

группы больных не используются. Однако в литературе приводятся данные о применении их у больных, свидетельствующие об улучшении качества жизни, увеличении массы тела, улучшении эректильной функции [12–14].

Согласно полученным нами данным, для выявления андрогенного дефицита необходима оценка гормонального статуса при снижении показателей ФВД, соответствующих средней тяжести ХОБЛ. Возможно, это откроет новые перспективы улучшения качества жизни больных.

Литература

1. Верткин А.Л., Пушкарь Д.Ю. Возрастной андрогенный дефицит и эректильная дисфункция. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 170 с.
2. Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2008 г.). Global initiative for chronic Obstructive pulmonary Disease. – М.: Атмосфера, 2009. – 101 с.
3. Дедов И.И., Калинин С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. – М.: Практическая медицина, 2006. – 239 с.
4. Morales A., Lunenfeld B. Standards, Guidelines and Recommendations of The International Society for The Study of the Aging Male (ISSAM). Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Official Recommendations of ISSAM // The Aging Male. – 2002; 5: 74–86.
5. Miner M., Sadovsky R. Evolving issues in male hypogonadism: Evaluation, management, and related comorbidities // Cleveland Clinic J. Medicine. – 2007; 74: 38–46.
6. Mulligan T., Frick M., Zuraw Q. et al. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study // International J. Clinical Practice. – 2006; 60 (7): 762–769.
7. Kamischke A., Kemper D., Castel M. et al. Testosterone levels in men with chronic obstructive pulmonary disease with or without glucocorticoid therapy // European Respiratory J. – 1998; 11: 41–45.
8. Debigare R., Marquis K., Cote C. et al. Catabolic/anabolic balance and muscle wasting in patients with COPD // Chest. – 2003; 124: 83–89.
9. Van Vliet M., Spruit M., Verleden G. et al. Hypogonadism, quadriceps weakness, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respiratory Critical Care Medicine. – 2005; 172: 1105–1111.
10. Karadag F., Ozcan H., Karul A. et al. Sex hormone alterations and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease // In. J. Clinical Practice. – 2009; 63 (2): 275–281.
11. Laghi F., Adiguzel N., Tobin M. Endocrinological derangements in COPD // Eur. Resp. J. – 2009; 34: 975–996.
12. Svartberg J., Aasebo U., Hjalmarson A. et al. Testosterone treatment improves body composition and sexual function in men with COPD, in a 6-month randomized controlled trial // Respir Med. – 2004; 98 (9): 906–913.
13. Lewis M., Fournier M., Storer T. et al. Skeletal muscle adaptations to testosterone and resistance training in men with COPD // J. Applied Physiology. – 2007; 103: 1299–1310.
14. Casaburi R., Bhasin S., Cosentino L. et al. Effects of Testosterone and Resistance Training in Men with Chronic Obstructive Pulmonary Disease // Am. J. Respiratory Critical Care Medicine. – 2004; 170: 870–878.

ANDROGEN DEFICIENCY IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Professor V. Podzolkov, MD; I. Medvedev; T. Ishina; G. Makhnach;
O. Makarova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Research Institute of Human Morphology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow
The concentrations of dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) total and free testosterone were compared in patients with mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease (COPD), in those with chronic bronchitis (CB) associated with smoking, and in non-coughing smokers who had normal external respiratory function values. In patients with moderate COPD, the concentrations of DHEAS and total and free testosterone were lower than in those with mild COPD or smoking-associated CB. A positive correlation was found between sex steroid concentrations and forced expiratory volume in one second.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, smokers, testosterone, males.

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОК С ПРЕДЛЕЖАНИЕМ ПЛАЦЕНТЫ И ТРОМБОФИЛИЕЙ

О. Бадалова

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

E-mail: badalovaolga@rambler.ru

Анализируется эффективность патогенетического ведения пациенток с предлежанием плаценты и тромбозом. Доказана высокая эффективность противотромботической терапии.

Ключевые слова: предлежание плаценты, тромбоз, противотромботическая терапия.

Предлежание плаценты (*placenta praevia*) как причина материнской и перинатальной заболеваемости и смертности все еще остается одной из наиболее актуальных проблем акушерства. Частота предлежания плаценты, по разным данным, составляет от 0,2 до 1%. Чаще встречается частичное предлежание плаценты, реже (25–40%) – полное; по другим данным, полное предлежание плаценты встречается чаще – в 60% случаев. За последнее десятилетие наряду с ростом других патологических состояний отмечается и увеличение частоты предлежания плаценты. Этиология аномального предлежания плаценты неизвестна, хотя перечисляют ряд факторов риска ее возникновения:

- возраст беременной и число родов в анамнезе; наибольшая частота предлежания плаценты отмечается у женщин 30–35 лет и возрастает с увеличением числа беременностей и родов;
- кесарево сечение в анамнезе; многочисленными исследованиями доказана связь между предлежанием плаценты и предшествующим кесаревым сечением; кроме того, некоторые авторы отмечают, что риск предлежания плаценты возрастает с увеличением числа предшествующих кесаревых сечений;
- курение и употребление наркотических средств; по данным многочисленных исследований, риск предлежания плаценты у курящих женщин примерно в 2,4 раза выше, чем у некурящих;
- факторы, вызванные патологией плаценты: в большинстве случаев предлежание плаценты – следствие аномальной имплантации зародыша;
- нарушение васкуляризации децидуальной оболочки, обусловленное атрофическими изменениями или воспалительным процессом, при этом ворсины хориона прикрепляются в наиболее благоприятном месте;
- ухудшение кровоснабжения, обусловленное сосудистыми изменениями в области прикрепления плаценты;

- многоплодная беременность, которая может приводить к аномальному расположению плаценты из-за увеличения поверхности плаценты.

Предлежание плаценты характеризуется ее расположением частично или полностью в области нижнего маточного сегмента. Выделяют следующие варианты предлежания плаценты:

- низкое и краевое — плацента располагается в области нижнего маточного сегмента или достигает края внутреннего зева (I–II степень);
- частичное — плацента частично покрывает внутренний зев (III степень);
- полное — плацента полностью перекрывает внутренний зев при его открытии.

Эхографическими критериями низкого прикрепления плаценты принято считать обнаружение ее нижнего края на расстоянии <5 см от внутреннего зева во II триместре беременности и на расстоянии <7 см — в III. В клинической практике заслуживает внимания расположение нижнего края плаценты на расстоянии от внутреннего зева не менее 3 см во II триместре и 5 см — в III. Как клинические наблюдения, так и данные ультразвукового (УЗ) исследования позволили установить, что за время беременности расположение нижнего края плаценты относительно внутреннего зева изменяется. Установлено, что в 95% наблюдений нижний край плаценты, расположенный во II триместре в области внутреннего зева, мигрирует в дно матки. McClure и Dogman в срок 18 нед у 25% женщин отмечали низкое расположение плаценты, к концу беременности оно сохранилось лишь в 7% случаев.

Отметим, что при быстрой миграции плаценты (2–3 нед) до 50% беременностей сопровождается ее прерыванием. Медленная миграция плаценты, в течение 6–10 нед, завершается к 32–35-й неделе беременности наиболее благоприятными исходами. Неблагоприятный вариант — полное предлежание плаценты с расположением ее одновременно на передней и задней стенках матки (по данным УЗ-исследования), так как при этом миграция нередко приводит к отслойке предлежащей части плаценты. Как известно, типичное место имплантации плодного яйца — дно полости матки, чаще — область правого трубного угла (в 70% случаев овулирует именно правый яичник). В 5–9% наблюдений при эхолокации в сроки 2–4 нед беременности плодное яйцо располагается в дистальных отделах, ближе к внутреннему зеву матки, что является следствием затянувшегося предимплантационного периода. Возникает вопрос: в результате чего происходит конфликт на уровне трофобласт–слизистая эндометрия?

Патогенез тромбофилии определяет клиническое течение акушерской патологии. Причиной аномального расположения плаценты являются дефекты имплантации плодного яйца, имеющие место при таких состояниях, как циркуляция антифосфолипидных антител (АФА) и(или) антифосфолипидный синдром (АФС), генетически опосредованный гипофибринолиз (полиморфизмы в генах ингибитора активатора плазминогена I типа 675 4G/4G PAI-I, I/D тканевого активатора плазминогена TPA, F Nag 46C/T) и гипергомоцистеинемия (мутация в генах MTHFR C677T, 1298A/C, MTHFR 1958G/A, 2756 метионин синтетазы, 46 A/G редуктазы метионин синтетазы — MTRR).

Имплантация, инвазия трофобласта и дальнейшее функционирование плаценты представляются многоступен-

чатыми процессами эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий со сложной аутокринно-паракринной регуляторной, которые объективно нарушаются при тромботической тенденции и в случае генетических дефектов свертывания. К таким дефектам относятся дефицит протеина С, протеина S, антитромбина III, мутация фактора V Leiden, мутация протромбина, полиморфизм в гене PAI-I, дисфибриногенемия, синдром липких тромбоцитов и др. Следует отметить, что физиологическое течение беременности сопровождается значительными изменениями в системе гемостаза, в частности в области маточно-плацентарного кровотока. Такая физиологическая адаптация необходима для обеспечения по меньшей мере 2 важных функций: интеграции быстро увеличивающегося маточно-плацентарного и плодового кровотока в области границы между ними — плаценты — и эффективного контроля кровотока со стороны плаценты при ее отделении во время родов. Изменения в свертывающей системе крови при физиологически протекающей беременности представлены слабой локальной активацией свертывания в маточном сосудистом русле, сопровождающейся повышенным синтезом фибриногена и других факторов свертывания в сочетании со слабым снижением уровня естественных ингибиторов свертывания крови. Снижение фибринолитической активности в маточном кровотоке влияет и на состояние свертывающей системы в периферическом кровотоке. Как интра-, так и экстраваскулярные депозиты фибрина являются частью физиологического процесса при имплантации плодного яйца и инвазии трофобласта в области плацентарного ложа. Однако клетки трофобласта ответственны не только за контроль физиологической депозитации фибрина в область плацентарного ложа, но и за повышенную депозитацию фибрина, которая наблюдается при осложненном течении беременности. Процесс регуляции фибринолиза зависит в первую очередь от активности активатора плазминогена (t-PA, u-PA), от уровня синтеза и секреции ингибиторов активации плазминогена и их взаимодействия. Наиболее яркими примерами тромбофилии являются полиморфизм PAI-I и другие генетически обусловленные дефекты фибринолиза с повышением уровня PAI-I, гиперфибриногенемией и циркуляцией АФА. В условиях гипофибринолиза (вследствие полиморфизма PAI-I и других причин) происходит десинхронизация локальных процессов фибринолиза и фибринообразования при имплантации. В такой ситуации протеаз, синтезируемых бластоцистой, становится относительно недостаточно, чтобы разрушить экстрацеллюлярный матрикс в эндометрии и внедриться на достаточную глубину. Если при этом еще имеет место и циркуляция АФА, это усугубляет ситуацию, поскольку АФА не только усиливают протромботические механизмы и потому десинхронизируют процессы фибринолиза и фибринообразования, но и могут изменять поверхностные предимплантационные характеристики плодного яйца — как заряд, так и конфигурацию. Недостаточная инвазия трофобласта в дальнейшем определяет «эндотелиальный» феномен гестоза, что указывает на эндотелиальный генез развивающихся при этом нарушений. Нарушения инвазии трофобласта и имплантации в дальнейшем приводят и к расстройству процессов плацентации, что способствует нарушению перфузии и гипоксии плаценты. Нарушение же перестройки спиральных артерий сопровождается компенсаторным повышением АД,

спазмом сосудов, что ведет к реперфузионным и оксидативным нарушениям.

Кровотечения являются в России и многих других странах главной причиной материнской смертности и наиболее частым осложнением беременности и родов. Кроме того, массивные акушерские кровотечения и геморрагический шок приводят к инвалидизации.

Сегодня доказана ведущая роль материнской тромбофилии в патогенезе целого ряда акушерских осложнений: тяжелых форм гестозов, синдрома потери плода, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, внутриутробной задержки развития плода, тромбоэмболических осложнений. Актуальность проблемы генетических форм тромбофилии и АФС связана еще и с их большой распространенностью (до 70% при акушерской патологии).

Несмотря на некоторое различие взглядов на конкретный механизм взаимодействия в системе антиген-антитело, однозначно то, что он реализуется в условиях нарушения микроциркуляции, гемостаза и патологии сосудистой стенки. При беременности возникает уникальная, комплексно функционирующая система 3 эндотелиальных поверхностей – фетоплацентарного эндотелия, эндотелия сосудов матки и эндотелия трофобласта, выстилающего межворсинчатое пространство, и указанные нарушения могут проявляться во все сроки беременности, начиная с момента зачатия. АФА многосторонне, напрямую или опосредованно влияют на процесс имплантации и ранние эмбрионические стадии.

В процессе подготовки к имплантации под влиянием прогестерона в эндометрии повышается содержание PAI-I, тканевого фактора (ТФ) и снижаются уровни активаторов плазминогена тканевого и урокиназного типов, металлопротеиназ матрикса и вазоконстриктора эндотелина-1. Эти механизмы регуляции гемостаза, фибринолиза, экстрацеллюлярного матрикса и сосудистого тонуса предотвращают образование геморрагий при инвазии трофобласта.

Со своей стороны, эмбрион синтезирует активаторы плазминогена тканевого и урокиназного типов и протеазы, необходимые для разрушения экстрацеллюлярного матрикса в процессе имплантации. Их синтез ингибируется хорионическим гонадотропином. Эмбрион выделяет также некоторое количество простагландинов. Дозированное разрушение матрикса происходит с помощью ферментов, секретируемых эмбрионом. Клетки эндометрия не фагоцитируются и не разрушаются, а как бы отодвигаются посредством контактного ингибирования. Освободившееся место занимает эмбрион. Влияя на синтез PAI-I и ТФ (повышая их экспрессию), АФА усиливают протромботические механизмы и десинхронизируют процессы фибринолиза и фибринообразования, что может вести к дефектам имплантации и снижению глубины децидуальной инвазии трофобласта.

Самые последние исследования с использованием моноклональных антител к фосфолипидам показали, что АФА напрямую взаимодействуют с синцитиотрофобластом и цитотрофобластом и ингибируют межклеточное слияние клеток трофобласта. Инвазия трофобласта в спиральные артерии связана с продукцией ФАТ (ацетилглицеринового эфира фосфатидилхолина) – процесс, который нарушается при АФА.

Генетические и приобретенные тромбофилии. Термин «тромбофилии» впервые был введен Egederg в 1965 г. для

описания тенденции к венозным тромбозам в одной из норвежских семей с дефицитом антитромбина-3 (АТ3). Позже этот термин широко внедрился. Им стали обозначать множество расстройств, сопровождающихся повышенной наклонностью к тромбозам – как наследственным, так и приобретенным. Со времени открытия Egederg дефицита АТ3 взгляды на патогенез тромбозов и тромбоэмболических осложнений критерии значительно изменились. Это связано с открытием новых форм генетически обусловленных и приобретенных дефектов гемостаза, предрасполагающих к тромбозам. Вне всякого сомнения, эти последние открытия можно назвать революционными, поскольку определена роль тромбофилии не только в структуре тромбозов и тромбоэмболических осложнений, но и в патогенезе ряда заболеваний, в число которых входят и акушерские осложнения, в частности предлежание плаценты.

В наше исследование вошли 3 группы пациенток: 1-я (n=15) – с предлежанием плаценты в анамнезе; 2-я (n=30) – с предлежанием плаценты при данной беременности; 3-я (n=21) – с предлежанием плаценты и синдромом потери плода в анамнезе.

Принципы ведения этих пациенток мы определили с учетом известных на сегодня компонентов патогенеза тромбофилии. В фертильном цикле всем женщинам проводили курс гирудотерапии, витаминотерапии. Гирудотерапию мы рассматриваем как один из этапов противотромботической терапии. При наличии дополнительных факторов применяли системный подход, который заключался в сочетании гирудотерапии с прямыми антикоагулянтами и(или) антиагрегантами, антиоксидантами. Системный подход позволяет:

- уменьшить дозу антикоагулянтов за счет воздействия пиявки на уровне микроциркуляции;
- повысить эффективность противотромботической терапии; снять напряжение и венозный застой в малом тазе за счет восполнения капиллярного кровообращения; восполнить локальную ферментопатию.

При подтверждении тромбофилической природы дефекта имплантации назначали противотромботическую терапию. Препаратами выбора являлись низкомолекулярные гепарины, антиоксиданты (омега-3), витамины группы В, фолиевая кислота.

Наличие тромбофилии и репродуктивных потерь в анамнезе у пациенток с *placenta praevia* позволило нам сделать вывод о необходимости патогенетического применения у них противотромботических препаратов. Мы считаем, что проведенная нами специфическая профилактика, направленная на оптимизацию процессов имплантации и инвазии плодного яйца, позволит при следующей беременности избежать как аномального расположения плаценты, так и невынашивания беременности у всех обследованных женщин.

Список литературы см. на сайте www.rusvrach.ru

PREGNANCY MANAGEMENT IN PATIENTS WITH PLACENTAL PRESENTATION AND THROMBOPHILIA

O. Badalova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The paper analyzes the efficiency of pathogenetic management in patients with placental presentation and thrombophilia. It provides evidence that antithrombotic therapy is highly effective.

Key words: placental presentation, thrombophilia, antithrombotic therapy.