatadiki, *Lactobacillus* spp yo'qligi har doim disbiozning rivojlanishi bilan nomoyon bo'lmaydi, chunki bu xolatlarda normosenoz holatini saqlab qolishda immun tizim tarkibiy qismlari va gormonal gomeostaz faol ishtirok etadi. Gormonal gomeostazdagi o'zgarishlar doim immunologik reaktivlik muvozanatni buzilishi bilan birga keladi. Estrogenlar xujayraviy immunitetni ingibirlaydi, progesteron ta'sir muddati va konsentratsiyasiga mutanosib ravishda tabiiy killerlarni faollashtiradi. Bundan tashqari T-limfotsitlarini (Th-1 va Th-2) deferensallashuvini tartibga solinishi sitokinlarning (IL-1, gamma interferon, IL-10) nisbati, balki progesteron darajasi bilan ham ta'minlanadi.

Adabiyotlar

1. Bakterial vaginoz/ A.S.Ankirkaya/ Akusherlik va ginekologiyaga kirish. - 2005. - №3. - S.10-13.
2. Vagina mikrobial ekologiyasi / N. N. Volodin [va boshqalar] // Mikrobiologiya jurnali, epidemiologiya va immunobiologiya. - 2002. - №6. - P.91-99.
3. Laktobacill immunitet tizimining hujayralarini modulyatsiya qilish / V.V.Zorina, T. N. Nikolaeva, V. M. Bondarenko // mikrobiologiya, epidemiologiya va immunobiologiya jurnali - 2004. - №6.
4. Laktobasillarning biologik xususiyatlari / N. A. Glushanova /Sibir tibbiyotining soyasi. - 2003. - №. - C. 50-58.
5. Interbakterial o'zaro ta'sirlar / O.V.Buxarin, L.M.Husnutdinova / mikrobiologiya, epidemiologiya va immunobiologiya jurnali. - 2003. - №4. - S. 3-8.
6. Reproktiv yoshdagi ayollarda vagina bifidoflorasini o'rganish / V. M. Korshunov [va boshq.] //Mikrobiologiya, epidemiologiya va immunobiologiya jurnali. - 1999. - №4. - S. 74-78.
7. Reproktiv yoshdagi ayollar genital traktining mikrobiosenozi/ Sidorova I.S, - 2005. - №2. - S.
8. Cherkasov, S. V. jarayonlarda vaginal laktobasillarning biologik xususiyatlarining roli kolonizatsiya / S. V. Cherkasov // Mikrobiologiya, epidemiologiya va immunobiologiya jurnali. - 2003. - №4. S. 61-64.
9. Characterization of microbial communities found in the human vagina by analysis of terminal restriction fragment length polymorphisms of 16S rRNA genes / M. J. L. Coolen [et al.] // Appl. Environ. microbiol. - 2005. - Vol. 71, №12. - P. 8729-8737.
10. Characterization of vaginal microbial communities in adult healthy women using cultivation-independent methods / X.Zhou [et al.] // Microbiology. - 2004. - Vol.50, №8. - P.2565-2573.
11. Correlation between levels of selected cytokines in cervico-vaginal fluid of women with abnormal vaginal bacterial flora / M. Wasiela [et al.] // Med. Dosw. Mikrobiol.-2005.-Vol.57, №3.-P.327-333.



JOURNAL OF REPRODUCTIVE HEALTH AND URO-NEPHROLOGY RESEARCH

ЖУРНАЛ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ И УРО-НЕФРОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Abdullayeva Lola Mirzatullayevna

Doctor of medical science,
Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center
for Obstetrics and Gynecology,
Tashkent, Uzbekistan

Ashurova Umida Alisherovna

Doctor of Philosophy,
Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center
for Obstetrics and Gynecology,
Tashkent, Uzbekistan

Klychev Spartak Ilhomovich

Doctor of Medical Sciences, Professor
Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center
for Obstetrics and Gynecology,
Tashkent, Uzbekistan

Ahmedova Aziza Tairovna

Assistant at Samarkand State Medical Institute
Departments of Obstetrics and Gynecology,
of the Faculty of Postgraduate Education,
Samarkand, Uzbekistan.

ESTIMATION OF OVARIAN RESERVE IN FEMALES WITH UNREALIZED FERTILITY WITH ENDOMETRIOMAS

For citation: Abdullayeva Lola Mirzatullayevna, Ashurova Umida Alisherovna, Klychev Spartak Ilhomovich, Ahmedova Aziza Tairovna, Estimation of ovarian reserve in females with unrealized fertility with endometriomas, Journal of reproductive health and uro-nephrology research. 2020, vol. 1, issue 1, pp.

 <http://dx.doi.org/10.26739/2181-0990-2020-1-16>

ANNOTATION

We have observed 71 female patients aged from 19 to 45 with endometrioid ovarian cysts (EOC) up to 3 cm. Functional ovarian state has been evaluated (antral follicle count, folliculogenesis in both affected and collateral ovaries, intraovarian blood flow). Effectiveness of hormonal treatment has been assessed in case of small endometrioid cysts (up to 3 cm) in females of reproductive age. Anti-Mullerian Hormone (AMH) level was measured before and after the treatment.

Key words: ovarian functioning, ovarian reserve, endometrioid ovarian cysts, hormonal treatment, dienogest.

Абдуллаева Лола Мирзатуллаевна

Доктор медицинских наук,
Республиканского специализированного научно-практического
медицинского центра Акушерства и гинекологии,
Ташкент, Узбекистан

Ашурова Умида Алишеровна

Доктор философских наук,
Республиканского специализированного научно-практического
медицинского центра Акушерства и гинекологии,
Ташкент, Узбекистан

Клычев Спартак Ильхомович

Доктор медицинских наук, профессор
Республиканского специализированного научно-практического
медицинского центра Акушерства и гинекологии,
Ташкент, Узбекистан

Ахмедова Азиза Тайровна

Ассистент Самаркандского Государственного Медицинского института
Кафедры Акушерства и гинекологии,

**ОЦЕНКА ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА ПРИ ЭНДОМЕТРИОИДНЫХ КИСТАХ ЯИЧНИКОВ У ЖЕНЩИН С
НЕРЕАЛИЗОВАННОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИЕЙ****АННОТАЦИЯ**

Под нашим наблюдением находились 54 пациентки в возрасте от 19 до 45 лет с эндометриоидными кистами яичников (ЭКЯ) размерами до 3 см. Изучали функциональное состояние яичников (число антральных фолликулов в одном эхосрезе, оценивали фолликулогенез в пораженном и коллатеральном яичниках, показатели интраовариального кровотока). Провели оценку эффективности гормонального лечения при эндометриоидных кистах небольших размеров (до 3 см) у женщин репродуктивного возраста. До и после лечения в крови определялся уровень антимюллеровского гормона (АМГ).

Ключевые слова: функциональное состояние яичников, овариальный резерв, эндометриоидные кисты яичников, гормональное лечение, диеногест.

Abdullayeva Lola Mirzatullayevna

Tibbiyot fanlari doktori,
Respublika ixtisoslashtirilgan
akusherlik va ginekologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi,
Toshkent, O'zbekiston

Ashurova Umida Alisherovna

Falsafa fanlari doktori,
Respublika ixtisoslashtirilgan
akusherlik va ginekologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi,
Toshkent, O'zbekiston

Klychev Spartak Ilhomovich

Tibbiyot fanlari doktori, professor
Respublika ixtisoslashtirilgan a
kusherlik va ginekologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi,
Toshkent, O'zbekiston

Axmedova Aziza Tairovna

Samarqand davlat tibbiyot instituti assistenti
Akusherlik va ginekologiya kafedresi,
Diplomdan keyingi ta'lim fakulteti,
Samarqand, O'zbekiston.

**ТУХУМДОН ЭНДОМЕТРИОИДЛИ КИСТАСИ САБАБЛИ РЕПРОДУКТИВ ФУНКЦИЯСИ АМАЛГА ОШИМАГАН
АЁЛЛАРНИНГ ОВАРИАЛ ЗАХИРАСИГА БАҶО БЕРИШ****АННОТАЦИЯ**

Bizning nazoratimiz ostida 19 yoshdan 45 yoshgacha bo'lgan tuxumdon endometrioid kistasi 3sm gacha bo'lgan 54 ta bemor kuzatildi. Tuxumdonlarning funksional xolati o'rganildi (bitta EXO kesimida antral follikulalar soni, zararlangan va kollateral tuxumdonlarda follikulogenez xolatiga, tuxumdon ichki qon aylanishiga baho berildi). Reproktiv yoshdagi unchalik katta bo'lmagan (3 sm gacha) endometrioid kista kuzatilgan ayollarda gormonal davolash samaradorligiga baho berildi. Davolashdan oldin va keyin qonda antimyuller gormon (AMG) darajasi aniqlandi.

Kalit so'zlari: tuxumdonlarning funksional xolati, ovarial zaxirasi, tuxumdonlar endometrioid kistalari, gormonal davolash, dienogest.

Ovarian tumors are one of the most important and difficult diagnostic and therapeutic areas of modern gynecology [2]. The frequency of ovarian tumors is increasing and, according to various authors, has increased over the past 10 years, amounting to 19-25% of all tumors of the genital organs [4]

The pronounced ability of ovarian tumors to relapse, rapid growth, malignancy, the lack of a clear understanding of the etiology and pathogenesis and poor diagnosis at early stages dictate the introduction of additional research methods and rehabilitation treatment options for patients to prevent recurrence of ovarian formation, restore fertility and improve the quality of life [3].

Risk factors for ovarian tumors are: early menarche, late menopause, menstrual disorders, high-calorie food with a high content of saturated fatty acids, genetic predisposition, infertility, especially hormonal, stimulating therapy, chronic inflammatory diseases of the uterine appendages, smoking, etc. [1-6].

Endometrioid ovarian cysts firmly occupy the third place among the pathologies of the female reproductive system and belong to the most frequent localization in endometriosis [10]. (L.V. Adamyant et al., 2012, S.A. Levakova, M.B. Khamoshina, 2012, A.V. Shiring, 2013, T.V. Tretyakova, 2013, I.A. Lapina et al., 2015). According to L.V. Adamyant, the prevalence of endometrioid ovarian cysts is 5-50% in women of reproductive age. Recently, there has been a clear tendency towards the rejuvenation of this disease, while an increasing number of women postpone pregnancy planning and

childbirth to a later reproductive age [8]. Often, in the years when a woman finishes her studies, thinks about a career and creates a family, the emerging symptoms of the disease impede the implementation of existing plans (V.N. Prilepskaya et al., 2012).

Studies by Kitajima M. and Maneschi (2014) showed that even with a small size of the endometrioma in the affected ovary, there is a significant decrease in ovarian reserve. The duration and severity of inflammation affecting the remaining healthy ovarian tissue directly correlates with the size of the cyst [5,6].

The explanation of the mechanisms of ovarian reserve decrease in endometrioid ovarian cysts was based on the burnout theory (Kitajima M., 2014). Oxidative stress is the cause of apoptosis and necrosis of primordial follicles and, as a consequence, a decrease in ovarian reserve (X. Zhang et al, 2006).

In addition to the local inflammatory response, oxidative stress is the cause of ovarian depletion, which has been shown in studies conducted in vitro (J.L. Tilly, J.K.Pru, B.R. Rueda, 2004). According to Somigliana et al (2006), in ovaries containing endometriomas, early activation of follicular development and an increase in follicular atresia, oocyte apoptosis and, as a consequence, accelerated depletion of the ovarian reserve occur, and a more pronounced decrease in ovarian reserve is observed in bilateral ovarian damage.

After the surgical method of treatment, a decrease in the ovarian reserve is associated, among other things, with a violation of intraovarian blood flow as a result of the development of local

inflammation, structural changes in ovarian tissue, and protein coagulation [11,12]. Relapses and reoperations on the ovaries lead to the loss of the time interval for the restoration of fertility and a decrease in the ovarian reserve (Shchukina N.A., Buyanova S.N., 2014). At the first European Congress on Endometriosis in 2012 in Siena, it was clearly declared that verified endometrioid ovarian cysts up to 3 cm in diameter are not subject to surgical treatment and pregnancy can be safely tolerated with them [7].

According to the President of the WES (World Society for Endometriosis) R. Vercellini (2014) "the general belief that preliminary laparoscopy should always be performed in order to accurately diagnose the disease must be challenged, since non-surgical diagnosis of endometriosis has demonstrated its high reliability" [4,11].

The tactics of managing women of reproductive age with endometrioid ovarian cysts should be long-term, personified depending on the clinical manifestations of the disease, the size of the education and the woman's reproductive plans [9].

Since 2012, the drug Dienogest 2 mg has been registered in Uzbekistan for the treatment of endometriosis. The drug has an antiproliferative and anti-inflammatory effect on endometrial and endometrioid stromal cells, an anti-oncogenic effect (in experimental studies). Dienogest is the only progestin that has shown similar efficacy to aH-RH at a low dose. The drug effectively relieves pain caused by endometriosis: dysmenorrhea, dyspareunia, chronic pelvic pain due to atrophy of endometrioid foci (Kohler G. Faustmann T.A., Gerlinger C., 2010, Strowitzki T., Marr J. Gerlinger C. et al., 2010).

Objective of the study: to study the functional state of the ovaries, as well as to evaluate the effectiveness of hormonal treatment for endometrioid cysts of small size (up to 3 cm) in women of reproductive age planning pregnancy. Under our supervision (from 2012 to 2016), there were 54 patients aged 19 to 45 years with endometrioid ovarian cysts (ECC) up to 3 cm in size, who, according to international and domestic clinical guidelines, were prescribed Dienogest at a dose of 2 mg.

After collecting anamnesis, all patients underwent clinical and laboratory examination according to generally accepted methods. During ultrasound, special attention was paid to the study of data on the state of the ovaries, the size of the ovaries and the internal echostructure of the endometrioid cyst, the criteria of folliculogenesis in the affected and collateral ovaries (counting the number of antral follicles in one echo section, assessment of the echogenicity of the stroma), indicators of intraovarian blood flow, pulse index of resistance, blood flow in the cyst wall. The level of anti-Müllerian hormone (AMH) was also determined in the blood dynamics.

The average age of women was 32.8 ± 0.7 years. The most frequent complaints in the majority of patients (87.3%) with ECF were pain in the lower abdomen, not associated with menstruation and sexual activity, dysmenorrhea was noted in every fourth (25.4%), dyspareunia in 12.7% of women.

The average duration of infertility in the patients was 2.7 ± 0.1 years, with a predominance of primary infertility in 40 (74.1%) of the examined women.

The ECF diameter varied from 9.7 to 28.3 mm, averaged 20.2 \pm 4.4 mm, $V_{av} = 9.1$ mm.

During transvaginal ultrasound examination, the following signs were revealed: rounded shape was the most typical for the majority of patients - 84.5%. The internal structure of the cyst was represented by a finely dispersed suspension in all cases of observation (100%); double contour of the cyst was observed in 20.4% (11) women, single and / or multiple inclusions of increased echogenicity were visualized in 63% (34) women. In 14.8% (8) of the examined women, the only sign of an endometriotic cyst was only a finely dispersed suspension.

Just like the double ECL contour, the echo sign of the presence of single and / or multiple inclusions, increased echogenicity indicates the age of the process and is confirmed by the literature data. They were found in 63% (34) of patients

The study of the functional state of the affected ovary in patients showed that the majority (80.3%) of patients had echo signs of

folliculogenesis disturbance before the start of therapy, the number of antral follicles in one echo cut averaged 2.5 follicles. Almost every second (48.2%) patient experienced luteinization of the non-ovulated follicle.

Hemodynamic study of intraovarian blood flow before the start of treatment showed an increase in the resistance index in the second phase of the menstrual cycle (cf. IR was 0.75, pulsation index cf. PI 1.15).

Ovarian intraovarian blood flow showed lower IR and PI (0.58 and 0.89, respectively). The ovarian stroma was comparable to the echogenicity of the myometrium. The number of antral follicles averaged 5-7 in one echo cut.

The data obtained showed that with an endometrioid cyst, the blood supply to the ovarian stroma is disturbed, the number of antral follicles in both the affected and collateral ovaries decreases, which leads to a decrease in the ovarian reserve.

After the examination, the patients were prescribed Dienogest in a dose of 2 mg for a period of 6 to 12 months according to the generally accepted scheme, from the first day of the menstrual cycle. Dynamic observation in the period after a month, 3.6 months and a year against the background of treatment showed that a decrease in the ECF diameter by an average of 9.7 mm in every second patient (44.4%) was observed after 3 months, while the average ECF diameter was 12.6 \pm 0.9 mm.

In 11.1% (6) patients in the CDC mode, blood flow was observed in the wall of the endometrioid cyst. In the course of dynamic observation, these patients showed the following feature: a faster regression of the cyst size was noted.

Against the background of hormonal treatment, the structure of the collateral ovary and the unchanged tissue of the affected ovary were characterized by the presence of antral follicles in the amount of 7-10 and 1-2 in one echo cut, respectively. The average diameter of the antral follicles in the collateral ovary was 10.7 mm, and in the affected ovary 5.2 mm. The study of intraovarian blood flow showed that moderate vascularization of the stroma of both ovaries was visualized, the mean RI and PI were 0.56 and 0.87, respectively.

In this case, the echo signs of ECF: fine suspension, double cyst contour, hyperechoic inclusions, rounded form of education, as well as echogenicity of the ovarian stroma, were not changed during the entire treatment period.

After 6 months, against the background of treatment, the diameter of the endometrioid cyst decreased by an average of 10 mm in 14.8% (8) patients. The internal echo structure of the cyst was unchanged after 6 months. The number of visualized antral follicles in one echo section in the collateral and affected ovaries decreased to 35 and 1, respectively. Their average diameter averaged 6 mm and 4.2 mm, respectively. In the CDC mode, insignificant blood flow in the stroma of both ovaries was visualized, the mean IR and PI were 0.50 and 0.70, respectively, which indicates an improvement in blood flow.

After 12 months of treatment, the diameter of endometrioid cysts in 59.3% (32) of patients decreased on average by 5 mm. In 40.7% (22) patients, the cyst diameter remained unchanged throughout the entire period. In these patients, the structure of the collateral and unchanged part of the affected ovary by the end of the observation period was characterized by the presence of 3-5 antral follicles with an average diameter of 3 mm, in the CDC and energy Doppler (ED) mode, insignificant blood flow with highly resistant indices, IR and PI 0 was determined in the stroma. 68 and 0.96, respectively, indicating an improvement in blood flow.

The level of AMH in the blood serum on the 3rd day of the menstrual cycle before treatment and after 1,3,6 and 12 months after treatment of the examined patients did not depend on the localization of the endometrioid cyst and before treatment averaged 3.02 ng / ml \pm 2.0 ... In 44 women (81.5%) with unilateral lesion of the ovary, the mean ECF diameter was 21.8 \pm 1.9 mm and the AMH level was 3.22 ng / ml. With bilateral localization of ECF - 13 patients, the average diameter of the ECF was 21.5 \pm 2.0, the level of AMH was 2.96 ng / ml.

One month after the start of therapy, the patients showed a slight decrease in the AMH level from 2.78 ng / ml to 2.26 ng / ml after 12 months.

A decrease in the level of AMH during therapy with Dienogest is associated with the effect on the granulosa cells of the growing follicle and is due to drug hypoestrogenism, which is necessary for effective treatment of endometriosis.

In 53 patients, we were able to evaluate the effectiveness of treatment with Dienogest 2 mg 12 months after the end of treatment. The menstrual cycle in patients recovered after 1 month in most patients - 55.6% (30) of patients with unilateral ECF localization, and 5.5% (3) of patients with bilateral ECF. The rest of the menstruation resumed after 2 months.

Before the start of therapy, 40.7% (22) of the patients complained of dysmenorrhea, 33.3% (18) of the patient complained of dyspareunia; pain not related to sexual activity was disturbed by 87.0% (47) of the patients. While taking Dienogest after 3 months, complaints of dyspareunia were noted by 9.3% (5) of patients, pains not related to sexual activity persisted in 77.8% (42) of patients. 6 months after the start of therapy, complaints of dyspareunia were noted by 4.2% (2) of patients, 48.2% (26) of patients with pain not related to sexual activity. After 12 months, dyspareunia persisted in less than 1.9% (1) of patients, pain not associated with sexual activity was noted by 22.2% (12) of patients.

One of the criteria for the effectiveness of treatment in patients was the assessment of the restoration of reproductive function, which showed the following. Pregnancy occurred in 13% of patients. The average gestational age after the end of treatment was 3.5 months. The maximum number of pregnancies occurred within 6 months after the end of the therapy.

Based on the results obtained, the following conclusions were drawn: Prescription of Dienogest at a dose of 2 mg in monotherapy in the treatment of small size ECL is justified due to the proven clinical efficacy: a decrease in the diameter of the endometrioid cyst by half in 59.3% of patients within 6 months from the moment initiation of therapy. Decrease in the severity of dysmenorrhea in 20%, dyspareunia in 29.1% of patients, pain not associated with sexual activity in 38.8%.

In the presence of echographic signs (irregular form of formation, double contour of the cyst, single and / or multiple inclusions of increased echogenicity), despite the small size of the ECF (up to 3 cm in diameter), there is a decrease in the effectiveness of conservative treatment, which is characterized by the lack of dynamics of reduction of ECF and recovery fertile function. In this regard, these patients in the period after 3-6 months should revise further treatment tactics in favor of combined (laparoscopy with further prescription of anti-relapse therapy).

Literature:

1. Лапина И.А., Озолиня Л.А., Патрушев Л.И., Насырова Н.И., Авагян С.В. Особенности системы гемостаза у пациенток с эндометриодными кистами яичников // Гинекология. 2015. № 3. С. 9-12.
2. Леваков С.А., Хамошина М.Б. Эндометриоз: мировой прорыв в медикаментозном лечении // Status Praesents, 2012.
3. Прилепская В.Н., Иванова Е.В., Тагиева А.В., Летуновская А.Б. Эндометриоз: от трудностей диагностики к новым возможностям терапии. Гинекология. 2012. № 4. С. 4-8.
4. Ширинг А.В. Клинико-патогенетические особенности формирования эндометриоза яичников у пациенток репродуктивного возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01. – Ростов н/Д, 2012. 23 с.
5. Щукина Н.А., Буянова С.Н. Современный взгляд на диагностику и лечение эндометриоза // РМЖ. 2014. №14. С. 1002.
6. Kitajima M. Enhanced follicular recruitment and atresia in cortex derived from ovaries with endomeyriomas // Fertil. Steril. 2014. Vol. 101. № 4. P. 1031-1103.
7. Kohler G., Faustmann T.A., Gerlinger C. A dose - randing study to determine the efficacy and safety of 1,2, and 4 mg of dienogest daily for endometriosis // Int. J. Gyn. Obst. 2010. Vol. 108. P. 21–25.
8. Somigliana E. The presens of ovarian endometriomas is associated with a reduced responsiveness to gonadotropins // Fertil. Steril. 2012. Vol. 86. P. 192-196.
9. Strowitzki T., Marr J. Gerlinger C. Dienogest is effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week randomized, multicenter, open — label trial // Hum. Reprod. 2010. Vol. 25. № 3. P. 633–641.
10. Tilly J.L., Pru J.K., Rueda B.R. Prostaglandin F2alpha- and FAS-activating antibody-induced regression of the corpus luteum involves caspase-8 and is defective in caspase-3 deficient mice // The Ovary. 2011. Ch. 19. P. 321-345. (in Russian)
11. Vercellini P. Endometriosis: current and future medical therapies // Best. Pract. Res. Clin. Obst. Gyn. 2014. Vol. 22. № 2. P. 275–306.
12. Zhang X. Redox-induced apoptosis of human oocytes in resting follicles in vitro // J. Soc. Gynecol. Investig. 2012. Vol. 13. P. 451– 458.

**ЖУРНАЛ РЕПРОДУКТИВНОГО
ЗДОРОВЬЯ И УРО-НЕФРОЛОГИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ**

НОМЕР 1, ВЫПУСК 1

**JOURNAL OF REPRODUCTIVE HEALTH AND
URO-NEPHROLOGY RESEARCH**

VOLUME 1, ISSUE 1

Editorial staff of the journals of www.tadqiqot.uz

Tadqiqot LLC The city of Tashkent,
Amir Temur Street pr.1, House 2.

Web: <http://www.tadqiqot.uz/>; Email: info@tadqiqot.uz

Phone: (+998-94) 404-0000

Контакт редакций журналов. www.tadqiqot.uz

ООО Тадqiqot город Ташкент,
улица Амира Темура пр.1, дом-2.

Web: <http://www.tadqiqot.uz/>; Email: info@tadqiqot.uz

Тел: (+998-94) 404-0000