

гностически значимыми критериями в отношении декомпенсированной ПН являются повышение уровня ИЦ АЭАТ до $36,9 \pm 4,2\%$, общего IgE – до 351 ± 18 нг/мл, ПАМГ – до $74,7 \pm 6,5$ нг/мл, лимфоцитов, экспрессирующих Fas/APO-1/CD 95-рецептор – до $48,3 \pm 3,2\%$, ФНОБ – до 202 ± 18 пкг/мл, понижение сывороточной концентрации ФРП – до 248 ± 13 пкг/мл.

Библиографический список

1. Сухих Г.Т., Вихляева Е.М., Ванько Л.В. Эндотелиальная дисфункция в генезе перинатальной патологии // Акушерство и гинекология. 2008. № 5. С. 3-7.
2. Газиева И.А., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И. Неспецифическая воспалительная реакция в ранние сроки беременности: от предположений к доказательствам // Уральский медицинский журнал. 2009. № 3 (57). С. 26-33.
3. Рыбка И.Д., Кобец Т.В., Акмодаев Д.С. Уровень плацентарных белков у беременных как фактор риска рождения детей с низкой массой тела // Научное планирование. 2000. № 1. С. 14-16.
4. Кравченко Ю.Л., Липатов И.С., Данилова Н.Н. Аспекты профилактики социальных и экологических факторов риска перинатальной смертности в условиях городской клинической больницы крупного промышленного города // Человек и Вселенная. 2006. № 3 (56). С. 119-131.
5. Cerilli J., Brasile L., Clarke J. The vascular endothelial cell-specific antigen system: Three years experience in monocite crossmatching // Transplant. Proc. 1985. Vol. 1. P. 567-577.

6. Таранов А.Г. Диагностические тест-системы: Радиоиммунологический и иммуноферментный методы диагностики: рук-во. Новосибирск, 2002. С. 147-159.

7. Талаев В.Ю., Бабайкина О.Н., Ломунова М.А. Влияние цито- и синтицитотрофобласта плаценты человека на апоптоз лимфоцитов // Иммунология. 2005. № 3. С. 132-138.

8. Aschkenazi S., Straszewski S., Verwer K.M. Differential regulation and function of the Fas/Fas ligand system in human trophoblast cells // Biol. Reprod. 2002. Vol. 66, № 6. P. 1853-1861.

9. Halperin R., Peller S., Rotschild M. Placental apoptosis in normal and abnormal pregnancies // Gynecol. Obstet. Invest. 2000. Vol. 50, № 2. P. 84-87.

10. Бурлев В.А., Зайдиева З.С., Ильясова Н.А. Регуляция ангиогенеза гестационного периода // Проблемы репродукции. 2008. № 3. С. 18-22.

11. Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Мельников В.А. Прогностическая значимость методов диагностики плацентарной недостаточности и состояния плода // Уральский медицинский журнал. 2009. № 3 (57). С. 33-41.

12. Кулаков В.И., Серов В.Н. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии: рук-во для практикующих врачей. М.: Литтерра, 2005. С. 307-314.

13. Милованов А.П., Кириченко А.К. Морфологическая характеристика второй волны цитотрофобластической инвазии // Архив патологии. 2010. № 1. С. 3-6.

14. Котельников Г.П., Шпигель А.С. Доказательная медицина: рук-во для врачей. Самара: ЦПР, 2009. С. 45-96.

УДК 618.514-005.1:618 «312» (048.8)

Обзор

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О МЕХАНИЗМАХ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ ПРИ НЕКОТОРЫХ УРГЕНТНЫХ СОСТОЯНИЯХ В АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

И.Е. Рогожина – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФПК и ППС, доцент, кандидат медицинских наук.

MODERN REVIEW OF PATHOGENESIS OF URGENT UTERINE BLEEDINGS IN OBSTETRICAL AND GYNECOLOGICAL PRACTICE

I.E. Rogozhina – Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Obstetrics and Gynecology of Raising Skills Faculty, Assistant Professor, Candidate of Medical Science.

Дата поступления – 25.01.2011 г.

Дата принятия в печать – 24.02.2011 г.

Рогожина И.Е. Современное представление о механизмах маточных кровотечений при некоторых ургентных состояниях в акушерско-гинекологической клинике // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7, № 1. С. 59-65.

Приводятся современные данные о механизмах маточных кровотечений при таких нозологиях в акушерстве и гинекологии, как неразвивающаяся беременность, миома матки и рак шейки матки. Рассмотрены нарушения в системе гемостаза при задержке погибшего плода в матке, которые проявляются коагулопатией потребления и геморрагическими осложнениями. Кровотечения при миоме матки связывают с расширением артериальных сосудов в опухоли и лишением их способности к сокращению, а также с нарушением контрактильной способности миометрия. Описаны трудности остановки онкологических маточных кровотечений, которые вызваны особенностями органного кровоснабжения, а также развитой сетью коллатеральных анастомозов между ветвями внутренних подвздошных артерий.

Ключевые слова: кровотечение, неразвивающаяся беременность, миома матки, рак шейки матки, гемостаз.

Rogozhina I.E. Modern review of pathogenesis of urgent uterine bleedings in obstetrical and gynecological practice // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2011. Vol. 7, № 1. P. 59-65.

The article presents modern data concerning mechanisms of uterine bleedings in undeveloped pregnancy, hystero-myoma, and cervical carcinoma. Hemostasis system malfunctions appeared in case of dead foetus in uterus have been considered in the work. They are manifested by consumption coagulopathy and haemorrhagic complications. Uterine bleedings in case of hystero-myoma are caused by dilation of arterial vessels and deprivation of their contractile function and malfunction myometrium contraction. Complications that occur in oncological uterine bleedings arrest have been described. They are caused by individual uterine blood supply and developed network of collateral anastomoses between branches of internal iliac arteries.

Key words: uterine bleeding, undeveloped pregnancy, hystero-myoma, cervical carcinoma, hemostasis.

Кровотечение из половых путей различной интенсивности и продолжительности – одна из наиболее частых причин обращения женщины за медицинской

помощью и госпитализации в акушерско-гинекологическую клинику.

Источником кровотечения из половых путей могут быть ткани влагалища, шейки матки и тела матки, однако только менструации – циклические эндометриальные геморрагии – служат нормальным проявлением эндокринной активности репродуктивной

Ответственный автор – Рогожина Ирина Евгеньевна.
Адрес: 410056, г. Саратов, ул. Вольская, 57, кв. 42.
Тел.: 26 02 46
E-mail: kafed-ra@mail.ru

системы. Любые кровянистые выделения из половых путей, которые нельзя классифицировать как нормальную менструацию (за исключением встречающихся с небольшой частотой кровотечений «прорыва» в середине цикла), являются симптомом акушерского, гинекологического или, значительно реже, экстрагенитального заболевания [1].

Выделить главные вехи в развитии научных знаний о физиологических и патологических кровотечениях из половых путей крайне трудно, поскольку это равносильно перечислению основных трудов по физиологии, а также по опухолевой, воспалительной и эндокринной патологии женской половой сферы.

Кровотечение из половых путей может быть симптомом как гинекологического, так и экстрагенитального заболевания. Спектр этих заболеваний чрезвычайно широк – от эндокринной и воспалительной до опухолевой патологии, причем в каждом возрастном периоде удельный вес отдельных нозологических форм, проявляющихся кровотечениями из половых путей, различен [2-5].

Классификация основных причин кровотечения из половых путей.

Основные причины атипических кровотечений из половых путей: индивидуальные особенности менструального цикла; кровотечения, связанные с используемой контрацепцией и гормонотерапией; беременность (маточная и эктопическая), трофобластическая болезнь; неразвивающаяся беременность (НБ); травмы половых органов, в том числе при введении инородных тел; дисфункциональные маточные кровотечения; заболевания влагалища; заболевания шейки матки; заболевания тела матки; заболевания придатков матки; сепсис; экстрагенитальные заболевания; ятрогенные причины кровотечений [1].

Механизмы кровотечений из половых путей. С точки зрения патоморфолога, в гинекологической практике имеется возможность наблюдать все известные механизмы развития геморрагии [3, 6]. Так, кровотечение из половых путей из-за разрыва стенки сосуда (*haemorrhagia per rhexin*) возникает в основном при травме половых органов и несколько реже при некрозе тканей, являющемся следствием разной патологии (например, некроз родившегося миоматозного узла).

Кровотечение вследствие разъедания стенки сосуда (*haemorrhagia per diabrosis*) или аррозивное кровотечение можно наблюдать при злокачественных опухолях, особенно при их распаде. Бессспорно, этот механизм возникновения геморрагии преобладает при трофобластической болезни, когда ткани инвазивного пузырного заноса или хориокарциномы разрушают стенку сосудов миометрия. Вероятно, элемент аррозии сосудов можно выявить и при некоторых формах воспаления (туберкулез эндометрия), а также при некротических процессах в тканях половых органов (например, пролежень тканей влагалища при нахождении в нем инородного тела).

Удельный вес кровотечений вследствие повышения проницаемости сосудистой стенки (*haemorrhagia per diapedesis*) в гинекологической практике относительно невелик. В частности, появление диапедезного кровотечения возможно при воспалительных заболеваниях, а также в тех случаях, когда кровотечение из половых путей является компонентом общего геморрагического синдрома.

Необходимо подчеркнуть, что все перечисленные универсальные механизмы развития кровотечения отмечаются при органических заболеваниях половых

органов и чаще всего сочетаются друг с другом. Однако для женской половой сферы характерен механизм возникновения кровотечения, не свойственный больше ни одной системе органов человека, – отторжение функционального слоя эндометрия с сопутствующим кровотечением при снижении в крови уровня циркулирующих половых стероидных гормонов.

Современные представления о функциональной морфологии эндометрия. Для того чтобы понять механизм отторжения эндометрия в норме и при патологических состояниях, а также особенности гемостаза в полости матки, необходимо кратко остановиться на состоянии эндометрия в различные фазы цикла. Следует отметить, что наиболее полноценные исследования функциональной морфологии эндометрия выполнены в экспериментах на макаках-резусах. Практика показала, что полученные данные с некоторыми допущениями можно экстраполировать на женский организм. Такую коррекцию помогают проводить накопленные знания о строении эндометрия человека в норме и при патологии [7, 8].

Установлено, что непосредственно после отторжения функционального слоя эндометрий представляет собой тонкую и плотную ткань, причем уменьшение его высоты происходит не только из-за утраты функционального слоя (до 2/3 высоты), но и вследствие сокращения ретикулярных элементов тканевого матрикса. Если отторжение происходит быстро, то продолжительность кровотечения, как правило, невелика. При несинхронной и растянутой во времени десквамации, наоборот, может увеличиться как продолжительность, так и интенсивность кровотечения. Процессы репарации эндометрия начинаются одновременно с отторжением его функционального слоя, причем некоторые авторы склонны считать, что с 1-го по 5-й день цикла восстановление ткани может происходить вследствие амитотического деления клеток [9, 10]. Как бы то ни было, уже с 5-го дня менструального цикла доминантный фолликул продуцирует значительные количества эстрадиола, который является наиболее важным фактором, лимитирующим продолжительность менструации, и с этого момента начинают интенсивно протекать процессы эстрогензависимой пролиферации эндометрия. Наиболее выраженные проявления действия эстрогенов – увеличение количества митозов и разрастание эпителия желез, приводящие к утолщению слизистой оболочки матки. Однако увеличение толщины эндометрия в фолликулярную фазу (с 0,5 до 3,5-5 мм) происходит не только из-за увеличения числа клеток, но и вследствие того, что его стромальные элементы инкорпорируют электролиты и воду, постепенно утрачивая плотность, свойственную им в фазе десквамации [10-12].

На протяжении всей фазы желтого тела, несмотря на продолжающееся воздействие эстрадиола на эндометрий, дальнейшего увеличения высоты последнего практически не происходит из-за специфического действия прогестерона, однако элементы гистиона продолжают развиваться. Железы эндометрия становятся более извитыми, а спиралевидные артерии, оправдывая свое название, закручиваются все плотнее. В клетках желез прогрессирует вакуолизация цитоплазмы, особенно заметная в период расцвета желтого тела. Строма становится еще более отечной вследствие задержки в ней воды, электролитов и аминокислот под воздействием прогестерона.

В результате последовательного и достаточного продолжительного действия на эндометрий сначала эстрадиола, а затем эстрадиола с проге-

стероном строма и сосуды эндометрия приобретают способность строго определенным образом реагировать на изменение гормонального фона, характерное для периода регресса желтого тела. Первым заметным ответом на последовательное снижение концентрации эстрадиола, а затем прогестерона является уплощение эндометрия в результате уменьшения физиологического отека стромы. Немедленным следствием уменьшения толщины эндометрия являются нарушения венозного оттока и снижение кровотока в спиралевидных артериях. Ишемия тканей спиралевидных артерий приводит сначала к непродолжительному парезу сосудистой стенки – вазодилатации, а затем к ее ритмичным спастическим сокращениям, причем каждый последующий эффективный спазм сильнее и продолжительнее предыдущего. Следствием такой сосудистой реакции являются прогрессирующая ишемия эндометрия и стаз крови в его сосудах, которые можно наблюдать уже за сутки до менструального кровотечения. В те же сроки отмечается проникновение белых и красных кровяных телец через сосудистую стенку и пропитывание ими стромы. В просвете сосудов эндометрия формируются первичные тромбы, усугубляющие кислородное голодание. Кровотечение в строму, начавшись как диapedезное, со временем приобретает черты геморрагии вследствие нарушения целостности стенки мелких артериол и капилляров. По мере прогрессирования ишемии и дезорганизации ткани кровь из межклеточного пространства проникает в полость матки, а затем кровотечение усиливается с началом массивного отторжения функционального слоя. В травмированных сосудах повторно образуются тромбы. Вследствие усугубления ишемии ткани продолжается уменьшение ее высоты, в том числе не связанное с десквамацией, а в спиралевидных артериях кровотоки постепенно прекращаются благодаря их спазму.

По-видимому, немаловажным фактором, способствующим своевременному прекращению кровотечения, является защита ткани от действия собственных протеолитических ферментов, которую осуществляет слизь, выделяемая железистыми и стромальными клетками. Способностью секретировать такую защитную слизь обладает, вероятно, только ткань эндометрия, в которой ранее произошли изменения [13].

Таким образом, в физиологических условиях продолжительность маточного кровотечения лимитируется согласованным действием сосудистых, гемостатических, клеточных и тканевых факторов [4, 5].

Бесспорно, все описанные процессы, протекающие в слизистой оболочке тела матки, непосредственно или косвенно, через метаболизм местных факторов, связаны с вполне определенными гормональными изменениями. Продолжительность и интенсивность функционального маточного кровотечения зависят от исходной концентрации половых гормонов в крови, скорости и степени снижения их уровня. Любое нарушение гормонального статуса оказывает негативное воздействие на гармоничный процесс отторжения функционального слоя эндометрия, при этом в равной степени уязвимыми являются все механизмы, лимитирующие продолжительность кровотечения, а отторжение функционального слоя может быть частичным.

Механизм остановки кровотечения из половых путей имеет особенности в зависимости от его источника. В то время как кровотечение из тканей шейки мат-

ки или влагалища прекращается только благодаря активности коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного звеньев гемостаза [14, 15], ткани тела матки располагают дополнительными возможностями прекращения кровотечения. Мы уже рассмотрели механизм отторжения эндометрия во время менструации и показали, что последний имеет самоограничительный характер. Кроме того, сокращение миометрия, вызывающее сужение просвета артерий, направляющихся практически перпендикулярно поверхности полости матки, а также спазм мышечных элементов сосудистой стенки самих артерий являются одними из ведущих факторов гемостаза при менструации, после отторжения тканей плодного яйца и в других аналогичных ситуациях. В связи с этим нарушение архитектоники миометрия или строения сосудов облегчает возникновение кровотечений и препятствует их остановке [16]. Так, в ткани миомы матки артериальные сосуды расширены и лишены способности сокращаться, поэтому в тех случаях, когда опухоль располагается непосредственно под эндометрием, возникают меноррагии и метроррагии [17]. Впрочем, при миоме матки некоторое значение может иметь не только нарушение строения артериальных сосудов, но и нарушение венозного оттока, обусловленное узлами фибромиомы, вплоть до формирования полостей, заполненных венозной кровью [18].

Дополнительными факторами, способствующими росту кровопотери, являются увеличение поверхности, с которой происходит истечение крови во время менструации, а также нарушение контрактильной способности миометрия. Эти механизмы играют особенно значительную роль при внутреннем эндометриозе тела матки, миоме матки, больших эндометриальных полипах [17]. Не исключено, что сократимость матки изменяется также при воспалительных заболеваниях эндометрия и миометрия, что в сочетании с прочими причинами приводит к возникновению маточных кровотечений в различные фазы цикла.

Вследствие обильных и/или рецидивирующих кровотечений при чисто гинекологической патологии может сформироваться вторичный дефицит факторов свертывания, усугубляющий проявления заболевания [19, 20].

Как это ни парадоксально, интенсивность кровотечения сама по себе редко имеет большое значение в диагностике, но, безусловно, является одним из важнейших моментов, определяющих необходимость в экстренной помощи. В самом деле, и дисфункциональные маточные кровотечения, и, например, кровотечения при раковых заболеваниях или неполном аборте могут быть в равной степени как профузными и обильными, так и скудными.

Патологические последствия наружных кровотечений включают возможное возникновение гиповолемии при обильной кровопотере. Гиповолемия при потере 15% ОЦК и более может провоцировать симпатoadреналовую реакцию и централизацию кровотока. В ответ на кровопотерю последовательно включаются ряд форм компенсации. Уже в первые минуты наступает выброс крови из венозных депо (компенсирующий кровопотери до 10% ОЦК), затем тахикардия, а при невозможности нивелировать изменения перфузии тканей этими механизмами следует системная вазоконстрикция [19, 20]. На протяжении первых часов происходит компенсаторная мобилизация лимфы и тканевой жидкости, за счет сдвига старлинговской околоравновесной точки в капиллярах к их артериальному концу, а также ограни-

чение диуреза и всех видов секреции, приводящие к аутогемодиллюции, созданию олигоцитемической гиповолемии и снижению гематокрита. За 8 часов путем гемодиллюции восстанавливается половина объема циркулирующей плазмы при кровопотере в 1 л, а за 72 часа – 100%.

Дефицит белков плазмы восполняется печенью за 3-4 дня. Эритропозитивная стимуляция красного кроветворения приводит к ретикулоцитарному кризу и началу восполнения эритронов на протяжении первых 4-10 дней, но полностью анемия, даже после умеренной кровопотери, может нивелироваться только через 1-2 мес. Как любое повреждение, кровотечение вызывает стресс и связанную с ним системную метаболическую перестройку.

При больших и быстрых кровопотерях, вследствие длительной централизации кровообращения и ишемии в микрососудах почек, печени, кишечника, кожи, мышц, лёгких и других органов, в их клетках происходит гипоксия и начинаются некробиотические изменения. Это влечет за собой одновременную недостаточность функций многих органов, образование в гибующих клетках медиаторов воспаления и их системное действие. Системный эффект медиаторов воспаления нарушает централизацию кровотока, приводит к падению системного давления, выходу плазмы из сосудов, меняет реологические свойства крови и делает эффективную перфузию тканей невозможной. В сосудах возникает стаз. Венозный возврат падает, и работа сердца теряет эффективность. Это кратко описанное здесь тяжелое осложнение кровотечений, заканчивающееся полной дезорганизацией микроциркуляции, представляет острую полиорганную недостаточность и известно как шок [21]. Кровопотеря >15 мл/кг массы тела (или более 25% ОЦК) с высокой степенью вероятности вызывает шок, а одномоментная потеря более чем половины ОЦК смертельна.

Даже менее значительные кровотечения (5-15 л/кг или 15-22% ОЦК), не приводящие к шоку, вызывают анемию и ведут к потере незаменимых ингредиентов эритроцитов: железа и фолатов, а также плазменных белков.

Механизм маточных кровотечений при неразвивающейся беременности. Задержка неразвивающегося плодного яйца или погибшего плода в матке влияет на материнский организм. Всасывание продуктов аутолиза тканей плодного яйца в кровоток матери (за счет повышенной проницаемости плодных оболочек) нарушает внутрисосудистые условия гемостаза. Длительное пребывание мертвого плодного яйца в матке значительно снижает гемокоагуляционную активность тканевых и сосудистых факторов плаценты, что вызвано дегенеративными изменениями в плацентарной ткани. Продолжительное воздействие продуктов аутолиза на матку снижает сократительную способность миометрия [22].

Инертность матки при НБ объясняют нарушением в системе «мать – плацента – плод». Матка лишена универсального ингибитора запуска сократительной деятельности и элиминации беременности – плодового эндокринного фактора. Угнетение сократительной функции матки при данной патологии сопряжено с регрессивными изменениями функциональной биоэнергетики миометрия из-за отсутствия гормонального подкрепления со стороны плода. В классической гормональной цепи родовозбуждения выпадают ключевые фетальные звенья: окситоцин, ДГЭАС (дегидроэпандростерон), кортизол.

Первостепенное значение у женщин с НБ имеет вопрос о состоянии системы маточного гемостаза. Общепризнано, что у больных с несостоявшимся абортom (родами) более часто наблюдаются кровотечения в послеперинатальном (послеродовом) периоде [23-26]. Так, В. Marinov с соавторами (1992) наблюдали повышенную кровопотерю в 9,8% случаев. В то же время ряд исследователей обращают внимание на тот факт, что опасность кровопотери нарастает по мере увеличения длительности внутриутробной задержки плодного яйца в матке [27, 28]. Гемостаз в матке представляет собой многокомпонентный процесс, в котором необходимо выделить основные группы факторов: внутрисосудистые (гемокоагуляционные), мышечные и органно-тканевые [29, 30]. Важное значение в механизме маточного гемостаза играют гемокоагуляционные факторы. Связь между задержкой мертвого плода (эмбриона) в матке и нарушением коагуляции крови впервые была отмечена А. Weiner с соавторами в 1946 г. [31]. После публикации работы А. Weiner с соавторами в литературе появилось много аналогичных сообщений [23-25]. Согласно исследованиям С.-М.А. Омарова и Ю.И. Магомедова [24], при НБ у больных могут развиваться значительные нарушения свертываемости крови, выражающиеся в гипергепаринемии, фибринолизе, (гипо)фибриногенемии и снижении активности прокоагулянтов. Чаще гемокоагуляционные нарушения развиваются при внутриутробной гибели плода больших (не менее 16 нед.) сроков беременности. Однако В. Marinov с соавторами [25] описали а/гипо/фибриногенемии при НБ сроком 12-14 нед. В литературе вопрос патогенеза коагулопатии при внутриматочной гибели плода (эмбриона) является спорным. Приводятся данные, что в большинстве случаев срыв коагуляции вызывает комбинирование диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС) и последующего гиперфибринолиза [32, 33]. В то же время говорится о том, что оба патогенетических механизма могут действовать изолированно [29, 34, 35]. Предполагаемым механизмом возникновения синдрома ДВС при НБ является поступление в кровоток матери в результате несостоятельности маточно-плацентарного барьера тромбопластических субстанций плодного яйца. В результате происходит сдвиг свертывающих свойств крови беременной в сторону гиперкоагуляции (хроническая форма синдрома ДВС), а в случае большого и продолжительного поступления гемокоагуляционных субстанций могут развиваться подострая и острая формы ДВС-синдрома [24, 36, 37]. Чрезмерная активность фибринолитической системы рассматривается как причина кровоточивого диатеза при синдроме мертвого плода [26]. Основным назначением фибринолитической системы является удаление излишков фибрина, осаждаемого вследствие активности тромбина [35, 37, 38]. Факторы, влияющие на возникновение ДВС-синдрома у одних пациенток с НБ и гиперфибринолиза – у других, до конца не изучены.

В процессе внутрисосудистого свертывания образуются продукты, обладающие антикоагулянтной и антиагрегантной активностью: растворимые комплексы мономеров фибрина (РКМФ) и продукты деградации фибрина и фибриногена (ПДФФ). Высокое их содержание способно полностью блокировать коагуляцию [34, 37]. Кроме того, помимо прямого влияния на свертывание крови, циркуляция повышенной концентрации РКМФ и ПДФФ приводит к ингибированию сократительной деятельности гладкой муску-

латоры, что может быть причиной гипотонии матки, рефрактерной к воздействию эндо- и экзогенных окситотических веществ.

Значительную роль в механизме маточного гемостаза играют органно-тканевые факторы коагуляции. Давно установлено, что экстракты различных тканей и органов и особенно экстракты плаценты (ЭП) и децидуальной оболочки обладают чрезвычайно высокой гемокоагуляционной активностью [27-38]. По данным В.П. Скипетрова [29], 1 грамм неизмененной ткани плаценты в I триместре содержит 2000 усл. ед. тромбопластина. В.П. Скипетров считает, что в плаценте содержатся тканевые энзимы, аналогичные плазменным факторам V, VII, X, которые могут принимать активное участие в процессах свертывания крови. Кроме того, автору удалось определить антигепариновую активность ЭП. Начиная с третьего месяца беременности хорион обретает антифибринолитические свойства [27, 29, 38, 39]. Ни в каких других тканях человеческого организма подобных свойств не обнаружено.

Под влиянием различных патологических состояний происходят глубокие морфологические и функциональные изменения в плаценте [27, 38, 40], может начаться «отмирание» плодного яйца и наступить гибель плода (эмбриона). Вторичные морфологические изменения в плаценте начинаются к концу второй недели пребывания мертвого плода в матке, и даже спустя 4 недели после фетальной гибели еще не вся плацента подвергается некрозу [27]. Морфологические и функциональные изменения в трофобласте идут параллельно, так как в основе функциональных изменений всегда лежат синхронно протекающие эквивалентные изменения структуры живой системы. Таким образом, вполне логично выглядит прогрессирующее снижение коагулянтной активности тканей плаценты с прогрессированием морфофункциональных изменений в ней после смерти плода [27]. При этом, по данным Л.А. Сусларова (1985), условия гемостаза на органно-тканевом уровне ухудшаются, что значительно усугубляет своевременный и надежный гемостаз в матке после эвакуации плодного яйца.

Механизм маточных кровотечений при миоме матки. До настоящего времени было предложено несколько теорий возникновения лейомиома-ассоциированных кровотечений. Предполагается, что в процессе роста миоматозных узлов увеличивается площадь эндометрия, что, в свою очередь, увеличивает объем теряемой крови [33]. Есть версии, что большие узлы в толще миометрия препятствуют нормальному сокращению матки во время менструации, что приводит к нарушению процессов десквамации и гемостаза [41-43]. Считается также, что у женщин, имеющих лейомиому, происходят пролиферативные изменения эндометрия с развитием различного рода гиперпластических процессов, что может приводить к кровотечениям [41-43].

Однако множество проведенных исследований выявили, что состояние эндометрия у больных лейомиомой матки не отличается в основном от показателей, характерных для соответствующих возрастных групп [9, 10, 13]. Изменение площади эндометрия даже при развитии больших миоматозных узлов не коррелирует с объемом менструальных кровотечений, как в большую, так и в меньшую сторону [10]. Вопрос о механическом препятствии миоматозных узлов сокращению матки крайне противоречив, так

как отсутствует абсолютная зависимость между размерами и локализацией узлов и характером кровотечений [44]. Проведенные электрогистрографические исследования у больных миомой матки показали отсутствие корреляции между особенностями сократительной активности матки и маточными кровотечениями. Безусловно, в ряде случаев может наблюдаться комбинация указанных факторов, что в конечном итоге приведет к развитию кровотечений, однако это предположение имеет империческую природу из-за отсутствия статистически достоверных корреляций между размерами, локализацией, морфологическим типом миоматозных узлов и характером, объемом и длительностью менометроррагий.

Еще в начале века было обнаружено, что в миометрии, содержащем миоматозные узлы, увеличивается количество венозных сплетений, особенно на периферии узлов [43]. В дальнейшем, с использованием светового микроскопа, исследователи выявили эктазию венул как в миометрии, так и в эндометрии миоматозной матки [41]. В 1981 г. появилась теория, объясняющая эктазию венул матки механической компрессией вен узлами [41]. Эктазия венул приводит к недостаточности первичного тромбоцитарного гемостаза за счет увеличения диаметра просвета сосудов, что клинически проявляется менометроррагией. В результате исследований последних лет было выявлено, что, помимо венул, также претерпевают изменения артерии, вены и экстрацеллюлярный матрикс (ЭЦМ) матки [45]. Молекулярные исследования обнаружили, что не механическая компрессия, а локальная дисрегуляция различных вазоактивных факторов роста и их рецепторов (как в лейомиоме, так и в окружающей миометрии), проявляющаяся нарушением их синтеза, экспрессии и деградации, лежит в основе сосудистых изменений [45].

Обычно неоангиогенез встречается при патологических процессах, таких, как заживление ран и рост опухоли [46, 47]. В отсутствие патологии ангиогенез свойственен лишь женской репродуктивной системе, т.е., вероятно, в его процессе участвуют те же вещества и осуществляется тот же механизм, что и в случае патологического состояния.

Сосудистая структура эндометрия является продолжением сосудов миометрия. Аркуатные артерии миометрия отдают радиальные ветви (базальные артерии), которые начинают извиваться и формируют так называемые спиральные артерии, пенетрирующие эндометрий. Спиральные артерии, в отличие от базальных, чувствительны к колебаниям эстрогенов и прогестерона, что обеспечивает процесс десквамации функционального слоя эндометрия вследствие вазоконстрикции, приводящей к ишемии и некрозу [48]. После завершения десквамации начинается регенерация базальных артерий. На микроскопическом уровне в этом процессе выделяются четыре стадии: а) разрушение базальной мембраны; б) миграция эндотелиальных клеток; в) пролиферация эндотелиальных клеток; г) формирование капилляра.

В процессе деградации базальной мембраны специфические ферменты (стромелизин, коллагеназа и др.) разрушают элементы ЭЦМ. Затем эндотелиальные клетки мигрируют в конец сосуда, чему способствуют среда, богатая коллагеном I и III типа [47]. Дальнейшая пролиферация эндотелиальных клеток и формирование просвета, вероятно, тоже зависят от компонентов ЭЦМ.

Миометрий являет собой огромный резервуар различных паракринных и эндокринных факторов, регулирующих функцию эндометрия. Обеспечивают данное взаимоотношение соположение этих двух тканей и прямой кровоток из миометрия в эндометрий. Факторы роста и их рецепторы, стимулирующие ангиогенез и снижение сосудистого тонуса, избыточно экспрессируются в лейомиоматозной матке и, вероятно, ответственны за возникновение лейомиома-ассоциированных маточных кровотечений. С другой стороны, снижение экспрессии факторов роста, ингибирующих ангиогенез или вазоконстрикцию в лейомиоме, может, в свою очередь, аналогично способствовать развитию данного типа кровотечений.

Таким образом, различные факторы роста, способные воздействовать на ткань сосудов, стимулируя их пролиферацию и изменяя калибр, вызывают лейомиомаассоциированные кровотечения за счет нарушения их синтеза, экспрессии рецепторов и деградации.

Механизм маточных кровотечений при запущенных формах рака шейки матки. Одной из важнейших проблем при лечении местнораспространенного рака шейки матки является борьба с кровотечением.

Механизм кровотечений при запущенных формах рака шейки матки – разьедание стенки сосуда опухолью (haemorrhagia per diabrosis) или аррозивное кровотечение, особенно при ее распаде. При клинически выраженном процессе кровотечение имеет место в 55-60%, а в 11% наблюдений оно носит профузный характер, когда любые консервативные мероприятия (гемостатические препараты, тампонада влагалища и др.) оказываются безуспешными [2, 49], а удаление опухоли технически невыполнимо. Хроническое кровотечение приводит к анемизации больной и ограничивает применение специфической терапии [2].

В указанной ситуации выполняется паллиативная операция – перевязка внутренних подвздошных артерий [14, 15]. Однако надежный гемостаз при этом достигается крайне редко из-за быстрого развития коллатерального кровообращения, являющегося причиной повторных геморрагий [50]. Хирургический доступ к ним также оказывается затрудненным, а порой и невозможным из-за опухолевого инфильтрата. Кроме того, лапоротомия или двусторонние экстраперитонеальные разрезы достаточно травматичны для таких ослабленных больных.

Библиографический список

1. Подзолкова Н.М., Глазкова О.П. Симптом, синдром, диагноз: Дифференциальная диагностика в гинекологии: 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 520 с.
2. Винокуров В.Л., Столярова И.В., Минаев А.Б. Рентгеноэндovasкулярные вмешательства при распространенном гинекологическом раке // Паллиативная медицина и реабилитация. 2000. № 4. С. 5.
3. Саркисов Д.С. Очерки истории общей патологии. М.: Медицина, 1993. 153 с.
4. Гинекологическая эндокринология / В.Н. Серов [и др.]. 1995. 356 с.
5. Практическое руководство по гинекологической эндокринологии / В.Н. Серов, В.Н. Прилепская, Т.Я. Пшеничникова [и др.]. М., 1995. 517 с.
6. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Общая патофизиология. СПб., 2001. 624 с.
7. Bartlemez G.W. The phases of the menstrual cycle and their interpretation in terms of the pregnancy cycle // Amer. J. Obstet. Gynecol. 1957. Vol. 74. P. 931.
8. Fraser I.S. Hysteroscopi and laparoscopi of women with menorrhagia // Amer. J. Obstet. Gynecol. 1990. № 162 (5). P. 1264-1269.
9. Buttram V.C., Reiter R.C. Uterine leiomyomata: aetiology, symtomatology and management // Fertil. Steril. 1981. Vol. 36. P. 433-445.
10. Indman P.D. Hysteroscopic treatment of menorrhagia associated with uterine leiomyomas // Obstet. Gynecol. 1993. № 81 (5 (Pt 1)). P. 716-720.
11. Speroff L., Glass R.H., Kase N.G. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. Baltimore: Williams and Wilkins, 1993. 668 p.
12. Stewart E.A., Nowak R.A. Leiomyoma-related bleeding: a classic hypothesis updated for the molecular era // Hum. Reprod. Update. 1996. № 2 (4). P. 295-306.
13. Kaiserman-Abramof I.R., Padykula H.A. Angiogenesis in the postovulatory primate endometrium: the coiled arteriolar system // Anat. Rec. 1989. № 224 (4). P. 479-489.
14. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л.: Медицина, 1989. 464 с.
15. Бохман Я.В. Лекции по онкогинекологии. М.: ООО «МИА», 2007. 304 с.
16. Кондриков Н.И. Патология матки: иллюстр. рук-во. М.: Практическая медицина, 2008. 334 с.
17. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Миома матки. М.: ООО «МИА», 2006. 176 с.
18. Operative hysteroscopy: minimally invasive surgery to control of menorrhagia / Basko G. [et al.] // Acta Chir. Hung. 1997. № 36 (1-4). С. 7-8.
19. Анестезия и реанимация в акушерстве и гинекологии / В.И. Кулаков, В.Н. Серов, А.М. Абубакирова [и др.]. М.: Триада-Х, 2000. 384 с.
20. Кулаков В.И., Серов В.Н., Абубакирова А.М. Клиническая трансфузиология в акушерстве, гинекологии и неонатологии. М.: Триада-Х, 2001. 336 с.
21. Шифман Е.М., Тиканадзе А.Д., Вартанов В.Я. Инфузионно-трансфузионная терапия в акушерстве. Петрозаводск: ИнтелТек, 2001. 304с.
22. Салов И.А. Неразвивающаяся беременность. Саратов: Изд-во СГУ, 2009. 293 с.
23. Клечан М.М. Эндогенные механизмы замершей беременности (клинико-диагностическое исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 1995. 23 с.
24. Омаров С.-М.А., Магомедов Ю.И. Профилактика кровотечений при неразвивающейся беременности // Акушерство и гинекология. 1991. № 3. С. 43-46.
25. Konsentrasia na olovo v maichinia serum pri sluchai s missed abortion / B. Marinov, R.Tsachev, R. Ruseva [et al.] // Acush. Gynecol. Sofiia. 1992. Vol. 31, № 2. P. 5-7.
26. Lynch L., Berkowitz R.L. Maternal serum a- fetoprotein and coagulation profiles after multifetal pregnancy reduction // Amer. J. Obstet. Gynecol. 1993. Vol. 169, № 4. P. 987-990.
27. Суслопаров Л.А. Механизм гемостаза в родах и патогенез его течений // Профилактика, диагностика и лечение акушерских кровотечений. М., 1985. С. 109-115.
28. Morales W., Talley Th. Premature rupture of membranes at 25 weeks: A Management dilemma // Amer. J. Obstet. Gynecol. 1993. Vol. 168, № 2. P. 503-507.
29. Скипетров В.П. Тканевые факторы свертывания крови плаценты в динамике беременности // Акушерство и гинекология. 1969. № 11. С. 44-50.
30. Enhanced thrombin generation and fibrinolytic activity in normal pregnancy and the puerperium / K. Bremme, E. Cstlund, I. Almqvist [et al.] // Obstet. Gynecol. 1992. Vol. 80, № 1. P. 132-137.
31. Райс Г.Э., Дженкин Г., Торберн Д.Д. Физиология и эндокринология преждевременных родов // Недоношенность / под ред. В.Х.Ю. Виктора, Э.К. Вуда. М.: Медицина, 1991. С. 46-61.
32. Значение исследования системы гемостаза при беременности в профилактике акушерских кровотечений / М.А. Репина, Э.Д. Федорова, Е.А. Копычева, [и др.] // Акушерство и гинекология. 1991. № 3. С. 18-22.
33. Laros R.K. Thromboembolic disease: maternal-fetal medicine: principles and practice / eds. R.K. Creasy, R. Resnic. Philadelphia: WB Saunders, 1994. P. 792-803.
34. Макацария А.Д., Мищенко А.Л. Вопросы циркуляторной адаптации системы гемостаза при физиологической беременности и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания // Акушерство и гинекология. 1997. № 1. С. 38-41.

35. Disseminated intravascular coagulation and antithrombin III depression in acute fatty liver of pregnancy / M.A. Castro, T.M. Goodwin, K.J. Shaw [et al.] // Amer. J. Obstet. Gynecol. 1996. Vol. 176, № 1. P. 211-216.
36. Назаров В.Г. Лекарственные средства, влияющие на гемостаз // Акушерство и гинекология. 1993. № 2. С. 52-56.
37. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous heparin during early third trimester of pregnancy / L.R. Brancazio, K.A. Roperti, R. Stierer [et al.] // Amer. J. Obstet. Gynecol. 1995. Vol. 173, № 6. P. 1240-1245.
38. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции агрегантного состояния крови // Актуальные проблемы гемостаза в клинической практике: тез. докл. Всесоюз. конф. М., 1987. С. 141-142.
39. Селепей Я.Д. Профилактика нарушений функционального состояния гемокоагуляции и фето-плацентарного комплекса у беременных с поздним токсикозом // Акушерство и гинекология. 1992. № 1. С. 17-19.
40. Барков Л.А., Санькова О.С., Баркова М.Х. Морфохимическая характеристика плаценты при внутриутробной смерти плода // Акушерство и гинекология. 1984. № 5. С. 60-63.
41. Wilson E.W. Lysosome function in normal endometrium and endometrium exposed to contraceptive steroids: WHO Symposium on Steroid Contraception and Endometrial Bleeding / eds E. Diczfalusi [et al.]. 1980. P. 201.
42. Clinical results of transcatheter arterial infusion for uterine cervical cancer / Y. Nagata, K. Okajima, M. Kokubo [et al.] // Germany. Amer. J. Clin. Oncol. 1999. № 22 (1). P. 97-102.
43. Sixma J.J., Cristiens G.C.M.L., Haspels A.S. The sequence of hemostatic events in the endometrium during normal menstruation: WHO Symposium on Steroid Contraception and Endometrial Bleeding / eds E. Diczfalusi [et al.]. 1980. P. 86.
44. Ferenczy A. Studies on the cytodynamics of human endometrial regeneration: J. Scanning electron microscopy // Amer. J. Obstet. Gynecol. 1976. Vol. 124. P. 64.
45. Torry R.J., Rongish B.J. Angiogenesis in the uterus: potential regulation and relation to tumor angiogenesis // Amer. J. Reprod. Immunol. 1992. № 27 (3-4). P. 171-179.
46. Важенин В.А., Фокин А.А. Избранные вопросы онкоангиологии. М.: Изд-во РАМН, 2006. 220 с.
47. West C.P., Lumsden M.A. Fibroids and menorrhagia // Baillieres Clin. Obstet. Gynecol. 1989. № 3 (2). P. 357-374.
48. Lalonde A. Evaluation of surgical options in menorrhagia // Br. J. Obstet. Gynaecol. 1994. № 11. P. 8.
49. Рентгеноэндоваскулярная окклюзия внутренних подвздошных артерий и регионарная химиотерапия у больных раком тела матки / В.Л. Винокуров, П.Г. Таразов, Ю.В. Суворова [и др.]: метод. рекомендации МЗ РФ № 97/93. М. 1997. 92 с.
50. Philipp E.E. Menorrhagia // Br. J. Clin. Pract. 1964. № 19. P. 231-133.

УДК 618.2:612.44:546.15]:005.584.1(470.44) «1999-2008»(045)

Оригинальная статья

МОНИТОРИНГ ЙОДНОГО ПОТРЕБЛЕНИЯ И ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН САРАТОВСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 1999-2008 ГОДЫ

Ю.В. Наумова – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России, аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФГК и ППС.

MONITORING OF IODINE INTAKE AND THYROID STATUS OF PREGNANT WOMEN IN SARATOV REGION FROM 1999 TILL 2008

Yu.V. Naumova – Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Obstetrics and Gynaecology of Raising Skills Faculty, Post-graduate.

Дата поступления – 10.02.2011 г.

Дата принятия в печать – 24.02.2011 г.

Наумова Ю.В. Мониторинг йодного потребления и тиреоидного статуса у беременных женщин Саратовской области за 1999-2008 годы // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7, № 1. С. 65-68.

Цель: получить результаты мониторинга йодного потребления и тиреоидного статуса у беременных женщин Саратовской области по данным двух поперечных исследований, проведенных в 1999 и в 2008 гг. **Материал.** В исследовании приняли участие 229 беременных женщин. **Результаты.** Установлено снижение частоты эндемического зоба у беременных с 52,8 до 23,6%; возрастание медианы йодурии с 33,0 до 115,5 мкг/л. Однако йодное обеспечение беременных остается недостаточным, так как в настоящее время целевые пределы медианы йодурии у них составляют 150-249 мкг/л (ВОЗ, 2007). **Заключение.** Частота гестационной гипотироксинемии, наиболее значимого йододефицитного заболевания у беременных, за 10-летний период не изменилась (1999 г. – 46,3%; 2008 г. – 55,7%; $p > 0,1$), в итоге не получено достоверных различий частоты взаимосвязанных с ней осложнений беременности и родов в сравниваемых группах женщин.

Ключевые слова: йодный дефицит, йодное потребление, тиреоидный статус, гестационная гипотироксинемия, патологическое течение беременности и родов.

Naumova Yu.V. Monitoring of iodine intake and thyroid status of pregnant women in Saratov region from 1999 till 2008 // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2011. Vol. 7, № 1. P. 65-68.

The article presents the results of monitoring of iodine intake and thyroid status in pregnant women in Saratov region according to the two cross-sectional studies in 1999 and 2008. The study involved 229 pregnant women. It has been established that there is a decrease in frequency of endemic goiter in pregnant women from 52,8 to 23,6% and increase in median urinary ioduria from 33,0 to 115,5 µg/l. However, iodine intake in pregnancy remains insufficient, as currently the median urinary ioduria is 150-249 µg/l (WHO, 2007). The frequency of maternal hypothyroxinemia, the most significant iodine deficiency disorders in pregnant women, has not changed in a 10-year period (1999 – 46,3%; in 2008 – 55,7%; $p > 0,1$). The research has not obtained significant differences in the frequency of interrelated with pregnancy and delivery complications within two groups of patients.

Key words: iodine deficiency, iodine intake, thyroid status, maternal hypothyroxinemia, pathological course of pregnancy and delivery.

Введение. В 1999 г. после длительного отсутствия на территории России государственной поддержки мероприятий по предупреждению йодо-

дефицитных заболеваний (ЙДЗ) было принято постановление Правительства РФ № 1199 «О мерах по профилактике заболеваний, связанных с дефицитом йода». Однако это постановление носило лишь рекомендательный характер, касалось только увеличения объемов производства в России йодированной

Ответственный автор – Наумова Юлия Владимировна.
Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112.
Тел.: 89271466828.
E-mail: jvnaumova@list.ru