

ISSN 1684-0461

**ЖУРНАЛЪ АКУШЕРСТВА
И
ЖЕНСКИХЪ БОЛѢЗНЕЙ**



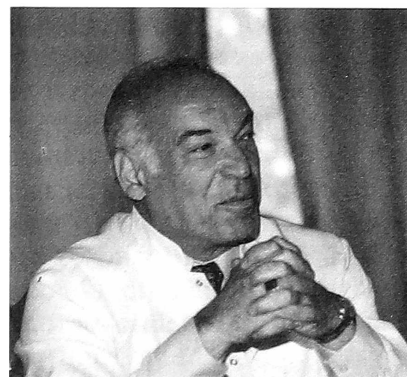
ТОМ LIV
ВЫПУСК 1
2005



2 января 2005 года исполнилось 65 лет со дня рождения профессора Эдуарда Карповича Айламазяна — директора Научно-исследовательского института акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН, академика РАМН заслуженного деятеля науки РФ.

Окончив 2-й Московский медицинский институт им. Н.И. Пирогова в 1964 году, он работал главным врачом участковой больницы в Карелии. С 1965 года, в течение 40 лет, его судьба связана с 1-м Ленинградским медицинским институтом им. акад. И.П. Павлова (ныне Санкт-Петербургским Государственным медицинским университетом им. акад. И.П. Павлова), где он прошёл путь от врача-ординатора до профессора и заведующего кафедрой акушерства и гинекологии. В 1988 году Эдуард Карпович возглавил Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН. В 1993 году ему было присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации». В 1994 году Эдуард Карпович Айламазян избран членом-корреспондентом, а в 1999 году — действительным членом (академиком) Российской академии медицинских наук. В настоящее время он возглавляет два больших коллектива — первый в мире институт акушерско-гинекологического профиля и самую крупную в России кафедру акушерства и гинекологии. Его трудами была создана и методически обеспечена еще одна кафедра — на медицинском факультете Санкт-Петербургского государственного университета. Академик Э.К. Айламазян внес существенный вклад в развитие таких направлений фундаментальных и прикладных научных исследований, как перинатология и перинатальная медицина, пренатальная диагностика наследственных и врожденных заболеваний плода, эндокринология репродукции. Под его руководством впервые в стране в эксперименте проведена генная терапия плода при миодистрофии Дюшенна и муковисцидозе, сформулировано представление о генетическом паспорте беременной, раскрыты механизмы развития различных форм инфекционного процесса при внутриутробных инфекциях, внедрен в практику кордоцентез для получения крови плода с последующим ее анализом и проведено внутриутробное переливание крови плоду. Благодаря этим работам современная перинатология и перинатальная медицина обогатились крупными достижениями методологического и методического характера, созданы новые диагностические и терапевтические перинатальные технологии; в принципиальном плане решены вопросы диагностики внутриутробных инфекций у плода, проблема лечения его гемолитической болезни, внедрены в практическую деятельность методы хирургической коррекции пороков развития плода. За достижения в области перинатологии и перинатальной медицины, пренатальной диагностики наследственных и врожденных заболеваний Э.К. Айламазяну в 2003 году была присуждена премия имени И.П. Павлова в области биологии и медицины Правительства Санкт-Петербурга и Санкт-Петербургского научного центра РАН.

Научные исследования Э.К. Айламазяна и его сотрудников позволили сформулировать основные положения новой научной дисциплины — общей экологической репродуктологии и обосновать вытекающую из нее концепцию, согласно которой показатели репродуктивной функции женщин могут выступать



в качестве критериев оценки экологической ситуации в регионе. В 2002 году за разработку и внедрение мер по охране репродуктивного здоровья женщин при воздействии вредных факторов окружающей, в том числе производственной среды, он был удостоен Премии Правительства Российской Федерации. На протяжении многих лет Э.К. Айламазян занимается изучением проблемы неотложных состояний в акушерской и гинекологической практике, разработкой методов их интенсивной терапии и хирургической коррекции. Практические руководства по этой проблеме стали настольными книгами для врачей. Студенты медицинских вузов России учатся по его учебнику «Акушерство».

В настоящее время академик Э.К. Айламазян — признанный лидер петербургской школы акушеров-гинекологов, он является Президентом Общества акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и Ленинградской области и членом правления Российской ассоциации. Под его руководством выполнено 17 докторских и более 100 кандидатских диссертаций. Он автор свыше 300 научных и учебно-методических работ, опубликованных в отечественной и зарубежной литературе. Э.К. Айламазян является членом Президиума Северо-Западного отделения РАМН, экспертом ВОЗ, членом Европейской ассоциации акушеров-гинекологов, председателем проблемной комиссии «Экология и репродуктивная функция женщины» Научного совета по акушерству и гинекологии РАМН, главным редактором «Журнала акушерства и женских болезней», членом редакционных коллегий и советов многих отечественных и зарубежных изданий. В 1997 году Указом Президента России за заслуги в развитии отечественной медицинской науки Э.К. Айламазян награжден «Орденом Дружбы».

*Правление Общества акушеров-гинекологов
Санкт-Петербурга и Ленинградской области,
«Журнал акушерства и женских болезней»*



**Рецензируемый
научно-практический
журнал**

**Основан в 1887 году
в Санкт-Петербурге**

ISSN 1560-4780

Z. Akus. Zen. Bolezni. (1887)

Орган акушерско-гинекологическо-
го общества Санкт-Петербурга
1887-1935

Вновь утвержден в 1997 году
при содействии
Ассоциации акушеров-гинекологов
С.-Петербурга и Ленинградской обл.;
НИИ АиГ им. Д.О. Отта РАМН;
Российской Военно-медицинской
академии МО РФ;
Северо-Западного отделения Россий-
ской академии медицинских наук

ISSN 1684-0461

Z. Akus. Zen. Bolezni. (1997, Print)

Издатель
ООО «Издательство Н-Л»
Ежеквартальное издание

Рекомендован ВАК для публикации
научных работ, отражающих
основное содержание докторских
диссертаций

На обложке: богиня Юнона
(римск., греч. — Гера) — главная
богиня Олимпа. Богиня брака
и супружеских уз, помощница
беременных и родильниц.
Благословляет мать во время
рождения детей. Посылает супругам
многочисленное потомство.

Римская копия греческой
статуи работы Проксителя.
Рим. Национальный музей.

**ОКРУЖАЮЩАЯ СРЕДА
И РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН**

Айламазин Э.К. Вступление	5
Айламазин Э.К. Основные проблемы и прикладное значение экологической репродуктологии	7
Баранов В.С. Экологическая генетика, репродуктивное здоровье и предиктивная медицина	14
Сельков С.А., Яриолинская М.И., Павлов О.В., Соколов Д.И., Григорьева В.В., Крамарева Н.Л., Солодовникова Н.Г., Нинаури Д.А. Системный и локальный уровни регуляции иммунопатогенетических процессов у пациенток с наружным генитальным эндометриозом	20
Позин В.В., Логинов А.Б., Ткаченко Н.Н. Диффузный нетоксический зоб и беременность	29
Кощалева Н.Г., Гаверилова Е.Г. Профилактика неблагоприятных экологических воздействий у беременных женщин	35
Сивачалова О.В. Риск нарушений репродуктивного здоровья женщин при воздействии вредных факторов	42
Баранов А.Н., Лебедева Т.Б. Медико-экологические аспекты физического и полового развития девочек и девушек	52
Арутюнян А.В., Керкецко Г.О., Степанов М.Г., Кореньевский А.В., Айламазин Э.К. Экспериментальное изучение механизмов нарушений гипоталамической регуляции репродуктивной функции	57
Мешакова Н.М., Рукавишников В.С., Хупянин С.И. Формирование нарушений репродуктивного здоровья у женщин-работниц, занятых в производстве сульфатной целлюлозы	64
Рукавишников В.С., Кольчева И.В. Репродуктивное здоровье женщин, работающих на золотоизвлекательных фабриках в условиях хронической интоксикации цианистыми соединениями	70
Колесникова Л.И., Сутурина П.В., Гальченко Е.В., Петрова В.А., Долгих М.И., Лабыгина А.В., Гребенкина Л.А. Некоторые показатели антиоксидантной системы у женщин с дисгормональной мастопатией в динамике менструального цикла	74
Андреева М.В. Экологические факторы формирования репродуктивного здоровья женщин Волгоградского региона	78
Медик В.А., Тимофеева Н.Е. Экологические аспекты репродуктивного здоровья женщин на региональном уровне	87

Резолюция Пленума проблемной комиссии «Экология и репродуктивное здоровье женщин» Научного совета по акушерству и гинекологии РАМН «Научно-практические аспекты и перспективы развития экологической репродуктологии» от 21-24 сентября 2004 года 93

■ ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Kalinka Jarostlaw, Szekeres-Bartho Julia
Влияние дидрогестерона на гормональный профиль и концентрацию прогестерон-индуцированного блокирующего фактора у беременных с угрожающим абортom 96

Зазерская И.Е., Чурсина Р.К., Гаерлиш Н.А.
Оценка минеральной плотности костной ткани и факторов риска развития остеопороза у женщин в пременопаузе, проживающих в Санкт-Петербурге 103

Семенов А.А., Постелов И.В.
Расстройства мочеиспускания у больных эндометриозной болезнью 113

Линькова О.В., Хубулава Г.Г., Новиков Б.Н.
Инфекционный эндокардит как результат акушерско-гинекологического сепсиса 118

■ ОБЗОРЫ

Цвелев Ю.В., Абашин В.Г., Беженарь В.Ф.
Медико-социальные проблемы военной службы женщин 122

■ ДИСКУССИЯ

Зеленина Н.В., Абашин В.Г.
Искусственная инсеминация: этические и правовые проблемы 132

■ ИЗ ИСТОРИИ МЕДИЦИНЫ

Айламазян Э.К., Цвелев Ю.В., Беженарь В.Ф., Яковенко Т.Г.
Дмитрий Оскарович Отт и его вклад в акушерство и гинекологию (к 150-летию со дня рождения) 138

■ КАЗУИСТИКА

Мочан К.Н., Ченков О.В., Левков А.Л., Невляев Т.Я., Зиньков Е.В., Сергеева И.В., Кузьмичев В.С., Панков В.М., Семенова И.Г., Паршин Е.В.
Опыт лечения тяжелой термической травмы у беременной с благоприятным исходом для матери и ребенка 149

■ НАУЧНАЯ ЖИЗНЬ

Цвелев Ю.В., Симчера И.А.
Протоколы заседаний Общества акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и Ленинградской области

Международный научный конгресс «Оперативная гинекология — новые технологии» 22-24 ноября 2005 года, Санкт-Петербург 154

■ РЕЦЕНЗИИ

Радзинский В.Е.
Очень нужная книга
Гинекология от пубертата до постменопаузы: Практическое руководство для врачей / Под ред. Э.К. Айламазяна — М.: МЕДпресс-Информ, 2004. — 448 с. 155

■ ВЫ СПРАШИВАЕТЕ

Правила для авторов 158

Политика журнала 161

Редакционная коллегия

акад. РАМН, засл. деят. науки РФ, проф. Э.К. Айламазян (гл. редактор);
засл. деят. науки РФ, проф. М.А. Ретина (зам. гл. редактора);
проф. Ю.В. Цвелев (зам. гл. редактора);
д-р мед. наук В.Ф. Беженарь (отв. секретарь);
д-р мед. наук В.М. Бобков (отв. секретарь);
проф. Т.В. Беллева;
проф. Ю.А. Гуркин;
проф. И.И. Евсюкова;
проф. Е.Ф. Кира;
чл.-корр. РАМН, проф. В.И. Краснопольский;
акад. РАМН, проф. В.И. Кулаков;
засл. деят. науки РФ, проф. В.В. Потин;
акад. РАМН, проф. Г.М. Савельева;
проф. Г.А. Савицкий;
проф. М.А. Тарасова

Редакционный совет

Абашин В.Г. (С-Петербург)
Абрамченко В.В. (С-Петербург)
Аржанова О.Н. (С-Петербург)
Баранов А.И. (Архангельск)
Гайдуков С.Н. (С-Петербург)
Константинова Н.Н. (С-Петербург)
Костючек Д.Ф. (С-Петербург)
Низурет Д.А. (С-Петербург)
Новиков Б.Н. (С-Петербург)
Павлова Н.Г. (С-Петербург)
Радзинский В.Е. (Москва)
Савичева А.М. (С-Петербург)
Сельков С.А. (С-Петербург)
Серов В.Н. (Москва)
Сметник В.П. (Москва)
Урманчиева А.Ф. (С-Петербург)
Ярославский В.К. (С-Петербург)

Редакция

Родин И.Г. (ген. директор)
Бурина М.В. (руководитель РИО)
Камнева О.Д. (корректор)

Адрес редакции

198152, Россия, Санкт-Петербург,
Антоновск. ул., 17. Офис 3А
+7 (812) 184-97-51
e-mail: nif@n-l.ru
http://www.jowd.ru
(ISSN 1683-9366, Online)

Журнал зарегистрирован Государственным комитетом РФ по печати № 016387 от 21 июля 1997 г.

Распространяется по подписке
Индекс издания
по каталогу агентства «Роспечать»
38 497, 83-016

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения редакции.

Ссылка на ЖУРНАЛ АКУШЕРСТВА
и ЖЕНСКИХ БОЛЕЗНЕЙ @ обязательна

Свидетельство №227680 от 20.02.2002 ФГУП «Роспечать»

© ООО «Издательство Н-Л»

Формат 60 × 90^{1/4}

Усл. печ. л. 20,5

Отпечатано с готовым макетом

ООО «Издательство Н-Л»

Следующий номер — том LV — 2005, Вып. 2
выпущен 01.07.2005





ОКРУЖАЮЩАЯ СРЕДА И РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН

Уже более 40 лет Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН является головным учреждением по проблеме «Экология и репродуктивное здоровье женщин» Научного совета (НС) по акушерству и гинекологии РАМН и Министерства Здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ). На основе обобщений результатов многолетних исследований, проведенных многочисленными коллективами ученых в рамках Проблемной комиссии «Экология и репродуктивное здоровье женщин», появилось новое научное направление — экологическая репродуктология, а также разработана концепция, согласно которой различные количественно измеряемые параметры репродуктивной системы женщины могут служить оценочными критериями экологического неблагополучия региона и биологической опасности среды. Признанием этой деятельности является Премия Правительства Российской Федерации «За разработку и внедрение мер по охране репродуктивного здоровья женщины при воздействии вредных факторов окружающей, в том числе производственной среды» (2001).

С 22 по 24 сентября 2004 года в Восточно-Сибирском регионе России в городе Иркутске проходил Пленум Проблемной комиссии «Экология и репродуктивное здоровье женщин» НС по акушерству и гинекологии РАМН и МЗ РФ «Научные аспекты и перспективы развития экологической репродуктологии». В рамках Пленума была проведена научно-практическая конференция «Окружающая среда и репродуктивное здоровье женщины».

В работе Пленума и конференции принимали участие ведущие ученые из различных регионов Российской Федерации, (Северо-западного (Санкт-Петербург, Архангельская и Новгородская область); Центрального (Москва); Восточно-Сибирского (Иркутская, Томская, Читинская область); Южного округа (Волгоградская область)), занимающиеся одной из самых актуальных проблем современности — влиянием окружающей среды на здоровье матери и ребенка. Проблемы, обсужденные на Пленуме, чрезвычайно важны и являются сейчас одними из приоритетных при создании государственных социальных программ.

Современный экологический кризис ставит под угрозу возможность устойчивого развития человеческой цивилизации. Дальнейшая деградация природных систем ведет к дестабилизации биосферы, утрате ее целостности и способности поддерживать качество окружающей среды, необходимое для жизни. Преодоление кризиса возможно только на основе формирования нового типа взаимоотношений человека и природы, исключающих возможность разрушения и деградации природной среды. В Экологической доктрине Российской Федерации 2003 года отмечено, что основными задачами в этой области являются улучшение качества и увеличение продолжительности жизни населения путем снижения неблагоприятного воздействия экологических факторов и улучшения экологических показателей окружающей среды. Для этого необходима оценка экологических рисков здоровья населения и их снижение, прежде всего, среди особо уязвимых к

неблагоприятным экологическим воздействиям группам — беременных женщин, кормящих матерей, детей.

Кризисная демографическая ситуация в России и ухудшение состояния здоровья населения свидетельствуют о том, что гарантии в области охраны здоровья граждан не соблюдаются. Сокращение средней продолжительности жизни, высокая смертность и низкая рождаемость определяют состояние демографии в России как постепенное вымирание нации. Если здоровье работающих определяет экономическое благополучие общества и его национальную безопасность, то репродуктивное здоровье — потенциал воспроизводства населения. Вредные условия труда вызывают нарушения специфических функций у женщин, патологию беременности и родов, нарушение здоровья новорожденных, усугубляют ситуацию ухудшающиеся экологи-

ческие условия. Все это обуславливает необходимость дальнейших гигиенических, клинико-физиологических и социально-организационных исследований для разработки медико-социальной стратегии выхода страны из демографического кризиса.

Профилактика и коррекция экологически зависимой патологии репродуктивной функции женщины и нарушений здоровья плода и новорожденного являются ключевыми для профилактической медицины в целом.

Участие в работе Пленума ведущих специалистов России предоставило уникальную возможность широкого обмена последними научными и клиническими достижениями в области экологической репродуктологии. Участники Пленума обсудили перспективы и планы дальнейшей работы Проблемной комиссии и приняли резолюцию.

Председатель Проблемной комиссии «Экология и репродуктивное здоровье женщин» Научного Совета по акушерству и гинекологии РАМН и МЗ РФ, академик РАМН, з. д. н. РФ, профессор, директор НИИ АГ им. Д.О. Отта РАМН Э.К.Айламазян

Э.К. Айламазян

НИИ акушерства и гинекологии
им. Д.О. Отта РАМН, Санкт-Петербург

**ОСНОВНЫЕ ПРОБЛЕМЫ И ПРИКЛАДНОЕ ЗНАЧЕНИЕ
ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ РЕПРОДУКТОЛОГИИ**

■ Экологическая репродуктология — это область медицинских знаний, предметом которой является изучение экологически зависимых адаптационно-приспособительных и патологических реакций репродуктивной функции человека. Система биоэкологической диагностики окружающей среды по показателям репродуктивной функции женщины позволяет создать достоверное информационное поле для принятия управленческих решений и предотвратить часть репродуктивных потерь, сохранить и улучшить здоровье женщины и ее потомства.

■ **Ключевые слова:** экологическая репродуктология; репродуктивное здоровье женщин; окружающая среда

К началу XXI века экологическая обстановка в России и в большинстве других стран мира не имеет тенденции к стабилизации. В ряде регионов вектор экологических процессов направлен в худшую сторону. Репродуктивная функция женского организма особо чувствительна к внешним воздействиям вредных факторов окружающей среды любой, даже малой интенсивности. Женщины репродуктивного возраста (особенно беременные, роженицы, родильницы, кормящие матери), дети, подростки — наиболее уязвимые группы населения, т. е. группы риска, требующие дополнительной защиты: социальной, медицинской, психологической. Одной из основных причин демографического кризиса в России можно считать ухудшение репродуктивного здоровья населения.

Сохранение репродуктивного здоровья населения страны является одной из ключевых медико-социальных проблем, важным фактором национальной безопасности. Это понятие включает в себя целый комплекс медико-экологических вопросов. Приоритетными задачами в этой области являются: улучшение качества жизни, здоровья и увеличение продолжительности жизни путем снижения неблагоприятного воздействия экологических факторов и профилактика экологически зависимых состояний.

Репродуктивная функция является важнейшим интегральным показателем здоровья женщины, определяет качество ее жизни и ее потомства, а соответственно, здоровье и качество жизни нации. По последним официальным данным в России сейчас проживает более 76,7 млн женщин. Половина из них находится в экономически активном возрасте. Уровень занятости женщин в трудовой деятельности составляет более 75%.

В течение последних 50 лет внимание врачей, главным образом гигиенистов и профпатологов, а также и акушеров было сосредоточено на изучении неблагоприятного влияния различных факторов (реже их сочетания) производственной среды на организм женщины вне и во время беременности, на организм плода и новорожденного ребенка. Результаты такого рода исследований составили практически важную часть репродуктологии — профессиональную или производственную, в которой отечественные ученые и практики всегда занимали лидирующее положение, в том числе и в наши дни.

В рамках Проблемной комиссии «Экология и репродуктивное здоровье женщин» мы проанализировали результаты комплексного (анамнестического, клинического, биохимического, иммунологического, гормонального, микробиологического, инструментального) обследования работниц нефтехимической, нефтеперерабатывающей, химической промышленности, резиново-технического, хромового производства, электронной промышленности, трансформаторного, медеплавильного, титаново-магниевого производства; женщин занятых в машиностроении, металлургии, полимерперерабатывающей, газовой,

горнодобывающей промышленности, в текстильном, целлюлозно-бумажном производстве, сельском хозяйстве и др. В общей сложности изучено состояние репродуктивной функции почти у 300 тыс. женщин вне и во время беременности и состояние здоровья более чем 60 тыс. их новорожденных. При сопоставлении полученных данных мы обратили внимание на 3 важнейших обстоятельства:

Во-первых, заметное ухудшение репродуктивного здоровья имело место у женщин, работающих на производствах, где по официальным данным ПДК вредных веществ были, как правило, в пределах нормы.

Во-вторых, структура осложнений беременности у обследованных женщин — работниц различных предприятий включала практически весь спектр известных патологических процессов в плодово-плацентарно-маточном комплексе.

В-третьих, спектр и частота акушерской и гинекологической патологии у женщин, занятых в разных отраслях промышленности, были очень близкими, нередко одинаковыми.

В определенной мере эти положения применимы и к так называемой территориальной или климатической репродуктологии, изучающей воздействие экстремальных условий среды обитания (аридные зоны, высокогорье, комплекс условий Крайнего Севера и т. п.) на репродуктивную функцию женщины.

За десятилетия интенсивной научно-практической деятельности в этой области накоплены многочисленные факты большой ценности. Постепенно пришло понимание того, что женщина подвергается воздействию неблагоприятных факторов повсеместно и ежечасно не только на производстве, но и на улицах городов, в транспорте, в быту. Речь идет о влиянии загрязненной атмосферы, воды и почв, пыли и шума, СВЧ-поля, электромагнитных излучений, радиации; большого арсенала косметических и гигиенических средств и средств бытовой химии. Стало ясно, что наибольший вклад в разрушение здоровья людей вносит не производственная среда как таковая, а в первую очередь вся окружающая среда крупных городов, в которых сейчас проживает 67% населения России. В них действует весь комплекс неблагоприятных факторов урбанизации, в том числе обостряющиеся социальные и психологические процессы. Темпы техногенных изменений биосферы на фоне обостряющихся социальных и психологических процессов опережают адаптационные возможности человеческого организма, других живых организмов и требуют все

большого дополнительного напряжения адаптивных механизмов.

В последние годы мы все чаще говорим об угрозе разрушения природной и социально-экономической среды. Более 15 лет назад в стране были официально названы районы экологического бедствия. К ним отнесены: почти вся европейская часть России (особенно Среднее Поволжье); Кольский полуостров; районы, зараженные в результате аварии в Чернобыле, а также Урал; промышленные районы Сибири и Дальнего Востока; внутренние бассейны: Каспийское, Черное, Балтийское море, Ладожское озеро. В этих районах проживает сейчас более половины населения России. Но в конце 2002 — начале 2003 года, по данным Центров Госсанэпиднадзора, в ряде регионов России отмечается стабилизация, а в некоторых областях и улучшение показателей антропогенной нагрузки (т. е. улучшение качества воздушной среды, воды, почв) по результатам оценки предельно допустимых концентраций. Гигиеническое контролирование остается важной и неотъемлемой частью экологического нормирования среды, и в этом смысле оно абсолютно необходимо. Но на базе одних только данных о предельно допустимых концентрациях невозможны обобщения экосистемного уровня, необходимость в которых возрастает из года в год.

Усиление неблагоприятных тенденций в динамике экологического состояния большинства регионов страны совпало с беспрецедентным для России демографическим кризисом. Сокращение средней продолжительности жизни, высокая смертность и низкая рождаемость определяют состояние демографии в России как постепенное «снижение потенциала нации», находящейся на грани вымирания. Уже более десятилетия смертность населения превышает рождаемость, и, соответственно, естественный прирост населения остается величиной отрицательной: в 2003 году в Российской Федерации он составил 6,2, а по Северо-Западному Федеральному округу — 8,9, что не обеспечивает простого замещения поколений. Одной из важных причин демографического неблагополучия следует считать снижение числа женщин детородного возраста и существенное ухудшение их здоровья. Это неизбежно и необратимо влияет на состояние здоровья их детей, приводит к высокой младенческой, детской смертности, перинатальной и детской заболеваемости, инвалидности детей и подростков.

Несмотря на некоторую стабилизацию и снижение уровня антропогенного загрязнения ок-

ружающей среды, по данным параметров санитарно-гигиенического мониторинга в 2000-е годы по ряду различных регионов Российской Федерации, и улучшение качества оказания медицинской помощи неизбежным откликом на деградацию окружающей, в том числе социальной и промышленной среды, стало неуклонное ухудшение показателей здоровья населения Российской Федерации, о чем свидетельствуют материалы Государственных докладов о состоянии здоровья населения Российской Федерации всех последних лет. Прирост заболеваемости в 2003 году по сравнению с 2001 годом составил 7300,9 человек на 100 000 населения. Неуклонно нарастает заболеваемость новорожденных, детей и подростков. Число женщин с осложненным течением беременности и родов остается на очень высоком уровне. В Северо-Западном Федеральном округе в 2003 году этот показатель составил 63%, а по Российской Федерации 68,3%. В 2003 году почти у каждой женщины репродуктивного возраста зарегистрировано не менее чем по 2 хронических заболевания.

За последние 10 лет в Российской Федерации нарастает число аномалий у детей — до 17,2 на 1000 населения в группе от 0 до 14 лет; высокими темпами увеличивается число детей инвалидов на 30–40 тысяч в год; число детей до 16 лет, получающих социальную пенсию, в последние годы превышает 0,5 млн человек. Среди заболеваний, обусловивших возникновение инвалидности у детей в возрасте 0–17 лет по Российской Федерации, наблюдается рост болезней эндокринной системы, расстройств питания, нарушений обмена веществ с 10,2 на 10 000 соответствующего населения в 2002 году до 10,5 в 2003 году, а психических расстройств соответственно с 42,6 в 2002 году до 44,7 в 2003 году на фоне относительно стабильной заболеваемости другими нозологическими единицами. Проблема увеличения числа детей-инвалидов поставила в перечень национальных приоритетов в России профилактику детской инвалидности. Остается высоким уровень гинекологической заболеваемости. За последние 5 лет уровень заболеваемости на 100 000 женского населения эндометриозом увеличился на 36,2%, нарушениями в перименопаузальном периоде — в 1,9 раза. На 27% выросла заболеваемость расстройствами менструации, в 1,5 раза увеличилась частота осложнений беременности, родов и послеродового периода, на 8,6% — воспалительными заболеваниями придатков матки, на 4,3% — женским бесплодием. Неуклонно растет число злокачественных новообразований. Прирост

этого показателя в 2003 году составил 88,1 на 100 000 населения России по сравнению с 1980 годом. Первое место по распространенности в женской популяции принадлежит новообразованиям молочной железы (19,4%).

Необходимо отметить, что в комплексе неблагоприятных влияний на организм женщины и ее фертильность находят значимое место вредные привычки: курение, употребление алкоголя, пристрастие к токсическим и наркотическим веществам. Этот факт уже можно назвать социальным бедствием. Наглядным примером служат показатели заболеваемости населения России психическими расстройствами, связанными с употреблением психоактивных веществ.

Вопрос вопросов экологической репродуктологии — можно ли выявить и доказать связь каждого или хотя бы некоторых факторов окружающей среды, оцениваемых с помощью предельно допустимых величин, с той или иной патологией, в том числе репродуктивной системы. На него, к сожалению, может быть только отрицательный ответ. Когда речь идет об индикации среды, оперативном и/или проспективном слежении за состоянием экологической обстановки, подразумевается оценка и мониторинг суммы всех положительных и отрицательных, постоянных и переменных, биотических и абиотических факторов, влияющих на среду обитания. Интегральным показателем является безусловно здоровье человека.

В начале 90-х годов мы сформулировали концепцию, согласно которой количественно измеряемые показатели репродуктивной функции женщины могут быть критериями интегральной оценки и контроля окружающей среды. Нами был предложен комплекс показателей, необходимых и достаточных для оперативной оценки, сравнения и контроля экологической ситуации в регионе. Разработанный на этой основе способ оценки окружающей среды по показателям репродуктивной функции женщины защищен Патентом Российской Федерации от 1998 года (Патент № 2118817 РФ от 10 сентября 1998 года). В дальнейшем мы доказали их экодиагностическую ценность и работоспособность для мониторинга среды обитания. Это следующие показатели: частота угрозы прерывания беременности, гестозов, самопроизвольных абортов, преждевременных родов, преждевременного излития околоплодных вод, аномалий родовой деятельности, перинатальная смертность, заболеваемость новорожденных, частота гормональной недостаточности яичников, гиперплазии эндометрия, возраст менопаузы, степень

тяжести течения климактерического синдрома, частота фиброаденоматоза молочной железы и встречаемости миомы матки.

Премией Правительства Российской Федерации в области науки и техники за 2001 год была отмечена работа коллектива хорошо известных в стране и за рубежом исследователей, в течение ряда лет успешно разрабатывающих проблему неблагоприятного воздействия различных факторов окружающей среды на репродуктивное здоровье женщины, «Разработка и внедрение мер по охране репродуктивного здоровья женщин при воздействии вредных факторов окружающей, в том числе производственной среды». В него вошли ученые из Москвы, Санкт-Петербурга, Ростова-на-Дону: академик РАМН з. д. н. РФ профессор Э.К. Айламазян (НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН); з. д. н. РФ профессор В.В. Потин (НИИ АГ им. Д.О. Отта РАМН); з. д. н. РФ профессор Н.Г. Кошелева (НИИ АГ им. Д.О. Отта РАМН); профессор О.В. Сивочалова (НИИ медицины труда РАМН); профессор В.П. Чашин (Северо-Западный НЦ гигиены и общественного здоровья МЗ РФ); профессор А.А. Кожин (Ростовский НИИ акушерства и педиатрии МЗ РФ); д. б. н. Э.Н. Денисов (НИИ медицины труда РАМН).

Российская наука всегда занимала лидирующее положение в изучении влияния вредных факторов окружающей, в том числе промышленной среды на здоровье женщины и ее потомство. Работа, удостоенная Премии Правительства РФ в области науки и техники, включает в себя фундаментальные и прикладные исследования (экспериментальные, клинические, эпидемиологические и другие), а также практические разработки для решения актуальной медико-социальной проблемы современной России. Работа охватила период с 1990 по 2000 год с параллельным проведением научных исследований и практической реализации результатов.

Таким образом, мы считаем, что в настоящее время сложились все условия для обобщения накопленных данных о феноменологии нарушений репродуктивного здоровья под влиянием факторов окружающей среды, выявления закономерностей такого влияния, определения их научного и практического значения. Иными словами, из комплекса экологических и медицинских наук выделилась специальная дисциплинарная область — экологическая репродуктология. Экологическая репродуктология — это область медицинских знаний, предметом которой является изучение экологически зависимых

адаптационно-приспособительных и патологических реакций репродуктивной системы человека. Задачи экологической репродуктологии в самом общем виде можно сформулировать как всестороннее изучение процессов адаптации репродуктивной сферы к воздействию природных, производственных, социальных и психологических факторов в различных сочетаниях и в разных физико-географических зонах. При этом речь идет, с одной стороны, об индивидуальных особенностях экологически зависимых реакций репродуктивной системы, а с другой, — об особенностях фертильности популяции людей, проживающих в разных биогеохимических ареалах.

Эффективность и практическая ценность концепции экологической репродуктологии зависит от методологически безупречной организации изучения феноменологии адаптационного процесса на воздействие патогенных факторов среды — ответа организма в целом, но с указанием уровня повреждения. Не меньшее значение имеет использование приемов и методов эпидемиологического анализа для оценки популяционного типа адаптации.

Среда обитания человека постоянно меняется. Человек постоянно сталкивается с новыми факторами среды, ранее никогда не встречавшимися на протяжении всей его эволюции, испытывает большие «нагрузки» социального и экологического характера. Ускоренный научно-технический прогресс без учета экологических проблем может приблизить человечество к нарушению его биологической гармонии со средой. При чрезвычайном загрязнении окружающей среды может нарушиться равновесие генетических процессов, обеспечивающее поддержание наследственного гомостаза. Это будет означать конец биологическому виду *Homo sapiens*. Постоянный уровень мутационного процесса, оптимальный для человека, может повышаться от многих физических, химических и биологических факторов. Если мутации возникают в зародышевых клетках, то это приводит к повышению частоты наследственной патологии, врожденных пороков развития, гибели эмбриона или плода, внутриутробной задержки роста, частоты мутации в клетках эмбриона и плода. Мутационный процесс в соматических клетках в постнатальный период повышает частоту возникновения злокачественных новообразований, нарушает иммунитет, обуславливает преждевременное старение. Однако популяционные генетические процессы обладают большой силой инерции, поэтому не следует ожидать, что мутационный процесс и экогенетические реакции могут в течение 1–2 поколений вызвать рез-

кое увеличение частоты наследственных болезней. Утверждение об ухудшении генофонда человечества к настоящему моменту надо относить скорее к политическому пиару, чем к научно обоснованным заключениям. Экологи и генетики должны выполнить свою главную задачу по сохранению наследственности человека — этого бесценного дара эволюции, который передается из поколения в поколение. Потомки не должны страдать от экологической небрежности предков.

Требуется особое обсуждение необходимости изучения конституционального компонента реактивности организма. «Конституционально составляющая» экологической адаптации, изученная с привлечением адскватных методов оценки центральной и вегетативной нервной систем, высшей нервной деятельности, гормональной и иммунной систем с учетом доступных для выявления генетически обусловленных индивидуальных признаков, позволит, на наш взгляд, решительно продвинуться в понимании сути экологической адаптации и путей эффективной профилактики экозависимой патологии вообще и репродуктивной патологии в частности.

В практическом плане общей экологической репродуктологии принадлежит объединяющая, связующая роль. В рамках клинической медицины ее предметной областью является болезнь, патология. Спектр экологически зависимой патологии весьма широк и охватывается такими клиническими дисциплинами, как акушерство, гинекология, перинатология, неонатология, педиатрия, медицинская генетика, невропатология, психиатрия, андрология и др. Можно не сомневаться в том, что этот список будет со временем расширяться: истинных масштабов экологической агрессии на репродуктивную функцию человека сейчас не знает никто.

Социальное значение экологической репродуктологии исключительно велико. Достаточно сказать, что она является областью медицинской науки и практики, формирующейся в интересах общественной и индивидуальной профилактики болезней, определяющих уровень здоровья населения страны в настоящем и будущем. С этой точки зрения, экологическая репродуктология — часть профилактической медицины, и ее место в профилактической медицине и практическом здравоохранении приближаются к ключевому.

Основные положения экологической репродуктологии можно сформулировать следующим образом (Э.К. Айламазян, 1992):

- Репродуктивная система женщины высоко и особо чувствительна к воздействию неблагоп-

риятных факторов среды любого происхождения и любой интенсивности, в том числе подпороговой.

- В формировании экологически зависимой патологии репродуктивной системы имеют значение специфические, неспецифические (с преобладанием неспецифических общепатологических) и конституциональные факторы.

- Экологически зависимые нарушения проявляются клиническими, патофизиологическими, гормональными, биохимическими, иммунологическими симптомами, которые имеют большое сходство при воздействии разных природных и антропогенных факторов и в большинстве случаев носят однонаправленный, однотипный характер.

- В клиническом (акушерском, гинекологическом, перинатальном и педиатрическом) отношении возникающие расстройства выражаются снижением фертильности, учащением патологии беременности и родов, повышением частоты нарушений менструального цикла, повышением частоты гиперпластических процессов, неспецифических хронических воспалительных заболеваний половых органов, ухудшением состояния плода и его гибелью вследствие гипотрофии, гипоксии, пороков развития, снижением качества здоровья новорожденного, увеличением неонатальных потерь, инвалидизацией детей и подростков. Выраженность неблагоприятного воздействия природной и техногенной среды и предел устойчивости к ним организма женщины определяются ее фенотипом, возрастом, профессией и стажем, условиями быта, характером и выраженностью специфических и неспецифических повреждающих агентов, их сочетаниями и интенсивностью воздействия (т. е. дозой и экспозицией).

Экологически зависимые изменения в репродуктивной сфере женщины развиваются трехфазно. Исход беременности и родов, «судьба» плода и новорожденного зависят от того, в какой фазе адаптации к агрессии окружающей среды наступила беременность и протекала большая часть развития плода.

Первая фаза — острая дезадаптация. Она продолжается обычно около 3-х лет и характеризуется появлением острых нарушений репродуктивной функции. Они проявляются гормональной недостаточностью яичников, дисфункциональными маточными кровотечениями, острыми и подострыми воспалительными заболеваниями половых органов, гестозом и невынашиванием беременности.

Вторая фаза — хроническая субкомпенсация, сопровождающаяся некоторым улучшением показателей репродуктивного здоровья. Она продолжается несколько лет и объясняется достижением нового уровня адаптации организма женщины к действию неблагоприятных факторов окружающей среды, природной, техногенной, в том числе производственной.

Третья фаза — декомпенсация, или истощение адаптивных возможностей организма. В этот период появляются стойкие, часто необратимые нарушения репродукции.

Вредному воздействию неблагоприятных факторов среды обитания подвергаются также половые клетки и ранние стадии формирования эмбриона.

Экологически зависимая патология репродуктивной системы формируется при нарушении всех типов адаптации: молекулярного, надмолекулярного, клеточного, тканевого, системного, регуляторного, адаптации организма, адаптации популяции и социальной адаптации.

На наш взгляд, работы, направленные на изучение и решение общих и частных вопросов экологической репродуктологии, будут актуальны не менее 20 ближайших лет, и с каждым годом все более и более востребованы в связи с тем, что неблагоприятная экологическая обстановка и демографическая ситуация в нашей стране, по оценкам и прогнозам экспертов, будут сохранять негативные тенденции. Выполнение и реализация предложений и рекомендаций, полученных в результате научных исследований и разработок в области экологической репродуктологии, могут повысить и сделать более надежной информационную обеспеченность управленческих структур, своевременность и эффективность принимаемых на всех уровнях решений, касающихся экологических аспектов охраны здоровья женщин и детей, при планировании профилактических, социальных, в том числе рекреационных и страховых мероприятий. В этом случае типология территорий, их картографирование по показателям репродуктивного здоровья надо будет учитывать при формировании цены жилой площади, дифференцированного налога на землю с учетом экологического риска. Это позволит также более рационально использовать средства, выделяемые на предотвращение экологических стресс-негативных воздействий на организм женщины, плод и новорожденного. Уточнение патогенеза экологически зависимой патологии репродуктивной функции позволит разработать обоснованные принципы, подходы

и средства коррекции профилактики неблагоприятного воздействия вредных факторов среды обитания, даст возможность предотвратить часть репродуктивных потерь, сохранить и улучшить здоровье женщины, состояние ее плода и здоровье новорожденного, уменьшить частоту и тяжесть их психосоматической патологии и, следовательно, число детей и подростков — инвалидов с детства. И наконец, не за горами время, когда, наряду с медицинским, будет внедрено экологическое страхование.

Литература

1. Айламазян Э.К. Антенатальная диагностика и коррекция нарушений развития плода // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 1999. — Т. 44, № 3. — С. 6–11.
2. Айламазян Э.К. Новые научные, организационные и управленческие подходы к комплексной оценке состояния окружающей среды // II Межд. симп. Фонда мед. обмена Японии, России и стран Северо-Восточной Азии. Программа и тез. докл. 19–21 сент. 1994 = The II-nd Inter symp. of Japan-Russia Med. exchange foundation and the region: Prog. and abstr. 19–21 sept. 1994. — Владивосток, 1994. — С. 196.
3. Айламазян Э.К. Репродуктивное здоровье женщины как критерий биоэкологической диагностики и контроля окружающей среды // Ж. акуш. жен. болезн. — 1997, Вып. 1. — С. 6–10.
4. Айламазян Э.К., Беляева Т.В. Клинические и патофизиологические проблемы экологической репродуктологии // Общая и клиническая патофизиология: Мат. юбилейных Пашутинских чтений «Клиническая медицина, реабилитация и патофизиология», 10–12 февр. 1999 г. / Ред. В.Ю. Шанин; РВМА, каф. патофизиологии. — СПб, 1999. — С. 13–16.
5. Айламазян Э.К., Беляева Т.В. Общие и частные проблемы экологической репродуктологии // Ж. акуш. жен. болезн. — 2003. — Т. LII, Вып 2. — С. 4–10.
6. Айламазян Э.К., Беляева Т.В. Теория и практика общей экологической репродуктологии // Ж. акуш. жен. болезн. — 2000. — Т. XLIX, Вып 3. — С. 8–10.
7. Айламазян Э.К., Виноградова Е.Г. Показатели репродуктивной функции женщины для экологического мониторинга // Первый национальный конгресс по профилактической медицине. Тез. докл.: 3 т., Санкт-Петербург, 17–21 мая 1994 г. — СПб., 1994. — Т. 1. — С. 3. — реф. 7.
8. Айламазян Э.К., Виноградова Е.Г. Теоретическое и практическое значение экологической репродуктологии в охране здоровья матери и ребенка // Профилактика нарушений репродуктивного здоровья от профессиональных и экологических факторов риска: Мат. межд. конгресса, 29 июня–1 июля 2004 г. / Ред. Н.Ф. Измеров, И.В. Дардынская, О.С. Сивачалова и др. — Волгоград: Б.и., 2004. — С. 98–99.
9. Айламазян Э.К. и др. Влияние экологической обстановки на репродуктивное здоровье женщины. Новый взгляд на проблему / Айламазян Э.К., Беляева Т.В., Виноградова Е.Г. // Вест. Рос. ассоц. акуш.-гин. — 1996. — № 2. — С. 13–16.
10. Айламазян Э.К. и др. Новый метод экологического контроля по показателям репродуктивной функции женщины / Айламазян Э.К., Беляева Т.В., Виноградова Е.Г. // Тез. науч. докл. 3-й Межд. конф. «Экология и развитие Северо-запада России», 5–9 июля 1998 / Сост. А.И. Демьяников. — СПб., 1998. — С. 240–241.
11. Айламазян Э.К. и др. Новые принципы оценки экологической безопасности на основе комплекса показателей репродуктивной функции женщины / Айламазян Э.К.,

- Беляева Т.В., Виноградова Е.Г. // Критерии экологической безопасности: Мат. науч.-практ. конф., 25–26 мая 1994 г. / РАМН СПб. науч. центр; Ред. С.Г. Инге-Венцов. – СПб., 1994. – С. 106–107.
12. Айламазян Э.К. и др. Резолюция совместного совещания Межведомственного Совета «Медико-экологические проблемы охраны репродуктивного здоровья работающих» и Проблемной комиссии «Экология и репродуктивная функция женщины» Научного совета по акушерству и гинекологии РАМН от 11–12 мая 2000 г. / Айламазян Э.К., Сивочалова О.В., Беляева Т.В. // Ж. акуш. жен. болезн. – 2000. – Т. XLIX, Вып 3. – С. 49.
 13. Значение интегральной оценки и контроля окружающей среды для профилактики экологически зависимой патологии репродуктивной системы женщины / Айламазян Э.К., Беляева Т.В., Виноградова Е.Г., Шутова И.А. // Безопасность и экология Санкт-Петербурга: Тез. докл. науч.-практ. конф. Ч. 1, 11–13 марта, 1999 г. / Мин. общ. и проф. образ. РФ, Админ. СПб., СПбГТУ, Межд. акад. наук экологии и безопасн. жизнедеятельности. – СПб., 1999. – С. 15–17.
 14. Медико-экологические аспекты изучения репродуктивного здоровья / Айламазян Э.К., Беляева Т.В., Виноградова Е.Г., Шутова И.А. // Медико-экологические проблемы репродуктивного здоровья работающих: Тез. докл. межд. конф. – М., 9–10 дек. 1998 г. – М., 1998. – С. 26.
 15. Окружающая среда и репродуктивная функция женщин / Айламазян Э.К., Беляева Т.В., Виноградова Е.Г., Шутова И.А. // Мат. VIII Межд. симпозиума «Эколого-физиологические проблемы адаптации». Москва, 27–30 янв. 1998 г. – М., 1998. – С. 11.
 16. Репродуктивное здоровье женщины как критерий биоэкологической оценки окружающей среды / Айламазян Э.К., Беляева Т.В., Виноградова Е.Г., Шутова И.А. // Вест. Рос. ассоц. акуш.-гин. – 1997. – № 3. – С. 72–78.
 17. Степанов М.Г. и др. Нарушение центральной регуляции репродуктивной функции под влиянием неблагоприятных факторов внешней среды / Степанов М.Г., Арутюнян А.В., Айламазян Э.К. // Вопр. мед. химии. – 1995. – Т. 41, № 5. – С. 33–35.
 18. Степанов М.Г. и др. Экспериментальное изучение влияния экологически неблагоприятных факторов на репродуктивную функцию женского организма / Степанов М.Г., Арутюнян А.В., Айламазян Э.К. // Межд. мед. обзоры. – 1995. – Т. 3, № 2. – С. 81–83.
 19. Теоретические и прикладные аспекты общей экологической репродуктологии / Айламазян Э.К., Беляева Т.В., Арутюнян А.В., Степанов М.Г. // Экология человека: от прошлого к будущему: Тез. докл. Всерос. науч. конф. – М., 2000. – С. 95–96.

MAIN PROBLEMS AND PRACTICAL IMPORTANCE OF ECOLOGICAL REPRODUCTOLOGY

Ailamazyan E.K.

■ **Summary:** Ecological reproductology is a field of medical knowledge the subject of which is the study of ecology-dependent adaptive and pathologic reactions of human reproductive function. The system of bioecological diagnostics of the environment by means of the woman's reproductive function indices allows to form a reliable information ground for taking administrative decisions and to prevent some of reproductive losses, to preserve and improve health of the woman and her posterity.

■ **Key words:** ecological reproductology; women's reproductive health; environment

В.С. Баранов

НИИ акушерства и гинекологии
им. Д.О. Отта РАМН, Санкт-Петербург

ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ГЕНЕТИКА, РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ И ПРЕДИКТИВНАЯ МЕДИЦИНА

■ Экологической генетике человека принадлежит важная роль в сохранении репродуктивного здоровья. В решении этой сложной проблемы решающее место отводится охране репродуктивной функции женщины-матери, повреждающее действие внешней среды на гаметы которой возможно на протяжении нескольких поколений. Эффективная профилактика наследственных болезней, врожденных пороков и досимптоматическая диагностика наиболее частых заболеваний может быть достигнута с помощью предиктивной медицины, методическую основу которой составляет тестирование полиморфизмов генов «предрасположенности» и, прежде всего, генов системы детоксикации. Разработанные в настоящее время методы ДНК-анализа позволяют уже сегодня сделать такие исследования массовыми, то есть перевести тестирование на уровень популяционного скрининга. Требуется, однако, дальнейшие исследования для оценки предиктивной ценности генетических тестов. Серьезным препятствием к их широкому внедрению является отсутствие соответствующей юридической и правовой базы, отсутствие готовности современной медицины к переориентации в сторону охраны здоровья здорового человека. Такие исследования, а также внедрение в работу родовспомогательных учреждений «генетической карты репродуктивного здоровья», будут способствовать сохранению репродуктивного здоровья населения России и повысят эффективность профилактики наследственных и врожденных заболеваний.

■ **Ключевые слова:** экологическая генетика; репродуктивное здоровье; предиктивная медицина; генетическое тестирование; гены предрасположенности

Введение

На фоне существенного падения рождаемости и неизбежно надвигающегося демографического дефолта в нашей стране особенно большое значение приобретают рождение полноценного здорового потомства и сохранение репродуктивного здоровья населения России [1, 2]. Последнее, кстати, нередко рассматривается как наиболее чувствительный показатель повреждающего действия окружающей среды на организм человека [3]. К сожалению, существующие статистические данные свидетельствуют о весьма тревожном состоянии репродуктивного здоровья населения России в настоящее время и о наличии значительного груза неблагоприятных мутаций у жителей нашей страны.

Согласно официальной статистике в Российской Федерации на каждую тысячу новорожденных приходится 50 детей с врожденными и наследственными заболеваниями. При этом перинатальная патология регистрируется у 39% детей в неонатальном периоде и остается основной причиной младенческой смертности (13,3 на 1 000) [4]. Если к этому добавить, что почти 15% всех супружеских бесплодны, а 20% регистрируемых беременностей заканчивается спонтанными абортми, то картина репродуктивного здоровья населения России выглядит удручающе.

Экология, геном и репродуктивное здоровье

Экологическая генетика человека — научная дисциплина, изучающая влияние экологических факторов или среды обитания на наследственность и здоровье человека [5]. Репродуктивное здоровье человека, равно как и развитие всего организма, его систем и органов формируется как результат постоянного взаимодействия генома человека, то есть набора всех его генов с постоянно меняющимися факторами окружающей среды. При этом нарушения репродукции, включая бесплодие, рождение детей с врожденными и наследственными пороками, а также заболевания постнатального периода могут быть как следствием уже существующих ошибок в геноме (мутации), так и результатом повреждающего действия на организм различных неблагоприятных экологических факторов на разных стадиях онтогенеза [6].

В настоящее время хорошо известно, что наряду с мозгом, эндокринной и иммунной системами полноценное развитие и функции репродуктивной системы человека требует гармоничной и эффективной работы многих тысяч генов, нормальная активность которых возможна только при наличии благоприятных условий внешней среды. Зачатие, внутриутробное развитие плода, беременность и роды, являются теми событиями в онтогенезе человека, когда естественным путем испытываются качества не только геномов родителей и плода, но автоматически тестируются условия внешней среды, способствующие или наоборот, препятствующие этим процессам.

Важно обратить внимание на особое, центральное место женщины в процессах репродукции. Дело в том, что в отличие от

мужских гамет, возникающих в процессе сперматогенеза и постоянно обновляющихся на протяжении всей жизни мужчины, женские гаметы, яйцеклетки, закладываются еще во внутриутробном периоде, когда не только возникают первичные половые клетки, но и происходят кардинальные события в оогенезе, связанные с процессами мейоза. Уже с 3-го месяца беременности ооциты, находящиеся в зачатках первичных гонад, прекращают делиться, окружаются фолликулярными клетками и вступают в профазу мейоза, которая продолжается почти до конца беременности [7]. При рождении они находятся в состоянии покоя (диктиотены) и возобновляют мейоз только в период полового созревания. Завершение мейоза происходит после оплодотворения, причем качество и эффективность начальных стадий развития зародыша целиком определяется особенностями генома яйцеклетки на предшествующих стадиях ее развития.

Мы столь подробно останавливаемся на этих особенностях проэмбрионального периода, чтобы подчеркнуть тот удивительный, но, к сожалению, часто игнорируемый факт, что каждая яйцеклетка — ее становление, развитие — является важным связующим звеном трех последовательных поколений:

- бабушки, в утробе которой развивается плод женского пола и, соответственно, в организме которого происходят важные начальные этапы мейоза;
- матери, у которой созревают и овулируют яйцеклетки;
- и наконец, нового организма, возникающий после оплодотворения такой яйцеклетки [8].

Таким образом, в отличие от мужчин, где весь процесс созревания сперматозоидов, включая мейоз длится чуть более 2-х месяцев, а селекция генетически неполноценных гамет весьма эффективна, женские половые клетки чувствительны к внешним воздействиям на протяжении нескольких десятилетий, причем решающие процессы их созревания происходят еще во время внутриутробного развития. Более того, в отличие от мужских гамет, селекция генетически неполноценных гамет у женщин в значительной степени происходит уже после оплодотворения, а подавляющее большинство (более 90%) зародышей с хромосомными и генными мутациями отмирает до или во время имплантации [9] — следовательно, основные усилия по профилактике наследственной и врожденной патологии, в том числе и индуцированной неблагоприятными факторами внешней среды, должны быть

направлены именно на женский организм. Естественно, это не означает игнорирования влияния экзогенных и генетических факторов на репродуктивное здоровье мужчин, однако благодаря естественным биологическим особенностям созревания и селекции мужских гамет, а также разработкам новых вспомогательных репродуктивных технологий, профилактика нарушений репродукции у мужчин в значительной мере упрощается.

Генетические основы профилактики наследственных и врожденных болезней

Согласно классическим представлениям медицинской генетики различают несколько последовательных уровней профилактики [3, 6]:

- *Первичная профилактика* направлена на предупреждение рождения больного ребенка. Она включает комплекс мероприятий и рекомендаций, связанных с планированием деторождения (преконцепционная профилактика, медико-генетическое консультирование, генетическая карта репродуктивного здоровья (см. ниже).

- *Вторичная профилактика* включает в себя весь комплекс скринирующих программ, инвазивных и неинвазивных методов исследования, дополненных специальными лабораторными анализами плодного материала, цитогенетическими, молекулярными и биохимическими методами исследования с целью предупреждения рождения детей с тяжелыми хромосомными, генными и врожденными пороками развития. Следовательно, по сути, вторичная профилактика охватывает всю пренатальную диагностику.

- И наконец, третий уровень (*третичная профилактика*) касается, в действительности, различных подходов и методов коррекции проявлений уже состоявшихся патологических процессов (генотипов) и включает различные варианты нормокопирования (диета лишенная фенилаланина для предупреждения поражений мозга у больных фенилкетонурией, лечение соответствующими ферментными препаратами больных диабетом и наследственными болезнями накопления и др.).

Важная роль в профилактике наследственной и врожденной патологии, в сохранении здоровья и репродуктивной функции принадлежит предиктивной (предсказательной) медицине [10, 11]. Она представляет собой одно из направлений молекулярной медицины, основанное на результатах и методах расшифровки генома человека, которые позволяют выявлять людей с

повышенной чувствительностью к тому или иному заболеванию еще в досимптоматический период, адекватно интерпретировать полученные результаты и разрабатывать на основании полученных данных эффективные схемы индивидуальной профилактики и лечения. *Основная цель предиктивной медицины на современном этапе — научить человека жить в гармонии со своими генами* [12].

Известно, что практически все гены человека имеют в своей структуре молекулярные отличия (полиморфизмы), приводящие к синтезу белков с несколько измененными структурными и функциональными характеристиками. Тестирование функциональных полиморфизмов различных генов человека, составляющих *генную сеть* того или иного мультифакторного заболевания формирует молекулярную основу предиктивной медицины. Каждый человек генетически неповторим и, соответственно, для каждого человека характерен свой уникальный биохимический портрет. Именно его особенности определяют врожденную предрасположенность человека к тем или иным заболеваниям. Тестируя полиморфизмы генов, выясняя сильные или слабые звенья своего генома, мы можем узнать какая патология и с какой вероятностью ожидает каждого из нас в будущем. Важно, однако, подчеркнуть, что генетическое тестирование дает возможность только выявить имеющиеся в геноме тенденции к развитию будущих болезней, повышенную чувствительность человека к тем или иным заболеваниям, но не ставит окончательный диагноз. Тем не менее, этой информации достаточно, чтобы, исходя из современного врачебного опыта, наметить пути профилактики многих тяжелых мультифакториальных заболеваний, в том числе и заболеваний, связанных с нарушениями репродуктивной функции и приводящих к нарушениям развития плода.

Гены предрасположенности

Под генами предрасположенности в предиктивной медицине понимают *мутантные гены (аллели), совместимые с анте- и постнатальным развитием человека, но приводящие в неблагоприятных условиях к различным заболеваниям* [10]. Естественно, что для каждого заболевания характерен свой набор таких аллелей, своя «генная сеть» [12]. Вместе с тем, уже сегодня можно выделить несколько достаточно «универсальных» групп генов предрасположенности, участвующих в генезе или провоцирующих развитие многих

тяжелых заболеваний. Таковыми являются **гены системы детоксикации** (метаболизма) (1); гены-рецепторы (2); гены-«триггеры» (3), продукты которых играют роль метаболических шунтов сразу в нескольких ключевых биохимических реакциях (например, фермент дигидрофолатредуктаза, играет важную роль в процессах синтеза нуклеотидов и аминокислот).

Наиболее полно в настоящее время изучены гены системы детоксикации. Исследование полиморфизмов этих генов и их ассоциаций с различными заболеваниями были начаты в нашей лаборатории еще в 1995 году. Первым заболеванием, для которого была установлена неслучайная ассоциация полиморфизмов этих генов, точнее генов 2-й фазы детоксикации (гены глутатион-трансферазы М- и N-ацетилтрансферазы) был эндометриоз [13]. Дальнейшие исследования доказали, что функционально неполноценные варианты генов метаболизма играют важную роль в патогенезе привычной невынашиваемости [14], плацентарной недостаточности, аденомиоза и даже гестозов [15]. Особенно убедительные данные в отношении полиморфных вариантов этих генов были получены и для такого частого заболевания детского возраста как atopическая бронхиальная астма [16]. Тестирование полиморфизмов этих генов в семьях высокого риска позволяет с высокой вероятностью провести досимптоматическую диагностику бронхиальной астмы и своевременно начать ее профилактику.

Анализ полученных данных и обобщенный опыт работы лаборатории пренатальной диагностики НИИ АГ им. Д.О. Отта РАМН позволил сформулировать концепцию профилактики заболеваний, нарушающих репродуктивную функцию женщин (эндометриоз, аденомиоз), нередко осложняющих беременность (привычное невынашивание, хроническая плацентарная недостаточность, угрожающий ранний выкидыш, гестозы), приводящих к тяжелым нарушениям внутриутробного развития плода (хромосомные болезни, ДЗНТ), либо реализующихся в виде тяжелых генных болезней в постнатальном периоде. Практическим завершением этой концепции явилась разработка «генетической карты репродуктивного здоровья» [4, 12], суммирующей результаты комплексного молекулярного и цитогенетического обследования супружеских пар, планирующих ребенка или самих женщин на ранних сроках беременности. Анализ кариотипов обоих супругов, тестирование гетерозиготного носительства наиболее частых мутаций, приводящих к тяжелым наследствен-

ным заболеваниям (муковисцидоз, гемофилия, миодистрофия Дюшенна, фенилкетонурия и др.), дополненный результатами исследования наследственной предрасположенности, должен, по нашему убеждению, способствовать повышению уровня репродуктивного здоровья и профилактике тяжелых врожденных и наследственных болезней у плода.

Экологические аспекты предиктивной медицины

В целом неблагоприятная экологическая обстановка во многих регионах страны, неудовлетворительное питание, низкое качество питьевой воды, загрязнение атмосферы являются тем неблагоприятным фоном, на котором отмечается снижение качества жизни, нарушение репродуктивного здоровья и рост антенатальных потерь и постнатальной патологии [4]. Все эти демографические показатели получены при анализе популяционных выборок населения различных регионов страны. Однако они не учитывают гетерогенность генетического состава изученных групп населения [17]. Такие исследования до настоящего времени проводятся без учета уникальных этнических и индивидуальных особенностей генома, во многом определяющих популяционные и индивидуальные различия чувствительности к действию неблагоприятных факторов внешней среды. Между тем, опыт предиктивной медицины убедительно свидетельствует о том, что индивидуальная чувствительность может варьировать в очень широких пределах. Как показывают исследования по фармакогенетике, один и тот же лекарственный препарат в одной и той же дозировке может обладать лечебным эффектом у одних пациентов, быть вполне пригодным для лечения у других и при этом оказывать выраженный токсический эффект у третьих. Такие колебания нормы реакции, как сейчас известно, определяются многими факторами, но в первую очередь зависят от скорости метаболизма препарата и времени его выведения из организма. Тестирование соответствующих генов метаболизма позволяет заранее выявить людей повышенной и пониженной чувствительности не только к определенным лекарствам, но и к различным повреждающим факторам внешней среды, в том числе, к промышленным загрязнениям, сельскохозяйственным ядам и другим экстремальным для человека экологическим факторам [18].

Широкое внедрение генетического тестирования в область профилактической медицины неизбежно. Однако уже сегодня оно порождает

ряд серьезных проблем. Прежде всего, проведение популяционных исследований по наследственной предрасположенности требует внедрения новых технологий, позволяющих проводить широкомасштабные генетические анализы. В настоящее время для этих целей создаются, а в ряде случаев уже созданы специальные биочипы, значительно упрощающие сложную и трудоемкую процедуру генетического тестирования. Специальный биочип для тестирования 6-ти полиморфизмов 4-х основных генов детоксикации уже разработан в наших совместных исследованиях с Центром биологических микрочипов Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН [19]. Использование таких биочипов и внедрение новых технологий генетического тестирования позволяет надеяться, что уже в ближайшее время проведение скрининговых исследований полиморфизмов многих генов предрасположенности станет вполне реальным.

Однако такое тестирование может оказаться бесполезным, а возможно даже вредным, если оно не будет подкреплено серьезными медицинскими гарантиями, если оно не получит поддержки со стороны руководителей здравоохранения и правительства, если оно не будет закреплено соответствующими правовыми и законодательными документами. Правовые и юридические вопросы предиктивной медицины и, прежде всего, тестирования генов предрасположенности в настоящее время активно прорабатываются различными международными комитетами и комиссиями. Они уже стали предметом оживленных обсуждений и в отечественной литературе [20].

В этой связи уместно напомнить о документе, недавно представленном в парламент Великобритании группой ученых и специалистов в области генетики человека. Документ под названием «Наша наследственность — наше будущее» рекомендует в законодательном порядке переориентировать все здравоохранение страны на основе последних достижений генетики и программы «Геном человека», успешно завершенной в 2003 году. Предполагается создание специальных центров подготовки консультантов по медгенетике, предоставляющих адекватную информацию по результатам генетического тестирования, обучение медгенетике всего медперсонала, всесторонняя, прежде всего, финансовая поддержка исследований по фармакогенетике, геной терапии и предиктивной медицине. Отрадно, что и в России на уровне правительства и ответственных руководителей здравоохранения все чаще обсуждаются вопро-



сы медицины здорового человека. Естественно, что ее методическую и концептуальную основу должна составить медицина профилактическая, центральное место в которой будет по праву принадлежать генетическому тестированию наследственной предрасположенности. Индивидуальный подход и профилактическая направленность предиктивной медицины очевидны [10, 17, 18].

Заключение

Таким образом, экологической генетике человека принадлежит важная, а во многих аспектах и решающая роль в сохранении репродуктивного здоровья, профилактике наследственной патологии и врожденных пороков развития у плода и новорожденного. Особенно важное место в решении этой сложной и многогранной проблемы принадлежит охране репродуктивной функции женщины-матери, повреждающее действие внешней среды на гаметы которой в силу биологических особенностей оогенеза, растягивается на несколько поколений. Большую роль в сохранении репродуктивного здоровья, равно как и в профилактике наследственных болезней, врожденных пороков и досимптоматической диагностике наиболее частых заболеваний постнатального периода играет предиктивная медицина. Методическую основу последней составляет тестирование генов «предрасположенности», а в оценке индивидуальной чувствительности к неблагоприятным экологическим факторам — тестирование полиморфизмов в генах системы детоксикации. Существующие и успешно разрабатываемые в настоящее время новые методы ДНК-анализа, прежде всего метод биочипов, позволяют уже сегодня сделать такие исследования массовыми, то есть перевести тестирование на уровень скрининга. Требуются, однако, дальнейшие исследования для оценки предиктивной ценности таких генетических тестов. Еще более серьезным препятствием к их широкому внедрению является отсутствие соответствующей юридической и правовой базы, равно как отсутствие готовности современной медицины к переориентации в сторону здорового человека.

Согласно прогнозам авторитетных специалистов, золотой век предиктивной медицины наступит только через десять лет, когда будет накоплено достаточно информации о генных сетях разных заболеваний и о реальной предиктивной ценности различных генетических тестов.

Проведение обширных эпидемиологических исследований по тестированию генов «предрасположенности» с последующим длительным наблюдением за людьми с различными генотипами по генам детоксикации или по другим генам «предрасположенности» могло бы иметь решающее значение для оценки прогностической ценности таких тестов. Именно такие исследования в 2003 году были начаты в Великобритании, где уже создается биобанк образцов ДНК 500 000 британцев. Эти образцы тестируются на разные генетические полиморфизмы, а сами доноры ДНК будут находиться под наблюдением врачей в течение 10–20 лет. Предполагается, результатом таких исследований станут более объективные результаты предиктивной ценности соответствующих генетических тестов.

Нет сомнений в том, что уже сегодня, работая в области предиктивной медицины, скрупулезно сопоставляя данные генетического анализа с результатами лабораторных и клинических исследований, можно не только существенно укрепить научные основы этого многообещающего научного направления постгеномной эры, но и принести ощутимую практическую пользу в деле профилактики многих тяжелых недугов. Весьма многообещающим представляется широкое внедрение предиктивной медицины и в область экологической генетики человека. Массовые генетические тестирования позволят более точно оценить повреждающее действие на организм человека неблагоприятных факторов внешней среды в зависимости от этнических и индивидуальных особенностей генома. Такие исследования, равно как повсеместное внедрение в работу родовспомогательных учреждений «генетической карты репродуктивного здоровья», будут способствовать сохранению репродуктивного здоровья населения России и повысят эффективность профилактики наследственных и врожденных заболеваний.

Литература

1. Покровский В.И., Тутельян В.А. Научные основы охраны здоровья детей. / Постановление XIV (77) Сессии РАМН. 2004, 9–11 декабря. — С. 1–7.
2. Экологическая доктрина Российской Федерации. М.: 2003. — С. 1–30.
3. Айламазян Э.К. // Акуш. и гин. — 2003.
4. Баранов В.С., Романенко О.П., Симаходский А.С., Алферова Н.К., Мусийчук Ю.И. Частота, диагностика и профилактика наследственных и врожденных пороков развития в Санкт-Петербурге. СПб.: Медицинская пресса, 2004. — 175 с.
5. Бочков Н.П. Экологическая генетика человека. // Экол. генет. / Ecol. genet. — 2003, Т. 0, С. 16–21.
6. Бочков Н.П. Клиническая генетика. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. — 447 с.

7. Кнорре А.Г. Основы эмбриологии человека. Л.: Медицина, 1967. — 347 с.
8. Golubovsky M.D., Manton K. Oocytes physically and genetically link three generations: genetic/demographic implications // *Environment and perinatal medicine*. SPb, 2003 — P. 354–356
9. Дыбан А.П., Баранов В.С. Цитогенетика развития млекопитающих. М.: Наука, 1978. — 216 с.
10. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э., Асеев М.В. Геном человека и гены «предрасположенности». Введение в предиктивную медицину. СПб.: Интермедика, 2000. — 271 с.
11. Баранов В.С., Айламазян Э.К. Молекулярная медицина — новое направление в диагностике, профилактике и в лечении наследственных и мультифакториальных болезней. // *Мед. академ. ж.* — 2001. — Т. 3. — С. 33–43.
12. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э. Научные основы предиктивной медицины // В кн. Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике. Новосибирск: Изд. Альфа-Виста, 2003, Вып. 4. — С. 3–19.
13. Швед Н.Ю., Иващенко Т.Э., Крамарева Н.Л. и др. Ассоциация аллельных вариантов некоторых генов детоксикации с результатами лечения больных эндометриозом. // *Мед. генет.* — 2002. — Т. 1, № 5. — С. 242–245.
14. Беспалова О.Н., Аржанова О.Н., Иващенко Т.Э., Асеев М.В., Айламазян Э.К., Баранов В.С. Генетические факторы предрасположенности к привычному невынашиванию беременности ранних сроков // *Ж. акуш. жен. болезн.* — 2001. — Т. 1, Вып. 7 — С. 8–13.
15. Мозговая Е.В., Малышева О.В., Иващенко Т.Э., Баранов В.С. Полиморфизм генов, участвующих в регуляции функции эндотелия и его связь в развитии гестоза. // *Мед. генет.* — 2003. — Т. 2, № 7. — С. 324–330.
16. Ivaschenko T.E., Sideleva O.G., Baranov V.S. Glutathione-S-transferase micro and theta gene polymorphisms as new risk factors of atopic bronchial asthma // *J. Mol. Med.* — 2002. — Vol. 80(1). — P. 39–43.
17. Гинтер Е.К. Медицинская генетика. М.: Медицина, 2003. — 448 с.
18. Пузырев В.П. Геномная медицина — настоящее и будущее // В кн. Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике. Новосибирск: Изд. Альфа-Виста, 2003, Вып. 3 — С. 3–26.
19. Глотов А.С., Иващенко Т.Э., Баранов В.С., Наседкина Т.В. Создание биочипа для фармакогенетических исследований. // III съезд ВОГИС. Генетика в XXI веке: современное состояние и перспективы развития. Москва, 6–12 июня 2004 года. Тез. докл. — С. 8.
20. Ижевская В.Л., Иванов В.И. Геномика и медицина: этические проблемы и подходы к их решению. // В кн. Введение в молекулярную медицину / Ред. М.А. Пальцев. М.: Медицина, 2004. — С. 11–34.

ECOLOGICAL GENETICS, REPRODUCTIVE HEALTH AND PREDICTIVE MEDICINE

Baranov V.S.

■ **Summary:** Ecological genetics plays a major role in protecting reproductive health and prevention of inherited and inborn disorders. Protection of reproductive health in women poses special problems as because of long period of oogenesis damaging of female gametes is feasible during several successive generations. Recent achievements in predictive (preventive) medicine render opportunities for presymptomatic diagnostics and efficient prevention of inherited and inborn disorders as well as severe and common diseases in postnatal life. Testing of genetic polymorphisms creates solid genetic background in predictive medicine. Thorough studies are needed to evaluate predictive value of already existing genetic tests. Necessities for solid legislative background and comprehensible medical evaluation of genetic tests results are also quite urgent tasks of current medicine. Widespread population genetic testing with subsequent relevant interpretation of the results might pave the way for more objective evaluation of unfavorable action of ecological factors in humans. These studies in conjunction with already elaborated Genetic Chart of Reproductive Health might help a lot in protecting of reproductive health as well as in prevention of inherited and inborn disorders.

■ **Key words:** ecological genetics; reproductive health; predictive medicine; genetic testing; predisposition genes

С.А. Сельков,
М.И. Ярмолинская,
О.В. Павлов, Д.И. Соколов,
В.В. Григорьева,
Н.Л. Крамарева,
Н.Г. Солодовникова, Д.А. Ниаури

НИИ акушерства и гинекологии
им. Д.О. Отта РАМН, Санкт-Петербург

СИСТЕМНЫЙ И ЛОКАЛЬНЫЙ УРОВНИ РЕГУЛЯЦИИ ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ У ПАЦИЕНТОК С НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

■ В статье представлены собственные данные авторов, полученные при изучении системных и локальных механизмов регуляции иммунологических процессов в патогенезе наружного генитального эндометриоза. Проведено исследование спектра и продукции некоторых цитокинов, факторов роста эндометрионными гетеротопиями в условиях органотипического культивирования в сопоставлении с секреторной активностью клеток перитонеальной жидкости и тканью эндометрия у женщин с эндометриозом.

■ **Ключевые слова:** наружный генитальный эндометриоз; система интерферонов; цитокины; факторы роста; перитонеальная жидкость; органотипическое культивирование; эндотелиальные клетки

Введение

Эндометриоз — опухолевидное гормонозависимое заболевание, сущность которого заключается в разрастании ткани, сходной по своему строению и функции с эндометрием, но находящейся за пределами границ нормального расположения слизистой оболочки матки, развивающееся на фоне нарушения иммунного гомеостаза [2].

Эндометриоз является одной из наиболее актуальных проблем современной гинекологии. Частота заболевания у женщин репродуктивного возраста по данным разных авторов варьирует в достаточно широких пределах от 12 до 65%, причем в последние годы отмечается неуклонный рост данной патологии. Учитывая множество различных теорий о происхождении эндометриоза, следует согласиться с I. Brosens (1996) в том, что «эндометриоз остается феноменом, который как Мона Лиза обладает способностью скрывать свое настоящее лицо, и нет ничего удивительного в том, что исследователи этого заболевания продолжают высказывать по поводу него различные точки зрения».

В связи с тем, что сущность заболевания выяснена недостаточно, применяемые схемы лечения часто не обеспечивают длительного эффекта, а основной нерешенной проблемой являются рецидивы эндометриоза. Для обеспечения клиницистов эффективными методами лечения необходимо дальнейшее углубленное изучение патогенеза эндометриоза.

До последнего времени для медикаментозной коррекции иммунных нарушений при эндометриозе применяли давно известные препараты группы иммуномодуляторов — пентоксифиллин, тактивин, тималин, левамизол. Их фармакологическое действие связано с плейотропным эффектом и характеризуется повышением уровня Т- и В-лимфоцитов, стимуляцией реакций клеточного иммунитета и продукции лимфокинов, активацией фагоцитоза и процессов пролиферации. При этом крайне трудно выделить конкретные точки приложения этих иммуномодулирующих препаратов. В 1995 году было высказано предположение (С.А. Сельков, М.И. Ярмолинская) о том, что эндометриоз является заболеванием с нарушением антирепликативных механизмов иммунной системы [6]. В то же время известно, что основную роль в реализации надзорных функций иммунной системы, регулирующих процессы пролиферации и удаления из организма измененных клеток, играют три компонента: система цитотоксических клеток (в первую очередь натуральные киллеры — НК-клетки, антителозависимые киллеры, лимфокинактивированные киллеры); система интерферонов и макрофаги. Изучению функциональной активности НК-клеток у пациенток с эндометриозом посвящено достаточно много работ, но вопрос о том являются ли связанные с эндометриозом изменения в активности

НК-клеток причиной или следствием заболевания все еще остается открытым. Многообразие свойств интерферонов (IFN) (иммуномодулирующие, антипролиферативные, противовирусные и т. д.) указывает на широкие контрольно-регуляторные функции этой системы, направленные в целом на поддержание гомеостаза.

Материалы и методы

Представленные результаты основаны на данных, полученных при обследовании 516 пациенток в возрасте от 21 до 44 лет с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ). Диагноз у всех больных был установлен на основании интраоперационного обследования (467 лапароскопий и 49 чревосечений), а также подтвержден результатами гистологического исследования. Степень распространенности процесса определяли в баллах по пересмотренной классификации Американского Общества Фертильности (R-AFS) [5]. I степень НГЭ была диагностирована у 247 (47,9%) больных, II степень — у 111 (21,5%), III степень — у 53 (10,2%) и IV степень — у 105 (20,4%) пациенток. Контрольную группу составили 42 здоровые фертильные женщины.

Цитотоксический индекс (ЦИ) натуральных киллеров у здоровых фертильных женщин составил $48,2 \pm 1,2\%$ и колебался в зависимости от фазы менструального цикла. Цитотоксическая активность в первой фазе цикла составила $54,1 \pm 1,7\%$, а во второй фазе — $46,3 \pm 1,4\%$. Это позволило предположить, что уровень функциональной активности НК-клеток может быть связан с особенностями гормонального фона. У пациенток с НГЭ отмечалось достоверное снижение функциональной активности НК-клеток по сравнению с показателями в контрольной группе. При НГЭ I степени цитотоксический индекс составил $36,8 \pm 1,2\%$, при II степени — $34,2 \pm 1,1\%$, при III степени — $32,3 \pm 1,2\%$, при IV степени НГЭ отмечалась наиболее низкая цитотоксическая активность НК-клеток — $26,4 \pm 0,9\%$. У всех больных перитонеальным эндометриозом нами было выявлено достоверное снижение функциональной активности НК-клеток периферической крови и перитонеальной жидкости по сравнению с показателями в контрольной группе. Цитотоксический индекс НК-клеток отрицательно коррелировал со степенью распространенности процесса.

При анализе показателей интерферонового статуса было отмечено достоверное повышение уровня общего сывороточного интерферона у всех

больных с эндометриозом по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). У здоровых фертильных женщин уровень общего сывороточного интерферона был равен $9,8 \pm 1,7$ МЕ/мл. Не было выявлено достоверных различий между уровнем общего сывороточного интерферона и степенью распространенности процесса (при I степени НГЭ — $26,5 \pm 2,1$ МЕ/мл, при II степени — $25,1 \pm 1,7$ МЕ/мл, при III степени — $23,7 \pm 1,9$ МЕ/мл и при IV степени — $24,9 \pm 2,3$ МЕ/мл. В перитонеальной жидкости (ПЖ) уровень общего сывороточного интерферона был достоверно ниже его уровня в периферической крови.

У больных НГЭ было отмечено достоверное снижение способности лейкоцитов периферической крови (ПК) продуцировать IFN- α/β по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). В зависимости от степени распространенности эндометриоза были получены следующие результаты: I степень — $168,4 \pm 13,2$ МЕ/мл, II степень — $152,3 \pm 12,4$ МЕ/мл, III степень — $203,4 \pm 15,8$ МЕ/мл, IV степень — $96,3 \pm 7,6$ МЕ/мл. В контрольной группе продукция IFN- α/β *in vitro* составила $278,3 \pm 18,7$ МЕ/мл.

Одновременно наблюдалось выраженное снижение способности лейкоцитов ПК продуцировать IFN- γ у пациенток с НГЭ по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). При I степени эндометриоза способность к секреции IFN- γ составила $48,3 \pm 3,4$ МЕ/мл, при II степени — $35,6 \pm 2,7$ МЕ/мл, при III степени — $41,4 \pm 3,1$ МЕ/мл, при IV степени заболевания — $22,7 \pm 1,8$ МЕ/мл. У здоровых фертильных женщин (контрольная группа) способность к продукции IFN- γ составила $154,6 \pm 7,1$ МЕ/мл.

При анализе показателей интерферонового статуса в зависимости от тяжести эндометриоза обращало внимание некоторое повышение способности лейкоцитов к продукции как IFN- α/β так и IFN- γ у пациенток с III степенью НГЭ. Известно, что I и II степени НГЭ относят к «малым» формам эндометриоза, в то время как III и IV степени заболевания являются распространенным процессом. Можно предположить, что при III степени эндометриоза, т. е. при переходе из начальной стадии заболевания в более тяжелую, включаются резервные механизмы, усиливающие антипролиферативную активность. При IV степени НГЭ отмечено наиболее выраженное снижение способности лейкоцитов ПК секретировать вышеперечисленные типы интерферонов, т. е. наблюдается «срыв» резервных механизмов антипролиферативной защиты, и, как следствие, наибольшая степень распространенности процесса.

Полученные нами данные свидетельствуют о существенных изменениях иммунологических показателей при НГЭ. Уменьшение цитотоксической активности НК-клеток и способности лимфоидных клеток к секреции α/β - и γ -интерферонов подтверждает наше предположение о нарушении при эндометриозе надзорных функций иммунной системы, регулирующих процессы пролиферации и имплантации клеток. Наиболее вероятно, что процессы локализации эндометриальных клеток в необычном месте во многом также определяются нарушениями микроокружения в перитонеальной полости, в первую очередь изменениями перитонеальных макрофагов (Мф). Именно в очаге локализации эндометриоидных гетеротопий происходят те «драматические события», которые определяют пути развития заболевания — или в сторону его прогрессирования или в направлении регресса («лизирования» имплантов). В этом плане огромное значение может иметь динамика и интенсивность продукции различных цитокинов в области разрастаний патологических очагов, а также клетками микроокружения.

Цитокины являются посредниками межклеточных взаимодействий, регулируют кроветворение, иммунный ответ, клеточный цикл в различных тканях, участвуют во многих физиологических и патологических процессах. Имеющиеся литературные данные относительно продукции цитокинов у больных НГЭ немногочисленны и противоречивы, что диктует необходимость дальнейшего изучения этой проблемы.

Целью наших исследований было изучение спектра и интенсивности продукции некоторых цитокинов эндометриоидными гетеротопиями в условиях органотипического культивирования, в сопоставлении с секреторной активностью клеток перитонеального экссудата и тканью эндометрия у женщин с наружным генитальным эндометриозом.

Проведено обследование 43 пациенток с НГЭ в возрасте от 19 до 35 лет. Диагноз генитального эндометриоза у всех больных верифицирован при лапароскопии и подтвержден данными гистологического исследования. Степень распространения наружного генитального эндометриоза определялась в баллах по пересмотренной классификации Американского Общества Фертильности R-AFS

Согласно этой классификации, из 43 больных I степень НГЭ была диагностирована у 10 пациенток, II степень — у 12, III степень — у 10 и IV степень — у 11 пациенток.

В контрольную группу вошли 19 здоровых женщин репродуктивного возраста, обратившихся для проведения хирургической стерилизации.

Как уже подчеркивалось, особая роль в развитии НГЭ принадлежит процессам, происходящим в перитонеальной полости, приводящим к развитию или к регрессу эндометриоидных гетеротопий. Возможно, что локальная воспалительная реакция создает благоприятные условия для развития эндометриоидных трансплантатов. Формирование и функционирование эндометриального трансплантата во многом определяется степенью васкуляризации. Стимуляция процессов ангиогенеза в очагах эндометриоза осуществляется на локальном уровне и контролируется ангиогенными факторами роста и цитокинами, секретируемыми перитонеальными Мф, клетками эндометриоидных гетеротопий, свободными эндометриальными клетками, эндотелиальными клетками (ЭК).

Для оценки локальной продукции цитокинов и ростовых факторов тканями (VEGF (фактор роста эндотелия сосудов), IGF-1 (инсулиноподобный ростовой фактор I), TGF β (трансформирующий ростовой фактор β)) проводилось органотипическое культивирование эндометриоидных гетеротопий и эндометрия. В полученных супернатантах эндометриоидных гетеротопий и эндометрия определяли содержание фактора некроза опухоли (TNF), интерлейкина-1 β (IL-1 β), IL-2, IL-6 и IL-8. Уровни указанных цитокинов и концентрации ростовых факторов также определены в перитонеальной жидкости, взятой во время проведения лапароскопии у больных НГЭ и у женщин контрольной группы.

Обсуждение результатов

Супернатанты культур эндометриоидных гетеротопий

При изучении цитокинов в супернатантах культур эндометриоидных гетеротопий были получены следующие результаты: отмечен наиболее высокий уровень IL-8, который составил в среднем 1360,7 пг/мг ткани. Значение IL-6 составило 326,6 пг/мг ткани. Содержание IL-1 β , IL-2 и TNF в абсолютном выражении было невелико (данные представлены на рис. 1, 2).

Изменения содержания в зависимости от степени распространенности НГЭ выявлены в отношении IL-1 β (рис. 3). Так, при I степени НГЭ уровень IL-1 β составил 1,8 пг/мг, при НГЭ II степени — 2,96 пг/мг, при НГЭ III степени — 8,4 пг/мг и при НГЭ IV степени — 6,18 пг/мг. IL-1 является одним из главных медиаторов,

ответственных за развитие местной воспалительной реакции. Местная воспалительная реакция хотя и усиливается при переходе от «малых» форм НГЭ к более «тяжелым», но, возможно, является недостаточной для регресса болезни.

Секреторная активность эндометриоидных гетеротопий характеризовалась снижением уровня продукции IL-1 β при тяжелых формах НГЭ, однако из-за значительных колебаний показателей это различие не носило достоверного характера.

Результаты данного исследования свидетельствуют о снижении секреции провоспалительного цитокина IL-1 β клетками эндометриоидного очага при тяжелых формах заболевания. В то же время отмечено увеличение продукции IL-6, который, обладая проопухолевыми и противовоспалительными свойствами, является оппозитным для IL-1 β . Содержание IL-6 при НГЭ I степени составило 64 пг/мг, при НГЭ II степени — 311,8 пг/мг, при НГЭ III степени — 1029 пг/мг и при НГЭ IV степени — 613,2 пг/мг. На рис. 4 отражено, что наиболее высокие значения содержания IL-6 были отмечены при III и IV степенях НГЭ, что свидетельствует об усилении воспалительной реакции в эндометриоидном очаге при прогрессировании заболевания. Интенсивность секреции IL-6 при тяжелых формах НГЭ примерно в 3 раза превосходила аналогичные показатели для I–II степени заболевания. Повышение уровня IL-6 в эндометриоидном очаге может обуславливать усиление пролиферативных процессов.

Подобная динамика отмечена и для IL-8. Уровень IL-8 зависел от степени распространенности НГЭ и составил при I степени 254,43 пг/мг, при II степени НГЭ — 910,7 пг/мг, при III степени НГЭ — 3059 пг/мг и при НГЭ IV степени — 789 пг/мг (рис. 5). Такое прогрессивное повышение выработки IL-8 от малых степеней НГЭ к более «тяжелым», указывает на усиление пролиферативных процессов, так как именно IL-8 играет ключевую роль в пролиферативной активности эпителиальных клеток и ангиогенезе очага эндометриоза. В то же время снижение уровня IL-8 при IV степени НГЭ может свидетельствовать об уменьшении или истощении резервных секреторных возможностей иммунокомпетентных клеток.

При определении содержания IL-2, показано его достоверное повышение, коррелирующее со степенью тяжести заболевания (рис. 6). Так, значение IL-2 при НГЭ I степени составило 4,73 пг/мг, при НГЭ II степени — 6,8 пг/мг, при НГЭ III степени — 10,47 пг/мг и при НГЭ

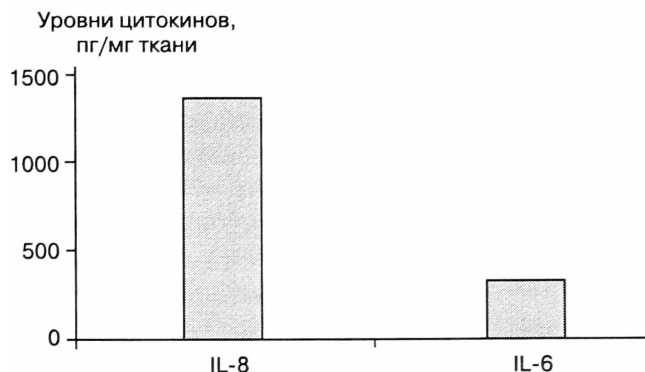


Рис. 1. Содержание IL-8 и IL-6 в супернатантах эндометриоидных гетеротопий

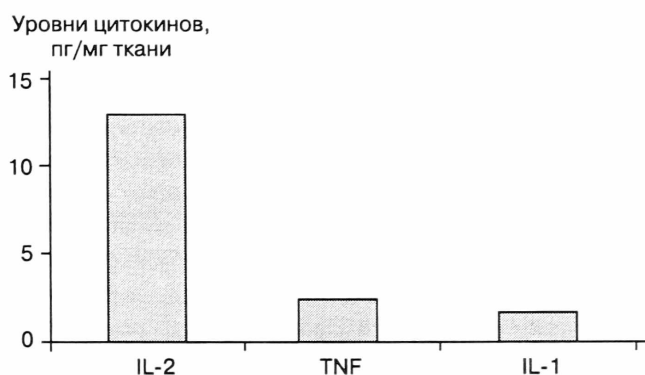


Рис. 2. Содержание IL-2, TNF и IL-1 β в супернатантах эндометриоидных гетеротопий

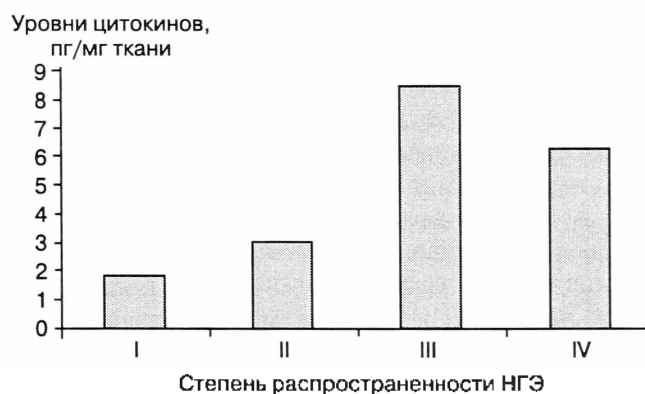


Рис. 3. Содержание интерлейкина-1 β в супернатантах эндометриоидных гетеротопий в зависимости от степени распространенности НГЭ

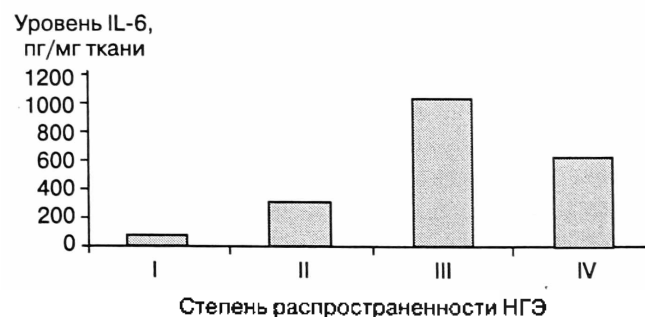


Рис. 4. Содержание IL-6 в супернатантах эндометриоидных гетеротопий в зависимости от степени распространенности НГЭ

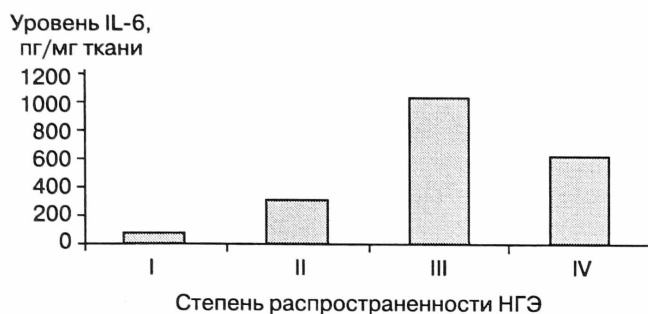


Рис. 5. Содержание IL-8 в супернатантах эндометриоидных гетеротопий в зависимости от степени распространенности НГЭ

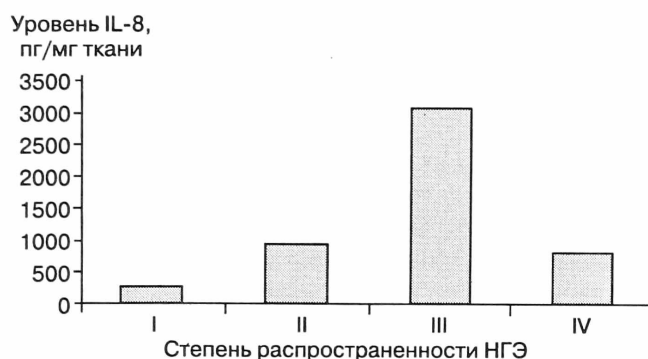


Рис. 6. Содержание IL-2 в супернатантах эндометриоидных гетеротопий в зависимости от степени распространенности НГЭ

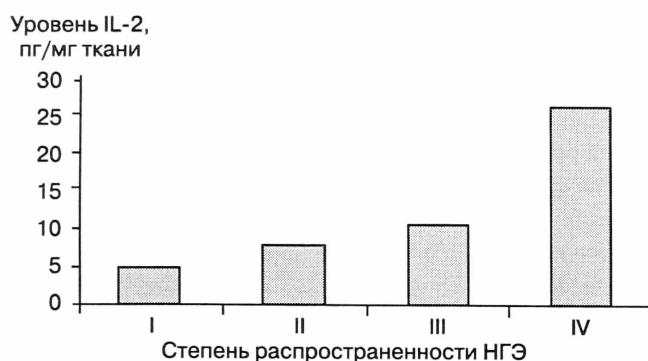


Рис. 7. Содержание IL-8 и IL-6 в супернатантах эндометрия больных НГЭ

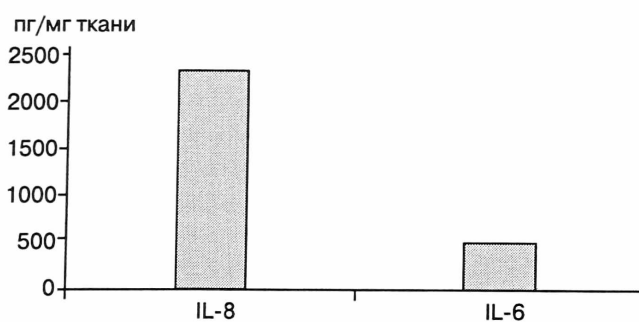


Рис. 8. Содержание IL-2, TNF и IL-1в в супернатантах эндометрия больных НГЭ

IV степени — 26,3 пг/мг. Такое повышение содержания IL-2 в очагах эндометриоза можно объяснить как защитную реакцию со стороны иммунной системы, направленную на стимуляцию, главным образом, функций T-лимфоцитов и макрофагов, что приводит к развитию клеточного типа ответа. Наблюдаемое увеличение выработки IL-2 при НГЭ III–IV степени, может отражать компенсаторную реакцию иммунной системы, направленную на стимуляцию цитотоксических клеток и усиление противоопухолевой активности.

Достоверных различий в содержании TNF у пациенток с различной степенью эндометриоза нами обнаружено не было. В среднем его содержание составило 2,31 пг/мг ткани.

При тяжелых формах заболевания также наблюдалось увеличение уровня продукции VEGF (фактора роста эндотелия сосудов) на 80% по сравнению с более легкими формами НГЭ.

Как и при культивировании аутопического эндометрия, при распространенных формах НГЭ уровень секреции TGF β в очагах эндометриоза снижался, тогда как характер продукции инсулиноподобного ростового фактора-1 (IGF-1) не претерпевал существенных изменений в зависимости от степени тяжести заболевания.

Уровень цитокинов в образцах эндометрия

В целях выявления соответствия продукции цитокинов эндометриоидными гетеротопиями и ткань эндометрия, произведено изучение цитокинового профиля ткани эндометрия больных НГЭ.

У всех женщин исследование проводилось во второй фазе менструального цикла. Так, максимальные значения установлены в отношении содержания IL-8 — 2340,5 пг/мг ткани. Выявлены различия в количественном содержании исследуемых цитокинов (IL-1в, IL-2, IL-6, IL-8 и TNF) в образцах эндометрия. Уровень IL-6 составил 463,2 пг/мг ткани, IL-2 — 11,8 пг/мг ткани, IL-1в — 3,85 пг/мг и TNF — 4,66 пг/мг ткани, (данные представлены на рис. 7, 8).

В культурах аутопического эндометрия наиболее высокий уровень IL-1в был отмечен при распространенном НГЭ (III–IV степени), превышающий аналогичные показатели как в контрольной группе, так и при более легких формах (I–II степени) заболевания.

Производство IL-2 эксплантами эндометрия больных достигла максимальных значений при тяжелых формах НГЭ, в 14 раз превысив по-

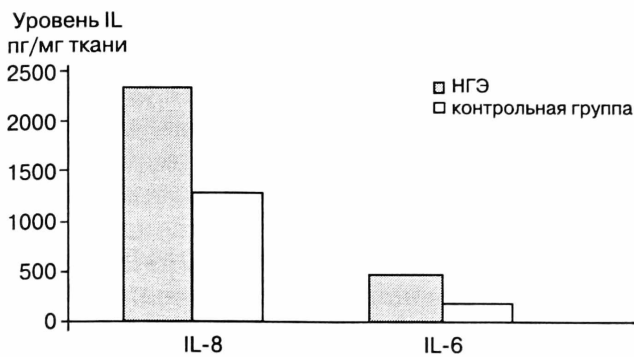


Рис. 9. Содержание IL-8 и IL-6 в супернатантах эндометрия больных НГЭ и контрольной группы

казатели контрольной группы, что соответствовало данным, полученным при оценке секреторной активности гетеротопий. Это свидетельствует об общих механизмах регуляции продукции цитокинов.

Секреция IL-6 тканью эндометрия больных с НГЭ была достоверно выше аналогичных значений контрольной группы, достигая наибольшей величины при распространенных формах заболевания. Среднее содержание IL-6 в супернатантах эндометрия составило 463,16 пг/мг, а в контрольной группе 172,04 пг/мг ткани (рис. 9).

При изучении уровня IL-8 в супернатантах эндометрия выявлено увеличение его концентрации почти в 2 раза в эндометрии женщин с генитальным эндометриозом (2340,5 пг/мг) по сравнению с эндометрием здоровых женщин (1287,66 пг/мг соответственно) (рис. 9). Возможно, именно стимулирующее действие IL-8 на адгезию клеток эндометрия к брюшине вносит вклад в возникновение эктопических очагов эндометрия, а изменение концентрации этого цитокина отражает выраженность пролиферативного процесса.

Достоверных различий в содержании IL-1 β и TNF в супернатантах эндометрия больных НГЭ и здоровых женщин отмечено не было.

При оценке секреции ростовых факторов тканью эндометрия больных с НГЭ наиболее высокая концентрация VEGF в супернатантах культур была выявлена при тяжелых формах НГЭ. Возрастание уровня продукции этого фактора составило 42% и 75% по сравнению с контрольной группой и I–II степенью заболевания соответственно.

Уровень продукции TGF β в эндометрии при тяжелых формах заболевания был в 2 раза ниже аналогичных показателей при I–II степени заболевания.

Достоверной разницы в концентрациях IGF-I в супернатантах эутопического эндометрия больных с НГЭ и здоровых женщин обнаружено не было, однако отмечена тенденция к увеличению продукции ростового фактора при прогрессировании заболевания.

Синхронное повышение продукции провоспалительного цитокина IL-1 β и протуморогенного медиатора IL-6, возможно, определяет способность эутопического эндометрия у больных с НГЭ к имплантации. Выявленное увеличение продукции IL-1 β , IL-2, IL-6 соответствует литературным сообщениям о высокой частоте сочетаний воспалительных изменений эндометрия с НГЭ.

Усиление секреции VEGF при одновременном снижении выработки TGF β в эутопическом эндометрии при тяжелых формах НГЭ, по всей видимости, обуславливает высокий ангиогенный потенциал клеток эндометрия у больных с НГЭ, обеспечивающий их приживление и рост в перитонеальной полости.

Перитонеальная жидкость

При анализе образцов перитонеальной жидкости (ПЖ) было отмечено достоверное повышение уровней IL-1 β , TNF, IL-6 у больных НГЭ по сравнению с контрольной группой. В перитонеальной жидкости больных НГЭ установлено высокое содержание провоспалительных цитокинов IL-1 β (24,3 пкг/мг), IL-6 (1869,4 пкг/мг), превышающее аналогичные показатели в контрольной группе (13,9 пкг/мг и 27,9 пкг/мг, соответственно) ($p < 0,05$). Уровень TNF в ПЖ больных эндометриозом превышал в 7 раз показатели в контрольной группе. Значительное повышение продукции IL-1 β и TNF в ПЖ больных НГЭ, свидетельствует о высоком уровне активности мононуклеарных фагоцитов.

Учитывая тот факт, что IL-6 является антагонистом IL-1 β и TNF, синхронное повышение продукции этих цитокинов можно рассматривать как компенсаторную реакцию, направленную на снижение уровня продукции провоспалительных цитокинов, попытку сохранения баланса в цитокиновой сети.

Выявленные соответствия в изменении продукции провоспалительных цитокинов тканями эндометриодных гетеротопий, эндометрия и клетками перитонеального экссудата могут свидетельствовать о системных изменениях регуляции продукции цитокинов в процессе развития НГЭ. Не совсем ясно, почему активированные макрофаги не фагоцитируют эндомет-

риальные клетки, как в здоровом организме, а продолжают выделять интерлейкины, TNF, отсутствующие в таком большом количестве у здоровых женщин. Возможно, что «переключение» фагоцитарной на секреторную активность перитонеальных макрофагов зависит от «перегрузки» иммунной системы брюшной полости вследствие поступления большого количества эндометриальных клеток, или скорее является проявлением специфических нарушений клеточно-опосредованного иммунитета у больных эндометриозом.

В то же время при сравнении содержания IL-2 и IL-8 в ПЖ больных НГЭ с показателями контрольной группы, достоверных отличий получено не было.

Возможно, определенную роль в прогрессировании эндометриоза играет IL-8, как важный ангиогенный фактор, способствующий васкуляризации эктопических эндометриальных внедрений. При изучении зависимости концентрации IL-8 от степени распространенности процесса, выявлено его максимальное значение при III-й степени заболевания, т. е. при переходе от начальной стадии в более «тяжелую», при которой усиливаются пролиферативные процессы. В то же время снижение уровня IL-8 при IV степени НГЭ может свидетельствовать о снижении или истощении «резервных секреторных возможностей» иммунокомпетентных клеток.

Важным также представляется определение концентрации ростовых факторов (VEGF, IGF-1, TGF β) в перитонеальной жидкости больных НГЭ и здоровых женщин, а также оценка влияния ПЖ больных НГЭ на пролиферативную активность человеческих эндотелиальных клеток (ЭК).

Провоспалительные цитокины IL-1 и IL-6, источниками которых могут быть ЭК и перитонеальные макрофаги, по разному регулируют продолжительность жизни и пролиферацию ЭК. Эндогенный IL-1 β снижает продолжительность жизни ЭК. С другой стороны, IL-1 β способствует деградации базальной мембраны ЭК, инициируя ангиогенез. IL-6 инициирует ангиогенез опосредованно — через индукцию экспрессии VEGF. Провоспалительные цитокины способны активировать секрецию ЭК и перитонеальными макрофагами ростовых факторов bFGF (фактор роста фибробластов), VEGF, PlGF (плацентарный ростовой фактор), PDGF, G-CSF и GM-CSF, участвующих в регуляции ангиогенеза. bFGF и VEGF оказывают прямое ангиогенное действие, стимулируя миграцию, пролифе-

рацию и протеолитическую активность ЭК. PlGF потенцирует пролиферацию стимулирующее действие VEGF в отношении ЭК. VEGF увеличивает жизнеспособность ЭК, защищая клетки от апоптоза, индуцированного TNF- α . G-CSF и GM-CSF стимулируют миграцию и пролиферацию ЭК.

Мы не обнаружили VEGF и TGF β 1 в образцах перитонеальной жидкости больных НГЭ. Возможно, это объясняется тем, что многие цитокины и ростовые факторы секретируются при непосредственном контакте клетки-эффектора и клетки-мишени. Ростовые факторы bFGF, TGF β , VEGF, PDGF и цитокины способны сохраняться в экстрацеллюлярном матриксе и выделяться в результате его деградации, становясь при этом факторами ангиогенеза. Отсутствие TGF β 1 в образцах ПЖ больных НГЭ может быть связано также и с активной фазой процесса ангиогенеза, в ходе которой цитокиновый баланс смещен в сторону проангиогенного профиля. Вместе с тем нами установлено, что образцы перитонеальной жидкости больных НГЭ обладают высокой ангиогенной активностью. Перитонеальная жидкость больных НГЭ достоверно увеличивала митотическую активность ЭК в отличие от ПЖ здоровых женщин.

Перитонеальная жидкость больных НГЭ обладает проангиогенным потенциалом, обусловленным наличием в ней провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-6, и ростового фактора IGF-1. Эти факторы могут отвечать за инициацию и поддержание процессов ангиогенеза в течение длительного времени, приводя к возникновению и росту эктопических эндометриоидных очагов. При этом IGF-1 способен инициировать и поддерживать локальный ангиогенез в эндометриоидном очаге при отсутствии в ПЖ одного из главных ангиогенных факторов — VEGF. Отсутствие в перитонеальной жидкости больных НГЭ ингибитора ангиогенеза TGF β 1, возможно, свидетельствует в пользу смещения баланса про- и антиангиогенных факторов в сторону проангиогенного профиля. Метод оценки пролиферативного потенциала ПЖ может применяться для решения диагностических задач, выбора и оценки эффективности проводимой терапии.

Выводы

Таким образом, изучение цитокинового профиля суперпатантов эндометрия, эндометриоидных гетеротопий, а также ПЖ больных НГЭ

позволяет конкретизировать механизмы иммунных нарушений на локальном уровне при эндометриозе.

Дальнейшие исследования в этой области позволят расширить диагностические возможности и выбрать необходимую патогенетически обоснованную терапию, в частности, с использованием генноинженерных аналогов естественных цитокинов.

К настоящему времени известно около 50 цитокинов, определяющих характер взаимодействия клеток и изменение их функций при развитии тех или иных патологических процессов. Эти медиаторы реализуют свою активность главным образом аутокринными и паракринными путями, образуя единую регуляторную систему организма. Иммунорегуляторные эффекты цитокиновой сети построены на равновесии оппозитных пулов молекул, нарушение которого ведет к развитию различных патологических состояний.

В таком случае, есть основания полагать, что изменение соотношения про- и противовоспалительных цитокинов создает благоприятные условия для развития НГЭ.

Известные особенности развития НГЭ позволяют рассматривать это заболевание в ряду опухолевидных процессов. Активность пролиферации в эндометриоидном очаге во многом зависит от присутствия тех или иных цитокинов, их соотношения, интенсивности секреции и локальных концентраций. Преимущественно короткодистантный характер действия цитокинов делает практически невозможным определение этих параметров в целостном организме, однако культуральный подход позволяет оценить их в условиях *in vitro*. Культуральные модели, естественно, не воспроизводят полно и точно процессы, происходящие *in vivo*, но, тем не менее, дают представление об их закономерностях как в норме, так и при различных патологических состояниях, а также возможность получить некоторые количественные характеристики локальной продукции ряда цитокинов.

Анализ полученных результатов позволил предположить, что усиление ангиогенеза в опухолевом имплантате может быть связано, в том числе, и с угнетением продукции TGF β , проявляющего при НГЭ свойства ингибитора ангиогенеза.

Полученные данные позволяют сделать предположение, что в механизмах формирования и функционирования очагов эндометриоза игра-

ет роль нарушение локального цитокинового баланса и повышение способности эндометриальных клеток к пролиферации.

Результаты проведенных исследований *in vitro* в целом согласуются с современными представлениями о патогенезе заболевания, а именно: наблюдается усиление локальной продукции факторов, стимулирующих ангиогенез и пролиферацию клеток, и подавление факторов, обладающих ингибиторными свойствами. Вполне вероятно, что первичными являются изменения/нарушения уровня продукции только ограниченного числа цитокинов, и эти изменения приводят к дальнейшим сдвигам местного цитокинового баланса по типу каскадного процесса - характерного механизма действия цитокинов. Дальнейшие исследования призваны установить и вычлнить эти ключевые факторы патогенеза НГЭ. Такая задача представляется весьма сложной, однако, необходимой для выработки стратегии успешного лечения заболевания.

Возможно, что нарушение баланса клеток перитонеальной жидкости и продуцируемых ими провоспалительных и ангиогенных факторов, приводит к изменению активности пролиферации ЭК при НГЭ, способствуя развитию заболевания.

Исследования возможностей селективной стимуляции защитных функций мононуклеарных фагоцитов и цитотоксических лимфоцитов с использованием активирующих цитокинов и их ансамблей не только подтвердили патогенетическое значение нарушений иммунной системы, но и позволили определить новые подходы в лечении больных с эндометриозом. Нами были с успехом использованы иммуномодуляторы — циклоферон, реаферон, виферон, ронколейкин в комплексной терапии генитального эндометриоза [1, 3, 4]. Эффективность терапии оценивалась не только на основании данных клинико-лабораторного исследования, но также и на результатах контрольных лапароскопий. Следует отметить, что использование средств иммуномодулирующей терапии должно сопровождаться оценкой состояния параметров иммунной системы, меняющихся под влиянием применяемых препаратов. Иммунокорректирующая терапия приносит наилучший эффект при индивидуальном подборе препаратов, соответствующих состоянию иммунной системы у конкретной пациентки с эндометриозом.

Литература

1. Айламазян Э.К., Сельков С.А., Ярмолинская М.И. Генитальный эндометриоз: новые подходы к терапии: Руководство для врачей. — СПб., 1997. — 25 с.
2. Баскаков В.П. Клиника и лечение эндометриоза. — Л.: Медицина, 1990. — 240 с.
3. Корсак В.С., Тарасова М.А., Сельков С.А. и др. / Гормональная и иммуноориентированная терапия генитального эндометриоза. Пособие для врачей. — СПб.: Издательство Н-Л, 2002. — 21 с.
4. Сельков С.А., Ярмолинская М.И. Использование «Циклоферона» в комплексной терапии наружного генитального эндометриоза (применение интерферонов и их индукторов): Метод. рек. — СПб., 2004. — 40 с.
5. The American Fertility Society. Revised American Fertility Society classification of endometriosis // *Fertil. Steril.* — 1985. — Vol. 43. — P. 351.
6. Yarmolinskaya M.I., Selutin A.V., Selkov S.A. Endometriosis is connected with macrophages activation // V-th Baltic Conference on Obstetrics and Gynecology and the 94th meeting of the society of southern Swedish gynecologists: Abstract. — Malmo, 1995. — P. 141.

SYSTEMIC AND LOCAL LEVELS OF REGULATION OF IMMUNOPATHOGENETIC PROCESSES IN PATIENTS WITH EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS

Selkov S.A., Yarmolinskaya M.I., Pavlov O.V., Sokolov D.I., Grigorijeva V.V., Kramareva N.L., Solodovnikova N.G., Niauri D.A.

■ **Summary:** The article represents the authors' data, gained during studies of systemic and local mechanisms of regulation of immune processes in pathogenesis of external genital endometriosis. Research was carried out into spectrum and production of some cytokines, growth factors by endometrioid heterotopias under condition of organotypic cultivation compared to secretory activity of cells in peritoneal fluid and endometrial tissue in women with endometriosis.

■ **Key words:** external genital endometriosis; system of interferon's; cytokines; growth factors; peritoneal fluid; organotypic cultivation; endothelial cell

В.В. Потин, А.Б. Логинов,
Н.Н. Ткаченко

НИИ акушерства и гинекологии
им. Д.О. Отта РАМН, Санкт-Петербург

ДИФFUЗНЫЙ НЕТОКСИЧЕСКИЙ ЗОБ И БЕРЕМЕННОСТЬ

■ Цель работы состояла в изучении влияния беременности на размеры и функцию щитовидной железы у больных диффузным нетоксическим зобом (ДНЗ) в местности с пограничным потреблением йода. Результаты работы оправдывают использование препаратов йода у женщин с неувеличенной щитовидной железой и с ДНЗ I степени и несупрессивных доз тироксина у женщин с ДНЗ II степени во время беременности.

■ Ключевые слова: диффузный нетоксический зоб; беременность

Введение

Известно, что субстратом для синтеза гормонов щитовидной железы является аминокислота тирозин и йод. Содержание йода в окружающей среде и пище в различных регионах мира колеблется в широких пределах. Согласно данным ВОЗ (1990 г.), 1570 млн человек (30% населения) имеют риск развития йоддефицитных заболеваний, в том числе более 500 млн людей проживают в регионах с тяжелым дефицитом йода. Дефицит йода различной степени выраженности наблюдается практически на всей территории России. Для оценки степени йодной недостаточности используют показатель экскреции йода с мочой, адекватно отражающий его потребление, поскольку 90% потребляемого с пищей йода выводится с мочой. Согласно рекомендациям ICCIDD [29], нормальный уровень экскреции йода составляет 100–200 мкг/л. Для легкой степени йодной недостаточности характерно содержание йода в моче от 50 до 100 мкг/л, для средней степени — от 20 до 50 мкг/л, для тяжелой — менее 20 мкг/л. Потребность в йоде составляет 50 мкг/сут у детей первого года жизни, 90 мкг/сут у детей младшего возраста (от 1 года до 6 лет), 120 мкг/сут в возрасте от 7 до 12 лет и 150 мкг/сут у подростков в период полового созревания и взрослых. Во время беременности и лактации потребность в йоде возрастает до 200–300 мкг/сут [29]. Работы последних лет по изучению содержания йода в моче у жителей Санкт-Петербурга показали, что обнаруженная медиана йодурии 69–75 мкг/л [7] и 100–105 мкг/л [78] свидетельствует об отсутствии тяжелой зобной эндемии, но, в то же время, о достаточно низком потреблении йода в Санкт-Петербурге и Ленинградской области. При этом диффузный нетоксический зоб (ДНЗ) определяется у 14–29% жителей Санкт-Петербурга в возрасте от 14 до 40 лет. Недостаточное потребление йода в настоящее время считается основным этиологическим фактором увеличения щитовидной железы, которое можно рассматривать как компенсаторную реакцию, направленную на обеспечение организма тиреоидными гормонами в условиях дефицита йода. ДНЗ у беременных женщин встречается с частотой от 20 до 85%. Столь высокую частоту, по-видимому, можно объяснить развитием при беременности состояния относительной йодной недостаточности, так как, с одной стороны, часть йода переходит через плаценту и утилизируется щитовидной железой плода, с другой стороны, во время беременности увеличивается почечный клиренс йода за счет усиления клубочковой фильтрации. В странах с достаточным потреблением йода (более 150–200 мкг/сут) увеличение щитовидной железы выявляется лишь у 5–15% беременных женщин [23]. Примерно у трети женщин во время беременности наблюдается дальнейшее увеличение объема щитовидной железы (в среднем на 20–30%). Помимо недостаточного снабжения йодом к специфическим факторам, стимулирующим щитовидную железу при беременности, относится повышение уровня ХГЧ, эстрогенов и тироксинсвязывающего глобулина. В работах последних лет [1, 2, 3, 14, 23] появились данные об осложненном течении беременности, родов и периода адаптации новорожденных

при ДНЗ. При этом высокую частоту невынашивания беременности, гестоза, плацентарной недостаточности, аномалий сократительной деятельности матки, преждевременных родов, заболеваемости новорожденных объясняют наличием «скрытого» гипотиреоза [8, 10, 22]. В месте с тем в регионах дефицита йода легкой и средней степени было показано, что ДНЗ не сопровождается снижением функциональных резервов щитовидной железы [15, 17]. Однако, согласно данным Glinocg D. [23], снижение потребления йода до 75–50 мкг в сутки при беременности может приводить к уменьшению содержания свободного тироксина и увеличению уровня ТТГ в крови. Есть сведения о том, что использование тироксина и/или йодида калия позволяет уменьшить дальнейшее увеличение щитовидной железы при беременности, снизить частоту осложнений беременности, гипотрофии плода, перинатального поражения центральной нервной системы, асфиксии новорожденных [3, 14]. Однако предлагаемые различными авторами дозы тиреоидных препаратов для лечения ДНЗ колеблются от 75–100 мкг/сут [28] до 200–300 мкг/сут [6].

Цель работы состояла в изучении функционального состояния щитовидной железы у беременных женщин с ДНЗ в местности с пограничным потреблением йода, а также в изучении особенностей течения и исхода беременности, родов у женщин с данной патологией.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 132 беременные женщины в возрасте от 18 до 39 лет, из них 110 с ДНЗ (основная группа). Группа сравнения была сформирована из 22 беременных женщин без патологии щитовидной железы. У 46 беременных ДНЗ был выявлен до беременности, у 64 — во время беременности. До начала исследования систематической терапии женщины с ДНЗ не получали. У 15 беременных женщин с увеличенной щитовидной железой после проведенного комплексного обследования был диагностирован аутоиммунный тиреоидит. Повторно в динамике беременности были обследованы 118 женщин. Всем женщинам в каждом триместре беременности проводили пальпаторное, ультразвуковое исследование щитовидной железы и определение в крови иммуноферментным методом уровня тиреоидных гормонов, ТТГ и антитиреоидных аутоантител.

При пальпаторном исследовании размеры щитовидной железы оценивали по международной классификации ВОЗ 1994 года [29]. Ультразву-

ковое исследование щитовидной железы проводили с использованием линейных датчиков (частота 5,0 МГц) на аппарате SSD-500 (Aloka, Япония). Увеличенным считали объем щитовидной железы превышающий 18 мл, рассчитанный по формуле J. Brunn (1981).

Исследование функции щитовидной железы включало определение иммуноферментным методом содержания ТТГ и тиреоидных гормонов в сыворотке крови: свободного трийодтиронина (св.Т3) и свободного тироксина (св.Т4) («Orgentec», Германия), общего трийодтиронина (общ.Т3) и общего тироксина (общ.Т4) («Алкор-Био», Россия). Иммунологическое обследование включало определение иммуноферментным методом антитиреоидных аутоантител в сыворотке крови: аутоантител к тиреопероксидазному антигену («Orgentec», Германия) и аутоантител к тиреоглобулину («Алкор-Био», Россия).

Результаты исследования и их обсуждение

У здоровых женщин во время беременности происходило постепенное увеличение размеров щитовидной железы с $11,9 \pm 0,1$ мл в I триместре беременности до $14,8 \pm 0,5$ мл в III триместре, в среднем на $24,3 \pm 0,2\%$, что согласуется с данными других авторов [23, 27], показавших, что во время беременности даже при достаточном потреблении йода (150–200 мкг/сут) происходит увеличение объема щитовидной железы в среднем на 10–15%. У больных ДНЗ, не получавших терапии, щитовидная железа достоверно увеличилась в среднем на $37,1 \pm 1,1\%$ (с $19,4 \pm 0,6$ мл до $26,6 \pm 0,8$ мл).

Изменение размеров щитовидной железы сопровождалось увеличением содержания ТТГ в крови (табл.). У здоровых беременных женщин происходило возрастание уровня ТТГ с $1,3 \pm 0,6$ мМЕ/л в I триместре беременности до $1,6 \pm 0,2$ мМЕ/л к концу беременности, однако эти изменения не были достоверными. Средний уровень ТТГ в крови беременных женщин с ДНЗ в I триместре беременности достоверно не отличался от показателя в группе сравнения. В дальнейшем с увеличением срока беременности происходило достоверное повышение содержания ТТГ в крови с $1,4 \pm 0,3$ мМЕ/л до $2,3 \pm 0,2$ мМЕ/л. При этом средний уровень ТТГ в крови женщин с ДНЗ в III триместре беременности достоверно отличался от показателя в группе сравнения. Была обнаружена прямая корреляционная связь между размерами зоба и со-

Таблица

Содержание ТТГ ($M \pm m$) и св.Т4 ($M \pm m$) в крови беременных женщин

		I триместр		II триместр		III триместр	
Группа сравнения (I)	ТТГ, мМЕ/л	22	1,3 ± 0,6 (0,5–1,4)	18	1,4 ± 0,2 (1,3–1,5)	20	1,6 ± 0,2 (1,3–1,9)
	св.Т4, пмоль/л	18	17,4 ± 0,2 (14,1–25,4)	16	14,8 ± 0,1 (11,6–18,0)	18	13,2 ± 0,2 (10,4–16,2) *
ДНЗ без лечения (II)	ТТГ, мМЕ/л	25	1,4 ± 0,3 (1,1–1,6)	20	2,1 ± 0,2 (1,9–2,1)	24	2,3 ± 0,2 (2,1–2,7) * ■
	св.Т4, пмоль/л	23	16,9 ± 0,5 (13,8–19,3)	18	15,2 ± 0,1 (14,6–16,8)	20	14,1 ± 0,5 (9,6–16,4) *
ДНЗ на фоне терапии йодидом калия (III)	ТТГ, мМЕ/л	30	1,2 ± 0,1 (1,1–1,3)	25	1,3 ± 0,4 (1,2–1,4)	28	1,3 ± 0,2 (1,0–1,4)
	св.Т4, пмоль/л	26	14,2 ± 0,4 (13,6–18,0)	24	15,1 ± 0,2 (13,8–16,3)	27	14,8 ± 1,2 (13,2–24,5)
ДНЗ на фоне терапии тироксином (IV)	ТТГ, мМЕ/л	38	1,8 ± 0,1 (1,6–2,0)	27	1,1 ± 0,2 (1,0–1,4)	35	0,6 ± 0,2 (0,1–0,9) * ■
	св.Т4, пмоль/л	34	12,6 ± 0,8 (8,2–15,8)	36	13,4 ± 0,8 (10,6–16,8)	36	14,3 ± 0,2 (12,1–15,7) * ■
Аутоиммунный тиреоидит на фоне терапии тироксином (V)	ТТГ, мМЕ/л	14	1,6 ± 0,1 (1,4–1,9)	12	1,2 ± 0,5 (1,0–2,0)	13	0,3 ± 0,5 (0,1–0,9) * ■
	св.Т4, пмоль/л	12	14,2 ± 0,2 (10,3–16,2)	12	12,9 ± 0,4 (10,8–15,3)	14	14,1 ± 0,3 (12,6–18,2) ■

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с показателем в I триместре беременности; ■ — $p < 0,05$ по сравнению с показателем в группе сравнения.

держанием ТТГ в крови ($r = 0,34$), что говорит о том, что увеличение щитовидной железы во время беременности, в основном, происходит вследствие усиления тиреотропной функции гипофиза. Повышение уровня ТТГ сопровождалось достоверным увеличением в крови уровня об.Т4, что объясняется возрастанием уровня тироксинсвязывающего глобулина вследствие усиления его синтеза печенью под воздействием плацентарных эстрогенов. Сопоставление размеров щитовидной железы и уровня ТТГ в крови здоровых женщин не выявил какой-либо зависимости. Отсутствие связи между уровнем ТТГ в крови и степенью увеличения щитовидной железы, по-видимому, свидетельствует о том, что увеличение размеров щитовидной железы у здоровых женщин во время беременности происходит не вследствие усиления тиреотропной функции гипофиза, а в ре-

зультате активации интратиреоидных механизмов (например, снижения в клетках содержания 5-йодолактона). С другой стороны, одним из возможных механизмов увеличения щитовидной железы во время беременности на фоне дефицита йода также может быть повышение чувствительности тиреоцитов к тиреотропной стимуляции [15, 17]. Кроме того, определенную роль в этом процессе могут играть плацентарные эстрогены и тканевые факторы роста [19, 21, 26]. Содержание св.Т4 с прогрессированием беременности уменьшалось в обеих группах и достоверно не отличалось друг от друга. У здоровых женщин и женщин с ДНЗ в I триместре беременности по сравнению со здоровыми небеременными женщинами отмечен более высокий уровень св.Т4 ($16,4 \pm 0,2$ пмоль/л, $15,6 \pm 0,5$ пмоль/л и $12,9 \pm 0,3$ пмоль/л соответственно) и об-

щ.Т4 ($120,4 \pm 2,8$ нмоль/л, $121,8 \pm 5,4$ нмоль/л и $101,6 \pm 3,0$ нмоль/л соответственно). Относительно высокий уровень тироксина в I триместре беременности, по-видимому, можно объяснить развитием физиологического гипертиреоза, обусловленного неспецифическим тиреостимулирующим действием ХГЧ [22, 23, 24]. Содержание св.Т3 также уменьшалось с ростом срока беременности: с $5,2 \pm 0,2$ пмоль/л в I триместре до $3,4 \pm 0,1$ пмоль/л в III триместре беременности ($p < 0,001$) в группе сравнения и с $5,6 \pm 0,4$ пмоль/л в I триместре до $4,2 \pm 0,1$ пмоль/л в III триместре беременности ($p < 0,01$) в группе женщин с ДНЗ. У женщин с ДНЗ в I триместре беременности уровень тиреоидных гормонов не отличался от соответствующих показателей в группе сравнения. С увеличением срока беременности не было обнаружено существенного повышения содержания общих фракций тиреоидных гормонов в крови, содержание же свободных фракций гормонов достоверно уменьшалось. Эти изменения находились в пределах физиологических колебаний.

С целью изучения влияния препаратов йода и тиреоидных гормонов на размеры и функциональное состояние щитовидной железы во время беременности 30 женщин с ДНЗ I степени с I триместра беременности получали 200 мкг в сутки йодида — 200 (фирма «Merck», Германия), 40 женщинам с ДНЗ II степени проводилась терапия тироксином (эутирокс, фирма «Merck», Германия) в дозе от 25 мкг до 75 мкг/сут (в среднем 56,2 мкг/сут), 15 больным аутоиммунным тиреоидитом назначали тироксин (эутирокс, фирма «Merck», Германия) в дозе от 50 мкг до 100 мкг/сут (в среднем 78,5 мкг/сут).

На фоне приема 200 мкг йодида—200 средний объем щитовидной железы увеличился с $22,8 \pm 1,3$ мл в I триместре беременности до $25,6 \pm 1,3$ мл в III триместре, в среднем на $12,3 \pm 0,7\%$. При этом существенного изменения уровня ТТГ не было выявлено. Так, до назначения препарата в I триместре беременности уровень ТТГ в крови составил $1,2 \pm 0,1$ мМЕ/л. На фоне приема йодида калия к концу беременности средний уровень ТТГ составил $1,3 \pm 0,2$ мМЕ/л и достоверно отличался от показателя в группе женщин с ДНЗ без указанной терапии. Эти данные свидетельствуют в пользу того, что йод на щитовидную железу оказывает не только прямое действие через интратиреоидные механизмы, но и воздействует опосредованно, через снижение тиреотропной функции гипофиза. Вероятно, отсутствие выраженного уменьшения размеров щитовидной железы при использо-

вании препаратов йода подтверждает тот факт, что дефицит йода не является единственной причиной увеличения объема щитовидной железы во время беременности в регионе с «пограничным» потреблением йода.

На фоне приема тироксина у больных ДНЗ II степени объем щитовидной железы к концу беременности уменьшился на 13,7%. В группе беременных женщин с аутоиммунным тиреоидитом объем щитовидной железы уменьшился только на 4,2%. Показано, что тироксин оказывает на щитовидную железу во время беременности дозозависимое действие. На фоне приема 25 мкг тироксина в сутки не было замечено изменений размеров щитовидной железы, на фоне приема 50 мкг/сут — щитовидная железа достоверно уменьшилась, и наиболее выраженным этот процесс был при приеме 75 мкг тироксина в сутки. Сходные данные у больных ДНЗ вне беременности были получены другими авторами [15, 16, 17], показавшими, что прием относительно низких доз тироксина вызывает уменьшение размеров зоба посредством торможения тиреотропной функции гипофиза, что было подтверждено достоверным снижением реакции тиреотрофов на экзогенный тироллиберин.

При использовании относительно низких доз тироксина у беременных женщин с ДНЗ обнаружено достоверное снижение уровня ТТГ с $1,8 \pm 0,1$ мМЕ/л в I триместре до $0,6 \pm 0,2$ мМЕ/л в III триместре беременности, что достоверно отличалось от его уровня в крови женщин с ДНЗ, не получавших терапии. У женщин с аутоиммунным тиреоидитом также происходило достоверное снижение уровня ТТГ с $1,6 \pm 0,1$ мМЕ/л в I триместре до $0,3 \pm 0,2$ мМЕ/л к концу беременности. С прогрессированием беременности уровень св.Т4 в крови женщин с ДНЗ на фоне приема йодида калия практически не менялся, в то время как на фоне приема тироксина возрастал к III триместру беременности, в среднем, на 13,5% от исходного значения. Уровень св.Т4 в крови женщин с аутоиммунным тиреоидитом на фоне приема тироксина почти не менялся. В группе женщин с ДНЗ и аутоиммунным тиреоидитом, получавших терапию тироксином, в III триместре беременности уровень св.Т4 ($14,3 \pm 0,2$ пмоль/л и $14,1 \pm 0,3$ пмоль/л соответственно) был достоверно выше соответствующего показателя у здоровых женщин ($13,2 \pm 0,2$ пмоль/л).

Наиболее частыми осложнениями первой половины беременности во всех группах обследованных женщин была угроза прерывания бере-

менности. Частота угрозы прерывания беременности у женщин с ДНЗ в I триместре беременности в среднем составила $20,0 \pm 4,1\%$ и не отличалась от показателя в группе сравнения ($18,2 \pm 8,2\%$). Наибольшая частота угрожающего выкидыша в I триместре беременности наблюдалась у женщин с аутоиммунным тиреоидитом ($73,3 \pm 11,4\%$). При этом в анамнезе у каждой 5-й больной аутоиммунным тиреоидитом была неразвивающаяся беременность. Наиболее частым осложнением третьего триместра беременности у женщин сравнимых групп явился гестоз. Частота гестоза достоверно не различалась во всех группах, однако было обнаружено достоверное увеличение частоты нефропатии I степени у женщин с аутоиммунным тиреоидитом по сравнению с показателем у здоровых женщин. Полученные данные свидетельствуют в пользу того, что ДНЗ не является фактором риска развития осложнений беременности и родов. Видимо, осложненное течение беременности можно объяснить наличием недиагностированного аутоиммунного тиреоидита на фоне увеличенной щитовидной железы. В родах у женщин с аутоиммунным тиреоидитом наиболее частым осложнением явились аномалии родовой деятельности, которые встречались с частотой $40,0 \pm 12,6\%$, что было достоверно ($p < 0,05$) выше показателя в группе сравнения и при ДНЗ ($4,5 \pm 4,4\%$ и $13,7 \pm 3,5\%$ соответственно). Установлена связь между аутоантителами к тиреопероксидазе и осложнениями беременности. Антитела к тиреопероксидазе способны фиксировать C1/3 фракции комплемента, что приводит к образованию патогенных иммунных комплексов, уровень которых повышен у 92,3% больных аутоиммунным тиреоидитом [9]. Рядом авторов [5, 11, 12] также было показано участие фиксированных патогенных иммунных комплексов в повреждении тканей последа, повреждающее воздействие которых играет существенную роль в формировании плацентарной недостаточности, приводящей к досрочному прерыванию беременности. С другой стороны, рядом авторов [13, 18] обнаружена высокая частота антиовариальных и антифосфолипидных антител в крови женщин с ДНЗ и аутоиммунным тиреоидитом, страдающих невынашиванием беременности. Наличие антиовариальных и антифосфолипидных антител в циркуляции само по себе способствует невынашиванию беременности, развитию плацентарной недостаточности и гестоза [1, 13, 18].

У обследованных женщин родилось 133 ребенка (одни роды двойней). Все дети были доношенными. Все дети родились в хорошем состоянии, оценены по шкале Апгар в 7 и более баллов. Весовые

показатели у новорожденных в обследованных группах достоверно не различались.

Заключение

У жительниц Санкт-Петербурга во время беременности происходит увеличение объема щитовидной железы, не сопровождающееся снижением ее функциональной активности. Высокая частота невынашивания беременности и гестоза при диффузном нетоксическом зобе, вероятно, связана с наличием недиагностированного аутоиммунного тиреоидита. Для профилактики увеличения щитовидной железы во время беременности у здоровых женщин и у больных диффузным нетоксическим зобом I степени целесообразно использовать йодид калия в дозе 200 мкг в сутки. Применение относительно низких доз тироксина (50–75 мкг/сут) во время беременности приводит к достоверному уменьшению размеров щитовидной железы у женщин с диффузным нетоксическим зобом II степени. Эффект тироксина реализуется посредством торможения тиреотропной функции гипофиза.

Литература

1. Айламазян Э.К., Габелова К.А., Гэгзян А.М., Потин В.В. Аутоиммунный оофорит (патогенез, диагностика, перспективные лечения). // Акуш. и гин. – 2002. – № 2. – С. 7–9.
2. Аржанова О.Н., Комаров Е.К., Прохорова В.С., Антипов М.А. Заболевания щитовидной железы и беременность // Пробл. эндокринологии в акуш. и гин. мат. 2-го съезда Российск. ассоц. акуш. и гин. / Под ред. В.Н. Серова. – М.: Б.и., 1997. – С. 127–128.
3. Власова Т.А., Сазонова Л.Н., Криницина Л.А. Особенности течения беременности и родов у женщин с заболеваниями щитовидной железы // Пробл. эндокринологии в акуш. и гин. мат. 2-го съезда Российск. ассоц. акуш. и гин. / Под ред. В.Н. Серова. – М.: Б.и., 1997. – С. 138–139.
4. Волкова А.Р. Обмен йода при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб.: Б.и., 2002.
5. Габелова К.А. Роль фиксированных в плаценте иммунных комплексов в патогенезе гестоза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб.: Б.и., 1999.
6. Герасимов Г.А. Лечение препаратами тироксина больных с заболеваниями щитовидной железы, зарубежный опыт и его использование в России // Пробл. эндокринологии. – 1996. – № 1. – С. 30–33.
7. Дедов И.И., Свириденко Н.Ю. Йоддефицитные заболевания в Российской Федерации // Вест. Ассоц. Российск. акад. мед. наук. – 2001. – № 6. – С. 3–12.
8. Ешимбетова Г.З., Асатова М.М., Артыкходжаева Г.Ш. Гормональные и иммунные аспекты невынашивания беременности у женщин с диффузным нетоксическим зобом // Российск. вест. акуш.-гин. – 2001. – № 1. – С. 12–14.
9. Жуковский М.А., Константинова Н.А., Горцеладзе М.Р. Диагностическое значение определения циркулирующих иммунных комплексов при аутоиммунном тиреоидите у детей // Педиатрия. – 1985. – № 8. – С. 38–41.

10. Зернова Л.Ю., Коваленко Т.В. Особенности развития детей, родившихся от матерей с эутиреоидной гиперплазией щитовидной железы // Российск. пед. журн. — 1998. — № 5. — С. 19–22.
11. Зубжицкая Л.Б., Кошелева Н.Г. Фиксированный патогенный иммунный комплекс в плаценте — показатель плацентарной недостаточности // Угрож. состояния плода и новорожденного. Новые технологии в диагн. и лечении / 1-й съезд Российск. ассоц. спец. перинатальной мед. МзиМП. — Суздаль: Б.и., 1995. — С. 39.
12. Зубжицкая Л.Б., Айламазян Э.К., Кошелева Н.Г. Роль иммунных комплексов в акушерской и патологии при влиянии производственных и других неблагоприятных факторов на беременных женщин // Вестн. Российск. ассоц. акуш.-гин. — 1999. — № 4. — С. 27–32.
13. Комаров Е.К., Плужникова Т.А., Иванова Н.К., Хохлов П.П. Патогенетическая связь эутиреоидного зоба и невынашивания беременности // Невынашивание беременности и недоношенный ребенок: Мат. научно-практической конференции. — Петрозаводск.: Б.и., 2002. — С. 55–56.
14. Краснова С.В. Состояние здоровья детей раннего возраста, рожденных женщинами с эндемическим зобом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск: Б.и., 2002.
15. Потин В.В., Сазонова С.Н. Особенности регуляции функции щитовидной железы у больных диффузным нетоксическим зобом // Пробл. эндокринологии. — 1988. — № 1. — С. 40–42.
16. Потин В.В., Юхлова Н.А., Бескровный С.В. и др. Патология щитовидной железы и репродуктивная система женщины // Пробл. эндокринологии. — 1989. — № 1. — С. 44–48.
17. Сазонова С.Н., Петрейкова Н.И., Дробязко А.В., Лойко О.Н. Особенности регуляции функции щитовидной железы у больных с узловым и диффузным нетоксическим зобом // Актуальные пробл. совр. Эндокринологии: Сб. трудов. — СПб.: Б.и., 2001. — С. 375.
18. Шаповалова Е.А., Комаров Е.К., Зубжицкая Л.Б. Антифосфолипидный синдром и заболевания щитовидной железы у беременных. // Актуальные пробл. совр. Эндокринологии: Сб. трудов. — СПб.: Б.и., 2001. — С. 414.
19. Bidey S.P. Control of thyroid cell and follicle growth. Recent advances and current controversies // Trends Endocrinol. Metab. — 1990. — Vol. 1. — P. 174–178.
20. Delange F. Requirements of iodine in humans // Iodine deficiency in Europe. A continuing concern / Eds. Delange F., Dunn J.T., Glinoe D. — N.Y.: Plenum Press, 1993. — P. 5–16.
21. Dumont J.E., Maenhaut C., Pirson I. et al. Growth factors controlling the thyroid gland // Baillieres Clin. Endocrinol. Metab. — 1991. — Vol. 5. — P. 727–755.
22. Glinoe D., Riahi M., Grun J.P., Kinthaert J. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 79, N. 1. — P. 197–204.
23. Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology // Endocrine Reviews. — 1997. — Vol. 18, N. 3. — P. 404–433.
24. Kennedy R.L., Darne J. The role of hCG in regulation of the thyroid gland in normal and abnormal pregnancy // Obstet. Gynecol. — 1991. — Vol. 78, N. 2. — P. 298–307.
25. Matalon S.T., Blank M., Ornoy A., Shoenfeld Y. The association between anti-thyroid antibodies and pregnancy loss // Am. J. Reprod. Immunol. — 2001. — Vol. 45, N 2. — P. 72–77.
26. Nilsson M. Actions of epidermal growth factor and its receptor in the thyroid // Trends Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 6. — P. 175–182.
27. Romano R., Jannini E.A., Pepe M. et al. The effects of iodoprophylaxis on thyroid size during pregnancy // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1991. — Vol. 164. — P. 482–485.
28. Toft A.D. Thyroxine therapy // N. Endl. J. Med. — 1994. — Vol. 331. — P. 174–180.
29. WHO/UNICEF/ICCIDD. Indecators for Assessing Iodine Deficiency Disorders and their Control Through Salt Iodization. N. 6. WHO/NUT. — Geneva, 1994.

DIFFUSE NON-TOXIC GOITER AND PREGNANCY

Potine V.V., Loginov A.B., Tkathenko N.N.

■ **Summary:** the aim of this study was to investigate of effect of pregnancy on the thyroid sizes and function at the patients with diffuse non-toxic goiter in a region of marginal iodine deficiency. Materials and methods: 132 pregnant women in the age of 18–39 years, including 110 with diffuse non-toxic goiter and 22 pregnant women with a normal thyroid gland, were examined. 30 patients with diffuse non-toxic goiter of the first degree received 200 мкг per day of KI (iodid-200), 40 patients with diffuse non-toxic goiter of the second degree received a 25–75 micrograms/day thyroxine (euthyrox). 25 patients with diffuse non-toxic goiter had not received regular therapy. The autoimmune thyroiditis is revealed for 15 women with diffuse non-toxic goiter. They received a 75–100 micrograms/day euthyrox. We estimated volume of the thyroid gland by ultrasound, serum TSH and serum thyroid hormone in each trimester of pregnancy. Results: At the healthy women during pregnancy the percentage increase of volume of a thyroid gland has constituted $24,3 \pm 0,2\%$. At the patients with diffuse non-toxic goiter, not receiving therapy, the thyroid gland was authentically increased at $37,1 \pm 1,1\%$. At the pregnant women receiving iodidum the percentage increase of volume of a thyroid gland has constituted $12,3 \pm 0,7\%$. After of a euthyrox therapy there was a relative decrease of the thyroid volume by $13,7 \pm 0,5\%$. In the group of healthy women a TSH level has increased inconsiderable from $1,3 \pm 0,6$ mU/l to $1,6 \pm 0,2$ mU/l to the end of pregnancy. During pregnancy in the group of women with diffuse non-toxic goiter without treatment rising the TSH values in a blood from $1,4 \pm 0,3$ mU/l to $2,3 \pm 0,2$ mU/l was revealed. The mean TSH levels of the goitrous pregnant group, receiving iodidum, essentially did not vary during pregnancy. In the goitrous pregnant group, receiving euthyrox, a TSH level has decreased considerably from $1,8 \pm 0,5$ mU/l to $0,6 \pm 0,2$ mU/l to the end of pregnancy. TSH values and free T4 in all the pregnant women were within the reference range in a blood of the healthy nonpregnant women. Was not observed of differences of pregnancy course and term delivery in compared groups. The high frequency of complications of pregnancy is connected to availability of the not diagnosed autoimmune thyroiditis. Conclusion: These results recommend to usage of iodine at the women with a not enlarged thyroid gland and with diffuse non-toxic goiter of the first degree and nonsuppressic doses of thyroxine at the women with diffuse non-toxic goiter of the second degree during pregnancy.

■ **Key words:** non-toxic goiter; pregnancy

¹Н.Г. Кошелева,
²Е.Г. Гаврилова

¹НИИ акушерства и гинекологии
им. Д.О. Отта РАМН,
Санкт-Петербург;

²Городская больница
им. С.Н. Боткина, г. Орел

ПРОФИЛАКТИКА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ВОЗДЕЙСТВИЙ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

■ Проводилось динамическое наблюдение за 198 беременными, проживающими в экологически неблагоприятном районе г. Орел: 98 из них получали трижды в течение беременности витагмал (в 10–11, 20–21 и 32–33 нед в течение 3 нед ежедневно), экстракт из травы *Polyscias filicifolia* семейства аралиевых, обладающий антиоксидантным, адаптогенным и иммунореабилитирующим действием. У женщин, получающих витагмал, уменьшилась частота осложнений беременности и родов, нормализовались гематологические показатели, липидный и белковый обмен, антиоксидантная и иммунная система. Улучшилась адаптация новорожденных, уменьшилась заболеваемость детей в первый год жизни.

Ключевые слова: экология; витагмал; беременность; роды; новорожденный; обмен белков и липидов; иммунитет

Ведение

Демографическая ситуация в России остается критической. Коэффициент рождаемости вместо 2,14 — необходимый для простого воспроизводства населения — составляет 1,38. Увеличивается заболеваемость беременных женщин и частота патологического течения беременности [6, 11, 14]. Немалую роль в этом играет неблагоприятная экологическая обстановка. Несмотря на внедрение в производство современных технологий, она не становится лучше. Все большую долю в загрязнении окружающей среды занимает автомобильный транспорт [5]. Рядом исследователей показано, что на действие различных неблагоприятных факторов внешней среды организм беременной женщины отвечает однотипно: угроза прерывания и невынашивания беременности, гестозы, плацентарная недостаточность.

Состояние репродуктивной системы является маркером экологической обстановки, а ее нарушения указывают на экологическое неблагополучие в регионе [1, 2]. Поэтому поиск средств, уменьшающих вредное действие факторов окружающей среды, имеет первостепенное значение.

Целью работы была оценка эффективности профилактического применения у беременных из экологически неблагоприятного района г. Орел антиоксиданта и адаптогена из семейства аралиевых витагмала (биологически активная добавка к пище, регистрационное удостоверение РФ № 002321.Р.643.12.2000; производитель ЗАО «НПФ «Биофармтокс»), который включался в комплексную терапию осложнений беременности, и изучение некоторых сторон механизма его действия.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 198 беременных женщин, проживающих в экологически неблагоприятном районе. Первую группу составили 100 беременных, не получавших витагмал, вторую группу 98 женщин, получавших в комплексном лечении осложнений беременности витагмал. Группы были составлены методом подбора сравнимых пар «копи-пара», исследование «случай-контроль». В исследование не включались женщины: имеющие профессиональные вредности; до 18 лет и старше 38 лет; имеющие тяжелую экстрагенитальную патологию; аутоиммунные заболевания и врожденные пороки развития.

Витагмал применялся в динамике беременности трижды по 15 капель ежедневно после завтрака в $\frac{1}{2}$ стакана воды в течение 3 недель: в I триместре — с 10–11 неделю, во II триместре — с 20–21 неделю, в III триместре — с 32–33 неделю.

Клинические наблюдения проводились в женской консультации № 2 г. Орел, в акушерских отделениях городской больницы им. С.

П. Боткина, в женской консультации и в детской поликлинике Советского района.

Лабораторные исследования проводили в клинико-биохимической и микробиологической лаборатории городской больницы им. С.П. Боткина. Белковые фракции и липидные компоненты сыворотки крови определяли при помощи анализатора биосред акустического БИОМ 01М. Резерв связывания альбумина (РСА) и индекс токсичности (Т) определялся флуоресцентным методом с использованием специальных наборов реактивов «Зонд альбумин». Исследование клеточного звена иммунитета: количество CD3 антиген Т лимфоцитов, CD4 антиген Т хелперов, CD8 антиген Т супрессоров определяли методом проточной цитометрии с использованием цитометрической системы FACS Calibur фирмы Beckton Dickinson. Количество циркулирующих иммунных комплексов определяли методом Гашковой В.Н. в модификации Гриневич Ю.А. Для оценки гуморального звена иммунитета устанавливали уровень иммуноглобулинов классов А, М, G методом радиальной иммунодиффузии в агаровом геле по G. Mancini.

Состояние ферментативного звена антиоксидантной системы оценивали по активности ферментов супероксиддисмутазы (Чумаков В.И., Осинская А.Ф.) и каталазы (Bergmeyer H.U.).

Для изучения состояния фетоплацентарного комплекса и внутриутробного состояния плода использовали функциональные методы исследования: кардиотокографию (КТГ), ультразвуковое сканирование (УЗИ), доплерометрическое исследование. Эхографическое и доплерометрическое исследование проводилось в отделении лучевой диагностики городской больницы им. С.П. Боткина. Кардиотокографию плода выполняли у беременных при помощи прибора «Corometrics 145» (США) по стандартной методике. Эхографическое и доплерометрическое исследование проводилось при помощи ультразвуковой диагностической системы Aloka SSD 650, имеющей доплеровский блок пульсовой волны.

Морфологическое и гистологическое исследование плацент проводилось в патологоанатомическом отделении городской больницы им. С.П. Боткина по стандартным методикам НИИ морфологии человека АМН [12].

Данные об экологической обстановке в районах наблюдения получали в Орловском городском комитете по охране окружающей среды, муниципального управления «Орелгоркомприрода», Орловского городского центра Госсанэпиднадзора, на постах Государственной службы

наблюдений за состоянием окружающей среды (ГСН), территориального центра по мониторингу загрязнения окружающей среды Межрегионального территориального управления по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды Центрального черноземного округа.

Статистическая обработка всех полученных результатов проводилась методами вариационной статистики с использованием *t*-критерия Стьюдента на персональном компьютере с использованием программ «Statgrafics» и Microsoft Excel. Значения всех параметров представлены как среднее значение \pm средняя ошибка. Вычисляли значение коэффициентов корреляции, уровень статистической значимости которых был выбран как $p < 0,05$ т. е. доверительный интервал 95 %.

Результаты исследования

Экологическая обстановка в регионе проживания

Экологическая обстановка в г. Орел подвержена отрицательной динамике загрязнения окружающей среды по всем четырем средам: атмосферному воздуху, поверхностным и подземным водам, земле и недрам, растительному и животному миру. На территории района проживания обследуемых женщин находится один из основных стационарных источников загрязнения атмосферного воздуха ОАО «ОСПАЗ». На этом предприятии функционирует электродный цех, который относится к III классу вредности и определяет 300 метровую санитарно защитную зону. На предприятии имеется 211 источников выделения вредных веществ. Общий выброс вредных веществ составляет 14 % от общего выброса по промышленности. ОАО «ОСПАЗ» вносит основной вклад в загрязнение воздуха по серной кислоте. Максимальная концентрация равна 0,0696 тонн в год, что составляет 1,1 ПДК. Валовый выброс загрязняющих веществ в атмосферу от стационарных источников в районе составляет 3,64 тыс. тонн в год и 26 % от приносимых в воздушный бассейн загрязнений, а 64 % валового выброса (18,63 тыс. тонн в год) приходится на долю автотранспорта. Запыленность превышает 1,5 ПДК. На постах наблюдения вблизи промышленных объектов концентрация диоксида азота/оксида азота составила 1,2 ПДК, оксида углерода — 2,0 ПДК, фенола — 2,0 ПДК, а на постах наблюдения в жилых районах концентрация пыли составила 2,0 ПДК. Площадь нефтепродуктового загрязнения подземных вод в экологически неблагоприятном

районе составляет 27,8 кв. км с концентрацией нефтепродуктов 11,24 мг/л.

Особенности течения беременности, родов и послеродового периода у женщин из экологически неблагоприятного района, не получавших и получавших витагмал

Особенности течения гестационного периода у женщин, которые не получали витагмал (I группа) и получали витагмал (II группа) во время беременности представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, в первом триместре все осложнения встречались с одинаковой частотой в обеих группах. Наиболее частым осложнением была угроза прерывания беременности,

которая встречалась у каждой третьей беременной. Частота анемии в первом триместре в группах была одинаково невелика. С ростом беременности частота ее прогрессивно увеличивалась и во втором триместре она имела место у каждой четвертой женщины, не получавшей витагмал, превышая в 3 раза этот показатель у женщин, получавших препарат. К третьему триместру беременности частота этого осложнения возросла еще больше: у беременных, не получавших витагмал, она была у каждой второй, у получавших — в 2 раза реже.

Наблюдалось увеличение острых респираторно-вирусных инфекций и заболеваний верхних дыхательных путей. Так, если у беременных, по-

Таблица 1

Особенности течения беременности у обследуемых женщин

Осложнения беременности	I группа		II группа	
	Абс.	М ± m, %	Абс.	М ± m, %
Первый триместр				
	(n = 100)		(n = 98)	
Ранний токсикоз	14	14,0 ± 3,5	15	15,3 ± 3,6
Угроза выкидыша	43	43,0 ± 5,0	39	39,8 ± 4,9
Анемия беременных	3	3,0 ± 1,7	5	5,1 ± 2,2
ОРВИ и заболевания верхних дыхательных путей	6	6,0 ± 2,4	3	3,1 ± 1,7
Второй триместр				
	n = 97		n = 98	
Угроза выкидыша	21	21,6 ± 4,2	11	11,2 ± 3,2*
Гестоз (отеки)	12	12,4 ± 3,3	4	4,1 ± 2,0*
Хроническая плацентарная недостаточность	22	22,7 ± 4,3	14	14,3 ± 3,5
Анемия беременных	25	25,8 ± 4,4	9	9,2 ± 2,9**
Третий триместр				
	n = 95		n = 98	
Угроза преждевременных родов	35	36,8 ± 4,9	17	17,3 ± 3,8**
Хроническая плацентарная недостаточность	63	66,3 ± 4,8	36	36,7 ± 4,9***
Задержка развития плода	34	35,8 ± 4,9	12	12,2 ± 3,3**
Гестозы, из них:	50	52,6 ± 5,1	25	25,5 ± 4,4**
Отеки беременных	39	41,1 ± 5,0	21	21,4 ± 4,1**
Нефропатия I-II степени	9	9,5 ± 3,0	4	4,1 ± 2,0
Анемия беременных	48	50,5 ± 5,1	19	19,4 ± 4,0***
ОРВИ	14	14,7 ± 3,6	5	5,1 ± 2,2*

* — разница статистически достоверна при $p < 0,05$;

** — разница статистически достоверна при $p < 0,01$;

*** — разница статистически достоверна при $p < 0,001$.

лучавших витагмал, процент заболевших был почти одинаковым во всех триместрах, то у беременных, которые не получали витагмал, в третьем триместре эта цифра стала в 2,3 раза больше, чем в первом триместре и почти в 3 раза выше, чем у беременных, принимавших витагмал. Гестозы (отеки) во втором триместре появлялись у каждой 8-й беременной из I группы и в 3 раза реже у женщин, получающих витагмал. К третьему триместру частота гестозов увеличивалась в 4,5–6 раз и была у каждой второй беременной в первой и у четвертой во второй группе. Из них нефропатия I–II степени развивалась у каждой пятой женщины. Хроническая плацентарная недостаточность диагностировалась уже во втором триместре беременности: в I группе у каждой пятой, во II группе — в 1,5 раза реже. В третьем триместре частота этого осложнения увеличилась в 2,5–3 раза и была соответственно у 2/3 и 1/3 беременных.

Невынашивание беременности у женщин, не получавших витагмал, было в 5,5 раз чаще, чем у получавших препарат: $11,0 \pm 3,1\%$ и $2,0 \pm 1,4\%$ ($p < 0,01$), соответственно. Самопроизвольные аборт были только в первой группе (5%): из них 3% — до 12 недель и 2% — с 13 до 26 недель беременности. Преждевременные роды в I группе были в $6,0 \pm 2,4\%$, во II — $2,0 \pm 1,4\%$. У женщин, получавших витагмал в комплексном лечении в динамике беременности, они происходили в сроке 36–37 недель, не получавших препарат в сроке 34–35 недель.

Анализ течения родов и послеродового периода проводился у 95 беременных I группы и у 98 женщин II группы. В таблице 2 представлены особенности течения родов у женщин, получавших и не получавших витагмал в гестационном периоде.

В I группе рожениц несвоевременное излитие околоплодных вод отмечалось в 2,5 раза чаще, чем у женщин II группы, аномалии родовой деятельности в 3 раза чаще, острая гипоксия плода у рожениц в 5 раз чаще. Только у них были случаи преждевременной отслойки плаценты. Гипотонические кровотечения — в 2,5 раз чаще (табл. 2).

У каждой пятой женщины, не получавшей в течение беременности витагмал, была патология, связанная с плацентой — «плацентарная патология», тогда как у получавших препарат, она была в 2,5 раза реже. Задержка частей последа и аномалии прикрепления плаценты у них были в 2 раза чаще. Только у них и в высоком проценте ($4,2 \pm 2,1\%$) была преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.

Если учесть частоту гипотонических кровотечений, то у каждой третьей женщины имелись осложнения, связанные с плацентой. У женщин, которые получали в течение беременности трижды витагмал, они были в 2,5 раза реже. С патологией плаценты, наряду с высокой частотой острой гипоксии плода в родах, связан большой процент кесарских сечений при родоразрешении женщин, превышающий в 8 раз

Таблица 2

Особенности течения родов у обследуемых женщин

Осложнения в родах	I группа (n = 95)		II группа (n = 98)	
	Абс.	M ± m, %	Абс.	M ± m, %
Несвоевременное излитие околоплодных вод	13	13,7 ± 3,5	5	5,1 ± 2,2*
Аномалии родовой деятельности	12	12,6 ± 3,4	7	4,1 ± 2,0
Плацентарная патология, из них:	18	18,9 ± 4,0	7	7,1 ± 2,6*
Задержка частей последа	10	10,5 ± 3,1	5	5,1 ± 2,2
Аномалии прикрепления плаценты	4	4,2 ± 2,1	2	2,0 ± 1,4
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	4	4,2 ± 2,1	—	—
Гипотонические кровотечения	12	12,6 ± 3,4	5	5,1 ± 2,2**
Острая гипоксия плода	10	10,5 ± 3,1	2	2,0 ± 1,4**
Кесарское сечение в родах	16	16,8 ± 3,8	2	2,0 ± 1,4**

* — разница статистически достоверна при $p < 0,05$;** — разница статистически достоверна при $p < 0,01$.

частоту операций у лиц, получающих препарат. Тогда как частота плановых кесарских сечений достоверно не различалась ($6,3 \pm 2,5\%$ и $9,2 \pm 2,9\%$, $p > 0,05$).

Частота осложнений в послеродовом периоде была в 1,8 раза выше у женщин, не получавших витагмал во время беременности, чем у женщин, получавших витагмал ($65,3 \pm 4,8\%$ и $36,7 \pm 4,9\%$, $p < 0,01$, соответственно): субинволюции матки отмечалась соответственно у $12,6 \pm 3,4\%$ и $4,1 \pm 1,9\%$, послеродовый эндометрит у $6,3 \pm 2,5\%$ и $2,0 \pm 1,4\%$. Гнойный мастит был только у родильниц первой группы — $3,2 \pm 1,8\%$. Гипогалактия отмечалась у каждой второй женщины, не получавшей витагмал, и у каждой четвертой — получавшей витагмал ($50,5 \pm 5,1\%$ и $32,7 \pm 4,7\%$, $p < 0,05$).

Таким образом, в группе женщин, получавших витагмал в комплексном лечении во время беременности, реже наблюдалось осложненное течение беременности, родов и послеродового периода в сравнении с группой женщин, не получавших витагмал в комплексном лечении.

Результаты лабораторного обследования женщин, не получавших и получавших витагмал в период беременности

За время беременности женщины обследовались трижды: в первом триместре в сроке 10–11 недель, во втором триместре — в 21–22 недели, в третьем триместре — в 32–33 недели.

В динамике беременности почти все гематологические показатели у женщин с первого к третьему триместру в I группе достоверно снизились. Особенно значительно уменьшилось содержание сывороточного железа (с $17,1 \pm 2,61$ мкмоль/л до $11,4 \pm 1,32$ мкмоль/л, $p < 0,05$). В группе женщин, получавших витагмал, падения показателей не было. Показатели сывороточного железа составили в первом триместре $17,6 \pm 2,62$ мкмоль/л и в третьем триместре — $16,2 \pm 0,48$ мкмоль/л ($p < 0,05$).

У беременных I группы выявлены изменения в белковом и липидном обмене. С прогрессированием беременности у женщин I группы содержание общего белка в третьем триместре было достоверно ниже, чем в первом и втором триместрах. Снижение содержания общего белка в сыворотке крови и снижение альбумин-глобулинового коэффициента происходило, в основном, за счет уменьшения содержания альбумина и увеличения глобулиновых фракций. Достоверное повышение уровня α_1 - и α_2 -глобулинов у беременных двух групп отмечено уже ко второму триместру. Во втором и третьем триместрах бере-

менности у женщин II группы (получавшие витагмал) содержание α_2 -глобулина было достоверно ниже, чем у беременных I группы (не получавших витагмал).

Начиная с первого триместра, на протяжении всей беременности у женщин II группы содержание β -глобулина, γ -глобулина и альбумин-глобулинового коэффициента в сыворотке крови было достоверно ниже, чем у беременных I группы. Начиная со второго триместра, у беременных двух групп было выявлено достоверное падение связывающей способности сывороточного альбумина, наиболее выраженное у беременных I группы. Достоверное повышение индекса токсичности было отмечено уже ко второму триместру беременности у беременных двух групп. Несмотря на однотипные изменения белкового обмена, происходящие в процессе гестации, наиболее выраженные метаболические изменения отмечены у беременных I группы (не получавших витагмал).

Большинство показателей липидного обмена в динамике беременности повышается в обеих группах. Однако степень повышения в группах различна. Если у беременных I группы общий холестерин увеличивается к третьему триместру почти в 2 раза (на $88,1\%$), то у беременных, получивших три курса витагмала это повышение составляет лишь $45,7\%$. Сходные данные получены и по другим показателям: триглицериды — соответственно $45,5\%$ и 14% , β -липопротеиды — $36,7\%$ и $9,3\%$, липопротеиды очень низкой плотности — 32% и 17% .

Показатели ферментативного звена антиоксидантной системы (супероксиддисмутаза и каталаза) у беременных двух групп с ростом беременности имели тенденцию к повышению. Полученные результаты не являются статистически достоверными. Однако следует отметить, что величина активности обоих исследуемых ферментов (СОД и каталаза) на всех сроках беременности во II группе ниже, чем в I группе. Это свидетельствует о том, что при приеме витагмала организм не нуждается в мобилизации дополнительных ресурсов ферментативного звена антиоксидантной системы.

К третьему триместру беременности у женщин двух групп отмечалось достоверное увеличение показателей клеточного иммунитета в сравнении с первым триместром. Процентное содержание CD3 во втором и третьем триместрах у беременных II группы было достоверно выше, чем у женщин I группы. В третьем триместре беременности относительное и абсолютное содержание CD4 у женщин II группы было достоверно выше, чем у беременных I группы.

К третьему триместру у беременных обеих групп отмечено достоверное увеличение содержания циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Начиная со второго триместра, у беременных II группы (получавшие витагмал) содержание ЦИК в сыворотке крови достоверно ниже, чем у женщин I группы (не получавшие витагмал).

Таким образом, изменение гомеостаза, проявляющееся в снижении показателей красной крови, изменениях в белковом и липидном обмене, угнетении иммунной и антиоксидантной систем, наблюдалось у беременных двух групп. Однако, у женщин, получавших витагмал в комплексном лечении, изменения гомеостаза были менее выражены, чем у беременных, не получавших витагмал. У них же отмечалась активация Т-клеточного иммунитета и снижение ЦИК.

Состояние функциональной системы «мать-плацента-плод», новорожденных и детей первого года жизни у женщин не получавших и получавших витагмал в период беременности

Функциональное состояние плода оценивали по данным кардиотокографии, эхометрии, изменениям гемодинамики в функциональной системе «мать-плацента-плод» в сроке 32–33 недели беременности. Проводилось гисто-морфологическое исследование плаценты. На основании проведенных эхографических измерений было обнаружено, что несоответствие размеров плода гестационному возрасту (отставание размеров плода от срока беременности) выявлялось достоверно чаще у беременных, не получавших в комплексном лечении витагмал в период гестации, чем у женщин, его принимавших ($35,8 \pm 4,9\%$ и $12,2 \pm 3,3\%$, $p < 0,01$). Нарушения структуры плаценты (несоответствие степени зрелости плаценты гестационному сроку, изменение ее толщины) отмечались достоверно чаще у беременных II группы, чем у женщин I группы ($66,3 \pm 4,8\%$ и $36,7 \pm 4,9\%$, соответственно, $p < 0,01$). Достоверных различий других показателей фето-плацентарного комплекса между группами получено не было.

По данным гистологического исследования плацент женщин из экологически неблагоприятного района, не получавших и получавших витагмал в период беременности, установлено, что достоверно чаще в I группе наблюдались воспалительные изменения (васкулит, интервиллузит) в плацентах ($22,1 \pm 4,3\%$ и $11,2 \pm 2,8\%$, $p < 0,05$) и инволютивно-дистрофические процессы /наличие фибриноида в умеренных количествах, очаговые отложения извести, фибриноидное превращение стромы концевых ворсин/ — $23,2 \pm 4,3\%$ и $12,4 \pm 2,9\%$ ($p < 0,05$). Хроничес-

кая плацентарная недостаточность в I группе была в $43,8 \pm 5,0\%$ и во II группе — в $73,7 \pm 4,3\%$, $p < 0,01$. Наиболее часто в группах выявлялась компенсированная форма плацентарной недостаточности (в первой группе $25,5 \pm 4,2\%$, во второй — $40,0 \pm 5,0\%$, $p < 0,05$). Субкомпенсированная форма, соответственно составила $18,4 \pm 3,9\%$ и $32,6 \pm 4,8\%$, ($p < 0,01$).

Анализ периода новорожденности показал, что дети в асфиксии рождались в 2,5 раза чаще в I группе, чем во II группе. Гипотрофия имела место у каждого третьего ребенка I группы и у каждого седьмого новорожденного II группы. Гипотрофия II–III степени наблюдалась в 2,5 раза чаще в группе женщин, не получавших витагмал во время гестации. В этой группе выявлены врожденные пороки развития и гипотрофия III степени. Средняя масса тела у доношенных детей во II группе была $3400,9 \pm 39,2$ гр, а в I группе — $3103,7 \pm 121,6$ гр, $p < 0,05$.

Заболеваемость детей первого года жизни была больше в I группе, чем во II группе. Часто болеющих детей в I группе было в 4,5 раза больше, чем в II группе ($18,8 \pm 4,0\%$ и $4,0 \pm 2,0\%$, $p < 0,01$). Среди заболеваний преобладали аллергические и ОРВИ.

Таким образом, проведенные исследования выявили высокую частоту увеличения патологии беременности и родов, состояния плода, новорожденного и детей первого года жизни в экологически неблагоприятном районе г. Орел. Комплекс вредных факторов окружающей среды действует на организм беременной, нарушая равновесие гематологических показателей, белкового и липидного обмена, антиоксидантной и иммунной системы. Представитель семейства аралиевых витагмал, обладая разносторонним действием, оказывает комплексное воздействие на организм беременных, нормализуя нарушенный гомеостаз и улучшая исходы беременности для плода и новорожденного.

Заключение

Наблюдение и обследование женщин, проживающих в экологически неблагоприятном районе выявило высокую частоту осложнений беременности и родов, неблагоприятных исходов для плода и новорожденного. Характер осложнений подобен тем, которые наблюдаются при воздействии конкретных химических веществ (бензол, формальдегид, этилен, толуол и др.), которым подвергаются беременные на производстве [3, 7, 10]. Динамическое наблюдение и обследование (трижды во время беременнос-

ти) дает возможность установить раннее, уже во втором триместре, возникновение осложнений: анемии, гестозов, плацентарной недостаточности. Патогенез осложнений определяют изменения гематологических показателей, белкового и липидного обмена, антиоксидантной и иммунной системы. Все это приводит к нарушению функции плаценты, внутриутробного развития плода, проявляющегося увеличением частоты плодов с гипотрофией, изменению адаптации новорожденных и высокой заболеваемости детей в первый год жизни. Подобные ситуации обнаруживались при действии различных химических веществ на рабочих местах беременных [4, 9, 14]. Выявленные отклонения в нормальном течении беременности, плода и новорожденного являются отражением комплекса неблагоприятных факторов внешней среды, в которой проживает беременная женщина и являются маркером ее неблагополучия [1, 2].

Полученные данные явились основанием для включения в комплексную терапию осложнений беременности препарата, который бы обладал разнообразным эффектом. Таким препаратом оказался витагмал, для которого доказаны антиоксидантное, адаптивное и иммунореабилитирующее действие [8, 13]. Применение его в виде трех курсов в I, II и III триместрах беременности привело к уменьшению частоты гестозов в 2-3 раза, анемии в 2,5 раза, плацентарной недостаточности в 1,5 раза. Нормализовались гематологические показатели, белковый и липидный обмен, антиоксидантная и иммунная система. После применения витагмала частота аномалий родовой деятельности уменьшилась в 1,5 раза, плацентарная патология — в 2,5 раза, острая гипоксия плода в родах — в 5 раз. Меньше рождалось детей в асфиксии, средняя масса доношенных детей была достоверно выше, адаптация новорожденных лучше, а заболеваемость детей в первый год жизни меньше.

Таким образом, применение витагмала при беременности в виде трех курсов значительно улучшает течение и исход беременности и родов, нормализует адаптацию новорожденных и снижает заболеваемость детей в первый год жизни.

Литература

1. Айламазян Э.К. Репродуктивное здоровье женщины как критерий биоэкологической диагностики и контроля окружающей среды // Ж. акуш. жен. бол. — 1997. — № 1. — С. 6-10.

2. Айламазян Э.К., Беляева Т.В. Общие и частные проблемы экологической // Ж. акуш. жен. бол. — 2003. — Т. III, Вып. 2 — С. 4-10.
3. Алипов В.И. Репродуктивная функция женщин, работающих на химическом производстве / В.И. Алипов, Н.И. Бескровная, Н.Г. Кошелева, З.А. Волкова. — М.: Медицина, 1984. — 128 с.
4. Андреева М.В. / Репродуктивное здоровье женщины и здоровье их потомства, проживающих в районах с высокой техногенной нагрузкой (на примере Волгоградско-Волжского региона) // Автореф. дисс. д ра мед. наук. СПб. — 2000. — 28 с.
5. Виноградова Е.Г. / Показатели репродуктивной системы женщины в оценке экологической ситуации в регионе // Автореф. дис... канд. мед. наук. — СПб. — 1995. — 26 с.
6. Здоровье женщин России: Аналитический доклад (Экономические, социальные, экологические, правовые и медицинские аспекты) / Под ред. Н.Н. Ваганова. — М., 1999. — 96 с.
7. Зужбицкая Л.Б. Роль иммунных комплексов в акушерской патологии при влиянии производственных и других неблагоприятных факторов на беременных женщин / Зужбицкая Л.Б., Айламазян Э.К., Кошелева Н.Г. // Вест. Рос. ассоц. акуш. гин. — 1999. — № 4. — С. 27-32.
8. Котин А.М. В поисках средства от всех заболеваний... Витагмал. / А.М. Котин // СПб. — 2001. — 28 с.
9. Кошелева Н.Г. Влияние экологических факторов на состояние и развитие плода и новорожденного / Н.Г. Кошелева, И.И. Евсюкова // Сов. мед. — 1991. — № 12. — С. 29-32.
10. Кошелева Н.Г. Патогенез осложнений беременности, влияние их на фетоплацентарный комплекс и новорожденных у работниц химической промышленности / Н.Г. Кошелева, М.Г. Степанова, О.Н. Савченко и др. // Вестн. Рос. Ассоц. акуш. гин. — 1997. — № 3. — С. 23-26.
11. Кошелева Н.Г., Плужникова Г.А. Санкт Петербургский городской центр профилактики, диагностики и лечения невынашивания беременности: 10 лет работы. // Мир медицины. — 2000. — № 3. — С. 17-19.
12. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод: руководство для врачей. — М.: Медицина, 1999 — 448 с.
13. Плужникова Т.А. Интерфероновый статус и его коррекция у женщин с невынашиванием беременности / Т.А. Плужникова, С.А. Сельков, А.М. Котин, Н.Г. Кошелева // Российская научно-практическая конференция «Невынашивание беременности и недоношенный ребенок». — Петрозаводск, 17-19 июня. Тезисы докладов — 1999. — С. 91-92.
14. Сивочалова О.В. Иммунологические показатели влияния техногенных нагрузок окружающей среды на здоровье беременных женщин и детей первого года жизни / О.В. Сивочалова, Л.А. Дуева, Г.В. Голованова // Ж. акуш. женск. бол. — 2003. — Т. III, Вып. 2. — С. 72-76.

PROPHYLAXIS OF PREGNANCY COMPLICATIONS IN INHABITANTS OF ECOLOGICALLY UNHEALTHY AREA

Kosheleva N.G. Gavrilova E.G.

■ **Summary:** Clinical and laboratory supervision of the course of pregnancy was carried out in dynamics. Examination and investigation of 198 women who live in the northern district of Orel. 98 pregnant women who received vegetable adaptogen, antioxidant, immunological the «Vitagmal» an extract of medical herb *Polyscias filicifolia* araliac family three times during pregnancy: at 10-11, 20-26, 32-33 weeks. Each course lasted 3 weeks. Patients received it daily 15 drops a day. The use of «Vitagmal» lessened the rate of pregnancy complications; anemia; to improve blood and immunological parameters.

О.В. Сивочалова

НИИ медицины труда РАМН,
Москва

РИСК НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ВРЕДНЫХ ФАКТОРОВ

■ Актуальной проблемой современности является ухудшение состояния репродуктивного здоровья населения, что в свою очередь в определенной мере определяет демографические процессы. В статье приводятся вредные факторы, вызывающие нарушения процессов репродукции профессионального и экологического генеза. Приводятся показатели заболеваемости беременных и их потомства в зависимости от техногенной нагрузки района проживания. Приведены некоторые мероприятия профилактического характера для предупреждения нарушений процессов репродукции и здоровья новорожденных.

■ **Ключевые слова:** репродуктивное здоровье; беременная женщина; здоровье новорожденных; вредные факторы; экология; планирование беременности; профилактика

Нарушения репродуктивного здоровья занимают особое место среди медико-социальных проблем, поскольку они сказываются на всех сторонах качества жизни человека: работе, доходах, здоровье и семье. Репродуктивные потери должны рассматриваться как конечный результат влияния комплекса социальных, медицинских и биологических факторов на здоровье беременной женщины, плода и новорожденного.

Впервые мысль о необходимости укрепления репродуктивного здоровья населения была высказана в 1994 году на конференции ООН по народонаселению и развитию; важнейшей задачей устойчивого развития было признано планирование семьи. Репродуктивное здоровье — это «...состояние полного физического, умственного и социального благополучия во всех вопросах, касающихся репродуктивной системы, ее функций и процессов, включая воспроизводство потомства и гармонию в психосексуальных отношениях в семье...».

Однако до настоящего времени в России при анализе причин процессов депопуляции качество репродуктивного здоровья (РЗ) не учитывается, хотя оно во многом определяет демографические перспективы страны. К показателям, характеризующим состояние РЗ, относятся уровни рождаемости и здоровья новорожденных, распространенность заболеваний половой сферы мужчин и женщин, показатели осложнений и исходов беременностей, в том числе самопроизвольных аборт, материнской смертности, то есть показатели, которые можно контролировать и которыми можно управлять.

В 2003 году на фоне улучшения показателей рождаемости и снижения перинатальной и младенческой смертности общая смертность населения РФ продолжала расти. При этом, несмотря на то, что в структуре общей смертности доля материнской смертности является незначительной, ее показатель остается наиважнейшим. Показатель материнской смертности следует рассматривать как исключительно значимую социально-биологическую категорию в связи с прекращением процесса воспроизводства населения (рис. 1).

По России в целом уровень младенческой смертности, по сравнению с началом 90-х годов прошлого столетия, значительно снизился, но продолжает регистрироваться на высоких показателях (12,4 на 1000 родившихся в 2003 году). На рис. 2 приведены показатели младенческой смертности в РФ по сравнению с Москвой.

По-прежнему основными причинами младенческой смертности, в частности, в Москве являются отдельные состояния перинатального периода и врожденные аномалии, которые суммарно составляют 87,1% и тесно связаны со здоровьем матери (рис. 3).

Особенностью для России является то, что на фоне низкой рождаемости продолжается ухудшение здоровья взрослого и детского населения. На рис. 4 представлена общая заболеваемость населения по возрастам. Наиболее угрожающий характер заболеваемости отмечается в группах детей от 0 до 14 лет.

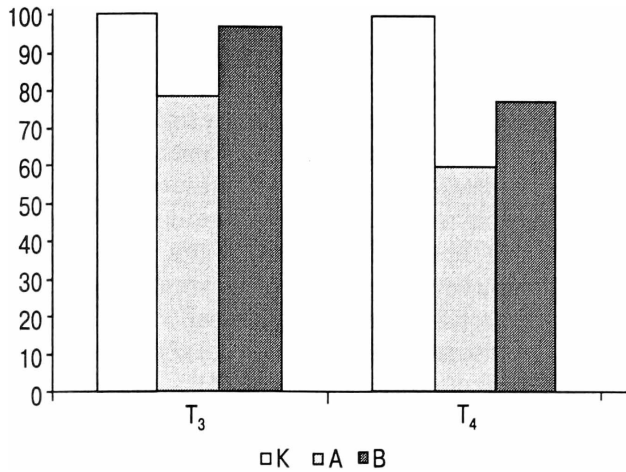


Рис. 1. Динамика материнской смертности в Москве и России за 1996–2003 годы

Настораживает стремительный прирост общего числа детей-инвалидов. Ежегодно в России их число увеличивается на 50–70 тысяч. По мнению Барашнева Ю. и Антонова А. (1999), 60–70% детской инвалидности связано с патологией перинатального периода. Мы также придерживаемся мнения, что инвалидность взрослых людей в ряде случаев берет свое начало в детском возрасте, не-

редко во внутриутробном периоде, и определенная доля в этом принадлежит вредным факторам, с которыми контактировали родители, особенно матери во время беременности. Однако до настоящего времени вопросы связи патологий детского возраста с профессиональной деятельностью родителей и/или экологической нагрузкой места проживания остаются открытыми и нерешенными. Актуальность проблемы обостряется тем, что социально-экономический кризис в стране привел к резкому ухудшению условий труда работников — мужчин и женщин.

Доказательством этого служит неуклонный рост доли женщин, имеющих профессиональные заболевания. Среди всех работников женщины составляют 48,3%. При этом наиболее высокий уровень их занятости приходится на фертильный возраст. По официальным данным, более одного миллиона женщин работает в условиях, не соответствующих гигиеническим требованиям. Более 25% от всех больных с профзаболеваниями составляют женщины.

Вместе с тем, из большого перечня женских болезней в *Список профессиональных заболеваний* 1996 году включено только одно заболева-

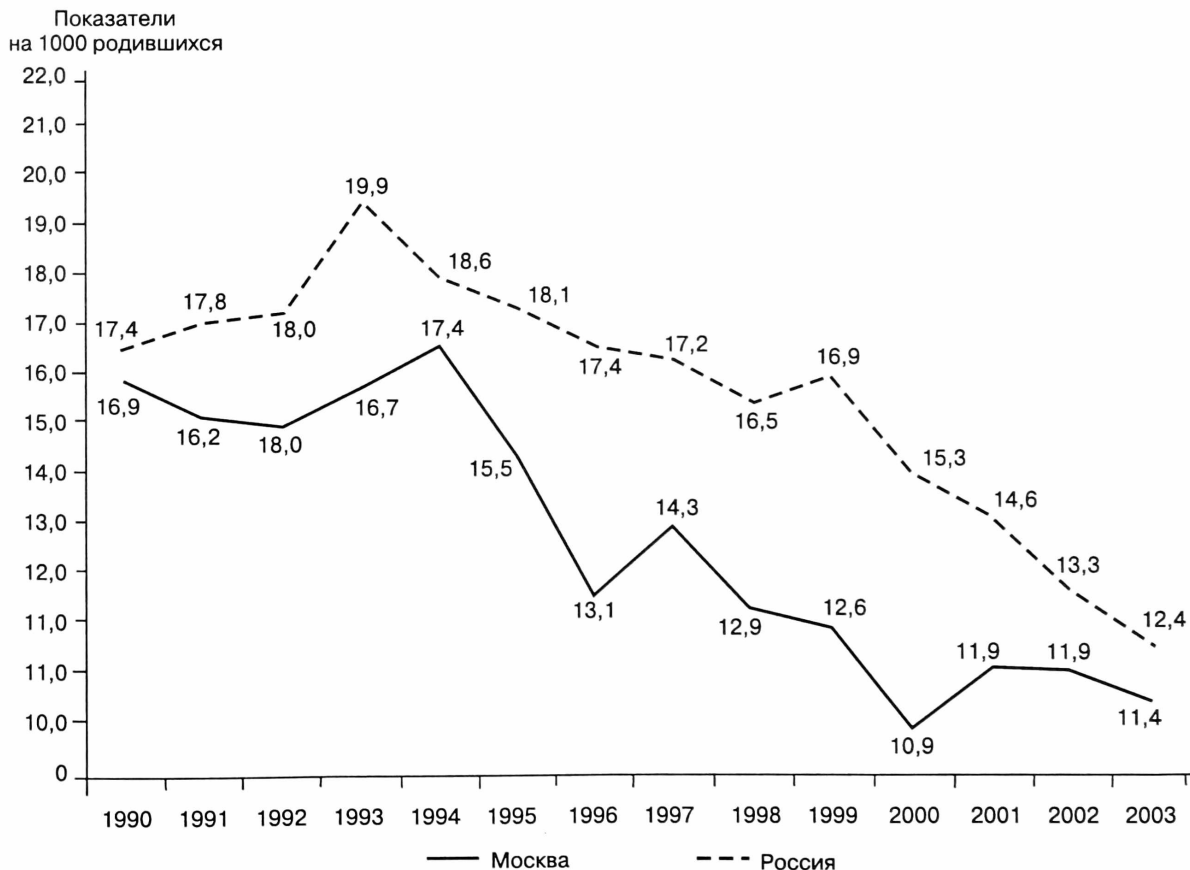


Рис. 2. Младенческая смертность в Москве и Российской Федерации



Рис. 3. Структура причин младенческой смертности в Москве в 2003 году

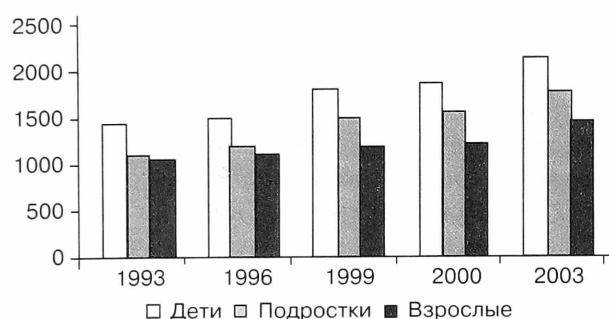


Рис. 4. Динамика общей заболеваемости населения РФ (на 1000 населения соответствующего возраста)

ние половой сферы женщин — опущение и выпадение половых органов — заболевание, обусловленное подъемом и перемещением тяжестей вручную. Однако даже это официально признанное профессиональное заболевание не диагностируется, так как практические врачи — акушеры-гинекологи — патологий, связанных с вредными и опасными условиями труда не знают. Следовательно, роль вредных факторов труда в развитии патологических изменений репродуктивной системы явно недооценивается и соответственно недоучитывается.

Открытым остается вопрос о повреждающем действии на процессы репродукции окружающей среды, в которой проживает женщина. Сегодня доказано, что женщины наиболее уязвимы к вредным профессиональным и экологическим факторам в критические периоды репродуктивной жизни, т. е. в период становления половой функции, в период беременности и кормления ребенка грудью, а также в климактерический период.

В табл. 1 приведены возможные варианты развития патологий в зависимости от периода репродуктивного цикла человека при воздействии вредных факторов, а также меры профилактики.

Анализ данных таблицы позволяет сделать выводы о том, что наиболее опасными периодами генеративного цикла человека для формирования врожденных пороков развития у плода и новорожденного являются первые недели беременности. Это подтверждается данными статистики о росте показателей врожденной патологии у детей (ВПР). Среди причин перинатальной смертности ВПР занимает второе место.

Широкий спектр токсикантной и ксенобиальной нагрузки, формирующийся под влиянием выбросов промышленных предприятий и автотранспорта, содержит вещества, обладающие вредными эффектами. При этом наибольшим риском из химических ядов обладают вещества с гонадотропным, эмбриотропным, тератогенным, канцерогенным и мутагенным действием, так называемые репротоксиканты. По нормам Евросоюза (EUR 14991 EN 1993) к ним относятся: бензо(а)пирен, бинапакрил, бромоксинил, ромоксинил октанат, сероуглерод, пигмент красный, пигмент желтый, диметилформамид диносеб, диносеб соли и эфиры, динотерб, динотерб соли и эфиры, 2-этоксиэтанол, этоксиэтилацетат, свинца ацетат, свинца алкилы, свинца азид, свинца хромат, другие производные свинца — свинца диацетат, свинца гексафлюоросилицилат, свинца гидрогенарсенат, свинца метаносульфонат, свинца 2,4,6-тринитрорезорциноксид —, метоксиэтанол, 2-метоксиметил ацетат, метил-азоксиметанол ацетат, мирекс, никель тетракарбонил, итрафен(изо), свинца ортофосфат, варфарин.

Формирование репродуктивного здоровья человека начинается не только задолго до его рождения (эмбриональное развитие), но и определяется целым комплексом факторов, с которыми повседневно сталкивается человек. Становление репродуктивной системы девочки начинается в 7–8 лет и достигает оптимального развития к 16–17 годам. Принято считать, что репродуктивный возраст женщины укладывается в возраст 15–49 лет. Постепенное угасание репродуктивной функции начинается в 45 лет.

Ответная реакция со стороны репродуктивной системы на воздействие вредных факторов имеет ряд особенностей. Например, если функция сердечно-сосудистой, нервной и других систем организма зависит только от одного (конкретного)

Таблица 1

Репродуктивные исходы при воздействии вредных факторов и меры профилактики

Периоды репродуктивного цикла	Время воздействия вредного фактора	Клинические проявления репродуктивного исхода	Меры профилактики
Женщина вне беременности			
<i>Фолликула:</i>			
примордиальный	период внутриутробного развития; взрослый организм (периоды вне и в течение беременности)	отделенные эффекты: укорочение репродуктивного периода в т.ч.: снижение фертильности; бесплодие (первичное); невынашивание; ранний климакс; нарушение ОМЦ	работа в условиях, соответствующих нормативным требованиям: планирование беременности; диспансерное наблюдение (мониторинг) здоровья женщин, работающих во вредных и тяжелых условиях
преовуляторный	взрослый организм (женщина вне беременности)	непосредственные эффекты: самопроизвольный выкидыш на ранних сроках; бесплодие (предотвратимое)	—
Беременная женщина			
<i>Периоды биологического развития человека:</i>			
образование зиготы	до 11 дня беременности	нарушение процессов оплодотворения (гибель оплодотворенной яйцеклетки или дальнейшее нормальное развитие)	обязательное трудоустройство беременных; медицинское обследование по углубленной программе с учетом воздействующих вредных факторов
органогенез	11–57 (62) день (2–9 нед.)	самопроизвольный выкидыш; нарушение имплантации; формирование ВПП (3–8 нед.)	—
имплантация	20–21 день	самопроизвольный выкидыш; образование некрозов и др. нарушения в плаценте (хроническая гипоксия, асфиксия плода, ВЗРП и др.)	—
фетогенез	С 9 по 36 нед.	поздний выкидыш; преждевременные роды ВЗРП (физическое недоразвитие, выражающееся в функциональных и поведенческих аномалиях)	—
формирование гонадного пола	7–10 нед.	нарушение формирования соматического пола	генетические исследования для выработки целенаправленных действий
Постнатальный период			
		В результате нарушений процессов развития организма за счет материнской экспозиции, поглощения с молоком матери вредных химических веществ и поступления их через кожу, пищу, воду возможны: развитие новообразований; задержка физического и психического развития ребенка	Проведение лечебных мер в соответствии с выявленной патологией у ребенка

индивидуума, то для полноценной функции репродуктивной системы необходимо участие двух индивидуумов (мужчины и женщины) и при этом в репродуктивном здоровье каждого не должно быть отклонений. Кроме этого, важно учитывать,

что для репродуктивной функции характерна периодичность действия.

Многочисленными научными исследованиями доказано, что нарушения репродуктивного здоровья могут происходить при воздействии на

человека химических веществ, факторов физической и биологической природы, психического и социального стрессов и т. д.

Как правило, на человека воздействует комплекс факторов. Их токсичность может проявиться в изменениях органов репродукции и/или относящейся к ним эндокринной системы. Результатом воздействия могут быть изменения сексуального поведения, снижение фертильности, неблагоприятные исходы беременности и другие нарушения репродуктивной системы.

Воздействие вредных факторов любой этиологии может проявиться в виде следующей патологии:

со стороны женщины:

- бесплодием или снижением способности к оплодотворению;
- нарушением менструального цикла;
- самопроизвольными абортами;
- патологией течения беременности, родов и послеродового периода;

со стороны мужчины:

- снижение качества спермы;
- нарушение эндокринного статуса;
- новообразования яичек и др.;

со стороны плода и новорожденного:

- структурными аномалиями плода;
- замедлением роста внутриутробного плода;
- гипотрофией плода и новорожденного;
- функциональной недостаточностью созревания организма.

Известно, что в условиях производства на работника действует, как правило, комплекс неблагоприятных факторов в различных комбинациях. Условно различают прямое (специфическое) и непрямое (опосредованное) влияние того или иного вредного фактора на организм человека. Ответная реакция организма на действие опасных профессиональных факторов клинически не отличается от набора реакций, не связанных с вредными условиями труда. Вместе с тем интенсивность клинических проявлений этиологически зависит от уровня и длительности (стажа работы) воздействия опасных и вредных факторов, т. е. класса вредности условий труда, степени индивидуальной чувствительности организма и т. д.

В практической работе крайне сложно оценить степень связи нарушений РЗ с воздействием вредных профессиональных или экологических факторов. При проведении экспертизы необходимо руководствоваться не только знанием условий труда, т. е. показателями интенсивности и длительности воздействия вредного фактора, особенно при малых уровнях, но и данными

об этапах жизненного развития человека, на которых могла произойти поломка (т. е. анамнез и, в частности, в период внутриутробного развития), а также данными о состоянии репродуктивной системы на момент обследования — учитывать возраст, пол, состояние соматического здоровья, условий быта и т. п.

Методические основы исследований РЗ в медицине труда базируются на профессиональных и этических принципах и включают клинические, статистические, лабораторные и другие методы обследования. Отличительной особенностью является проведение этиогенезного анализа профессионального риска нарушений РЗ и оценка степени связи его с работой.

Доказано, что одной из самых распространенных патологий женской половой сферы при работе в неблагоприятных условиях являются нарушения менструальной функции, которые оцениваются как интегральный ответ репродуктивной системы на воздействие вредных факторов. Так, нами установлено, что 60% женщин, работающих в условиях нагревающего микроклимата, страдают нарушением менструального цикла, которое обусловлено изменениями гормонального профиля работниц и их иммунологического статуса, и которые в дальнейшем (при наступлении беременности) клинически проявляются патологией беременности, плода и новорожденного.

Период беременности является одним из самых важных в формировании здоровья будущего индивидуума, в том числе репродуктивного (особенно для плодов женского пола). В зависимости от характера биологического действия химических веществ риск развития тяжелых форм патологии у плода и новорожденного клинически может проявиться ВПР, мертворождением, изменением массы тела новорожденного (менее 2500 г или более 4000 г), трансплацентарным канцерогенезом, развитием функциональных нарушений, психических отклонений и т. д.

С позиций доказательной медицины можно утверждать, что у женщин, работающих во вредных и опасных условиях, риск нарушений развития плода значительно превышает риск для материнского организма, а этиологическая доля, как мера профессиональной обусловленности нарушений у новорожденного, напрямую связана с классом вредности условий, в которых работает женщина. Эти данные свидетельствуют о малой защищенности плода материнским организмом от неблагоприятного влияния факторов производственной среды, а

Таблица 2

Частота осложнений беременности в зависимости от техногенной нагрузки района проживания (на 100 женщин)

Показатели	Запад	Юго-Восток	Значимость различий сравниваемых показателей	
	$p \pm m$	$p \pm m$	Отношение шансов, OR	Доверительный интервал, (95% CI)
Угроза прерывания 1-й половины	24,4 ± 2,0	33,3 ± 3,2 ($p < 0,05$)	1,62	1,11–2,37
Угроза прерывания 2-й половины	5,1 ± 1,1	24,3 ± 2,9 ($p < 0,001$)	6,01	3,43–10,59
Гестоз	24,8 ± 2,1	33,5 ± 2,7 ($p < 0,05$)	1,53	1,03–2,23
Анемия	36,5 ± 2,3	80,2 ± 2,2 ($p < 0,001$)	13,0	7,88–21,61

последствием этого могут быть отклонения в физическом и психическом развитии ребенка.

Вместе с тем в новом приказе МЗ № 50 от 10 февраля 2003 года хотя и остался раздел по организации акушерско-гинекологической помощи женщинам, работающим на промышленных предприятиях, но особенности наблюдения и диспансеризации работниц не обозначены, что затрудняет работу практического врача.

На сегодняшний день нельзя не учитывать роль здоровья мужчины, работающего во вредных условиях, в формировании здоровья будущего ребенка. Снижение качества спермы, нарушение эндокринного статуса и т. д. вызывают свинец, хлоропрен, вещества класса диоксинов, вибрация, радиация и др. Эти вещества также вызывают нарушения здоровья их детей. Например, у женщин, работающих в условиях вибрации, наблюдаются самопроизвольные выкидыши. То же происходит и у женщин, мужа которых работают в условиях повышенного уровня вибрации, вследствие отрицательного воздействия вибрации на сперматогенез.

Таким образом, вероятность причинения ущерба репродуктивной функции работника (а также внутриутробному развитию плода, здоровью новорожденного в период кормления грудью), связанная с исполнением им трудовых обязанностей, рассматривается нами как профессиональный риск для репродуктивного здоровья.

Исследования, проведенные нами в Москве, показали, что у 95,4% обследованных беременных, проживающих в экологически загрязненном районе (Юго-Восток), частота гестационных осложнений на фоне изменений гуморального иммунитета составляла 69%. У 51% обследован-

ных выявлена сенсibilизация к промышленным химическим загрязнителям: формальдегиду, свинцу и никелю.

Клинико-лабораторные исследования показали, что среди беременных преобладали анемия беременных, угроза прерывания и самопроизвольные аборт, гестоз (у каждой 3-й беременной), вегето-сосудистая дистония, фетоплацентарная недостаточность и др. нарушения (табл. 2)

Выявлена особенность развития гестозов на ранних сроках беременности у женщин, имеющих профессиональные вредности и/или проживающих в экологически неблагоприятных районах. Начало позднего токсикоза приходится на 20–24 неделю беременности. Осложнения в родах отмечены в 62% случаев. В 12% случаев состояние новорожденных оценивалось как средней тяжести. В загрязненном районе рождение детей с низкой оценкой менее 6 баллов наблюдались в 3 раза чаще по сравнению с условно чистым, при этом нарушения мозгового кровообращения гипоксического генеза диагностировались достоверно чаще (15,1 против 9,0 на 100 родившихся) (табл. 3).

Анализ заболеваемости детей первого года жизни показал, что в районе с высокой техногенной нагрузкой в три раза чаще развивается гипертензионно-гидроцефальный синдром (ГГС) как следствие нарушения мозгового кровообращения при рождении; достоверно чаще развивается железодефицитная анемия; растет число часто и длительно болеющих детей.

Гипертензионно-гидроцефальный синдром в плане прогноза отдаленных последствий является крайне неблагоприятным. Этот диагноз в экологически загрязненном районе ставится

Таблица 3

Частота заболеваний новорожденных в зависимости от района проживания (на 100 новорожденных)

Показатели	$p \pm m$	$p \pm m$	Отношение шансов OR	Доверительный интервал 95% CI
Низкая оценка по шкале Апгар (6 баллов и ниже)	$5,3 \pm 1,2$	$15,6 \pm 2,6$ ($p < 0,01$)	3,35	$2,01 \div 5,72$
Хроническая внутриутробная гипоксия	$12,4 \pm 1,8$	$20,3 \pm 2,9$ ($p < 0,05$)	1,81	$1,08 \div 3,02$
Гипотрофия	$8,3 \pm 1,5$	$11,5 \pm 2,3$	—	—
НМК гипоксического генеза	$9,0 \pm 1,5$	$15,1 \pm 2,6$ ($p < 0,05$)	1,56	$1,31 \div 2,99$
Внутриутробное инфицирование	$7,7 \pm 1,5$	$14,1 \pm 2,5$ ($p < 0,05$)	1,95	$1,06 \div 3,61$

Таблица 4

Вещества, вызывающие нарушения развития плода и врожденную патологию

Химические вещества	Вид нарушений
Свинец	Задержка роста и развития плода; выкидыши; высокая перинатальная смертность
Литий	Пороки сердца; аномалии развития магистральных сосудов
Ртуть органическая	Неврологические нарушения; задержка психомоторного развития; церебральный паралич; слепота; глухота и др.
Полихлорированные бифенилы	Замедление внутриутробного роста; отставание в умственном и психическом развитии
Варфарин	Микроцефалия; умственная отсталость; атрофия зрительного нерва (при воздействии во 2 и 3 триместре беременности); точечная хондродисплазия и др. нарушения костного скелета, схожие с генетическими нарушениями
Алкоголь	Задержка общего развития; пренатальная задержка роста; множественные аномалии суставов; пороки сердца (алкогольный синдром плода) и др.
Половые гормоны (прогестины, тестостерон)	Маскулинизация плода мужского пола; деформация половых органов мальчиков (гипоспадия) и девочек (сращение больших половых губ); пороки сердца
Вальпроевая кислота	Патология развития нервной трубки; расщепление губы; пороки сердечно-сосудистой и мочеполовой систем; дефекты лица и костей скелета

в три раза чаще, чем в условно чистом ($15,8 \pm 2,6$ и $4,8 \pm 1,2$ на 100 детей соответственно).

На сегодня доказано, что барьерная функция плаценты нарушается при воздействии на беременную ряда химических веществ, которые могут переходить к плоду и нарушать его развитие. Исследованиями Одинаевой, выполненными под нашим руководством, показано, что до 50% фтора и его соединений, циркулирующих в крови беременной, переходит в кровь новорожденного. При этом усугубляющим фактором для здоровья ребенка является грудное вскармливание, так как с молоком матери фтор попадает в организм новорожденного. Наличие фтора представляет опасность для печени ребенка — доказаны нарушения ее белковосинтезирующей, антиоксидантной и ферментативной функций.

Дети женщин, проживающих в зоне алюминиевого завода, рождались ослабленными, с низкой оценкой по шкале АПГАР, в состоянии асфиксии, гипотрофичные, с пороками развития.

Врожденные пороки развития имеют особую социальную значимость для общества. Нами проведены исследования по Москве. Было выявлено, что в структуре пороков развития в 2002 году наибольшая доля принадлежала врожденным аномалиям костно-мышечной системы (наиболее часто встречаются врожденный вывих, дисплазия тазобедренных суставов, патологическая установка стоп). Второе место занимают аномалии системы кровообращения, на третьем — аномалии органов пищеварения, четвертое место принадлежит аномалиям половых органов (варикоцеле,

крипторхизм, кисты семенного канатика, влагалища, недоразвитие крайней плоти, уретерогидронефроз и пр.). Обращало на себя внимание увеличение в 2002 году по сравнению с 2001-м числа пороков половой системы мальчиков, причем это зависело от степени загрязнения окружающей среды. В табл. 4 приводятся отдельные химические вещества, способные вызвать развитие ВПР.

Таким образом, результаты исследований позволили нам определить наиболее информативные показатели для оценки состояния репродуктивного здоровья беременных женщин и здоровья их потомства при экологической нагрузке.

Критерии оценки нарушений РЗ женщин, проживающих в экологически неблагоприятных условиях:

- повышенная частота угрозы прерывания беременности;
- гестозы и их раннее развитие;
- железодефицитная анемия.

То же для новорожденных и детей первого года жизни:

- внутриутробное инфицирование;
- хроническая внутриутробная гипоксия;

- низкая оценка по шкале АПГАР при рождении;
- нарушение мозгового кровообращения гипоксического генеза;
- гипертензионно-гидроцефальный синдром;
- железодефицитная анемия;
- болезни органов дыхания.

Действие вредных химических факторов на биологическую систему «мать—плацента—плод» клинически проявляется:

- общим токсическим действием при воздействии химических соединений на организм матери и их избирательной способностью повреждать органы или системы организма, обеспечивающие нормальное протекание беременности;
- способностью тканей плода избирательно накапливать различные химические соединения или их метаболиты при непосредственном контакте яда с эмбриональными клетками;
- изменением проницаемости плаценты вследствие ее повреждения химическими веществами;
- свойством химических веществ вызывать генные и хромосомные мутации в соматических и половых клетках.



Рис. 5. Воздействие вредных факторов на развивающийся организм (эмбрио-, фетогенез, постнатальный период)

Условия труда (по Р 2.2.813-94 ГКСЭН РФ)	Эколого-гигиенические условия (по МП № 01-19-12-17 1996 г. ГКСЭН РФ)				
Экстремальные (4)					Д
Особо вредные (3,3–3,4)				Г	
Вредные (3,1–3,2)			В		
Допустимые (2)		Б			
Оптимальные (1)	А				
	Относительно удовлетво- рительные	Неудовлет- ворительные	Напряженные	Критические	Кризисные

Категории риска:

А — отсутствует; Б — малый; В — умеренный; Г — высокий; Д — очень высокий (экстремальный)

Рис. 6. Категории риска здоровья работающей женщины в зависимости от класса труда и эколого-гигиенических условий места проживания

Механизм повреждающего действия вредных факторов на развивающийся плод схематически представлен на рис. 5.

К группам риска по нарушению РЗ, связанному с воздействием вредных факторов, относятся:

- девушки-подростки 14–17 лет (учащиеся ПТУ);
- молодые женщины (18–34 года) активного репродуктивного возраста со стажем работы до 10 лет;
- женщины в возрасте 35 лет и более со стажем 10 лет и более, а также с сильными факторами риска с учетом соматических особенностей (малый вес, курение, наркомания и др.);
- женщины позднего репродуктивного возраста (40–49 лет) (климактерический период).

Актуальной проблемой является сочетанное воздействие профессиональных и экологических факторов риска. В современных условиях население детородного возраста, работающее в неблагоприятных условиях и проживающее в экологически загрязненном районе, по существу пребывает в хронической экстремальной ситуации.

Для интегральной оценки комплексного воздействия среды проживания и условий труда разработана шкала Денисова Э.И. (рис. 6), с помощью которой возможно определить рост категории риска для репродуктивного здоровья в зависимости от повышения вредности условий

труда и степени экологического неблагополучия места проживания.

Используя материалы клинических, экспериментальных, статистических, эпидемиологических исследований в 90 годы прошлого столетия была сформулирована *Концепция охраны репродуктивного здоровья работающего населения*. Основой этой концепции были результаты исследований по гигиене труда женщин (Волкова З.А. и др.), наши собственные исследования и правовые международные и отечественные документы. В отличие от Концепции охраны репродуктивного здоровья населения, принятой на период 2000–2004 гг. в ней предусмотрен комплексный подход к сохранению РЗ работников (как женщин, так и мужчин) с учетом следующих позиций: гендерный подход, т. е. учет половых различий при равных правах и возможностях в отношении трудовой занятости и медицинского обслуживания; дополнительная защита «уязвимых» групп как групп повышенного риска (беременных, недавно родивших женщин, кормящих грудью, детей); обязательный учет социально-бытовой, экологической и других видов нагрузок.

Принципиально важным в концепции является то, что медицина труда, в отличие от большинства других медицинских дисциплин располагает надежной точкой отсчета — временем начала работы и ее длительностью (стажа) во вредных и

опасных условиях труда, а также знанием (методом расчета) момента оплодотворения.

Таким образом, к настоящему времени изучены вопросы оценки профессионального риска и ущерба для репродуктивного здоровья.

- Разработаны гигиенические критерии его оценки, разработаны методы анализа структуры и степени профессионального риска, а также этиогенезного анализа связи факторов риска с нарушениями репродуктивного здоровья, накапливаются материалы по профессионально обусловленным нарушениям здоровья.

- Разработанные критерии оценки репродуктивных нарушений работников опасных и вредных производств позволяют устанавливать связь заболеваний с условиями труда.

- Разработана терминология по профессиональному риску для репродукции.

- Для практического здравоохранения разработаны перечни производств и химических веществ. В настоящее время разработан проект технического регламента, соблюдение требований которого будет способствовать снижению патологии матери и плода от профессиональных вредностей.

По нашему мнению любое профессионально обусловленное нарушение репродуктивного здоровья следует рассматривать как трудовое увечье (временная или постоянная утрата трудоспособности, потеря заработка) и как нарушение социального благополучия (медико-социальный ущерб, семейные проблемы и т. д.).

В основу профилактики, в частности, профессиональных нарушений здоровья работников положена система априорной и апостериорной оценки профессионального риска.

Исходя из принципа профилактической направленности российской медицины, работа по охране РЗ трудящихся строится на предупреждении нарушений профессионального характера, при этом охрана РЗ включает мероприятия первичной, вторичной и третичной профилактики:

- Первичная профилактика предусматривает согласование проектов при строительстве предприятий со специалистами по медицине труда, кроме этого, рабочие места женщин должны со-

ответствовать требованиям санитарных норм и быть аттестованы по условиям труда.

- Вторичная профилактика включает меры медицинского плана, алгоритм которых изложен в методическом пособии для врачей по трудоустройству беременных женщин.

- Мероприятия третичной профилактики выполняют согласно законодательным и методическим документам по охране здоровья работников.

Беременность нельзя приравнять к нездоровью. Многие женщины работают во время беременности или возвращаются к работе в период кормления ребенка грудью. Известно, что наиболее опасными периодами в формировании врожденных пороков развития плода являются первые дни беременности.

В целях снижения частоты врожденной патологии и показателей перинатальной заболеваемости и смертности, необходимо, для женщин, работающих во вредных условиях:

- Пересмотреть сроки декретного отпуска с переносом его на первые дни беременности (с учетом обязательного планирования беременности).

- Согласно Женевской декларации (международной клятвы врачей), ответственность за здоровье человека начинается с момента его зачатия, что ставит во главу угла профилактики новый принцип — принцип планирования беременности с позиций медицины труда и промышленной экологии, поскольку невыполнение этих требований чревато риском рождения ребенка с нарушением здоровья; в частности, рождение ребенка с пороками развития у родителей, работавших или проживавших в официально признанных районах экологического бедствия, следует рассматривать как *страховой случай* при условии установления современными научными методами причинной связи.

Научно-обоснованные данные о влиянии вредных и опасных факторов (профессиональных или факторов окружающей среды) на репродуктивное здоровье населения позволяют прогнозировать многие нарушения репродуктивного здоровья, и, соответственно, разрабатывать меры профилактики, снижая тем самым уровни заболеваемости и смертности матери и ребенка.

А.Н. Баранов, Т.Б. Лебедева

Северный государственный
медицинский университет;
кафедра акушерства и гинекологии

МЕДИКО-ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФИЗИЧЕСКОГО И ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ ДЕВОЧЕК И ДЕВУШЕК

■ В настоящее время установлено, что на формирование репродуктивной системы оказывает неблагоприятное влияние экологические факторы. Среди антропогенных экологических факторов особое значение приобретают металлополлютанты. На основании проведенного нами исследования выявлено, что у девушек и девочек, проживающих на территориях загрязненных солями тяжелых металлов, формируется тенденция к интерсексуальному типу телосложения, что проявляется в увеличении ширины плеч, длины рук, уменьшением поперечных размеров таза. Развитие вторичных половых признаков сопровождается задержкой в развитии молочных желез, подмышечного оволосения и наступления менархе. Проживание девочек и девушек в районах, где определяется повышенное содержание тяжелых металлов в почве, следует относить к неблагоприятным факторам, с возможным влиянием на физическое и половое развитие.

■ **Ключевые слова:** металлополлютанты; репродуктивная система; экологические факторы; физическое и половое развитие

В настоящее время установлено, что на формирование репродуктивной системы оказывают неблагоприятное влияние экологические факторы. Среди антропогенных экологических факторов особое значение приобретают металлополлютанты. Загрязнение почв тяжелыми металлами промышленных городов с развитой сетью транспортных магистралей происходит в результате трех основных процессов эмиссии поллютантов: нерегламентированного сброса твердых отходов производства; жидкого стока с растворенными и взвешенными токсическими соединениями и посредством атмосферной эмиссии. Второй и третий путь загрязнения экологически наиболее опасный [1, 8, 14].

В естественном виде металлы встречаются в природе, присутствуя в горных породах, почве, растениях и животных. Они могут быть также связаны в молекулах органических или неорганических веществ, сорбированы на воздушной пыли. В специальной научной литературе существует термин «тяжелые металлы», это группа химических элементов, имеющих плотность более 5 г/см³. Необходимыми для человеческого организма являются такие тяжелые металлы, как медь, цинк, молибден, кобальт, марганец, железо [1, 2, 20].

К наиболее токсичным тяжелым металлам относят ртуть, кадмий, свинец, таллий. Вместе с тем, они считаются наиболее вероятными и опасными загрязнителями окружающей среды, так как широко используются в промышленности и на транспорте [2, 3, 8].

Известно, что ртуть вызывает нейротоксическое действие на головной мозг и особенно мозг плода и новорожденного. Основные источники ртути — это сжигание ископаемого топлива, отходов, а также хлорщелочная промышленность и цветная металлургия.

Кадмий токсичен для большинства форм жизни. Поступает в организмы с водой, пищей, из воздуха; накапливаясь в растениях, особенно грибах, в организмах животных. Большие дозы кадмия приводят к повреждению почек и нарушают обмен кальция и витамина D, вызывая декальцификацию скелета. Из организма кадмий выводится очень медленно, период полураспада составляет десятки лет. Крупными источниками являются: сжигание ископаемого топлива, отходов, производство красителей, металлических покрытий, батарей электрических элементов, электронная промышленность, химические удобрения [1, 3].

Большое внимание в настоящее время уделяется изучению воздействия свинца на организм человека и путям его проникновения. Свинец накапливается в печени, почках, селезенке и скелете. При поступлении в костный скелет для выведения его потребуется до 20 лет. Свинец повреждает центральную нервную систему, желудочно-кишечный тракт, повреждает эритроциты, вызывая анемию. Свинец способен проникать через плаценту, повреждая развивающийся плод. Основной источник — этили-

рованный бензин, горнодобывающая и металлургическая промышленность, боеприпасы и сжигание мусора [1, 6, 9, 19, 20].

Если усвоение металла больше, чем способность организма выводить его, то металл аккумулирует в органах. Накопление происходит в течение всей жизни организма и является основной причиной хронической токсичности. Известно, что металлы накапливаются в белковых тканях и костях, а не жирах, как органические токсиканты [1, 20].

В отличие от природных биогеохимических систем, где влияние на человека ограничено кругом распространенных микроэлементов, осуществляется через пищевую цепь, то для городов, где широко распространены тяжелые металлы, преимущественно ингаляционный путь поступления [3, 11].

Антропогенные процессы, определяющие экологию городов, сопровождаются комплексной полиэлементной химизацией и металлизацией. Выбросы отходов содержащих тяжелые металлы в атмосферу приводят к формированию загрязненных потоков, которые выпадают на земную поверхность. Поверхностный сток с почв приводит к смыву загрязнений и включению их в водно-миграционную цепь. Почва, которая находится на пересечении всех транспортных путей миграции ксенобиотиков, — наиболее чувствительный индикатор геохимической обстановки в регионе [3, 14].

Влияние антропогенных факторов на организм зависит не только от количества, но и от трансформации химических веществ в атмосферном воздухе под воздействием температуры, влажности, ультрафиолетового излучения, озона и других факторов [5, 16, 19].

Опасное воздействие тяжелых металлов из окружающей среды проявляется прежде всего на детях. Это связано с рядом физиологических особенностей детского организма: незрелостью ферментных систем, низкой величиной клубочковой фильтрации почек, повышенной проницаемостью кожи, слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей, гематоэнцефалического барьера, низкой кислотностью желудочного сока, незрелостью системного и местного иммунитета [5, 12, 19].

Загрязнение окружающей среды достигло к настоящему времени существенных, а в некоторых регионах страны катастрофических размеров. Международный регистр содержит уже сотни потенциально токсических и экологически вредных веществ, оказывающих сенсибилизирующее, токсическое, раздражающее, имму-

нопатологическое, тератогенное и мутагенное действие [11, 13, 21].

Многие исследования, изучающие влияние загрязнения почвы и воздуха тяжелыми металлами на здоровье детей, показали, что общая заболеваемость в 1,5–5,3% выше, чем в относительно чистых районах. В структуре заболеваемости детей преобладают болезни органов дыхания, нервной системы, органов чувств, аллергические и инфекционные заболевания. Широко распространены заболевания ЛОР-органов, эндокринные нарушения, болезни желудочно-кишечного тракта, карисес [7, 12, 19].

Архангельская область относится к регионам с неудовлетворительным качеством питьевой воды, где 15% проб не соответствуют гигиеническим нормам и микробиологическим показателям, до 10% проб пищевых продуктов содержат токсические элементы, антибиотики, микотоксины, нитрозамины [6]. Город Архангельск также вошел в список 40 городов бывшего СССР с наибольшим уровнем загрязнения воздушного бассейна [4].

Основными источниками загрязнения в городе являются целлюлозно-бумажные комбинаты, лесопильно-деревообрабатывающие предприятия, гидролизный завод, предприятия теплоэнергетики и автотранспорта [18].

Ежегодно увеличиваются выбросы свинца и его неорганических соединений, метилмеркаптана, сероводорода, диоксида серы, оксида углерода и др. Выбросы загрязняющих веществ в г. Архангельске в 2000 году увеличилось более чем на 3,3 тыс. тонн, чем в 1999 году [18].

По данным исследований проб почвы на содержание тяжелых металлов, проведенных Институтом экологических проблем Севера УРО РАН, установлено загрязнение почв сельскохозяйственных, лесных угодий и населенных пунктов в различных концентрациях на территории Архангельской области. Вместе с тем, в основном результаты анализа исследованных проб почвы свидетельствуют о том, что в основном содержание тяжелых металлов в указанных выше почвах не превышает ПДК. Установлено, что более сильному техногенному воздействию подвержена почва населенных пунктов, особенно в местах расположения промышленных и транспортных улов [17].

Нами проведено изучение 2609 школьников г. Архангельска в возрасте от 10 до 17 лет в целях изучения особенностей в физическом и половом развитии у девочек в зависимости от наличия металлополлютантов в почве.

В зависимости от района места жительства по наличию металлополлютантов в почве обследуемые были разделены на 2 группы:

1) без загрязнения почвы (1-я группа) проживали 727 (27,9%) девочек-подростков;

2) с загрязнением (2-я группа) — 1882 (72,1%).

На территории г. Архангельска проведено 917 проб почв (0–5 см), по сети 200 × 200 метров с некоторым сгущением в потенциально загрязненных участках. Все пробы проанализированы в аналитическом центре Института минералогии, геохимии и кристаллохимии редких элементов (Москва) полуколичественным спектральным методом на 40 элементов.

Для г. Архангельска основными металлополлютантами явились *Pb, Zn, Ag, Ba, Ni*; подчиненными — *Sc, Sn, Cu, Co, W, Sr, Mo*. Токсичными для г. Архангельска определены почвенные субстраты, включающие *Ag, Pb, Cu, Ni, Sc, Cr, Co, Ba*.

Городу Архангельску соответствовало 9 ассоциаций (типов) загрязнений почвы тяжелыми металлами. В соответствии с этим городу соответствовало 84 основных очага загрязнения почвенных субстратов по типам экогеохимических ассоциаций.

Нами проведено изучение физического и полового развития у 2609 школьников г. Архангельска, в возрасте от 10 до 17 лет. В зависимости от района места жительства по наличию металлополлютантов в почве обследуемые были разделены на две группы:

1) без загрязнения почвы (1-я группа) проживали 727 (27,9%) девочек-подростков;

2) с загрязнением (2-я группа) — 1882 (72,1%).

При сравнительном изучении физического и полового развития девочек и девушек в зависимости от района места жительства, проживающих без загрязнения и в условиях загрязнения почвы металлополлютантами выявлены их некоторые особенности. Так, масса тела у девочек и девушек в возрасте от 10 до 11 лет и от 14 до 16 лет, проживающих в районах с загрязнением почвы металлополлютантами, была больше, чем в экологически благополучных условия проживания (табл. 1). В данной группе максимальное увеличение массы тела школьниц соответствовало активному приросту длины тела в возрасте 10–14 лет, тогда как в 1-й группе увеличения массы тела происходило за счет двух скачков в 10–12 и 16–17 лет.

Динамика длины тела школьниц с 10 до 17 лет, проживающих в различных районах, представлена в табл. 2. Девочки из экологически неблагополучных районов были выше сверстниц 1-й группы сравнения на 5–7 см в возрасте 10 лет ($p < 0,01$), а у 12 и 13-летних школьниц выявлено отставание в росте ($p < 0,001$). После 14 лет межгрупповых отличий длины тела среди девочек и девушек не выявлено.

Окружность грудной клетки (ОГК) у девочек, проживающих в районах с загрязнением почвы, развивалась равномерно без выраженных скачков, но к окончанию полового развития данный показатель был меньше, чем у девушек из районов без загрязнения почвы (табл. 3). Девочки, проживающие в районах загрязнения почвы, имели ОГК меньше (за исключением 11 лет), чем в 1-й группе, значимые показатели регистрировались в 12 и 13 лет ($p < 0,001–0,05$).

Таблица 1

Масса тела (кг) девочек и девушек в зависимости от района проживания ($M \pm m$)

Возраст, лет	Средние значения	Без загрязнения, 1-я группа	С загрязнением почвы, 2-я группа	P
10	33,9 ± 0,6	31,3 ± 0,6	34,8 ± 0,8	$P_{2-3} < 0,01$ $P_{1-2} < 0,01$
11	38,2 ± 0,4	37,2 ± 0,8	38,6 ± 0,5	
12	43,2 ± 0,5	45,2 ± 0,9	42,1 ± 0,6	$P_{2-3} < 0,01$
13	47,0 ± 0,4	47,3 ± 0,7	46,9 ± 0,4	
14	51,2 ± 0,3	49,9 ± 0,6	51,6 ± 0,4	$P_{2-3} < 0,05$
15	53,4 ± 0,4	52,7 ± 0,6	53,6 ± 0,5	
16	54,6 ± 0,4	53,2 ± 0,8	55,1 ± 0,5	$P_{2-3} < 0,05$
17	56,4 ± 0,6	57,9 ± 1,4	55,9 ± 0,6	

* — P только для достоверных различий:

P_{1-2} — достоверность различий между средними значениями и 1-й группой;

P_{1-3} — достоверность различий между средними значениями и 2-й группой;

P_{2-3} — достоверность различий между 1-й и 2-й группами.

Таблица 2

Длина тела (см) девочек и девушек в зависимости от района проживания ($M \pm m$)

Возраст, лет	Средние значения	Без загрязнения, 1-я группа	С загрязнением почвы, 2-я группа	P
10	33,9 ± 0,6	31,3 ± 0,6	34,8 ± 0,8	P ₂₋₃ < 0,01 P ₁₋₂ < 0,01
11	38,2 ± 0,4	37,2 ± 0,8	38,6 ± 0,5	
12	43,2 ± 0,5	45,2 ± 0,9	42,1 ± 0,6	P ₂₋₃ < 0,01
13	47,0 ± 0,4	47,3 ± 0,7	46,9 ± 0,4	
14	51,2 ± 0,3	49,9 ± 0,6	51,6 ± 0,4	P ₂₋₃ < 0,05
15	53,4 ± 0,4	52,7 ± 0,6	53,6 ± 0,5	
16	54,6 ± 0,4	53,2 ± 0,8	55,1 ± 0,5	P ₂₋₃ < 0,05
17	56,4 ± 0,6	57,9 ± 1,4	55,9 ± 0,6	

Таблица 3

Окружность грудной клетки (см) девочек и девушек в зависимости от района проживания ($M \pm m$)

Возраст, лет	Средние значения	Без загрязнения, 1-я группа	С загрязнением почвы, 2-я группа	P
	1			
10	64,2 ± 0,5	64,5 ± 0,8	64,1 ± 0,7	
11	66,1 ± 0,3	64,9 ± 0,4	66,6 ± 0,3	P ₂₋₃ < 0,01 P ₁₋₃ < 0,05
12	69,0 ± 0,3	70,7 ± 0,5	68,1 ± 0,4	P ₂₋₃ < 0,001 P ₁₋₃ < 0,01
13	71,5 ± 0,2	72,2 ± 0,3	71,3 ± 0,2	P ₂₋₃ < 0,05
14	73,5 ± 0,2	73,2 ± 0,3	73,6 ± 0,2	
15	75,9 ± 0,2	76,3 ± 0,4	75,8 ± 0,2	
16	77,4 ± 0,2	77,6 ± 0,3	77,3 ± 0,3	
17	77,7 ± 0,2	78,4 ± 0,5	77,5 ± 0,3	

Поперечные размеры таза у школьниц, проживающих в районах с загрязнением почвы металлоплютантами, в большинстве случаев были больше, по сравнению с другой группой ($p < 0,001$). К окончанию периода полового созревания у девушек обеих групп поперечные размеры таза приближались к величинам взрослой женщины. Прямые размеры не имели достоверных межгрупповых различий и не заканчивали своего развития к 17 годам.

У девочек из районов с загрязнением почвы чаще регистрировалось отставание в развитии молочных желез соответственно возрасту. Вместе с тем, начальные стадии пубархе и аксилархе у девочек этой группы регистрировались, начиная с 10 лет, что на год раньше, чем у девочек, проживающих в районах без загрязнения почвы.

В возрасте 10 лет в обеих группах девочек менархе отсутствовали. Достоверные отличия установления менархе выявлены только в 11 лет, когда девушки, проживающие в районах с загрязнением почвы, уже имели 1 и 2 стадии формирования менструального цикла ($p < 0,05$).

Таким образом, у девушек и девочек, проживающих на территориях загрязненных солями тяжелых металлов, формируется тенденция к интерсексуальному типу телосложения, что проявляется в увеличении ширины плеч, длины рук, уменьшением поперечных размеров таза. Развитие вторичных половых признаков сопровождается задержкой в развитии молочных желез, подмышечного оволосения и наступления менархе. Проживание девочек и девушек в районах, где определяется повышенное содержание тяжелых

металлов в почве, следует относить к неблагоприятным факторам, с возможным влиянием на физическое и половое развитие.

Регистрация загрязнения почв тяжелыми металлами г. Архангельска свидетельствует о необходимости проведения лабораторного мониторинга проб почвы в местах транспортных узлов и промышленных предприятий, являющихся основными источниками загрязнения окружающей среды металлополлютантами.

Литература

1. Авцин А.П., Жаворонков А.А., Рим М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека. — М.: Медицина, 1991. — 496 с.
2. Агаджанян Н.А. Экология и здоровье человека // Вестников мед. технологий. — 1996. — Т. 3, № 2. — С. 52–56.
3. Бабенко О.В., Агалов В.И., Авхименко М.М. Экстремальное химическое воздействие соединениями тяжелых металлов: первыми страдают дети // Мед. помощь. — 2000. — № 6. — С. 35–39.
4. Борисов Б.М., Примаков В.И., Мартирова Т.А. Экологические подходы в оценке состояния здоровья подростков // Военно-мед. журн. — 1996. — № 2. — С. 51–55.
5. Вельтищев Ю.Е. Экологически детерминированная патология детского возраста // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. — 1996. — № 2. — С. 5–12.
6. Герасименко Т.И., Домнин С.Г., Рослый О.Ф., Федорук А.А. Оценка комбинированного действия бинарных смесей свинец-медь и свинец-цинк // Медицина труда и промышленная экология. — 2000. — № 8. — С. 36–39.
7. Демин В.Ф., Ключников С.О., Покидкина Г.Н. Значение неблагоприятных экологических факторов в формировании детской патологии // Педиатрия. — 1995. — № 3. — С. 98–102.
8. Длин В.В., Османов И.М. Роль тяжелых металлов в формировании заболеваний у детей // Рос. мед. журн. — 1997. — № 6. — С. 48–51.
9. Дубровский В.А. и др. Влияние некоторых загрязнений атмосферного воздуха на заболеваемость органов дыхания детей // Здравоохран. Рос. Фед. — 1996. — № 3. — С. 35–38.
10. Кучма В.Р., Минибаев Т.Ш., Башкирова М.А. и др. Динамические наблюдения за состоянием здоровья детей в городе с развитой химической промышленностью // Гиг. и сан. — 1994. — № 2. — С. 37–40.
11. Машаева Л.Л. Экологические факторы и беременность // Вест. акуш.-гин. — 1994. — № 4. — С. 3–9.
12. Нарзулаев С.Б., Филиппов Г.П., Савченков М.Ф., Рихванов Л.П. Связь загрязнения почв тяжелыми металлами и здоровья детей Томска // Гиг. и сан. — 1995. — № 4. — С. 16–19.
13. Онищенко Г.Г. О санитарно-эпидемиологической обстановке в России // Гиг. и сан. — 1997. — № 6. — С. 4–10.
14. Петров Е.Ю., Зорин А.Д., Минеев Б.А. и др. Анализ причин загрязнения тяжелыми металлами атмосферного воздуха г. Костово Нижегородской области // Гиг. и сан. — 1999. — № 5. — С. 12–15.
15. Рослый О.Ф., Домнин С.Г., Герасименко Т.И., Федорук А.А. Особенности комбинированного действия свинца, меди и цинка // Медицина труда и промышленная экология. — 2000. — № 10. — С. 28–30.
16. Сидоренко Г.И., Новиков С.М. Экология человека и гигиена окружающей среды на пороге XXI века // Гиг. и сан. — 1999. — № 5. — С. 3–6.
17. Соколова Л.А. Здоровье населения Европейского Севера России на рубеже XXI века, 2002. — Архангельск: Изд. Центр. СГМУ. — С. 75–77.
18. Состояние и охрана окружающей среды Архангельской области в 2000 году. Доклад. — 2001. — 195 с.
19. Филатов Н.Н., Аксенова О.И., Волкова И.Ф. и др. Нпм отдельных факторов среды обитания в изменении здоровья детского и подросткового населения Москвы // Здравоохран. Рос. Фед. — 1998. — № 5. — С. 27–29.
20. Aggett P.J. Physiology and metabolism of essential trace elements: An out line // Clin. Endocr. Metab. — 1985. — Vol. 14, N 3. — P. 513–543.
21. Immunotoxicology / Ed Derlin A. — New York, 1987.

MEDICO-ECOLOGICAL ASPECTS OF PHYSICAL AND SEXUAL DEVELOPMENT OF THE ADOLESCENT GIRLS

Baranov A.N., Lebedeva T.B.

■ **Summary:** It has been established that ecologic factors could badly influence on the development of the reproductive system. Among anthropogenic ecologic factors, metal pollutants are of special interest.

In our survey, we have revealed that adolescent girls, living in the territories polluted by the salts of heavy metals, tend to have intersexual type of body build, which has manifested in enlarged shoulder width, enlarged length of the arms and decreased transverse pelvic distances. The development of the secondary sexual signs was accompanied by the retardation in development of mammas, arm-pits pilosis and onset of the first menstrual period. The fact that adolescent girls live in the areas with elevated soil concentration of the salts of heavy metals should be considered as unfavorable, with feasible influence on the physical and sexual development.

■ **Key words:** metal pollutants; reproductive system; ecologic factors; physical and sexual development

**А.В. Арутюнян, Г.О. Керкешко,
М.Г. Степанов, А.В. Корневский,
Э.К. Айламазян**

НИИ акушерства и гинекологии
им. Д.О. Отта РАМН, Санкт-Петербург

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ НАРУШЕНИЙ ГИПОТАЛАМИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ

■ Установлено, что суточные ритмы активности ряда моноаминергических систем гипоталамуса (норадреналин и серотонин в ПО и СВ-АРК, а также дофамин в СВ-АРК) находятся в зависимости функционирования эндогенного циркадианного осциллятора в СХЯ гипоталамуса. Свет оказывает модифицирующее воздействие на суточные ритмы этих нейромедиаторов. Усиление пика активности норадренергических систем под влиянием половых стероидов на стадии проэструса является важным механизмом формирования преовуляторного пика секреции гонадолиберина и гонадотропинов, инициирующего процесс овуляции. Оценка собственных экспериментальных результатов и данных литературы дает основание полагать, что изменение суточных ритмов норадреналина в ПО и СВ-АРК может приводить к значительным нарушениям гипоталамической регуляции репродуктивных циклов и быть одной из важных причин негативного воздействия ксенобиотиков на репродуктивную систему.

■ **Ключевые слова:** гипоталамус; моноаминергические системы; циркадианный осциллятор; половые стероиды

Одной из актуальных экологических проблем является изучение длительного воздействия на организм ряда чужеродных соединений, так называемых ксенобиотиков, с которыми человеку приходится сталкиваться на производстве и в быту. В течение последних 30 лет НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта разрабатывает проблему влияния экологической обстановки на репродуктивное здоровье женщины.

Репродуктивная система является одной из наиболее чувствительных к неблагоприятным факторам внешней среды систем женского организма. Многочисленные клинические наблюдения, проведенные в НИИ АГ им. Д.О. Отта, свидетельствуют о нарушении менструального цикла, секреции половых стероидов, гонадотропных гормонов, пролактина у женщин, работающих в присутствии паров бензина, формальдегида, метилметакрилата, стирола, бензола и других органических веществ [1].

Тонкие механизмы воздействия ксенобиотиков на репродуктивную систему могут быть изучены только в экспериментальных условиях. Подобные исследования, проведенные в лаборатории перинатальной биохимии НИИ АГ им. Д.О. Отта РАМН на самках крыс, показали, что вещества, обладающие нейротоксическим действием, вызывают в первую очередь нарушения центрального, гипоталамо-гипофизарного звена регуляции репродуктивной функции. Было отмечено, что наиболее ранним признаком подобных нарушений служит исчезновение или искажение суточных ритмов содержания ряда нейромедиаторов в наиболее значимых для центральной регуляции репродукции областях гипоталамуса (преоптическая область — ПО; срединное возвышение — СВ).

Вместе с тем многие механизмы гипоталамической регуляции репродуктивной функции остаются еще недостаточно изученными. Во-первых, это касается вопроса о степени важности суточных ритмов активности нейромедиаторных систем гипоталамуса для формирования специфического характера секреции гонадотропных гормонов гипофиза в ключевые фазы репродуктивных циклов. Не ответив на этот вопрос, мы не можем судить о том, насколько сильно нарушения этих гипоталамических суточных ритмов под влиянием неблагоприятных экологических факторов могут сказываться на функционально подчиненных гипоталамусу звеньях регуляции репродукции. Во-вторых, остаются не выясненными те факторы, которые обуславливают суточные изменения активности нейромедиаторных систем гипоталамуса, участвующих в регуляции репродуктивной функции. Недостаточность наших знаний в этой области затрудняет решение актуальной проблемы поиска соединений, способных предотвратить нарушения этих суточных ритмов под влиянием нейротоксических ксенобиотиков.

Проведенные в этом направлении исследования помогут продвинуться в понимании роли суточных ритмов активности раз-

личных моноаминергических систем гипоталамуса в регуляции репродуктивных циклов, что будет способствовать более глубокому представлению о начальных механизмах неблагоприятного воздействия различных нейротоксических соединений на репродуктивное здоровье. Это, в свою очередь, поможет в поиске нейропротекторов, способных защитить центральное звено репродуктивной функции от повреждающего воздействия ксенобиотиков.

Настоящее исследование было предпринято с целью, выяснить в какой мере суточные ритмы биогенных аминов, участвующие в регуляции репродуктивной функции самок крыс зависят от циркадианного осциллятора супрахиазматических ядер гипоталамуса (СХЯ) и какие изменения они могут претерпевать вследствие изменения уровня освещения.

Материалы и методы исследования

Эксперименты были выполнены на 80 крысах-самках линии Вистар массой 180–220 г из питомника «Рапполово» РАМН. Животные содержались в виварии с искусственной вентиляцией и контролируемым световым режимом, получали стандартную пищу и воду.

Решение задач, поставленных в работе, проводилось в два этапа. На первом этапе были исследованы суточные ритмы содержания биогенных аминов и их метаболитов в ПО, СВ с прилежащими к нему аркуатными ядрами (СВ-АРК) и СХЯ в условиях циклического освещения (12 ч свет: 12 ч темнота, вкл. Света — 8:00). На втором этапе исследовали суточные изменения тех же показателей в ПО и СВ с АРК (СВ-АРК) в условиях постоянной темноты. Для этого животные, первоначально содержавшиеся достаточно длительное время (2–3 недели) при циклическом световом режиме (12 ч свет: 12 ч темнота, вкл. света — 6:00) помещались на 3 суток в условия постоянной темноты. Длительность пребывания животных в условиях постоянной темноты была выбрана в соответствии с описанными в литературе подходами к изучению циркадианной природы суточных ритмов [9, 10, 14]. Считается, что в течение 3 суток в условиях постоянной темноты суточные ритмы, связанные с изменением освещенности, полностью исчезают, но при этом еще не происходит сдвига фазы эндогенных циркадиантных ритмов, что наблюдается при помещении животных в темноту на более длительный срок. Поскольку астрономическое время включения и выключения света в первой и второй группе

экспериментов различалось, время забоя животных отсчитывалось от времени включения освещения. При описании результатов использовалось применяемое в современной хронобиологии понятие «циркадианного времени» (*circadian time*, СТ). Момент включения освещения соответствовал 0 часам циркадианного времени (ЦВ0). Для описания времени забоя животных, находящихся в условиях постоянной темноты, использовали понятия условного дня (*subjective day*) и условной ночи (*subjective night*), соответствующие по астрономическому времени светлоте и темноте периоду суток светового режима, при котором содержались животные до помещения их в постоянную темноту.

Суточные изменения содержания исследуемых соединений в условиях циклического освещения исследовались по трем временным точкам — через 4 и 10 часов после включения света (ЦВ4 и ЦВ10), а также через 5 часов после выключения света (ЦВ17). Суточные изменения исследуемых показателей в условиях постоянной темноты изучались по четырем временным точкам — ЦВ5, ЦВ11, ЦВ18 и ЦВ23, соответствующих по астрономическому времени 5 и 11 часам после включения света и 6 и 11 часам после выключения света в условиях, предшествовавших помещению животных в постоянную темноту. Первые две временные точки были выбраны в соответствии с предполагаемым временем поступления циркадианного сигнала к ГнРГ-ергическим нейронам (4–6 ч после включения света) [16] и временем проэстрального пика секреции ЛГ и ГнРГ (10–12 ч после включения света) [7].

Стадии эстрального цикла определяли по влагиалишным мазкам. В экспериментальные группы подбирались животные на стадии диэструса. Из мозга декапитированных крыс под луной иссекали ПО, СВ-АРК и СХЯ, как описано ранее [6].

Биогенные амины (норадреналин — НА, дофамин — ДА и серотонин — 5-ОТ) и их производные в структурах мозга методом обращенно-фазовой ВЭЖХ с электрохимическим детектированием [4, 8]. Качественный анализ исследуемых соединений в экстрактах структур мозга проводили по параметрам удерживания, количественный — методом внутреннего стандарта (3,4-диоксибензиламин). Концентрацию веществ рассчитывали по площадям пиков на хроматограмме. Для этого хроматограммы сканировали и площади пиков измеряли в программе AutoCAD R14. Содержание определяемых веществ рассчитывали в нанограммах на миллиграмм общего белка. Общий белок определяли по методу Лоури [17].

Определение стероидных гормонов в сыворотке крови проводили радиоиммунологическими методами с использованием антисывороток, полученных в Институте физиологии им. И.П. Павлова РАН. Характеристики антисывороток к эстрадиолу и прогестерону их специфичность, рабочие титры — приведены в работе Морозова и др. [5].

Статистическую обработку данных выполняли с использованием дисперсионного анализа. Наличие суточных ритмов исследуемых показателей оценивали при помощи однофакторного дисперсионного анализа с последующей проверкой различий между максимальным и минимальным значением показателя на протяжении суток при помощи *t*-критерия Стьюдента (*t*-тест). В качестве критерия достоверности принимали $p < 0,05$. Данные представлены в следующем виде: среднее арифметическое \pm средняя ошибка среднего арифметического ($M \pm m$).

Результаты исследования и обсуждение

Во всех исследованных областях гипоталамуса в условиях циклического освещения обнаруживались суточные изменения содержания различных биогенных аминов с характерным повышением их уровня в утренние часы по сравнению с вечерними и/или ночными значениями. Методом однофакторного дисперсионного анализа были отмечены значительные суточные изменения уровней НА и 5-ОТ в ПО, а также ДА во всех исследованных структурах (табл. 1). Достоверность изменений была также подтверж-

дена сравнением максимального и минимального значения при помощи *t*-теста Стьюдента. В случае НА в ПО достоверные отличия от утреннего содержания (ЦВ4) отмечались лишь в вечернее время (ЦВ10), в ночные же часы (ЦВ17) обнаруживалась лишь тенденция к снижению уровня этого нейромедиатора. Содержание НА в СВ-АРК и СХЯ также снижалось лишь на уровне тенденции в вечерние часы (ЦВ10) по сравнению с утренними значениями (ЦВ2). Утреннее содержание ДА (ЦВ4), как в ПО, так и в СВ-АРК, было достоверно выше его вечернего (ЦВ10) и ночного уровня (ЦВ17). В СХЯ снижение содержания того же нейромедиатора по сравнению с его утренним значением (ЦВ4) наблюдалось только в ночное время (ЦВ17). Уровень 5-ОТ в ПО снижался в вечерние часы (ЦВ10) по сравнению с утренним его содержанием (ЦВ4). Уровень же основного метаболита 5-ОТ — 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) в СХЯ претерпевал суточные изменения, противоположные по направленности обнаруженным суточным ритмам содержания биогенных аминов. В ночные часы (ЦВ17) содержание 5-ОИУК в СХЯ было достоверно выше его утреннего уровня (ЦВ4) (табл. 1). Не было отмечено заметных суточных изменений в содержании 5-ОИУК в ПО и СВ-АРК.

В условиях постоянной темноты были обнаружены значительные суточные изменения уровней НА и 5-ОТ в ПО и СВ-АРК, а также ДА в СВ-АРК (табл. 2). Достоверность изменений была подтверждена сравнением максимального и минимального значения при помощи *t*-теста Стьюдента. Максимальные значения уровня содержания НА в ПО наблюдались в конце ус-

Таблица 1

Достоверные суточные изменения содержания биогенных аминов и 5-ОИУК в ПО, СВ-АРК и СХЯ гипоталамуса самок крыс в условиях циклического освещения (нг/мг белка, $M \pm m$, $n = 6-10$)

Структура гипоталамуса	Соединение	Утро (ЦВ4)	Вечер (ЦВ10)	Ночь (ЦВ17)	Достоверность суточных изменений (по данным однофакторного дисперсионного анализа)	
					F	P
ПО	НА	21,72 \pm 2,64	11,91 \pm 2,91 *	14,62 \pm 2,55	3,69	< 0,05
	ДА	12,48 \pm 3,17	4,69 \pm 1,11 *	4,32 \pm 1,55 *	4,36	< 0,05
	5-ОТ	3,06 \pm 0,34	1,72 \pm 0,33 *	—	11,77	< 0,01
СВ-АРК	ДА	23,49 \pm 4,24	8,22 \pm 3,35 **	9,78 \pm 3,19*	5,16	< 0,02
СХЯ	ДА	4,01 \pm 0,84	2,85 \pm 1,00	1,29 \pm 0,47 *	4,40	< 0,05
	5-ОИУК	5,28 \pm 0,45	8,40 \pm 1,43	9,06 \pm 1,22 *	3,73	< 0,05

* — $p < 0,05$;

** — $p < 0,01$ по сравнению с максимальным или минимальным значением (*t*-тест).

Таблица 2

Достоверные суточные изменения содержания биогенных аминов в ПО и СВ-АРК гипоталамуса самок крыс в условиях постоянной темноты (нг/мг белка, $M \pm m$, $n = 9 - 11$)

Структура гипоталамуса	Соединение	ЦВ5	ЦВ11	ЦВ18	ЦВ23	Достоверность суточных изменений (по данным однофакторного дисперсионного анализа)	
						F	p
ПО	НА	26,60 ± 1,67 *	24,00 ± 1,53	20,32 ± 1,86	28,09 ± 1,64 **	3,99	< 0,02
	5-ОТ	1,53 ± 0,16	2,39 ± 0,42	2,17 ± 0,26	2,95 ± 0,19 **	4,07	< 0,02
СВ-АРК	НА	26,81 ± 1,47 **	19,51 ± 1,29	22,24 ± 1,98	25,2 ± 1,01 *	3,99	< 0,02
	ДА	10,00 ± 1,63 *	8,10 ± 1,12	5,82 ± 0,90	12,25 ± 1,79 **	3,33	< 0,05
	5-ОТ	1,75 ± 0,21 **	0,97 ± 0,12	1,50 ± 0,23	1,29 ± 0,15	3,59	< 0,05

* — $p < 0,05$;

** — $p < 0,01$ по сравнению с максимальным или минимальным значением (t-тест).

ловного ночного и в начале условного дневного времени суток (ЦВ23 и ЦВ5), минимальные — в середине условной ночи (ЦВ18). Уровень НА в СВ-АРК достигал максимума в те же временные точки, что и в ПО, однако минимальные значения содержания этого нейромедиатора в СВ-АРК отмечались в конце условного дня (ЦВ11). Содержание ДА в СВ-АРК было максимальным в конце условной ночи (ЦВ23) и сохранялось на достаточно высоком уровне в начале условного дня (ЦВ5), значительно превосходя значения уровня этого нейромедиатора в середине условной ночи (ЦВ18). Уровень 5-ОТ в СВ-АРК также был максимальным в первую половину условного дня (ЦВ5), затем резко снижался, достигая минимума в конце условного дня (ЦВ11). Содержание того же нейромедиатора в ПО в первую половину условного дня (ЦВ5) было минимальным и повышалось на протяжении суток, достигая максимума в конце условного ночного периода времени (ЦВ23). Содержание 5-ОИУК и метаболита ДА — диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК) в ПО и СВ-АРК не претерпевало значительных суточных изменений.

На стадии диэструса в условиях постоянной темноты нами не было обнаружено достоверных суточных изменений содержания эстрадиола и прогестерона.

При обсуждении полученных результатов, прежде всего, целесообразно сравнить их с экспериментальными данными, полученными ранее в нашей лаборатории в тех же экспериментальных условиях. Так, ранее было обнаружено, что содержание ДА и 5-ОТ в ПО и СВ гипоталамуса самок крыс подвержено суточным колебаниям, причем во всех отмечаемых случа-

ях утреннее содержание нейромедиатора было достоверно выше его вечернего уровня [2, 8]. В данном эксперименте в условиях циклического освещения наблюдалась сходная картина в отношении уровней ДА в ПО и СВ-АРК, а также содержания 5-ОТ в ПО. Кроме того, нами были обнаружены не отмеченные ранее значительные изменения содержания НА в ПО с характерным повышением его уровня в утренние часы по сравнению с вечерними значениями. За последние годы накопилось значительное число данных, позволяющих предположить, что суточные ритмы биогенных аминов в областях гипоталамуса, ответственных за регуляцию репродуктивной функции, связаны с работой циркадианного осциллятора в СХЯ [3, 20, 23, 25]. В пользу этого предположения говорят прежде всего результаты морфологических и электрофизиологических исследований, позволивших установить наличие тесных нейрональных связей СХЯ с ПО, СВ и АРК гипоталамуса [13, 21].

В наших экспериментах суточные изменения ДА в ПО, обнаруженные при циклическом световом режиме, исчезали при нахождении животных в условиях постоянной темноты. Этот факт позволяет предположить, что в ПО гипоталамуса суточные изменения активности дофаминергических нейронов находятся в зависимости от активности передающих информацию об уровне освещенности нейронов ретиногипоталамического тракта, а не от эндогенных ритмов в СХЯ.

Зависимость суточных ритмов содержания НА и 5-ОТ в областях гипоталамуса самок крыс, ответственных за регуляцию репродуктивной функции от работы центрального циркадианного

осциллятора в СХЯ до сих пор не была изучена. Согласно полученным нами данным, следует предположить, что в условиях циклического освещения происходит модификация, сдвиг фазы эндогенного ритма содержания 5-ОТ в ПО.

Хотя многочисленные литературные данные свидетельствуют о влиянии ДА и 5-ОТ на уровень синтеза и секреции ГнРГ, роль этих нейромедиаторов в формировании преовуляторного пика секреции гонадолиберина, дающего начало каждому репродуктивному циклу, остается до конца не ясной. Вместе с тем стимулирующий эффект норадреналина в отношении синтеза и секреции ГнРГ не вызывает сомнений. Активации иннервирующих ПО норадренергических нейронов в дневные часы стадии проэструса отводится значительная роль в запуске пика секреции гонадолиберина на этой стадии эстрального цикла.

Некоторые исследователи считают, что суточные изменения уровня НА и в ПО и СВ не носят ежедневного характера, а наблюдаются лишь на стадии проэструса [18], будучи обусловленными повышением содержания половых гормонов в крови на этой стадии эстрального цикла. Действительно, в ряде работ суточные изменения уровня НА в ПО и СВ, отмеченные на стадии проэструса, на стадии диэструса не наблюдались [18, 19]. Однако характер суточных изменений уровня НА в ПО и СВ на стадии проэструса не имел четкой корреляции с уровнем половых гормонов. Содержание этого нейромедиатора, начиная с утренних часов, постепенно возрастало, достигая максимума к моменту проэстрального пика секреции ЛГ, а затем снижалось, достигая базального уровня в ранние ночные часы. В то же время известно, что уровень эстрадиола в крови повышается уже в вечерние часы накануне проэструса, а уровень прогестерона резко повышается перед самым преовуляторным пиком секреции ЛГ и сохраняется повышенным до середины следующего дня. Кроме того, если бы изменения содержания НА в ПО и СВ на стадии проэструса зависели бы от уровня содержания половых гормонов, оставались бы необъяснимыми данные о наличии сходных суточных изменений НА у животных с удаленными яичниками, содержание половых гормонов в крови которых искусственно поддерживалось на постоянном высоком уровне путем введения им капсулы с эстрадиолом [22]. Эти факты позволяют высказать предположение, что, помимо влияния половых стероидов, существуют механизмы, обеспечивающие суточные измене-

ния активности норадренергических нейронов, иннервирующих ПО и СВ. Половые же гормоны при повышении их уровня на стадии проэструса выполняют модулирующую роль, повышая амплитуду и осуществляя сдвиг фазы этих ритмов таким образом, чтобы пик норадренергической активности совпадал со временем преовуляторного пика ЛГ [12].

Природа же самих суточных ритмов норадренергической активности до сих пор не была изучена, хотя высказывались предположения об участии в индукции этих ритмов центрального циркадианного осциллятора в СХЯ [24]. В ряде работ было показано, что в процессе старения у самок крыс исчезают суточные изменения активности серотонинергической и норадренергической систем, обнаруженные в различных ядрах гипоталамуса молодых животных. Обнаруженные нарушения наблюдались в том возрасте, когда еще не наблюдается вызванного старением снижения среднесуточной активности этих нейромедиаторных систем, и сопровождалось снижением и сдвигом фазы проэстрального пика секреции ЛГ. Исчезновение суточных ритмов не являлось следствием истощения яичников, так как уровень половых стероидов в крови у крыс этого возраста не претерпевал еще существенных изменений. Все эти данные позволили выдвинуть гипотезу о том, что исчезновение суточных ритмов активности норадренергической и серотонинергической систем, приводящее к снижению пика секреции ЛГ, происходит вследствие старения циркадианного осциллятора, запускающего этот процесс [25]. Действительно, пересадка старым крысам содержащей СХЯ эмбриональной ткани приводила к восстановлению суточных ритмов активности β -эндорфинергической системы, нарушающихся при старении параллельно с суточными ритмами моноаминергических систем [11]. Однако прямых доказательств регуляции ритмов содержания НА циркадианным осциллятором до сих пор получено не было.

Проведенные нами исследования показали, что достоверные суточные изменения содержания НА в ПО и СВ наблюдаются на стадии диэструса при относительно постоянном невысоком уровне половых гормонов в крови. Эти ритмы сохраняются в условиях постоянной темноты, что служит доказательством их зависимости от работы эндогенного осциллятора в СХЯ. Характер суточной динамики НА в ПО и СВ, обнаруженный нами, несколько отличался от наблюдаемого другими исследователями [18, 24] на ста-

дии проэструса — максимальные значения содержания этого нейромедиатора наблюдались не на вторую, а в первую половину дня. Такое различие можно объяснить исходя из высказанного выше предположения о способности половых гормонов при повышении их уровня на стадии проэструса осуществлять сдвиг фазы суточных ритмов активности норадренергических систем. Повышение содержания НА в ПО и СВ-АРК, где происходит синтез и секреция ГнРГ, наблюдалось в первую половину дневного времени суток, когда на стадии проэструса происходит подготовка нейрональных систем гипоталамуса к формированию преовуляторного пика секреции ГнРГ и гонадотропинов [15]. Половые гормоны на стадии проэструса оказывают стимулирующее действие на активность норадренергических систем, которые, в свою очередь, обладают выраженным стимулирующим эффектом на синтез и секрецию ГнРГ [12]. Усиление под влиянием половых гормонов пика суточной активности норадреналинергических нейронов, иннервирующих ПО и СВ-АРК, в дневные часы стадии проэструса может являться одним из важных механизмов, обеспечивающих преовуляторный пик секреции ГнРГ.

Заключение

По мнению некоторых современных исследователей, изменения, наблюдаемые при старении женской репродуктивной системы, могут быть связаны не только с ослаблением функции яичников, как считалось ранее, но и со снижением активности циркадианного осциллятора, принимающего участие в регуляции репродуктивной системы не только животных, но и человека [25]. Предполагается, что у человека, как и у прочих млекопитающих, центральный циркадианный осциллятор расположен в СХЯ гипоталамуса. Помимо регуляции репродуктивных циклов, СХЯ осуществляют контроль над множеством суточных ритмов организма человека: цикла сон-бодрствование, уровня различных гормонов в крови и др. Таким образом, любое негативное воздействие, вызывающее нарушение ритмической активности этих структур мозга, может привести к нарушению и рассогласованию всей совокупности контролируемых ими ритмов, имеющих важное значение для адаптации организма к циклически изменяющимся внешним условиям на протяжении каждого дня.

В настоящей работе нами показано, что суточные ритмы моноаминергических систем

гипоталамуса, принимающих участие в центральной регуляции репродуктивных циклов, находятся в зависимости от эндогенных ритмов в СХЯ. Следовательно, можно предположить, что обнаруженные нами ранее нарушения этих ритмов под влиянием нейротоксических соединений, сходные с наблюдавшимися другими учеными в процессе старения, могли явиться следствием воздействия ксенобиотиков на осциллятор ритмов в СХЯ. Воздействием на данные структуры можно объяснить, по крайней мере, некоторую часть расстройств менструального цикла, нарушения секреции гонадотропных гормонов и пролактина, обнаруженных у женщин, работающих на производстве в присутствии паров бензина, формальдегида, метилметакрилата, стирола, бензола и других органических веществ [1].

Вместе с тем следует отметить, что, помимо репродуктивной функции, моноаминергические системы гипоталамуса регулируют ряд других функций организма человека. Поэтому нарушения суточных ритмов их активности, вызванное воздействием на СХЯ, может сказаться на регуляции всего спектра контролируемых ими функций.

Эти соображения обуславливают актуальность данного исследования для крупных городов, экологическая ситуация в которых заставляет жителей постоянно испытывать воздействие вредных веществ в тех или иных концентрациях. Результаты исследования открывают перспективы для дальнейшего изучения в экспериментальных моделях воздействия неблагоприятных экологических факторов на гипоталамическое звено репродуктивной системы человека. В первую очередь, следует оценить влияние нейротоксических соединений на центральный осциллятор суточных ритмов в СХЯ гипоталамуса. В процессе этой работы помимо воздействия на репродуктивную функцию будут, возможно, выявлены и другие негативные эффекты воздействия нейротоксических соединений на центральный осциллятор суточных ритмов человека. Для предотвращения нарушений центрального звена репродуктивной системы под влиянием нейротоксических ксенобиотиков, имеет смысл использовать соединения, которые способны синхронизировать суточные ритмы и оказывать протекторный эффект в отношении норадренергических нейромедиаторных систем.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проскт 04-04-49204.

Литература

1. Айламазян Э.К., Беляева Т.В., Виноградова Е.Г., Шутова И.А. Репродуктивное здоровье женщины как критерий биозкологической оценки окружающей среды // Вест. Рос. ассоц. акуш.-гинеко. — 1997. — № 3. — С. 72-78.
2. Арутюнян А.В., Степанов М.Г., Кореньевский А.В. Нарушение нейромедиаторного звена гипоталамической регуляции репродуктивной функции под влиянием нейротоксических ксенобиотиков // Нейрохимия. — 1998. — Т. 15, № 4. — С. 264-270.
3. Бабичев В.Н. Нейроэндокринная регуляция репродуктивной системы. — Пушкино: ОНТИ ПНЦ РАН, 1995. — 227 с.
4. Кудрин В.С., Сергеева С.А., Красных Л.М., Мирошниченко И.И., Грехова Т.В., Гайнетдинов Р.Р. Влияние бромантана на дофамин- и серотонинергические системы мозга // Экспер. и клин. фармакол. — 1995. — Т. 58, № 4. — С. 8-11.
5. Морозов В.И., Чайковский В.С., Прияткин С.А., Савченко О.Н., Шаляпина В.Г., Степанов Г.С., Зорина А.Д., Салтыкова И.А. Радиоиммунологический анализ стероидов. Научно-практические аспекты // Физиол. журн. СССР. — 1988. — Т. 74, № 8. — С. 1040-1072.
6. Савченко О.Н., Данилова О.А. Гонадотропин-рилизинг-активность различных отделов мозга крыс и вероятность наличия ингибирующего ее фактора в супрахиазматической области // Физиол. журн. СССР. — 1979. — Т. 65, № 1. — С. 111-116.
7. Степанов М.Г. Циркадианный ритм колебаний уровня гонадолиберина в гипоталамусе крыс и влияние на него различных ксенобиотиков // Физиол. журн. — 1994. — Т. 80, № 4. — С. 12-16.
8. Arutjunyan A.V., Kerkeshko G.O., Anisimov V.N., Stepanov M.G., Prokopenko V.M., Pozdeyev N.V., Korenevsky A.V. Disturbances of diurnal rhythms of biogenic amines contents in hypothalamic nuclei as an evidence of neurotropic effects of enterotropic carcinogen 1,2-dimethylhydrazine // Neuroendocrinology Letters — 2001. — Vol. 22, N 4. — P. 229-237.
9. Cagampang F.R., Inouye S.T. Diurnal and circadian changes of serotonin in the suprachiasmatic nuclei: regulation by light and an endogenous pacemaker. // Brain Res — 1994. — Vol. 639, N. 1. — P. 175-179.
10. Cagampang F.R., Okamura H., Inouye S. Circadian rhythms of norepinephrine in the rat suprachiasmatic nucleus // Neurosci. Lett. — 1994. — Vol. 173, N 1-2. — P. 185-188.
11. Cai A., Scarbrough K., Hinkle D.A., Wise P.M. Fetal grafts containing suprachiasmatic nuclei restore the diurnal rhythm of CRH and POMC mRNA in aging rats. // Am. J. Physiol. — 1997. — Vol. 273. — P. R1764-1770.
12. Herbison A.E. Noradrenergic regulation of cyclic GnRH secretion // Rev. Reprod. — 1997. — Vol. 2, N 1 — P. 1-6.
13. Horvath T.L. An alternate pathway for visual signal integration into the hypothalamo-pituitary axis: retinorecipient intergeniculate neurons project to various regions of the hypothalamus and innervate neuroendocrine cells including those producing dopamine. // J. Neurosci. — 1998. — Vol. 18, N. 4. — P. 1546-1558.
14. Jamali K.A., Tramu G. Control of rat hypothalamic pro-opiomelanocortin neurons by a circadian clock that is entrained by the daily light-off signal // Neuroscience. — 1999. — Vol. 93, N. 3. — P. 1051-1061.
15. Kalra S.P. Mandatory neuropeptide-steroid signaling for the preovulatory luteinizing hormone-releasing hormone discharge // Endocr. Rev. — 1993. — Vol. 14, N. 5. — P. 507-538.
16. Kalsbeek A., Buijs R.M. Output pathways of the mammalian suprachiasmatic nucleus: coding circadian time by transmitter selection and specific targeting // Cell Tissue Res. — 2002. — Vol. 309, N. 1. — P. 109-118.
17. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. Protein measurement with the Folin phenol reagent // J. Biol. Chem. — 1951. — Vol. 193, N. 2. — P. 265-275.
18. Mohankumar P.S., Thyagarajan S., Quadri S.K. Cyclic and age-related changes in norepinephrine concentrations in the medial preoptic area and arcuate nucleus // Brain Res. Bull. — 1995. — Vol. 38, N. 6. — P. 561-564.
19. Rance N., Wise P.M., Selmanoff M.K., Barraclough C.A. Catecholamine turnover rates in discrete hypothalamic areas and associated changes in median eminence luteinizing hormone-releasing hormone and serum gonadotropins on proestrus and diestrus day 1. // Endocrinology. — 1981. — Vol. 108, N. 5. — P. 1795-1802.
20. Reuss S., Hermes B., Fuchs E., Hiemke C. Day- and night-time contents of monoamines and their metabolites in the medial preoptic area of the rat hypothalamus // Neurosci Lett. — 1999. — Vol. 266, N. 1. — P. 29-32.
21. Saeb-Parsy K., Lombardelli S., Khan F.Z. et al. Neural connections of hypothalamic neuroendocrine nuclei in the rat. // J. Neuroendocrinol. — 2000. — Vol. 12, N. 7. — P. 635-648.
22. Scarbrough K., Wise P.M. Diurnal rhythmicity of norepinephrine activity associated with the estradiol-stimulated luteinizing hormone surge: effect of age and long-term ovariectomy on hemispheric asymmetry // Biol. Reprod. — 1991. — Vol. 44, N. 5. — P. 769-775.
23. Sellix M.T., Freeman M.E. Circadian rhythms of neuroendocrine dopaminergic neuronal activity in ovariectomized rats. // Neuroendocrinology. — 2003. — Vol. 77, N. 1. — P. 59-70.
24. Wise P.M. Changing neuroendocrine function during aging: impact on diurnal and pulsatile rhythms // Exp Gerontol. — 1994. — Vol. 29, N. 1. — P. 13-19.
25. Wise P.M., Kashon M.L., Krajnak K.M. et al. Aging of the female reproductive system: a window into brain aging. // Recent Prog. Horm. Res. — 1997. — Vol. 52. — P. 279-303.

EXPERIMENTAL STUDY OF MECHANISMS OF DISTURBANCES OF HYPOTHALAMIC REGULATION OF REPRODUCTION

Arutjunyan A.V., Kerkeshko G.O., Stepanov M.G., Korenevsky A.V., Ailamazyan E.K.

■ **Summary:** Diurnal rhythms of the activity of a number of monoaminergic systems of the hypothalamus (norepinephrine and serotonin in PA and ME-ArN, as well as dopamine in ME-ArN) have been shown to depend on the functioning of an endogenous circadian oscillator in SCN of the hypothalamus. Light modifies the diurnal rhythms of the neurotransmitters. Enhancement of the activity of the noradrenergic systems with sex steroids in proestrus is an important mechanism of the forming of the preovulatory surge of GnRH and gonadotropines' secretion, which initiates ovulation. Consideration of our own experimental data and literature allow the supposition that the change of diurnal rhythms of norepinephrine in PA and ME-ArN could result in profound disturbances of hypothalamic regulation of reproductive cycles and be one of key reasons for negative effect of xenobiotics on reproduction.

■ Supported by RFBR grant 04-04-49204.

**Н.М. Мещакова,
В.С. Рукавишников,
С.И. Кулинич**

НИИ медицины труда и экологии
человеческа, лаборатория медицины
труда, Ангарск;
Государственный институт
совершенствования врачей, Иркутск

ФОРМИРОВАНИЕ НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ У ЖЕНЩИН-РАБОТНИЦ, ЗАНЯТЫХ В ПРОИЗВОДСТВЕ СУЛЬФАТНОЙ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ

■ Изучены условия труда и состояние репродуктивного здоровья женщин-работниц производства сульфатной целлюлозы, и испытывающих систематическое воздействие вредных химических веществ, загрязняющих воздух рабочей зоны. Среди них основное значение имеют метилсернистые соединения (МСС) в концентрациях, превышающих гигиенический норматив. У женщин, занятых в цехах с химическим фактором, в структуре экстрагенитальной патологии преобладали болезни дыхательной системы и функциональные расстройства центральной нервной системы. Биохимический статус характеризовался нарушением белкового обмена, гиперактивацией процессов ПОД и снижением активности глутатионового звена антиоксидантной защиты. У женщин-работниц детородного возраста выявлена значительная частота нарушений овариально-менструальной функции, осложнений течения беременности и родов, состояния здоровья новорожденных, установлена высокая степень их производственной обусловленности. Обоснована концепция формирования нарушений репродуктивной функции работниц. Разработана система гигиенических и медико-профилактических мероприятий, направленная на оптимизацию условий труда женщин-работниц, охрану их репродуктивного здоровья.

■ **Ключевые слова:** производство сульфатной целлюлозы; условия труда; неблагоприятные факторы производства; состояние репродуктивного здоровья женщин-работниц

Целлюлозно-бумажная промышленность (ЦБП) является одной из крупных и перспективных отраслей химической переработки древесного сырья, где широко используется женский труд. В настоящее время в мировой практике приоритетным является сульфатный (щелочной) способ производства целлюлозы, как наиболее эффективный и экономичный метод термохимической обработки древесного сырья. Однако данный способ получения целлюлозы, связанный с применением высокой температуры, образованием комплекса токсичных химических соединений, создает предпосылки к формированию неблагоприятных условий труда, способных оказывать негативное влияние на здоровье работающих. В настоящее время накоплены большие экспериментальные и клинико-гигиенические материалы, свидетельствующие о неблагоприятном влиянии производственных факторов на репродуктивное здоровье женщин и ее потомство. При этом многие авторы считают химический фактор одним из ведущих в возникновении репродуктивных нарушений [2, 10, 13, 14]. Вместе с тем, несмотря на широкое использование женского труда в ЦБП, где в формировании гигиенических условий труда ведущую роль играет химический фактор, в литературе весьма ограничены сведения о состоянии репродуктивного здоровья работниц целлюлозных производств [4, 7, 15]. В связи с вышеизложенным целью настоящего исследования явилась оценка влияния факторов сульфатцеллюлозного производства на состояние здоровья и репродуктивную функцию женщин-работниц.

Материал и методики

Исследования выполнены на базе целлюлозных производств (ЦП) крупнейших в Восточной Сибири Братского и Усть-Илимского лесопромышленных комплексов. Проведено углубленное медицинское обследование 253 женщин-работниц ЦП использованием клинико-лабораторных и биохимических исследований, характеризующих состояние белкового и липидного обмена, системы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты. Оценка гинекологической заболеваемости, менструальной функции проводилась по результатам гинекологического обследования женщин и тестам функциональной диагностики (динамическое изучение цитологической картины влагалищных мазков, определение симптома «зрачка» и базальной температуры). Состояние генеративной функции у 367 работниц ЦП изучалось на основе клинико-статистического анализа материалов индивидуальных карт беременных и историй родов. В качестве контрольной группы были воспитатели детских дошкольных учреждений. Материалы исследований анализировались с учетом специфики влияния производственных фак-

торов ЦП в двух группах: работниц варочно-промысловых и отбельных цехов, испытывающих воздействие химического фактора (1-я группа), и работниц сушильных цехов, не имеющих контакта с вредными веществами. Степень производственной обусловленности выявленных нарушений в состоянии здоровья, а также со стороны репродуктивной функции работниц оценивалось посредством расчета относительного риска (RR) и его этиологической доли (EF) [9, 10]. Полученные материалы обрабатывались с использованием общепринятых методов вариационной статистики.

Результаты исследований

Гигиеническими исследованиями установлено, что в процессе сульфатной варки и отбелики целлюлозы воздух рабочей зоны загрязняется сложной аэрозольно-газовой смесью, основными компонентами которой по частоте обнаружения и превышению предельно-допустимых концентраций (ПДК) являются метилсернистые соединения — МСС (меркаптаны, диметилдисульфид, диметилсульфид), аэрозоль щелочи, хлор, диоксид хлора. Средние концентрации их составляли от 2 до 7 ПДК, а максимальные уровни превышали гигиенический норматив в 12–15 раз. В связи с тем, что комплекс МСС, а также хлор и диоксид хлора обладают однонаправленным действием с коэффициентом суммации (К сумм.), как правило, больше единицы, повышается степень вредности и опасности их для работающих. В процессе сушки целлюлозы химический фактор отсутствует, однако основное значение имеет воздействие на работниц интенсивного высокочастотного шума (до 90–100 дБА) и нагревающего микроклимата. Следует отметить, что неблагоприятные микроклиматические условия, характеризующиеся высокой температурой воздуха (26,0–36,0 °С), наблюдаются на всех стадиях технологического процесса. На основании гигиенических исследований, анализа структуры и степени профессионального риска, труд женщин-работниц указанных профессиональных групп в соответствии с Руководством Р 2.2.755-99 [12] определен как вредный, соответствующий 3 классу 3–4 степени вредности и опасности. По результатам углубленного медицинского обследования в структуре выявленной экстрагенитальной патологии у работниц ЦП наиболее распространенными были хронические болезни дыхательной системы (фарингиты, трахеиты, бронхиты), которые значительно чаще диагностировались у работниц 1-й группы (45,9 ± 5,0 %) по сравнению

с женщинами сушильных цехов (24,5 ± 5,0 %) и контрольной группы (22,6 ± 2,7 %) ($P < 0,001$). Это, очевидно, связано с воздействием на работниц комплекса химических веществ, обладающих раздражающим действием, что согласуется с исследованиями В.Г. Артамоновой с соавт. [5]. Среди выявленной патологии у обследованных работниц значительную распространенность имели также пограничные нервно-психические и психосоматические расстройства (вегетососудистая дистония церебрального типа, астенические состояния, неврастения). Значительная частота этих отклонений у работниц 2-й группы (63,2 ± 8,1 %, при 20,2 ± 3,5 % в контроле) очевидно, связана с воздействием на них интенсивного шума, а у работниц 1-й группы (44,2 ± 5,0 %) — с влиянием на них комплекса вредных веществ, большинство из которых обладают нейротропным действием [3, 5]. У работниц, испытывающих воздействие химического фактора, наблюдались изменения со стороны биохимического статуса. Это проявлялось в снижении общего белка сыворотки крови, выраженной диспротеинемией, тенденцией к снижению уровня холестерина и β-липопротеидов. Изменения со стороны липоперекисного гомеостаза характеризовались значительной активацией процессов ПОЛ, снижением активности глутатионового звена антиоксидантной защиты, особенно у стажированных работниц, испытывающих воздействие МСС, что согласуется с литературными данными [1, 8]. У рабочих, испытывающих воздействие МСС, наблюдалась повышенная экскреция с мочой основных метаболитов МСС — сульфатов. По результатам гинекологического обследования частота выявленной гинекологической патологии была примерно одинаковой в обеих профессиональных группах (33,6 ± 4,8 и 29,3 ± 4,7 %), однако достоверно выше, чем в контроле (21,4 ± 3,8 %) ($P < 0,05$). В структуре гинекологической патологии в обеих группах преобладали воспалительные процессы гениталий. Существенных различий в частоте эрозий шейки матки, доброкачественных новообразований, девиаций внутренних половых органов в профессиональных группах не обнаружено. Частота различных отклонений со стороны овариально-менструальной функции в 1-й и 2-й группах составила соответственно 30,5 ± 4,7 % и 21,5 ± 3,3 % (при 16,0 ± 3,4 % в контроле). Как видно из табл. 1, частота нарушений менструальной функции возрастала с увеличением стажа работы, наибольшая распространенность их (48,3 ± 8,9 %) наблюдалась у высокостажированных работниц 1-й группы, испытывающих воздействие химического фактора. У работниц 1-й группы досто-

Таблица 1

Частота нарушений менструальной функции у работниц целлюлозного производства в зависимости от стажа работы (%)

Группы работниц	Стаж работы, лет		Всего
	1-9	10-20	
1-я группа	21,8 ± 5,5	48,3 ± 8,9* **	30,5 ± 4,7**
2-я группа	16,0 ± 4,8	30,5 ± 7,5	21,5 ± 3,3
Контроль	11,1 ± 4,6	19,4 ± 4,8	16,0 ± 3,4

* — различия между стажевыми группами достоверны;

** — различия с контролем достоверны.

верно чаще, чем у женщин сушильных цехов и в контроле, наблюдались затяжные нерегулярные и обильные месячные, а наиболее распространенной аномалией менструальной функции у них был гиперполименструальный синдром (17,9 ± 3,9 %), частота которого нарастала с увеличением стажа работы. Для работниц этой группы характерными были двухфазные циклы с недостаточной прогестероновой активностью и анавуляторные гипоэстрагенные циклы. Характерно, что нарушения менструальной функции преобладали у работниц ЦП в возрасте 25-38 лет, и, следовательно, не были связаны с ее становлением или угасанием. В месте с тем у женщин контрольной группы эти нарушения в основном встречались в возрасте после 40 лет. Наиболее частыми осложнениями беременности у работниц ЦП были гестозы, угроза прерывания беременности и анемия беременных, частота которых значительно преобладала у работниц, занятых в цехах с химическим фактором

(табл. 2). При этом такое серьезное осложнение, как нефропатия беременных у работниц 1-й группы диагностировалась в несколько раз чаще, чем у работниц 2-й группы и в контроле (соответственно 14,2 ± 2,8; 3,7 ± 1,6; 3,0 ± 1,3 %). Указанные отклонения в течение беременности формировались, как правило, на фоне экстрагенитальной патологии, выявленной у 60,5 ± 4,0% работниц 1-й группы (при 35,8 ± 4,1 % во 2-й группе и 22,0 ± 3,2 % в контроле) ($p < 0,001$). Наиболее частой формой экстрагенитальной патологии был пиелонефрит беременных, частота которого у работниц 1-й группы составила 17,0 ± 5,0 % (при 7,4 ± 2,2 % во 2-й группе и 8,5 ± 2,1 % в контроле). Частота патологии со стороны сердечно-сосудистой системы (в основном вегетососудистая дистония и гипертония беременных) была примерно одинаковой в профессиональных группах (соответственно 13,6 ± 2,8 % и 15,9 ± 3,1 % при 7,4 ± 2,0 % в контроле). Осложнения в родах наблюдались у 69,6 ± 3,7 работниц 1-й группы и у 49,2 ± 4,3 % во 2-й группе ($p > 0,05$) при 33,1 ± 3,6 % в контроле. Наиболее частым осложнением в обеих профессиональных группах была слабость родовой деятельности. Обращает на себя внимание значительная частота аномалий плаценты, в основном в виде ее преждевременной отслойки у работниц 1-й группы (12,4 ± 2,7 %). Частота различных отклонений в состоянии здоровья новорожденных преобладала у работниц 1-й группы (44,1 ± 4,1 %) (при 25,7 ± 3,8 % во 2-й группе и 16,0 ± 2,8 % в контроле) за счет значительной распространенности хронической внутриутробной гипоксии плода (21,7 ± 2,1 %) и асфиксии новорожденных (8,1 ± 2,2 %). Оперативные роды и ручные пособия в родах были также чаще у работниц

Таблица 2

Частота осложнений беременности и родов у работниц сульфат-целлюлозного производства (%)

Характер осложнений	1 группа (n = 147)	2 группа (n = 134)	Контроль (n = 163)
Поздние гестозы в том числе:	31,9 ± 3,8* **	20,8 ± 3,5	15,9 ± 2,8
	7,6 ± 3,1	17,2 ± 3,2	12,8 ± 2,6
	14,2 ± 2,8* **	3,7 ± 1,6	3,0 ± 1,3
Угроза прерывания беременности	30,6 ± 3,8* **	9,0 ± 2,4	11,6 ± 2,5
Анемия беременных	23,8 ± 3,5* **	13,4 ± 2,9	11,0 ± 2,4
Слабость родовой деятельности	17,2 ± 3,*	14,3 ± 3,0	3,6 ± 1,4
Патология плаценты в том числе:	12,4 ± 2,7*	5,3 ± 1,9?	3,0 ± 1,3
	6,9 ± 2,1* **		0,6 ± 0,6

* — различия показателей статистически достоверны с контрольной группой;

** — различия показателей статистически достоверны между профессиональными группами.

I-й группы ($17,9 \pm 3,1$ %) за счет таких вмешательств, как ручное отделение и выделение последа, наложение акушерских щипцов. Как видно из табл. 3, у работниц, испытывающих воздействие химического фактора, выявлена высокая степень производственной обусловленности по большинству показателей репродуктивного здоровья. При этом, наибольший профессиональный риск имели такие нарушения, как патология плаценты, гипоксия плода, угроза прерывания беременности (этиологические доли профессионального риска составили, соответственно 76,4; 63,0; 61,5 %). Характерно, что у работниц сушильных цехов все показатели нарушения репродуктивного здоровья соответствовали малой или средней степени производственной обусловленности. Исходя из литературных данных, результатов гигиенических и клинико-биохимических исследований, нами обоснована концепция формирования нарушений репродуктивной функции у работниц сульфатцеллюлозного производства (рис.). Суть ее заключается в

том, что при хроническом воздействии МСС в организме работающих женщин формируется патологическое звено, обусловленное некомпенсированным выводом из организма тиосоединений с последующим снижением активности глутатионового звена антиоксидантной защиты и гиперактивацией процессов ПОЛ. Учитывая, что одним из ведущих механизмов развития осложнений беременности при действии неблагоприятных экологических факторов является гиперактивация процессов ПОЛ и антиоксидантная недостаточность [6, 11], можно полагать, что на этом фоне беременность у женщин, испытывающих воздействие МСС, является дополнительным стрессом, способствующим развитию осложнений беременности и родов, формированию фетоплацентарной недостаточности.

Заключение

Условия труда в производстве сульфатной целлюлозы относятся к категории вредных и опасных. Ведущим фактором, определяющим гигие-

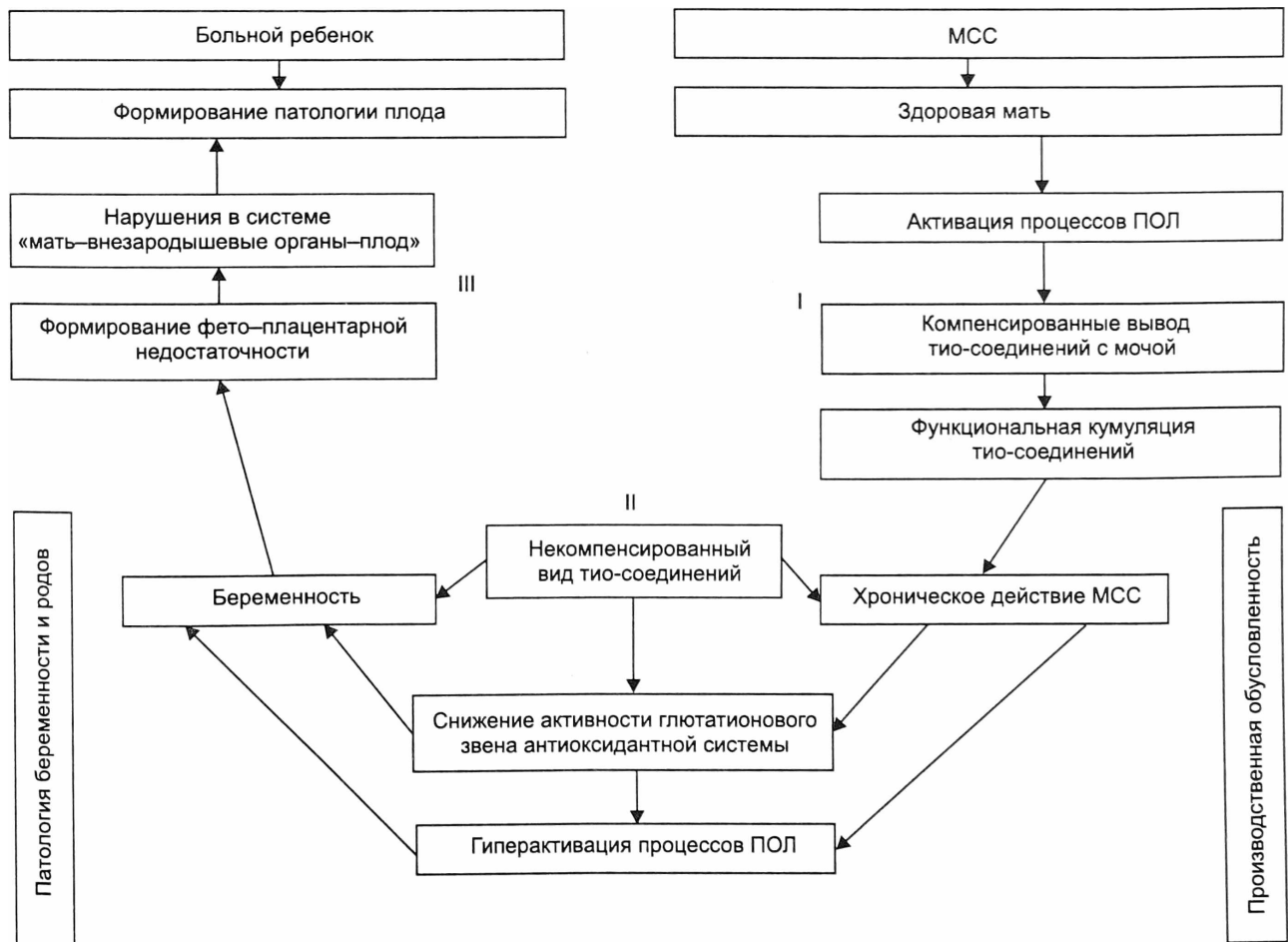


Рис. Концептуальная схема формирования нарушений репродуктивной функции у работниц сульфат-целлюлозного производства

Таблица 3

Оценка относительного риска и степени производственной обусловленности нарушений репродуктивного здоровья у работниц сульфатцеллюлозного производства

Профессиональные группы	Основные производственные вредности	Класс условий труда (Р.2.2.755-99)	Показатели нарушений репродуктивного здоровья	Оценка степени риска			
				Частота (M ± m)	Относительный риск, RR	Этиологическая доля, EF, %	Степень производственной обусловленности
1-я группа	Комплекс химических веществ (преимущественно МСС), нагревающий микроклимат	3,3–3,4	нарушение менструального цикла	30,5 ± 4,7	1,90	47,3	Средняя
			угроза прерывания беременности	30,6 ± 3,8	2,6	61,5	Высокая
			гестозы II половины беременности	31,9 ± 3,8	2,0	50,0	Средняя
			анемия беременных	23,8 ± 3,5	2,16	53,8	Высокая
			патология плаценты	12,4 ± 2,7	4,1	76,4	Высокая
			гипоксия плода	29,6 ± 3,7	2,7	63,0	Высокая
			гипотрофия плода	4,7 ± 1,7	1,95	48,7	Средняя
2-я группа	Шум, нагревающий микроклимат	3,3–3,4	нарушение менструального цикла	21,7 ± 4,3	1,35	26,3	Малая
			угроза прерывания беременности	9,0 ± 2,4	—	—	—
			гестозы II половины беременности	20,8 ± 3,5	1,3	23,7	Малая
			анемия беременных	13,4 ± 2,4	1,21	18,0	Малая
			патология плаценты	5,3 ± 1,9	1,76	43,5	Средняя
			гипоксия плода	15,1 ± 3,1	1,37	27,0	Малая
			гипотрофия плода	4,4 ± 1,7	1,83	45,5	Средняя

нические условия труда женщин-работниц в процессе варки и отбелики целлюлозы, является химический фактор, основными компонентами которого являются МСС. В структуре экстрагениальной патологии работниц, испытывающих воздействие химического фактора, преобладают заболевания органов дыхания и функциональные расстройства центральной нервной системы. Изменения в биохимическом статусе характеризуются значительной активацией процессов ПОЛ, снижением активности глутатионового звена антиоксидантной защиты. У женщин-работниц детородного возраста наблюдается значительная частота нарушений овариально-менструальной функции, осложнений течения беременности и родов. Установлена высокая степень производственной обусловленности таких нарушений, как патология плаценты, угроза прерывания беременности, анемия беременных, гипоксия плода. Полученные данные свидетельствуют о необходимости тщательной антенатальной охраны плода и новорож-

денных у данного контингента работниц. Разработанная нами научно-обоснованная система гигиенических и медико-профилактических мероприятий, направленная на оптимизацию условий труда работающих женщин, охрану их репродуктивного здоровья, рациональное трудоустройство беременных женщин-работниц, получила отражение в ряде нормативно-методических документов, утвержденных на федеральном и региональном уровнях.

Литература

1. Ананьева Г.В. Влияние метилмеркаптана на показатели перекисного окисления липидов в эксперименте / Г.В. Ананьева, Е.П. Рябцева // Экологическая патология. Вопросы биохимии, фармакологии, клиники: Матер. докл. Всерос. науч. конф. — Чита, 1995. — С. 79–80.
2. Волкова Э.А. Актуальные вопросы охраны труда женщин / Э.А. Волкова, И.В. Низяева // Гигиена и санитария. — 1999. — № 6. — С. 27–31.
3. Гигиена труда в целлюлозно-бумажной промышленности / Г.В. Селюжицкий, А.М. Никон, С.А. Сазанов. — М.: Лесная промышленность, 1989. — 216 с.

4. Зашихин А.Л. Влияние факторов сульфатного производства целлюлозы на формирование морфофункциональных особенностей плаценты в раннем периоде беременности / А.Л. Зашихин, Э.А. Осипова, С.Г. Котлова // Влияние антропогенных факторов на морфогенез и структурные преобразования органов: Мат. Всерос. науч. общества анатомов, гистологов, эмбриологов. — Астрахань, 1991. — С. 57-58.
5. Клинико-физиологические аспекты изучения состояния здоровья рабочих основных цехов целлюлозно-бумажного производства / В.Г. Артамонова, Р.И. Зеленяк, И.О. Третьяк // Тр. ЛСТМИ, 1981. — Т. 140. — С. 57-59.
6. Колесникова Л.И. Процессы перекисного окисления липидов в системе «мать-внезародышевые органы» при физиологической беременности в экологически неблагоприятных условиях / Л.И. Колесникова // Актуальные вопросы охраны материнства и детства: Мат. междунар. конф. — Иркутск, 1992. — С. 179-184.
7. Лазаренко Л.Г. Гинекологическая заболеваемость работниц Соломбальского бумажно-деревообрабатывающего комбината / Л.Г. Лазаренко // Вопр. охр. тр. женщин. — Иваново, 1971. — С. 139-140.
8. Материалы к токсикологической оценке метилмеркаптана в условиях подострого воздействия / Ю.Г. Ковальский, В.А. Рябцева, Г.В. Ананьева, Е.Г. Рябцева и др. // Экологозависимые заболевания (биохимия, фармакология, клиника). — Чита. — 1997. — С. 18-20.
9. Методические подходы к оценке производственной обусловленности нарушений здоровья как критериев оценки профессионального риска ущерба здоровью / Э.И. Денисов, Г.К. Радионова, Г.Р. Башарова, Л.К. Каримова и др. — Уфа, 2000. — 18 с.
10. Обоснование медико-биологических критериев степени производственной обусловленности нарушений репродуктивного здоровья у женщин-работниц нефтехимических производств / М.К. Гайнуллина, О.В. Сивочалова, Э.И. Денисов, Л.К. Каримова // Актуальные проблемы материнства в медицине труда: Мат. докл. Рос. науч.-практ. конф. — Уфа, 2001. — С. 82-92.
11. Патогенез осложнений беременности в экологически неблагоприятных условиях / Л.И. Колесникова, В.А. Петрова, Л.Ф. Шолохов, Е.И. Микова и др. // Материалы первого Рос. конгресса по патофизиологии. — М., 1996. — С. 241-242.
12. Руководство Р. 2.2.755-99 Гигиенические критерии оценки условий труда по показателям вредности и опасности факторов производственной среды, тяжести и напряженности трудового процесса. — М., 1999.
13. Фельдман Р.И. Условия труда и состояние детородной функции у женщин, занятых в целлюлозно-бумажном производстве / Р.И. Фельдман // Медико-социальные аспекты влияния образа жизни на формирование здорового поколения. — М., 1984. — С. 115-116.
14. Фесенко М.А. Вопросы химической безопасности для репродуктивного здоровья работающих при социально-гигиеническом мониторинге / М.А. Фесенко // Актуальные проблемы материнства в медицине труда: Мат. докл. Рос. науч.-практ. конф. — Уфа, 2001. — С. 50-52.
15. Delivery outcome for women Working in the pulp and paper industry / U. Blomqvist, A. Ericson, B. Kallen, P. Westerholm // Scand. J. Work Environ. — 1981. — Vol. 7, N 2. — P. 144-118.

NORMING THE REPRODUCTIVE HEALTH DISTURBANCES IN THE WORKERS-WOMEN WORKING AT THE SULPHATE CELLULOSE PRODUCTION

Meshakova N.M., Rukavishnikov V.S., Kulinich S.J.

■ **Summary:** The work conditions and reproductive health states have been studied in the women working at the sulphate cellulose production and systematically exposed to harmful chemical substances polluting the workplace air. Among them methyl sulfide compounds (MSC) in the concentrations which than a hygienical normative were found to be of a principal importance. In the structure of extragenital pathology the diseases of the respiratory system and the functional disturbances of the central nervous system were found to prevail in the women working at the shops with the chemical factor. Their biochemical states were characterized with protein metabolism disorders, process hyperactivity of lipid peroxidation and the activity reduction in glutathionic link of antioxidant protection. A significant disturbance prevalence of ovarian-menstrual functions, complications and birth courses as well as the newborns health states have been revealed in the women at the childbearing ages. A high degree of productive stipulation of these disturbances has been revealed. Concept of forming the reproductive function disturbances in the workers women has been grounded. A system of hygienic and medical-preventive measures for work conditions optimizations of the workers-women as well as their reproductive health protection has been developed.

**В.С. Рукавишников,
И.В. Колычева**

НИИ медицины труда и экологии
человека, Ангарск;
ИЦ МЭ ВСНЦ СО РАМН, Ангарск

РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН, РАБОТАЮЩИХ НА ЗОЛОТОИЗВЛЕКАТЕЛЬНЫХ ФАБРИКАХ В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ЦИАНИСТЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

■ Особенности условий труда на золотоизвлекательных фабриках — наличие высоких концентраций паров цианистого водорода в воздухе рабочей зоны, воздействие которого обуславливает высокие уровни заболеваемости с временной утратой трудоспособности, осложнения течения беременности и родов, трудовые потери по уходу за больными детьми у работниц фабрик по сравнению с контролем. Патогенетическими звеньями хронического воздействия цианистого водорода, вызывающими нарушения репродуктивного здоровья можно считать: формирование гистотоксической гипоксии и механизмов детоксикации через связывание ионов CN^- с метгемоглобином, хумуляцией тиоцианатов, нарушение синтеза гормонов T_3 и T_4 .

■ Ключевые слова: золотоизвлекательные фабрики; репродуктивное здоровье женщин; цианистый водород; хроническая интоксикация

В постановлении правительства «О концепции улучшения положения женщин в Российской Федерации» подчеркнута необходимость обеспечения охраны труда и здоровья женщин.

В настоящее время многие предприятия характеризуются низким технологическим уровнем производства и высокой степенью износа оборудования. Это обуславливает наличие рабочих мест, не отвечающих санитарно-гигиеническим требованиям и нормам, и относящихся к классу «вредные и опасные». Более миллиона женщин в стране работают именно на таких рабочих местах.

Влияние вредных факторов производства, отсутствие надлежющего контроля за соблюдением правил и норм охраны труда негативно влияют на здоровье работающих женщин [2].

На предприятиях горнорудной промышленности, в частности на золотоизвлекательных фабриках (ЗИФ), основной контингент работающих составляют женщины, подвергающиеся воздействию комплекса неблагоприятных факторов, основным из которых является загазованность воздуха парами цианистого водорода. При отдельных стадиях технологического процесса его концентрации превышают ПДК до 30 раз, что обуславливает максимальную степень вредности условий труда [6]. Цианистый водород обладает высокой токсичностью, и относится к I классу опасности. Поэтому целью настоящих исследований явилось изучение влияния неблагоприятных производственных факторов на репродуктивное здоровье женщин — работниц золотоизвлекательных фабрик, а также проведение экспериментальных исследований на животных для определения действия цианистых соединений с последующим теоретическим обоснованием возможности развития хронической интоксикации.

Материал и методики

Исследования выполнены на золотоизвлекательных фабриках П/О «Якутзолото», являющихся наиболее крупными предприятиями по извлечению золота с применением ионообменной технологии.

Изучение влияния профессиональных вредностей на здоровье работающих женщин осуществлялось по материалам углубленной разработки заболеваемости с временной утратой трудоспособности у «круглогодных» рабочих в соответствии с методологическими подходами, разработанными Н.В. Догле и А.Я. Юркевич (1984) [1].

Статистический анализ течения беременностей и родов, а также состояния плода и новорожденного проведен по материалам индивидуальных карт беременных и историям родов. Разработка материалов проводилась по типу копи-пар, с учетом степени контакта с токсическими веществами, стажа, возраста и номера родов. В контрольную группу вошли женщины — работницы драг, не подвергающиеся воздействию химических факторов. Всего

проанализировано более 3000 листов временной нетрудоспособности за трехлетний период (1996–1999), 648 индивидуальных карт беременных и историй родов за десятилетний период (1989–1999).

Экспериментальные исследования по оценке чрескожного действия цианидов выполнены на 350 белых крысах. Исследования и анализ основных физиологических и токсикологических показателей выполнены в соответствии с утвержденными методическими указаниями [3–5]. Хронический эксперимент проводился в течение четырех месяцев. Ежедневно, животным на кожу наносили раствор цианистого калия в дозе 0,05 мг/см². Определение гормонов Т₃ и Т₄ осуществлялось радиоиммунным методом с применением счетчика «Гамма-12» [7].

Результаты исследований

Воздействие паров цианистого водорода на женский организм, на систему мать-плацента-плод многообразно. Прежде всего, это прямое соматическое действие, проявляющееся в ухудшении общего состояния здоровья, что подтверждает анализ показателей заболеваемости с временной утратой трудоспособности. Уровень общей заболеваемости по всем показателям (большие лица 58,0 ± 2,2, случаи 104,9 ± 4,7, дни нетрудоспособности 1031,4 ± 14,6 на 100 «круглогодных» лиц) достоверно выше у работниц фабрик (p ≤ 0,05), чем у женщин контрольной группы (соответственно 36,6 ± 3,2; 57,0 ± 3,3, 642,6 ± 12,0).

При проведении исследований, обратил на себя внимание тот факт, что среди экстрагенитальной патологии у беременных работниц фабрик достоверно чаще, чем в контрольной группе встречались заболевания щитовидной железы (соответственно у 8,3 ± 1,6% и у 3,8 ± 1,1% женщин в изучаемых группах (p ≤ 0,05)). На основании показателей относительного риска (RR = 2,2) и этиологической доли (EF = 54%; χ² = 5,1) установлена высокая степень производственной обусловленности этой патологии.

У небеременных женщин-работниц ЗИФ была выявлена гиперплазия щитовидной железы второй и третьей степени тяжести, которая имела достоверную тенденцию роста в зависимости от стажа работы. Гиперплазия щитовидной железы отмечалась у 4,7 ± 2,6% работниц с небольшим стажем (1–4 года) и у 17,8 ± 3,4% работниц со стажем более 10 лет.

В проведенном нами эксперименте на животных подтверждено влияние цианистых со-

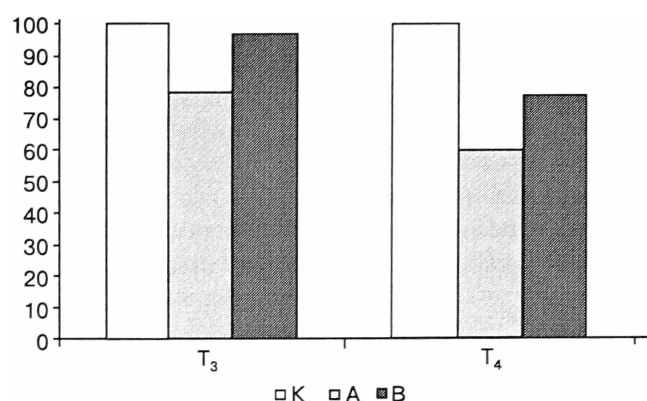


Рис. 1. Относительные показатели динамики изменения уровня Т₃ и Т₄ при хроническом воздействии цианидов в дозе 0,05 мг/см²

Условные обозначения:

К — относительные показатели Т₃ и Т₄ в контрольной группе;

А — относительные показатели снижения уровня Т₃ и Т₄ после 4-х месячного воздействия цианидами;

В — относительные показатели уровня Т₃ и Т₄ после одномесячного восстановительного периода

единений на состояние щитовидной железы. После 4-х месячного кожного действия цианида калия было отмечено достоверное снижение уровня тироксина (Т₄), который сохранился и после месячного восстановительного периода. Уровень трийодтиронина (Т₃) несколько восстанавливался, не доходя до уровня контрольного (рис. 1).

Нарушение синтеза гормонов Т₃ и Т₄ происходит за счет образования роданогидрата монодтирозина и/или присоединения в тирозиновом остатке тиреоглобулина — циан-группы вместо йода.

Известно, что при дефиците тиреоидных гормонов, беременность у женщин часто осложняется гестозами, угрозой прерывания. Количество данных осложнений достоверно больше у работниц фабрик (у 27,9 ± 2,1 на 100 работниц ЗИФ против 12,9 ± 2,1 в контрольной группе (p ≤ 0,05)). Установлено также, что беременность у них чаще заканчивалась преждевременными родами (10,4 ± 1,5 против 4,6 ± 1,3 (p ≤ 0,05)) и самопроизвольными абортными (12,2 ± 1,7 против 5,7 ± 1,4 в контроле (p ≤ 0,05)).

Гипотиреоз матери оказывает неблагоприятное влияние на развитие плода. У работниц фабрик чаще отмечалась внутриутробная гипотрофия плода (10,6 ± 1,7 против 4,0 ± 1,2 в контроле (p ≤ 0,05)). Средняя масса тела доношенных детей у работниц фабрик была достоверно (p ≤ 0,05) ниже (3077 ± 0,1 г), чем средняя масса тела детей, рожденных у женщин контрольной группы (3628 ± 0,6 г).

Другим патогенетическим звеном хронического воздействия цианистого водорода, вызывающим такие же осложнения в организме матери и плода, является формирование типичной картины развития гистотоксической гипоксии. Это подтверждается снижением активности цитохромоксидазы в нейтрофилах крови у обследованных работниц фабрик (средний цитохимический коэффициент в основной группе женщин составил $1,38 \pm 0,015$, что достоверно ($p \leq 0,05$) ниже по сравнению с контролем $1,59 \pm 0,05$).

Гипоксическое состояние материнского организма может сопровождаться разнообразными формами внутриутробной патологии. Действие гипоксии в предимплантационный период, а в этот период женщины, как правило, работают в неблагоприятных условиях, приводит к эмбриотоксическому эффекту. Состояние хронической гипоксии в организме матери является одним из патогенетических механизмов развития гипотрофии плода и его функциональной незрелости. Как было сказано выше, эти осложнения встречались достоверно чаще у работниц ЗИФ.

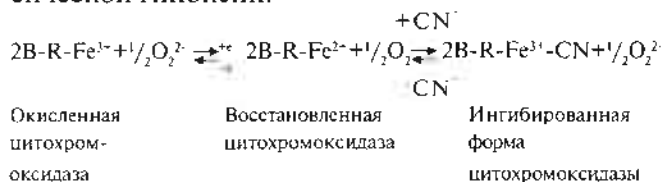
Полученные нами данные подтверждаются исследованиями зарубежных авторов. Doherthu P.A. (1982) выявил эмбриотоксическое действие цианистых соединений в эксперименте [8]. При введении хомячкам малых доз цианистого калия на 6–9 день беременности отмечалось уменьшение размеров и массы плодов, увеличивалась частота их гибели.

Нарушения, возникшие в антенатальном периоде, в дальнейшем проявляются не только в периоде новорожденности, но и в первые годы жизни детей. В наших исследованиях косвенной мерой оценки заболеваемости детей служат показатели трудопотерь работниц, связанных с уходом за больными детьми (табл. 1). Трудопотери по уходу за ребенком составляют 55,5% от общей нетрудоспособности женщин-работниц ЗИФ, в контрольной группе — 40,8%. Достоверно более высокие показатели ($p \leq 0,05$) по случаям и дням трудопотерь отмечались у женщин-работниц ЗИФ ($130,9 \pm 10,1$ и $1204,2 \pm 18,1$) по сравнению с женщинами контрольной группы ($61,4 \pm 6,6$; $521,0 \pm 14,5$). Дети чаще заболевали болезнями органов дыхания, нервной системы и органов чувств, инфекционными болезнями.

Таким образом, проведенными исследованиями удалось впервые обосновать возможность хронической интоксикации цианистыми соединениями у работниц ЗИФ с их клинической манифестацией в виде гипотиреоза.

На наш взгляд механизм формирования хронической интоксикации цианистыми соединениями может быть представлен следующими стадиями:

- Формирование типичной картины гистотоксической гипоксии:



Как результат данной стадии — снижение окислительно-восстановительных процессов на клеточном уровне, ингибирование цитохромоксидазы и снижение активности пероксидазы.

- Вторая стадия заключается в формировании механизмов детоксикации через связывание ионов CN^- с метгемоглобином:



и путем образования тиоцианатов —



- Следующая стадия характеризуется кумуляцией тиоцианатов и их частичным выведением через почки. Все выше рассмотренные стадии также сопровождаются снижением активности окислительно-восстановительных процессов.

- Четвертая стадия связана с нарушением синтеза T_3 и T_4 за счет образования роданогидрат моноидтирозина и/или присоединения в тирозиновом остатке тиреоглобулина группы SCN^- вместо йода.

Заключение

Хроническая интоксикация цианистыми соединениями может являться одним из патогенетических звеньев развития осложнений беременности и родов с последующим возникновением патологии плода и заболеваний новорожденного. Кроме того, подобные осложнения в состоянии здоровья будут вызваны химическими веществами, имеющими односторонний механизм действия с нитросоединениями, то есть являющиеся блокаторами ферментов тканевого дыхания, преобразующие гемоглобин в метгемоглобин и вызывающие развитие гистотоксической гипоксии. Это могут быть и сульфаниламиды, и оксид углерода, которые встречаются в качестве вредных факторов на других производствах.

Выполненные исследования позволили разработать ряд гигиенических профилактических мероприятий, направленных на оздоровление условий труда и снижение заболеваемости.

Представлены предложения в Минздрав России для внесения профессиональных заболеваний от воздействия цианистых соединений в новую редакцию приказа № 90 «О порядке проведения предварительных и периодических медосмотров работников и медицинских регламентов допуска к профессии».

Литература

1. Догле Н.В. Заболеваемость с временной утратой трудоспособности / Н.В. Догле, А.Я. Юркевич. — М., 1984. — 98 с.
2. Измеров И.Ф. Гигиена труда женщин / И.Ф. Измеров, Х.Г. Хойблан. — М., 1985. — 240 с.
3. Методические рекомендации. Гигиенический контроль за загрязнением кожных покровов работающих в контакте с фенолформальдегидными смолами. — М., 1974. — 18 с.
4. Методические рекомендации. Постановка исследований по гигиеническому нормированию промышленных аллергенов в воздухе рабочей зоны. — Рига, 1980. — 32 с.
5. Методические указания. Оценка воздействия вредных химических соединений на кожные покровы и обоснование предельно-допустимых уровней загрязнения кожи. №2102-79. — М., 1980. — 23 с.
6. Рукавишников В.С., Колычева И.В. Влияние условий труда на состояние здоровья работниц золотоизвлекательных фабрик // Медицина труда и промышленная экология. — 2000. — № 6. — С. 41-44.
7. Славнов В.Н. Радиоизотопные и радиоиммунологические исследования функций эндокринных желез / В.Н. Славнов. — Киев: «Здоровье». — 1978. — 208 с.
8. Doherty P.A. // Toxicol., Appb. Pharmacol. — 1982. — Vol. 64, N 3. — P. 456-464.

REPRODUCTIVE WOMEN HEALTH WORKING AT THE GOLD EXTRACTING ENTERPRISES UNDER CONDITIONS OF CHRONIC INTOXICATION WITH CYANIDE COMPOUNDS

Rukavishnikov V.S., Kolycheva I.V.

■ **Summary:** The presence of high air concentrations of hydrogen cyanide vapours in the workplace, the exposure of which stipulates high morbidity rates with a temporary work capacity loss, complications of pregnancy development and births, working losses while nursing the sick children in the women workers of the factories above compared with a control group was found to be a feature of work conditions at the Gold Extraction enterprises. Pathogenetic links of chronic exposure to hydrogen cyanide which lead to reproductive health disturbances may be considered to be forming the picture of hystoocial hypoxia, detoxication mechanisms based on binding CN ions with methemoglobin, thiocyanate cumulation, hormone T₃ and T₄ synthesis disturbances.

Л.И. Колесникова,
Л.В. Сутурина, Е.В. Гальченко,
В.А. Петрова, М.И. Долгих
А.В. Лабыгина,
Л.А. Гребенкина

Институт педиатрии и репродукции
человека Научного Центра
медицинской экологии
ВСНЦ СО РАМН. Иркутск

НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН С ДИСГОРМОНАЛЬНОЙ МАСТОПАТИЕЙ В ДИНАМИКЕ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

■ В статье представлены результаты сравнительного анализа уровней ряда антиоксидантов (токоферола, ретинола, глутатиона) в динамике менструального цикла у пациенток с дисгормональной мастопатией и здоровых женщин. Установлено, что при дисгормональной мастопатии отмечается устойчивый дефицит восстановленного глутатиона и периодическое снижение уровня токоферола.

■ **Ключевые слова:** мастопатия; антиоксиданты; глутатион; токоферол

Дисгормональная мастопатия является одним из самых распространенных заболеваний и диагностируется, по некоторым данным, у каждой четвертой женщины до 35 лет, при этом наиболее часто наблюдаются диффузные формы фиброзно-кистозной мастопатии [3]. По определению ВОЗ (1984), мастопатия — это фиброзно-кистозная болезнь, характеризующаяся нарушением соотношения эпителиального и соединительнотканного компонентов, широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений тканей молочной железы. Своевременная диагностика и дифференцированный подход к выбору терапии при мастопатии рассматриваются как реальная возможность профилактики рака молочной железы.

В генезе мастопатии ведущую роль играют эндокринные расстройства [4], однако определенное значение имеют и метаболические нарушения. Так, рядом исследователей при дисгормональной мастопатии отмечена интенсификация процессов свободнорадикального окисления липидов (СРО) и ослабление мощности антиоксидантной защиты (АОЗ), что явилось основанием для использования антиоксидантов в терапевтических целях [1, 4].

Известно, что в нормально функционирующих клетках регистрируется достаточно низкая активность процессов перекисидации липидов, что свидетельствует о наличии защитной системы, включающей ферментативное и неферментативное звенья АОЗ, а ряд гормонов, в том числе и половые стероиды, участвуют в регуляции процессов СРО [2]. В то же время анализ литературных данных не дает необходимого представления о динамике основных антиоксидантов у больных с диффузной мастопатией на протяжении менструального цикла.

В связи с этим целью нашего исследования явилось проведение сравнительного анализа уровней ряда антиоксидантов (токоферола, ретинола, глутатиона) в динамике менструального цикла у пациенток с дисгормональной мастопатией и здоровых женщин.

Материалы и методы исследования

В динамике менструального цикла были обследованы 16 пациенток с диффузной мастопатией (основная группа, средний возраст $29 \pm 1,2$ лет), группу сравнения составили 16 женщин, не имеющих патологии молочных желез (средний возраст $25 \pm 1,8$ лет). У всех обследованных проводилось анкетирование с учетом анамнестических данных, а также общеклиническое, гинекологическое, инструментальное (ультразвуковое исследование органов малого таза, щитовидной и молочных желез) и

лабораторное обследование. Все женщины были осмотрены маммологом. Исследование показателей АОЗ проводилось в лаборатории патофизиологии репродукции Института педиатрии и репродукции человека Научного центра медицинской экологии ВШЦ СО РАМН. В качестве материала для исследования использовалась плазма крови; забор крови проводился натощак с 8 до 9 часов утра на протяжении всего менструального цикла каждые три дня. Состояние системы АОЗ оценивали по уровню общей антиокислительной активности, концентрации восстановленного глутатиона (GSH), токоферола и ретинола. Измерения проводились на спектрофотометре (RT-5000) «Shimadzu». В качестве стандартов использовали реактивы фирмы «Serva». Для оценки значимости различий показателей использовался метод дисперсионного анализа, а также расчет достоверности групповых различий по критерию Стьюдента с применением пакета статистических программ «Statistika». Для всех видов анализа критический уровень значимости для статистических критериев принимался равным 0,05.

Результаты исследования

Установлено, что длительность заболевания у женщин основной группы в среднем составила $3,5 \pm 1,1$ года. Основной жалобой больных были боли в молочных железах различного характера: у 12,5% пациенток боли были постоянными, у 75% имели предменструальный характер. У 43,7% женщин отмечались выделения из сосков в виде прозрачного сецерната, у 6,25% — молозивного характера. При анализе

анамнестических данных отмечено, что в семейном анамнезе (по материнской линии) женщин основной группы чаще встречались: мастопатия (38% против 3,8% в группе сравнения), гинекологические заболевания (23,3 и 16,6%) и заболевания щитовидной железы (15 и 0% соответственно). По репродуктивному анамнезу и средней продолжительности менструального цикла женщины обеих групп были рандомизированы.

При исследовании в динамике менструального цикла общей антиокислительной активности, а также концентраций GSH, токоферола и ретинола нами отмечены существенные отличия у пациенток с мастопатией и здоровых женщин.

Как видно на рис. 1, при мастопатии на протяжении менструального цикла отмечается периодическое (на 15-й, 22-й, 23-й и 29-й дни цикла) снижение общей антиокислительной активности крови относительно контрольных значений (все $p < 0,05$) с последующим ее восстановлением до нормального уровня, что, по-видимому, определяется компенсаторными возможностями антиоксидантной системы.

При динамическом определении уровня токоферола (рис. 2) нами отмечено его периодическое снижение у пациенток с мастопатией, как в первой половине цикла (на 9-й и 12-й дни), так и в конце цикла (на 29-й день) (все $p < 0,05$).

Отмечено также, что у больных с диффузной мастопатией снижение концентрации ретинола наблюдается лишь в конце менструального цикла (рис. 3), тогда как особенно показательным является снижение уровня глутатиона в течение всего менструального цикла — на 5–6-й, 10–15-й, 21–24-й, 26–27-й, 29–34-й дни цикла (рис. 4) (все $p < 0,05$).

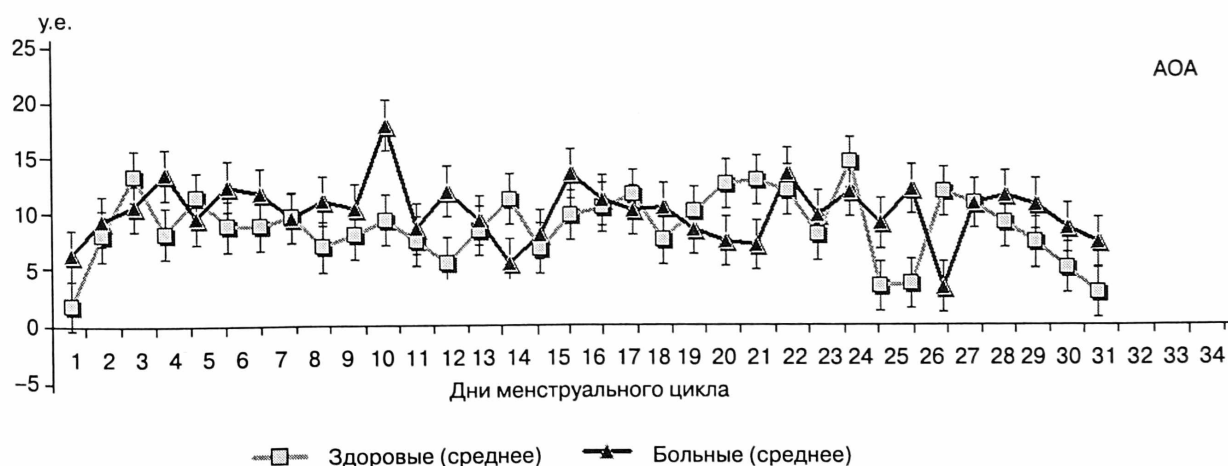


Рис. 1. Общая антиокислительная активность крови здоровых женщин больных с диффузной мастопатией в динамике менструального цикла

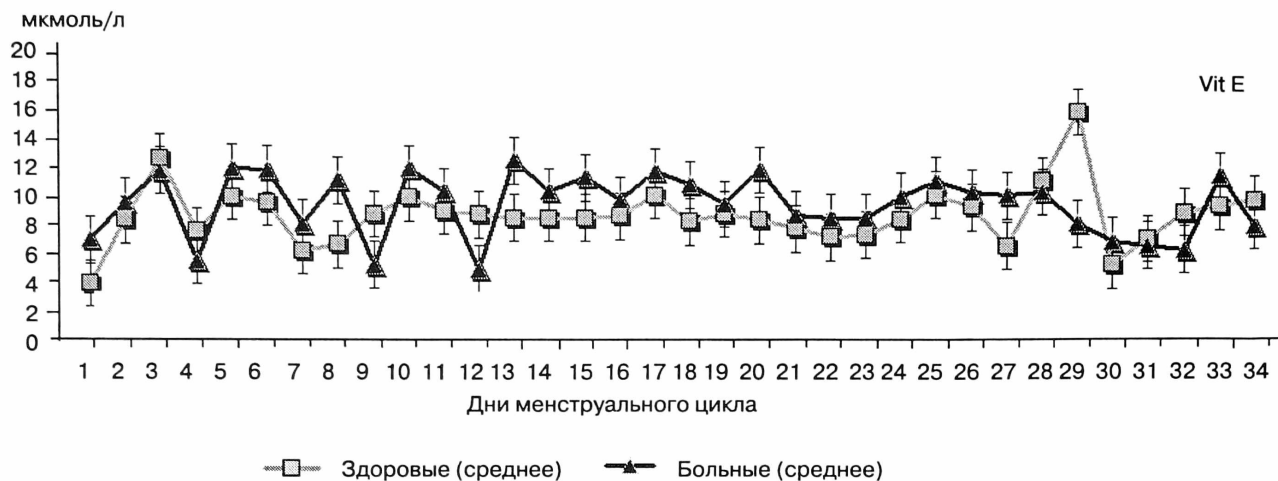


Рис. 2. Концентрация токоферола в плазме крови здоровых женщин и больных с диффузной мастопатией в динамике менструального цикла

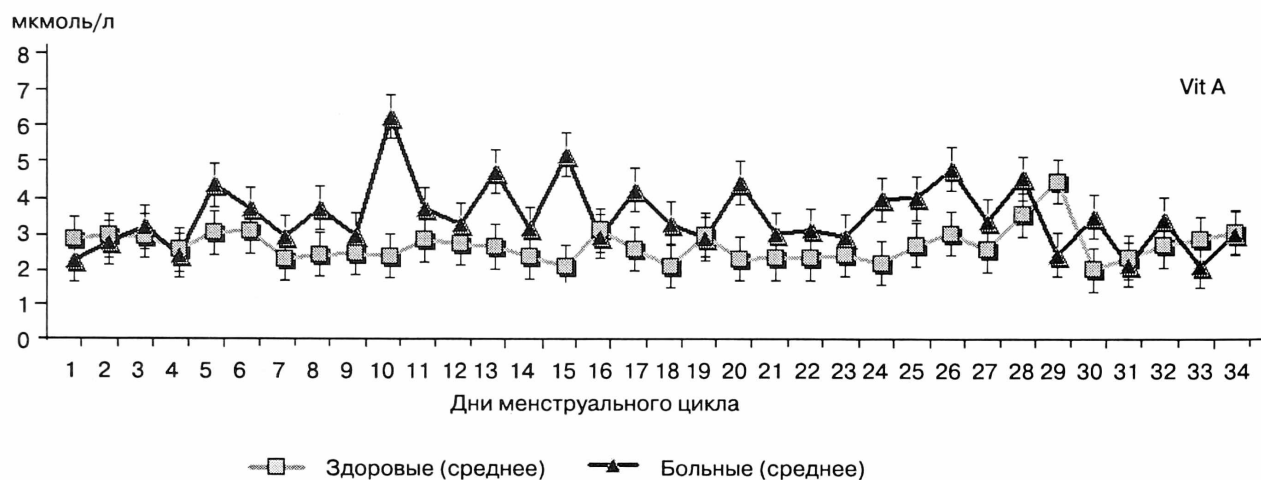


Рис. 3. Концентрация ретинола в плазме крови здоровых женщин и больных с мастопатией в динамике менструального цикла

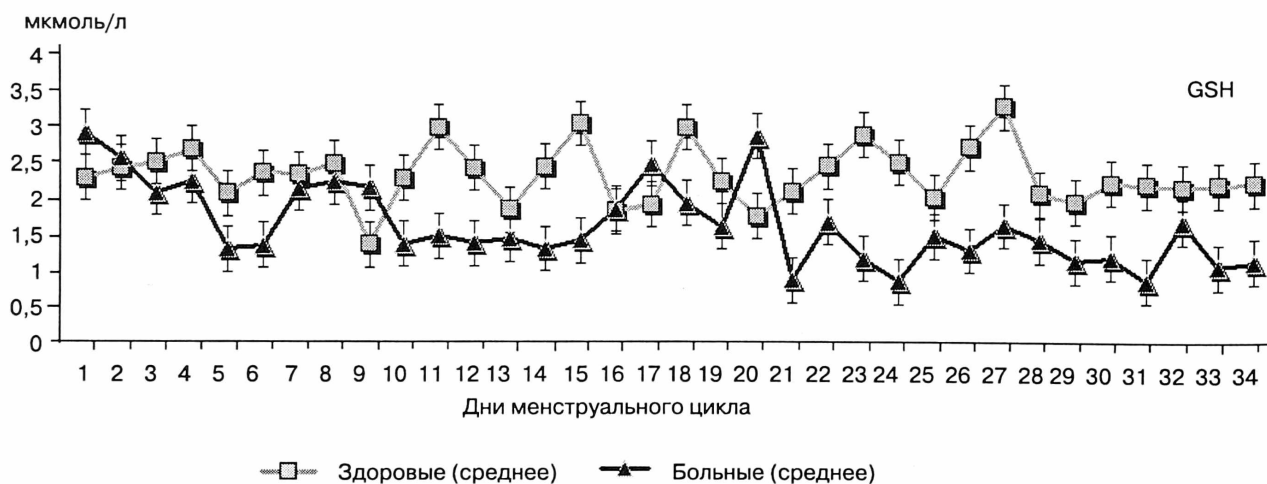


Рис. 4. Концентрация восстановленного глутатиона в динамике менструального цикла у больных с диффузной мастопатией и здоровых женщин

Таким образом, в результате исследования состояния системы антиоксидантной защиты у больных мастопатией и здоровых женщин в динамике менструального цикла установлено, что диффузная мастопатия развивается на фоне антиоксидантной недостаточности, которая характеризуется дефицитом глутатиона на протяжении всего менструального цикла, периодичес-

ки — снижением уровня токоферола, и, в значительно меньшей степени, — недостаточностью ретинола. «Волнообразный» характер общей антиокислительной активности крови у больных с диффузной мастопатией, по-видимому, свидетельствует о наличии компенсаторных механизмов и существовании обратных связей в системе СРО-АОЗ.

Литература

1. Гилязудинов И.А., Хасанов Р.Ш. Опухоли гормонозависимых и гормонопродуцирующих органов. — М.: МедПресс-информ, 2004. — С. 89–108.
2. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс: Биохимический и патофизиологический аспекты. — М.: МАИК: Наука-Интерпериодика, 2001. — 343 с.
3. Левгова Г.Ю., Брюхина Е.В., Важенин А.В. Возрастная структура гиперпластических процессов молочных желез // Гинекология — 2002. — Т. 4, № 5. — С.
4. Тагиева Т.Т. Негормональные методы лечения доброкачественных заболеваний молочных желез. // Гинекология — 2002. — Т. 4, № 4. — С. 184–189

SOME PARAMETERS OF ANTIOXIDANT SYSTEM IN WOMEN WITH DYSHORMONAL MASTOPATHY IN DYNAMICS OF MENSTRUAL CYCLE

Kolesnikova L.I., Suturina L.V., Gal'chenko E.V., Petrova V.A., Dolgikh M.I., Labigina A.V., Grebenkina L.A.

■ **Summary:** The article presents the results of comparative analysis of some antioxidants levels (tocopherol, retinol, glutathione) in dynamics of menstrual cycle in female patients with dyshormonal mastopathy and in healthy women. As it was established, at dyshormonal mastopathy steady deficit of restored glutathione and periodical reduction of tocopherol level are marked.

■ **Key words:** mastopathy; antioxidants; glutathione; tocopherol

М.В. Андреева

Государственный медицинский университет, Волгоград

ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН ВОЛГОГРАДСКОГО РЕГИОНА

Комплексное исследование состояния здоровья женщин и их детей в условиях Волгоградского региона в динамике 25-летнего наблюдения выявило достоверную зависимость нарушений соматического, репродуктивного и неонатального здоровья от величины и длительности экологической нагрузки в районе проживания. Установлено, что с увеличением продолжительности воздействия высокого уровня загрязнения атмосферного воздуха ксенобиотиками состояние здоровья женщин и их детей ухудшается, т. е. выявлен эффект накопленного неблагоприятного действия ксенобиотиков. Это подтверждено полученными регрессионными моделями высокой статистической значимости, доказавшими достоверную связь между величиной и длительностью экологической нагрузки в районе проживания и основными показателями здоровья женской и неонатальной популяций. Эти модели являются основой для прогнозирования частоты выявленных нарушений от степени экологической нагрузки.

Представленная работа является частью вклада в решение очень актуальной проблемы — экологической репродуктологии на уровне Волгоградского региона, имсущей своей целью улучшить соматическое, репродуктивное здоровье женщин и здоровье их детей, что, в конечном итоге, будет способствовать стабилизации демографической ситуации.

В последние 15 лет в Волгоградском регионе, как и во всей России, несмотря на спад промышленного производства и улучшение экономической обстановки, происходят глубокие нарушения процессов воспроизводства населения. Эти процессы являются проявлением серьезных нарушений репродуктивного здоровья женской популяции региона, обуславливающих высокие уровни материнской, младенческой заболеваемости и смертности.

Отсюда особую важность приобретают исследования по изучению репродуктивного здоровья женщины фертильного возраста и здоровья их потомства, проживающих в таком крупном промышленном регионе, как Волгоградский. В этих условиях на них действует весь комплекс неблагоприятных факторов окружающей среды — экологических, социальных, экономических и других. Современным женщинам приходится сталкиваться с такими воздействиями вредных факторов, к которым у них не выработалась адаптации в процессе эволюции, что и приводит к формированию патологической функциональной системы регуляции их репродуктивной функции. Именно состояние репродуктивной системы женщины и здоровье рожденного поколения являются наиболее информативными интегральными показателями, отражающими воздействие комплекса неблагоприятных факторов среды. Репродуктивное здоровье — это древнейшая и наиболее устойчивая функция, направленная на сохранение биологического вида. Нарушение ее свидетельствует о крайне неблагоприятных условиях, в которых находится женщина. Проявление женской экозависимой патологии обуславливает, в пер-

вую очередь, качество ее репродуктивной функции. А это уже категория национальной стратегии государства.

Какие же доминирующие факторы окружающей среды отрицательно влияют на репродуктивную систему женщин, вызывая ее патологию? По данным ВОЗ доминирующими факторами следует считать состояние окружающей среды и образ жизни, поскольку влияние на наследственность пока вне возможностей современной науки.

В связи с этим целью нашего 25-летнего исследования явилось изучение состояния репродуктивного здоровья женщин и здоровья их потомства, три поколения которых проживали и проживают в экологически неблагоприятных условиях для разработки в последующем комплекса лечебно-профилактических мероприятий по снижению частоты выявленных нарушений.

Проведенные нами исследования доказали, что экологические факторы являются одними из ведущих в формировании патологии репродуктивной системы женщины. Почему же так происходит?

Установлено, что с 1966 года наш регион, в первую очередь Волгоград и г. Волжский, относятся к городам с высоким и очень высоким уровнем загрязнения атмосферного воздуха химическими токсикантами — ксенобиотиками. Большинство из них (оксиды азота, диоксид серы, сероуглерод и др.) относятся к веществам 2–3 класса опасности и вызывают отдаленные отрицательные последствия. Более половины из них поступают в организм человека через легкие, которые не имеют химического заслона. Мы же дышим этим воздухом постоянно. По мнению наших ведущих ученых — Э.К. Айламазяна, В.Н. Серова, Н.Н. Ваганова, именно техногенная агрессия окружающей среды, в первую очередь, снижает качество репродуктивной функции женщин. Это и было доказано нашими исследованиями.

Наименьшая частота нарушений соматического, репродуктивного здоровья выявлена у жительниц нашего региона I поколения, рожавших в 1978 году. У них эффект накопленного неблагоприятного воздействия комплекса ксенобиотиков был минимальным (12 лет). Накопленный комплексный индекс загрязнения атмосферы (КИЗА-II) составил 30. Наибольший рост патологии соматического и репродуктивного здоровья выявлен у жительниц нашего региона в начале 2000-х годов, когда длительность эффекта накопленного действия химических веществ составила более 35 лет. КИЗА-II при этом

вырос в районах обследования почти в 10 раз (рис. 1).

Этим можно объяснить значительный рост заболеваемости населения в регионе после 1988 году, особенно беременных женщин, как наиболее чувствительной популяции к длительному воздействию химических токсикантов.

Это также подтверждается результатами анализа медико-демографических показателей, характеризующих здоровье женской популяции нашего региона за 25 лет.

Были выявлены основные тенденции деформации здоровья женской и детской популяций (рис. 2). Это резкое снижение рождаемости и увеличение смертности; диспропорция полов в сторону увеличения числа женщин; снижение возрастной интенсивности деторождения за счет уменьшения количества девочек до 15 лет на 6,4% и женщин активного репродуктивного возраста (20–29 лет) на 18,7% на фоне увеличения числа женщин пострепродуктивного возраста; уменьшение числа зарегистрированных браков, рост разводов (в начале 2000-х годов на 1,5 брака приходился 1 развод); большое количество аборт, в 2 раза превышающее число родов; формирование нового типа репродуктивного поведения населения с ориентацией на однодетную семью и достаточно быстрое завершение генеративной функции к 30-ти годам. Выявлены глубокие нарушения адаптационного гомеостаза, проявляющиеся в «омоложении» смертности среди женского населения младшего и среднего репродуктивного возраста за счет увеличения смертности юных (15–19 лет) и молодых женщин (20–35 лет); смертность в этих возрастных группах женщин возросла в 2003 году по сравнению с 1980 годом в 2 раза (рис. 3, 4). Зарегистрированы высокие уровни материнской, младенческой смертности без явной тенденции к снижению. Высокий уровень материнской смертности в регионе за последние 15 лет обусловлен в основном высокой частотой экстрагенитальной патологии, гестозов, которые в структуре материнской смертности составили 30–50%. Это связано с тем, что за последние 15 лет частота различных форм экстрагенитальной, акушерско-гинекологической патологии в регионе возросла от 2 до 35 раз. Экстрагенитальные заболевания в настоящее время зарегистрированы у 94,8% беременных женщин, акушерская патология — у 83,2%.

Высокий уровень младенческой смертности в регионе обусловлен, в основном, эндогенными причинами. Следствием этого является высокий удельный вес неуправляемых причин

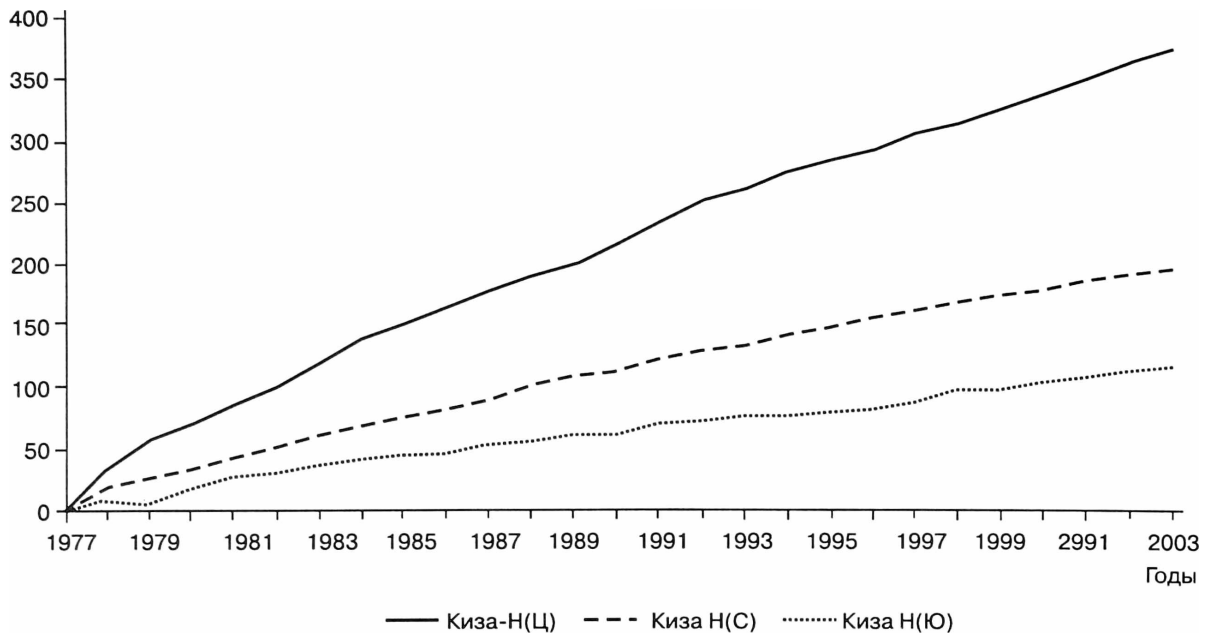


Рис. 1. Накопленный комплексный индекс загрязнения атмосферы КИЗА-И в районах обследования Волгоградского региона

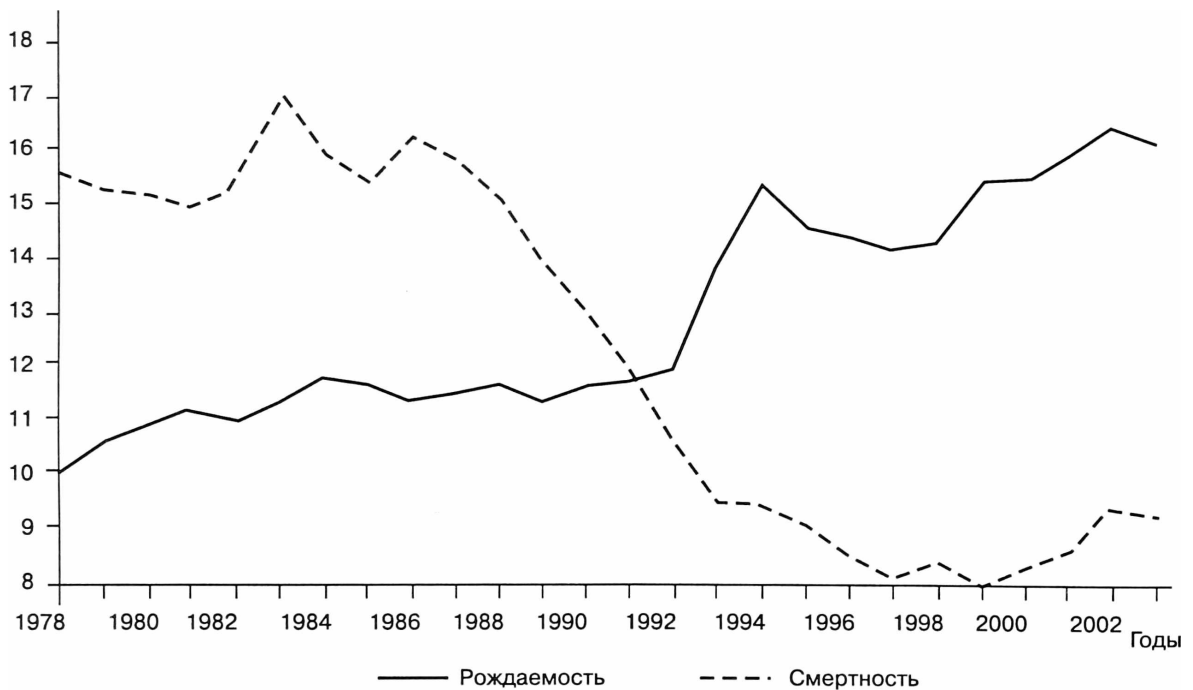


Рис. 2. Общие коэффициенты рождаемости и смертности (на 1000 человек населения) Волгоградской области

младенческой смертности — врожденных пороков развития, которые в последние 15 лет занимают второе место в регионе в структуре причин младенческой смертности и составляют 8,6%.

Наши собственные исследования показали следующее. За 25 лет наблюдения здоровье беремен-

ных женщин в регионе значительно ухудшилось (рис. 5). Частота экстрагенитальной патологии увеличилась в 2,5 раза (с 39,3 до 94,8%). В наибольшей степени возросли (рис. 6) анемии (69,7%), болезни органов дыхания (46,3%), эндокринной (34,2%), нервной (23,1%) и мочевыделительной систем (20,1%). Наибольшая частота их была в

г. Волжском, как наиболее экологически неблагополучном.

Полученные данные превышают популяционные показатели почти на 50%, что свидетельствует о нарушениях в биосистеме «мать», которая изначально не в состоянии обеспечивать оптимальные условия развития плода. На этом фоне за 25 лет в 2,4 раза увеличилась частота осложнений беременности (рис. 7). Частота угрозы прерывания беременности увеличилась почти в 3 раза (50,1%), гестозов в 2 раза (47,2%), генитальных инфекций — в 5 раз (45,1%). У каждой беремен-

ной регистрировалось не менее 3-х видов патологии. Наибольшая частота акушерских осложнений выявлена в г. Волжском.

Академиками В.Н. Серовым, Э.К. Айламазяном доказано, что нарушение процессов адаптации у беременных женщин является ответом организма на хронический экологический стресс.

В связи с этим нами была оценена степень адаптации беременных Волгоградского региона за 25 лет (рис. 8). Выявлено нарушение процессов адаптации в виде неудовлетворительной адаптации и срыва ее у 48,6% беременных в на-

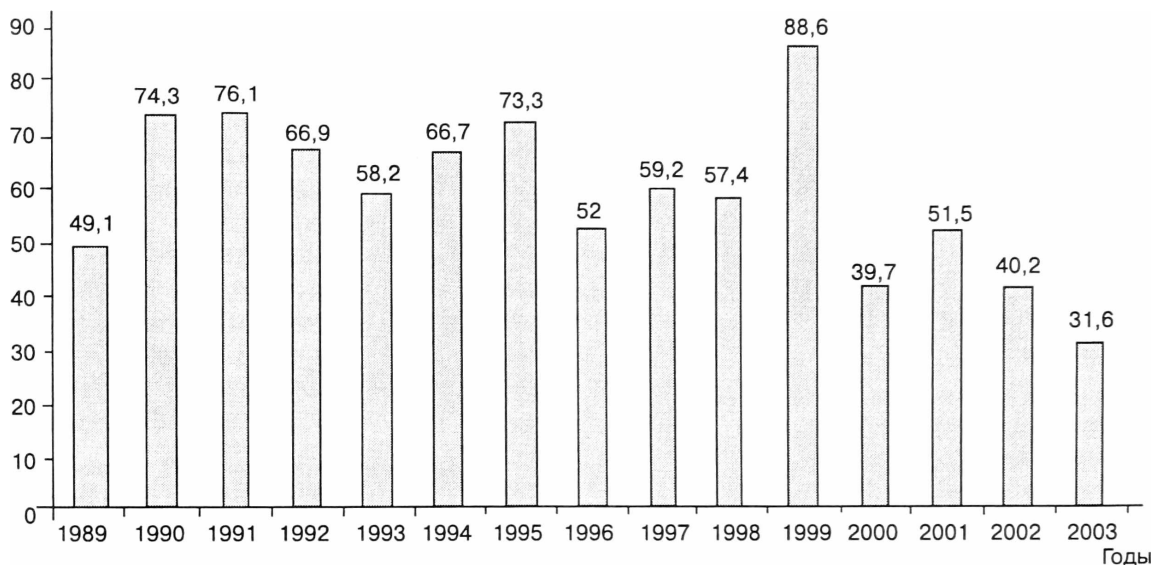


Рис. 3. Динамика материнской смертности в Волгоградской области (на 100 000 живорожденных)

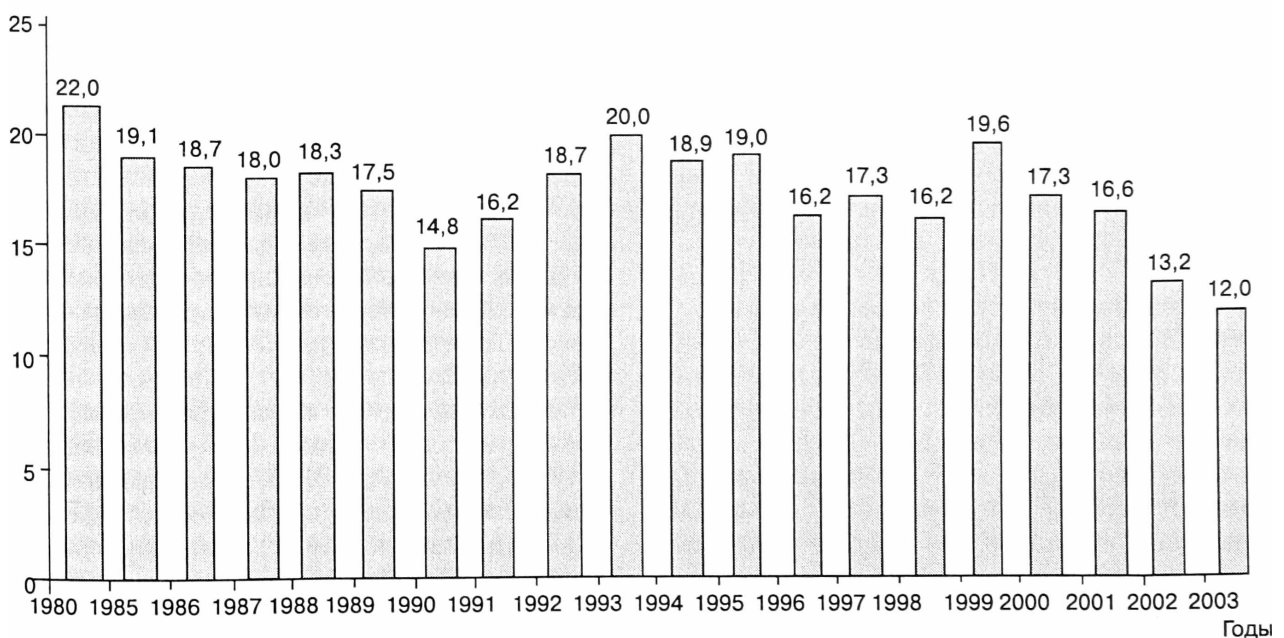


Рис. 4. Динамика младенческой смертности в Волгоградской области (на 1000 родившихся живыми)

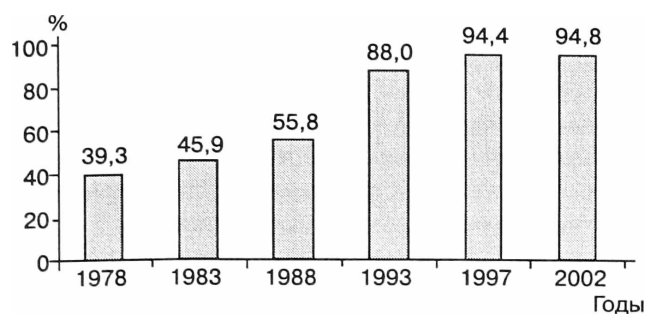


Рис. 5. Частота экстрагенитальной заболеваемости беременных женщин Волгоградского региона в динамике 25-летнего наблюдения

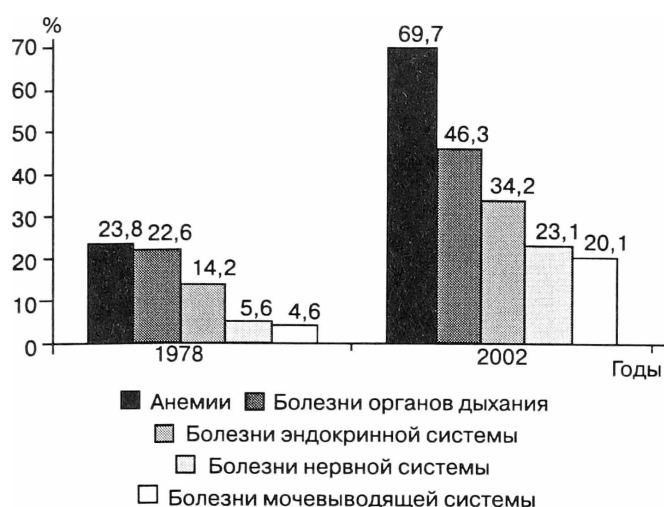


Рис. 6. Частота основных экстрагенитальных заболеваний у беременных женщин Волгоградского региона за 25 лет наблюдения

чале 2000-х годов. В конце 70-х годов прошлого столетия таких беременных было всего 19,5%.

В связи с этим в 3 раза возросла (рис. 9) по численности группа женщин высокого риска по акушерской патологии во время гестации и в родах, которая составила в регионе в начале 2000-х годов 71,8% (в 70-е годы — 21,4%).

Психическая адаптация — одна из наиболее важных составляющих общего адаптационного процесса. При воздействии на организм неблагоприятных факторов внешней среды она нарушается в первую очередь. В начале 2000-х годов среди беременных нашего региона неустойчивый психоэмоциональный статус диагностирован в 81,2% случаев в виде астено-невротического (АНС) и ипохондрического (ИПС) синдромов. Это является фоном для развития осложнений во время беременности и в родах.



Рис. 7. Частота основных осложнений беременности у женщин Волгоградского региона за 25 лет наблюдения



Рис. 8. Динамика изменения частоты различной степени адаптации в 1 триместре беременности у женщин Волгоградского региона

Выявленный нами высокий уровень угрозы прерывания беременности, токсикозов в ранние сроки у жительниц нашего региона свидетельствует о раннем формировании у них нарушений в системе мать—плацента и плод под действием неблагоприятных факторов внешней среды. Известно, что в основе возникновения большинства осложнений беременности, родов, патологии плода лежит развитие плацентарной недостаточности.

Оценка функционального состояния фетоплацентарного комплекса (ФПК) выявила почти у 50% обследованных беременных признаки развития плацентарной недостаточности (ПН) на основании показателей УЗ плацентометрии, плацентографии (увеличение толщины плаценты в начале и конце беременности в сравнении со средними значениями нормы, отставание «зрелости» плаценты в конце беременности или

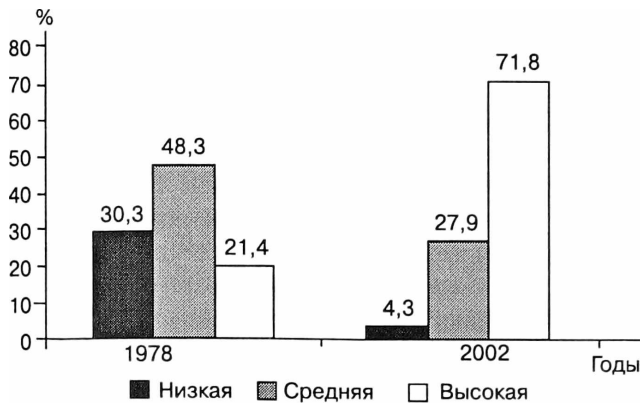


Рис. 9. Динамика распределения обследованных женщин Волгоградского региона по группам риска в конце беременности

ее преждевременное «созревание»; эти данные являются ультразвуковыми критериями развития ПН у беременных региона) и на основании определения количественного содержания гормонов в моче в динамике беременности в виде повышения экскреции эстриола с мочой в ранние сроки беременности и уменьшения в конце беременности, а также в значительно меньшей степени нарастания ее уровня в динамике беременности по сравнению со средними значениями нормы.

Патология со стороны плаценты у беременных подтвердилась также морфологическими исследованиями плацент у здоровых родильниц, жительниц районов с разным уровнем техногенной нагрузки. Достоверно большая частота и выраженность патологических изменений в плацентах, установлена более чем у 50% женщин районов экологического неблагополучия (РЭН), в районе относительного экологического благополучия (район сравнения) — у 25% родильниц. По-видимому, это можно расценить как не прямое воздействие высокого уровня химических загрязнителей атмосферы на беременную.

Нельзя исключить прямого действия ксенобиотиков, загрязнителей атмосферы РЭН, на эмбрион и плод. Поэтому следующей задачей было исследование присутствия сероуглерода в биосредах беременных женщин, жительниц северного, наиболее загрязненного района, и района сравнения. В 17,2% случаев определялось его присутствие в эмбриональной ткани и крови беременных на севере региона, в 11,4% случаев — только в крови. У беременных в районе сравнения сероуглерод в биосредах обнаружен не был. Эти факты способствуют пониманию причин нарушения течения беременности, ро-

дов, состояния плода и новорожденного. Обнаружение сероуглерода в эмбриональной ткани свидетельствует о его прохождении через плаценту и возможности прямого эмбриотоксического действия. Многофакторный регрессионный анализ показал высокую значимость этого ксенобиотика в развитии гестозов, анемии беременных, угрозы ее прерывания у жительниц района с наиболее высокой техногенной нагрузкой.

Обнаруженные нами изменения в плаценте у беременных сочетались с развитием внутриутробной гипоксии плода почти у 50% обследованных. Следствием ПН явилось развитие асимметричной формы гипотрофии плода, выявленной в динамике беременности у женщин путем измерения основных УЗ фетометрических показателей.

Обнаруженные нарушения состояния ФПК были подтверждены также клиническими данными о высокой частоте рождения детей в регионе в асфиксии, с поражением ЦНС, в основном гипоксического генеза, с гипотрофией. Эти нарушения состояния ФПК достоверно чаще наблюдались у беременных жительниц РЭН. Частота их нарастала в динамике наблюдения.

Патологические изменения ФПК отразились на исходах беременности и течении родов. За 25 лет наблюдений частота преждевременных родов увеличилась в 2 раза (с 3,9 до 8,9%). Частота своевременных родов уменьшилась на 10% (с 93,2 до 83,1%). Количество физиологических родов сократилось в 4 раза (с 59,3 до 14,1%). Частота осложнений в родах за 25 лет увеличилась в 2 раза (с 40,9 до 86,1%). Превалировали аномалии родовой деятельности (34,6%), гестозы (22,4%), гипоксия плода (22,7%).

Частота патологии в пуэрперии за 25 лет наблюдений увеличилась в 2 раза (с 24,2 до 51,3%). Преобладали анемия (41,3%), субинволюция матки (20,6%), генитальные инфекции (19,9%), гипогалактия (17,9%).

Патологическое течение беременности, родов привели к нарушениям здоровья новорожденных. За 25 лет наблюдения заболеваемость детей в регионе в раннем неонатальном периоде увеличилась в 3,5 раза (с 14,2 до 51,4%). Наиболее частыми осложнениями были асфиксия при родах (43,1%), поражения ЦНС (38,3%), преимущественно гипоксического генеза (23,3%), задержка внутриутробного развития (18,7%). Частота ведущих нозологических форм неонатальной патологии превышала в 2 раза популяционные показатели. У новорожденных в начале 2000-х

годов наблюдались отклонения физического развития: преобладали дети с низкой массой тела при рождении и с меньшими показателями роста.

Известно, что состояние репродуктивной системы женщины во многом определяется состоянием ее здоровья в подростковом возрасте. С этой целью нами было изучено состояние здоровья девочек-подростков региона.

У девочек-подростков региона зарегистрирован высокий уровень общей заболеваемости и накопление хронической патологии с возрастом. Наиболее высокий показатель заболеваемости у них выявлен в 18–19 лет, преимущественно у жительниц РЭН. У девочек преобладали заболевания органов дыхания, инфекционные болезни, заболевания органов пищеварения. В структуре гинекологической заболеваемости преобладали нарушения менструальной функции. Они наблюдались у 54,2% девочек региона, преимущественно в РЭН.

В периоде полового созревания девочки РЭН отставали в физическом и половом развитии от своих сверстниц из района сравнения. У них наблюдался больший рост при меньших размерах массы тела, окружности груди и костного таза, более поздний возраст наступления менархе, более позднее и менее интенсивное развитие вторичных половых признаков при достоверно замедленном формировании костного таза по женскому типу и большей частоте нарушений менструального цикла.

Пубертатный период у девочек региона протекал на фоне изменения психической адаптации в виде нарушения психоэмоционального профиля личности (ПЭПЛ) у 73,4% обследованных с преобладанием астено-невротического синдрома (АНС) у 62,3%. Девочки с ипохондрическим синдромом (ИПС) составили 11,1%. Психоэмоционально устойчивый профиль личности (ПЭУ) выявлен всего у 26,6% девочек. Установлена связь между частотой различных форм нарушений менструального цикла и изменением психоэмоционального статуса. У девочек с АНС чаще всего наблюдалась гиперполименорея, с ИПС (более тяжелая форма нарушения менструального цикла) — гипополименорея. Эти патологические изменения наиболее часто и в наиболее тяжелых формах регистрировались у девочек РЭН.

У девочек выявлена дистония ВНС, выражающаяся в энергетическом дисбалансе акупунктурных меридианов, ответственных за функциональное состояние соматического, нервно-психического и репродуктивного здоровья. С помощью

многофакторного регрессионного анализа была установлена корреляционная связь ПЭПЛ девочек-подростков с частотой нарушений у них функций меридианов дыхания, пищеварения и выделения, определенных методом электропунктурной диагностики (ЭПД). В связи с этим есть основание использовать этот метод в качестве скрининга для массовой донозологической диагностики состояния здоровья девочек-подростков, в том числе психического.

Таким образом, проведенное комплексное исследование состояния здоровья женщин и их детей в условиях Волгоградского региона в динамике 25 лет наблюдения выявило достоверную зависимость нарушений соматического, репродуктивного и неонатального здоровья от величины и длительности экологической нагрузки в районе проживания, что указывает на эффект накопленного неблагоприятного действия ксенобиотиков. Это подтверждено полученными регрессионными моделями высокой статистической значимости, доказавшими достоверную связь между величиной и длительностью экологической нагрузки в районе проживания и основными показателями здоровья женской и неонатальной популяций. Эти модели являются основой для прогнозирования частоты выявленных нарушений от степени экологической нагрузки, как минимум, на 5 лет вперед.

На основе результатов исследования нами разработан и внедрен в практику комплекс поэтапных лечебно-профилактических мероприятий с включением в него методов рефлексотерапии. Это позволило снизить частоту осложнений во время беременности, в родах, пуэрперии и неонатальном периоде (в 2,5–3 раза), что привело к уменьшению уровня материнской, младенческой заболеваемости и смертности в регионе.

Комплекс лечебно-профилактических мероприятий включал:

I. — Организационные мероприятия, направленные на улучшение условий жизни, экологической обстановки, оздоровление населения путем формирования здорового образа жизни;

II. — Поэтапные лечебно-профилактические мероприятия в зависимости от величины техногенной нагрузки в районе проживания:

1 этап — догестационная подготовка женщин;

2 этап — профилактика и лечение гестационных осложнений с ранних сроков беременности;

3 этап — профилактика и лечение осложнений в родах;

4 этап — профилактика и лечение осложнений в пуэрперии;

5 этап — профилактика осложнений у родильниц в условиях женской консультации, у новорожденных — в условиях детской поликлиники; а также:

III. — Лечебно-профилактические мероприятия, направленные на физиологическое течение пубертата у девочек-подростков.

Все эти мероприятия подробно изложены автором в методических рекомендациях, изданных Комитетом по здравоохранению Администрации Волгоградской области и Волгоградским Государственным медицинским университетом.

Выводы

Наши исследования показали, что есть несколько причин, приводящих к высокому уровню нарушений репродуктивного здоровья и материнской смертности.

1. Страдает система диспансерного наблюдения за беременными.

2. Население не ориентировано, что медикаменты наносят огромный ущерб здоровью женщин.

3. Отсутствует культура половой жизни в свете предотвращения нежелательной беременности, отсутствуют полноценные знания в плане правильного использования современных методов контрацепции.

4. Современная медицина бессильна помочь в тяжелых, запущенных случаях заболеваний беременных. Чаще всего погибают не обследованные и не леченные ранее женщины.

Предлагаемые пути профилактики этих патологических нарушений репродуктивной системы девочки, женщины:

- улучшение условий жизни;
- улучшение экологической обстановки;
- оздоровление населения путем формирования здорового образа жизни.

Предложения

• Изменить отношение населения, в том числе мужского, к аборту. Аборт не должен быть мерой регулирования рождаемости. Изменить репродуктивное поведение женщин в сторону применения современных эффективных средств контрацепции.

• Повсеместно проводить сексуальное воспитание подростков, направленное на пропаганду целомудренного образа жизни, а также на предупреждение нежелательной беременности.

• Постоянно готовить девочек к осознанному материнству, развивать у них заботу о своем здоровье.

• Разработать и внедрить мероприятия по улучшению здоровья всего населения, в первую очередь детей и молодежи, как будущего генофонда нации.

• Проводить ориентацию среди населения на здоровую семью.

• Укреплять амбулаторную и стационарную службы по медицинскому обслуживанию населения, особенно беременных женщин и девочек-подростков.

• Организовать в каждом районе дневные стационары для лечения беременных.

• Проводить витаминизацию беременных за счет улучшения их питания. Для этого необходимо выделить деньги из Госбюджета для беременных из малообеспеченных семей.

• Необходимо открытие областного или городского отделения для беременных с экстрагенитальной патологией. Это можно сделать не за счет сокращения косчного фонда в роддомах, а за счет перепрофилирования послеродовых отделений.

• Обязательно должно проводиться выделение групп риска среди беременных по основным региональным формам экстрагенитальной патологии — анемии, заболеваниям почек и др. В этих группах с ранних сроков беременности необходимо проводить профилактическое лечение (фитотерапию, витаминизацию, ИРТ).

• Необходимо обеспечить беременных из групп риска по заболеванию почек бесплатными исследованиями мочи на стерильность, чувствительность флоры к антибиотикам. Сейчас каждый такой анализ стоит более 200 руб.

• В связи с проблемой высокой частоты медицинских аборт, особенно среди молодежи, в том числе по социальным показаниям, необходима бесплатная выдача контрацептивных средств подросткам из малообеспеченных семей, неполных семей, которые являются основным контингентом для проведения медицинских аборт по социальным показаниям.

• Необходима широкая пропаганда вреда медицинского аборт, особенно в средствах массовой информации, во всех учебных заведениях. Вновь надо ввести в обязанность врачей акушеров-гинекологов чтение лекций среди молодежи по этой тематике.

• Обучение, касающееся подростков, должно быть направлено: на обеспечение доступа к информации о репродуктивном, сексуальном здоровье, включая знания о методах предупреждения нежелательной беременности, на половое воспитание, на профилактику СПИДа и других болезней, передающихся половым путем.

- Для школьников должна быть разработана программа сексуального воспитания — специально для 1, 2, 3 класса и т. д., чтобы не травмиро-

вать психику ребенка излишними знаниями о сексуальной жизни.

■ **Summary:** The complex research of a condition of health of the women and their children in conditions of the Volgograd region in dynamics of 25-year's supervision has revealed authentic dependence of infringements somatic, reproductive and neonatal health from size and duration of ecological loading in area of residing. Is established, that with increase of duration of influence of a high level of ecopollution of atmospheric air the condition of health of the women and their children is worsened, i.e. the effect of the saved adverse action ecopollutants is revealed. It is confirmed received by regression models of the high statistical importance which has proved authentic

connection between size and duration of ecological loading in area of residing and the basic parameters of health female and neonatal populations. These models are a basis for forecasting frequency of the revealed infringements from a degree of ecological loading.

The submitted work is a part of the contribution in the decision of a very urgent problem — ecological reproductology at a level of the Volgograd region having purpose to improve somatic, reproductive health of the women and health of their children, that will promote, at the end, stabilization of a demographic situation.

В.А. Медик, Н.Б. Тимофеева

Научный центр Северо-Западного отделения РАМН, кафедра общественного здоровья, здравоохранения и общей гигиены, Великий Новгород

ЭКОЛОГИЧЕСКИ АСПЕКТЫ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН НА РЕГИОНАЛЬНОМ УРОВНЕ

■ Для оценки состояния репродуктивного здоровья женского населения области в свете экологических проблем был проведен ретроспективный анализ годовых отчетов Комитета по охране здоровья населения области и Госсанэпиднадзора по области за 11 лет, анализ 150 анкет родильниц, определение гормонального статуса и двух генов детоксикации у 100 женщин репродуктивного возраста Боровичского и Старорусского районов. Выявленные отклонения в показателях с учетом основных положений экологической репродуктологии позволяют принимать более обоснованные управленческие решения в области медико-социальной сферы, охраны материнства и детства.

■ **Ключевые слова:** репродуктивное здоровье; экология; гены детоксикации

Окружающая среда — интегральная совокупность природных и антропогенных факторов. Репродуктивная система женщины отличается особой чувствительностью к воздействию неблагоприятных факторов любого происхождения [1]. Показатели репродуктивного здоровья могут быть использованы в качестве оценки состояния окружающей среды. Хотя за последнее десятилетие проведены многочисленные исследования в области экологической репродуктологии, тем не менее не все вопросы решены, и исследования в этом направлении не теряют своей актуальности. Для оценки состояния репродуктивного здоровья женского населения области в свете экологических проблем был проведен ретроспективный анализ годовых отчетов Комитета по охране здоровья населения области и Центра государственного санитарно-эпидемиологического надзора в Новгородской области за 11 лет по области и отдельным районам. Наиболее значимыми оказались различия показателей репродуктивного здоровья женщин в двух самых больших по количеству жителей районах: Боровичском и Старорусском. Районы имеют почти одинаковую площадь; в Боровичском районе проживает около 20 тысяч женщин репродуктивного возраста, в Старорусском — 15 тысяч. Старорусский район — это курортная зона, Боровичский — промышленный район, на территории которого находится несколько промышленных предприятий, в том числе комбинат огнеупоров.

За последние 3 года наметилась благоприятная тенденция в увеличении количества родов, как по Новгородской области, так и по двум выше указанным районам (рис. 1). Но по области отмечается ухудшение показателей здоровья беременных женщин, имеет место увеличение числа преждевременных родов. Число гестозов по области увеличилось на 11 % (табл. 1): по Боровичскому району — на 38,2 %, по Старорусскому — на 76 %.

Нами получены данные о росте у беременных заболеваемости мочевыводящих путей по Новгородской области. Но если по Боровичскому району этот показатель увеличился с 0,8 до 3,3 %, то по Старорусскому району отмечается скачок данной нозологической единицы с 9,0 % в 1993 году до 25 % в 1996 году с постепенным снижением до 6,5 в 2003 году (табл. 2).

В динамике наблюдается увеличение количества анемий у беременных (рис. 2) как по Новгородской области, так и по районам, но с явным преобладанием в Старорусском районе, где отмечается прирост данного показателя с 15 до 60 %. В настоящее время в Боровичском районе частота этого показателя в 2 раза ниже и составляет 30 %.

Важными показателями репродуктивного здоровья женщин являются перинатальная смертность, мертворождаемость, заболеваемость новорожденных, врожденные пороки развития. При анализе динамики показателя перинатальной смертности по трем районам за 10 лет выявлено его снижение в Новгородской области с 17,2 до 14,0 % и в Боровичском районе с 24,9 до 18,2 % (табл. 3).

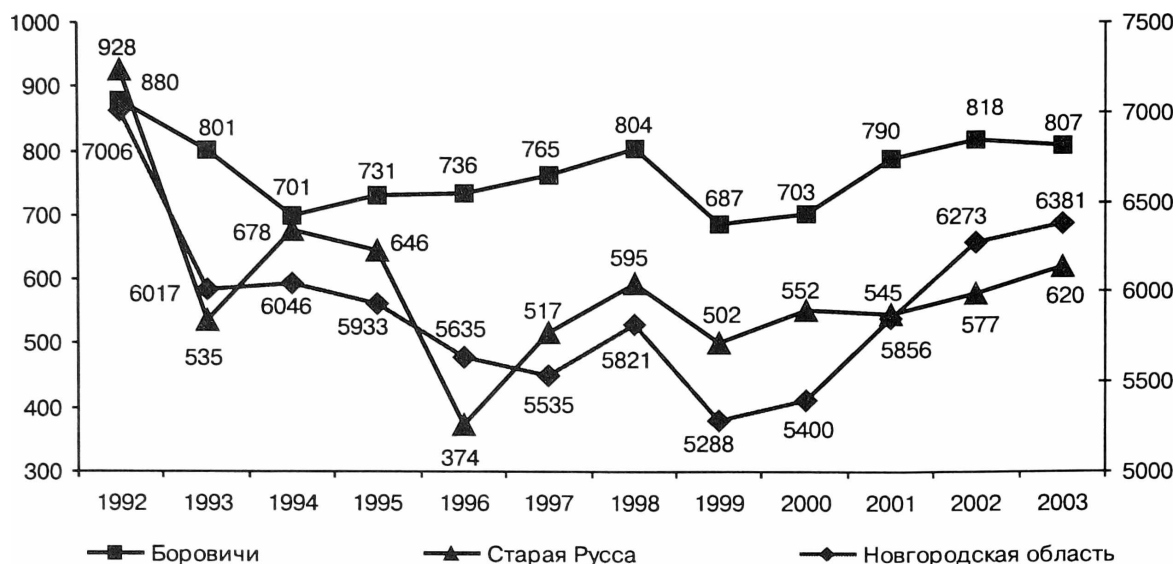


Рис. 1. Динамика числа родов (1992–2003)

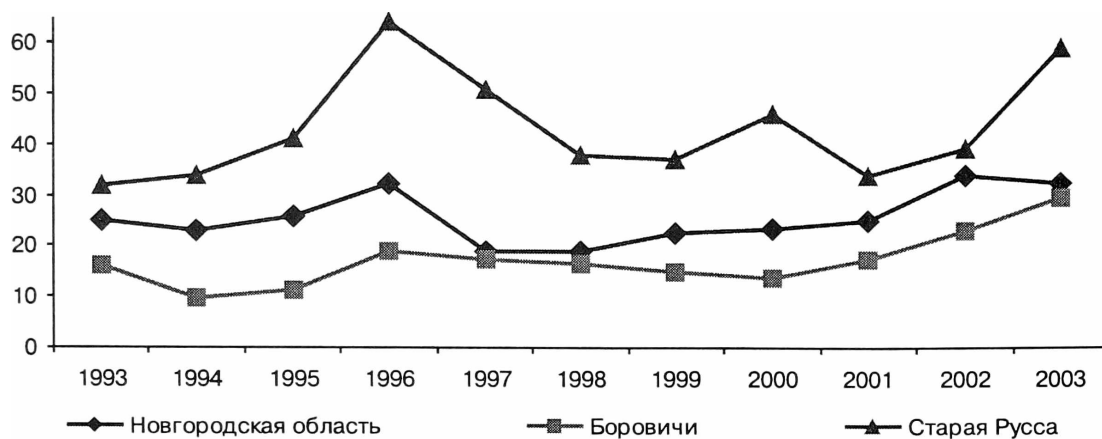


Рис. 2. Анемии беременных (%)

Таблица 1

Беременности, осложненные гестозом (%)

Район	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Новгородская область	13,9	13,6	12,6	15,0	19,0	20,0	17,7	16,7	14,4	19,8	15,0
Боровичи	5,0	2,9	2,4	5,4	4,3	4,3	5,3	5,1	6,2	4,4	8,1
Старая Русса	4,0	10,0	13,5	5,6	16,0	9,4	16,5	13,4	12,6	17,3	16,9

Таблица 2

Беременности, осложненные болезнями мочеполовой системы (%)

Район	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Новгородская область	6,0	7,6	13,8	7,7	7,6	3,8	4,4	3,8	5,1	20,9	23,8
Боровичи	0,8	1,6	2,3	2,0	1,6	1,8	2,6	3,6	3,2	3,3	2,9
Старая Русса	9,0	7,3	12,0	25,0	18,0	14,0	8,4	11,0	12,0	6,0	6,5

Таблица 3

Динамика показателя перинатальной смертности (%)

Район	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Новгородская область	17,2	17,2	17,7	15,7	19,2	16,8	12,6	13,9	15,2	15,1	14,0
Боровичи	24,9	12,8	6,8	20,4	26,5	21,4	14,6	12,7	16,3	13,4	18,2
Старая Русса	11,1	19,1	14,3	18,7	23,2	6,7	1,9	5,4	19,4	5,1	14,0

Таблица 4

Динамика антенатальной смертности в структуре перинатальной смертности (%)

Район	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Новгородская область	52,0	65,0	82,0	78,0	66,0	92,0	83,0	68,0	68,0	66,0	80,8
Боровичи	70,0	33,0	0,0	83,0	53,0	77,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Старая Русса	0,0	60,0	66,0	80,0	50,0	30,0	0,0	66,0	62,0	50,0	0,0

Показатель ранней неонатальной смертности значительно снизился с 10,2 до 6,4 %, что связано с введением единого протокола реанимации новорожденных и открытием реанимационно-консультативного центра на базе детской областной больницы. Показатель перинатальной смертности остается высоким за счет мертворождаемости, причем в структуре мертворождаемости преобладает антенатальная смертность (табл. 4).

Сравнительный анализ показателей перинатальной смертности по районам выявит более

высокие цифры в Боровичском районе с выраженным преобладанием антенатальной смертности в структуре мертворождаемости.

Заболеваемость новорожденных в Новгородской области выросла за 11 лет от 164 до 260 % и в Боровичском районе она в 2 раза выше, чем в Старорусском (рис. 3).

При общей тенденции к увеличению гипотрофий у новорожденных в Новгородской области по Боровичскому району этот показатель в 3,5 раза выше, чем в Старорусском (рис. 4).

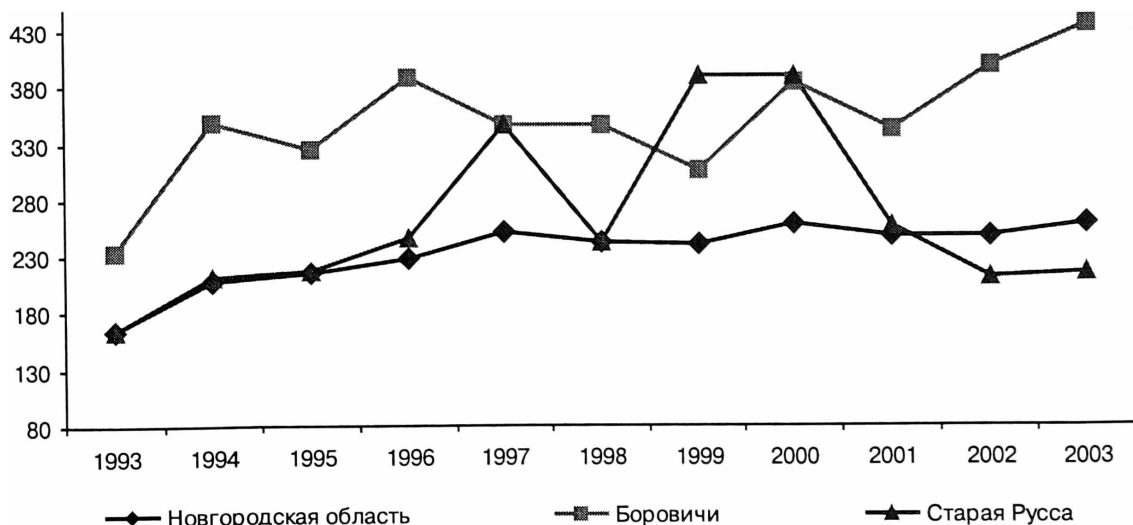


Рис. 3. Заболеваемость новорожденных на 1000 родившихся живыми

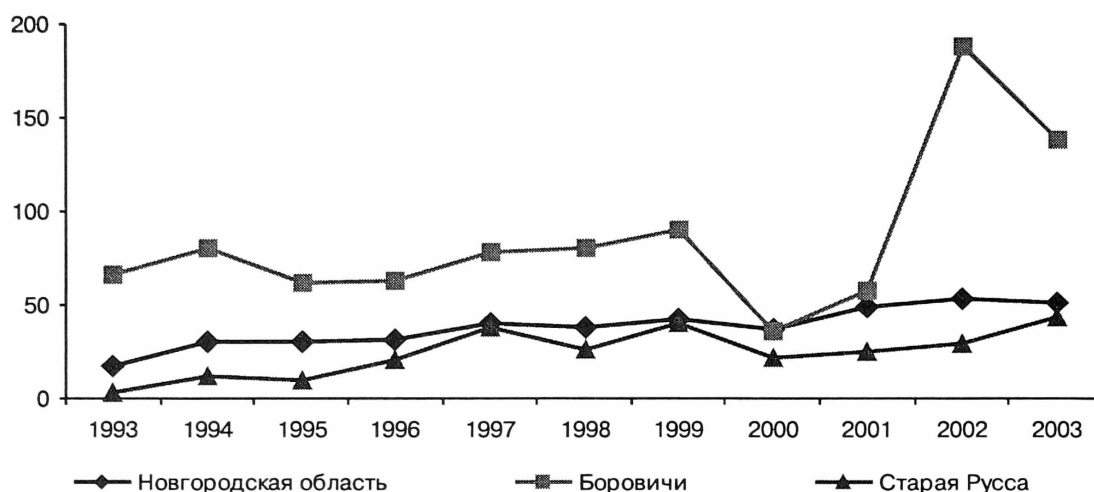


Рис. 4. Динамика показателя гипотрофии новорожденных на 1000 родившихся живыми

Полученные нами данные по врожденным порокам развития свидетельствуют о большем их числе в Боровичском районе в 1,6 раза по сравнению со Старорусским (табл. 5).

Таким образом, нами выявлено ухудшение показателей репродуктивного здоровья женщин Новгородской области за 11 лет за счет увеличения частоты гестозов, анемий беременных, заболеваний мочеполовой системы, увеличения антенатальной смертности в структуре мертворождаемости, значительное увеличение заболеваемости новорожденных.

При сравнении результатов изучения течений беременности, исходов родов, заболеваемости новорожденных по Боровичскому и Старорусскому районам выявлено, что в Старорусском в 2 раза больше гестозов и анемий, в 2,2 раза чаще беременности осложнялись заболеваниями мочеполовой системы. В Боровичском районе в 8 раз выше показатель мертворождаемости, антенатальной смертности, в 2 раза выше показатель заболеваемости новорожденных и в 1,6 раза чаще у новорожденных выявлялись врожденные пороки развития.

Таким образом, несмотря на увеличение частоты гестозов, заболеваний мочеполовой систе-

мы и анемий в Старорусском районе, исходы беременности для новорожденных в этом районе лучше, чем в промышленном Боровичском. Это является свидетельством влияния неблагоприятных экологических факторов на исходы беременности в Боровичском районе.

Для углубленного изучения состояния репродуктивного здоровья женщин было проведено анкетирование и клиническое обследование женщин, имевших беременности и роды в 2001–2002 гг. (600 анкет) и определение двух генов детоксикации (*GSTM1* и *GSTT1*) у 50 женщин из каждого района, имевших беременность в 2001–2002 гг. Нами было выявлено, что из обследованных женщин Старой Руссы у 30 % имеются заболевания мочеполовой системы, у 50 % отмечены нарушения менструального цикла. У женщин Боровичского района в 2 раза чаще были выявлены делеции генов детоксикации. Из обследованных женщин Старорусского района в 34 % случаев выявлено отсутствие гена *GSTM1*, в 16 % случаев отсутствие гена *GSTT1* и 7,8 % случаев — отсутствие обоих генов. В Боровичском районе у 43 % женщин отсутствовал ген *GSTM1*, в 31 % случаев — ген *GSTT1* и в 10 % случаев не определялись оба гена. Полученные дан-

Таблица 5

Врожденные пороки развития на 1000 родившихся живыми

Район	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Новгородская область	24,0	23,0	21,0	17,0	17,0	20,0	20,0	51,0	29,0	20,0	20,1
Боровичи	29,0	37,0	32,0	13,0	32,0	22,0	15,0	21,0	12,0	26,0	33,1
Старая Русса	11,0	17,0	21,0	24,0	20,0	8,0	2,5	2,0	19,0	10,0	20,3

ные явились основанием для углубленного исследования экологического состояния двух районов.

По данным Центра Государственного санитарно-эпидемиологического надзора в целом по Новгородской области складывается неблагоприятная картина по показателям загрязнения атмосферного воздуха, как в городских, так и сельских населенных пунктах.

На ухудшение качества атмосферного воздуха в 2002–2003 гг. повлияли особенности метеословий и атмосферной циркуляции (сокращение продолжительности влажного периода, а также массовые пожары на торфяниках и в лесах). Наибольшую аэрогенную нагрузку, превышающую среднеобластные показатели в 3,38–1,1 раза, по данным многолетних наблюдений (1990–2003), испытывает население г. Боровичи. В области остается актуальной проблема хозяйственного и питьевого водоснабжения. Продолжающееся загрязнение водоемов, являющихся источниками хозяйственно-питьевого водоснабжения, сохраняющаяся высокая аварийность водопроводных сетей, особенно в сельских по-

селениях, сбои в работе очистных сооружений создают высокий риск здоровью населения. Высока доля нестандартных показателей загрязнения воды в Боровичском районе. В области сохраняется тревожное положение с загрязнением почвы. Частота выявления загрязнения почвы солями тяжелых металлов за последние годы практически в два раза превышает среднероссийские показатели. Самые высокие показатели в Валдайском, Чудовском и Боровичском районах. Ведущими факторами облучения населения области являются природные радионуклиды и особенно радон и продукты его распада (изотопы свинца, висмута, полония). Причиной этого является существенная «загрязненность» радоном некоторых геологических образований, расположенных на глубине от нескольких метров до поверхности земли (рис. 5).

Предварительный анализ геологорациометрических материалов, полученных геологическими организациями, позволяет выделить две потенциально радоноопасные территории общей площадью 25 500 км². В первую очередь Старорусскую и Боровичско-Любытинскую. В пре-

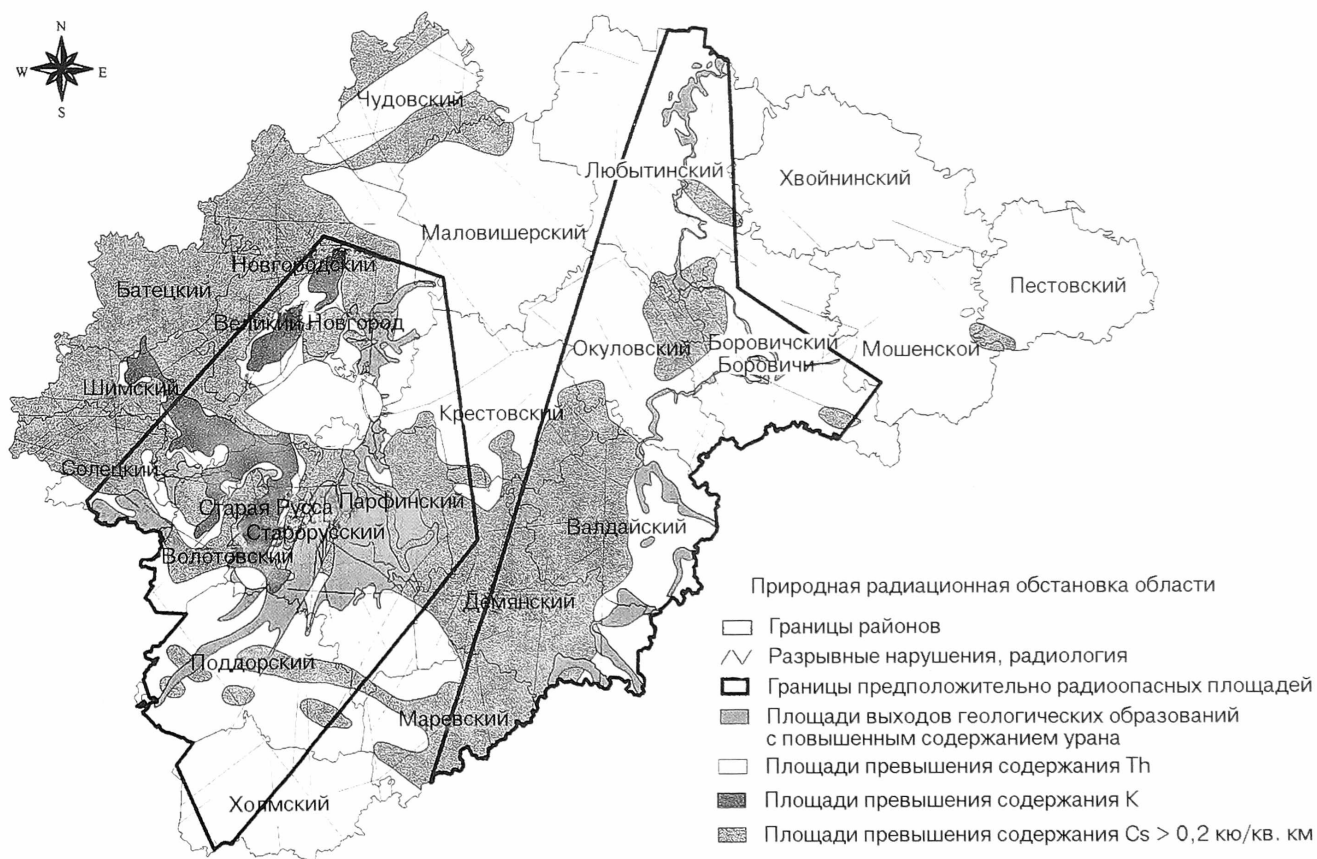


Рис. 5. Природная радиационная обстановка Новгородской области

делах этих территорий сконцентрирована большая часть всех выявленных радиоактивных аномалий в горных породах, подземных и грунтовых водах. Глубина их залегания не превышает 100 метров.

Таким образом, внедрение принципов экологической репродуктологии, внедрение оценки сравнения и мониторинга окружающей среды на территориях с различной техногенной и климатической нагрузками по показателям репродуктивного здоровья женщин в практическую медицину позволит принимать более обоснованные управленческие решения в области социальной сферы здравоохранения, родовспоможения, охраны окружающей среды и может стать ориентиром в определении приоритетных направлений в планировании, финансировании и проведении медицинских профилактических мероприятий с учетом степени благополучия среды обитания.

Литература

1. Айламазян Э.К., Беляева Т.В., Виноградова Е.Г. Новые принципы оценки экологической безопасности на основе комплекса показателей репродуктивной функции женщины // Критерии экологической безопасности. – СПб., 1994. – С. 106–107.
2. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э., Асеев М.В. Геном человека и гены «предрасположенности». (Вве-

дение в предиктивную медицину). – СПб.: Интермедика, 2000. – С. 272.

3. Бочков Н.П. Клиническая генетика: Учебник. 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 448 с.
4. Бочков Н.П., Попова Н.А., Назаренко С.А., Яковлева Ю.С. и др. Уровень обменных хромосомных aberrаций в условиях длительного облучения в малых дозах: Докл. академии наук. – 1998. – Т. 362, № 4. – С. 564–566.
5. Чеботарев А.Н., Бочков Н.П., Катосова Л.Д., Платонова В.И. Временные колебания спонтанного уровня хромосомных aberrаций в культуре лимфоцитов периферической крови человека // Генетика. – 2001. – Т. 37, № 6. – С. 848–853.

ECOLOGICAL PERSPECTIVES OF THE WOMEN REPRODUCTIVE HEALTH IN THE REGION

Medik V.A., Timofeeva N.V.

■ **Summary:** The article discloses the problem of the women reproductive health in the Novgorod region. Intensive study of the annual reports of the Health Protection Committee for the last 11 years was done. Besides, analysis of 150 questionnaires of the women in childbirth was carried on; determination of the harmoniums status and two detoxication genes was inspected among 100 reproductive women in Borovichi and Staraya Russa areas.

The identified deflections of the showings and taking into account ecological reproductive principles will allow reaching really solid decisions not only in social sphere, but also in obstetrics and environmental protection.

■ **Key words:** reproductive health; ecology; predisposition genes

**РЕЗОЛЮЦИЯ ПЛЕНУМА ПРОБЛЕМНОЙ КОМИССИИ
«ЭКОЛОГИЯ И РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ
ЖЕНЩИН» НАУЧНОГО СОВЕТА ПО АКУШЕРСТВУ
И ГИНЕКОЛОГИИ РАМН «НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ
АСПЕКТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ
ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ РЕПРОДУКТОЛОГИИ»
ОТ 21–24 СЕНТЯБРЯ 2004 ГОДА**

Участники Пленума, заслушав и обсудив сообщения из различных регионов Российской Федерации, констатируют: несмотря на то, что уровень антропогенного загрязнения окружающей среды по данным параметров санитарно-гигиенического мониторинга в 2000-е годы снизился или на ряде территорий не претерпел значительных изменений, наблюдается ухудшение количественных и качественных показателей состояния здоровья беременных женщин, новорожденных и детей. Среднее число женщин с осложненным течением беременности и родов остается на очень высоком уровне (в Российской Федерации 68,3%), что является следствием, в первую очередь, низкого уровня общесоматического здоровья женщин и влияния вредных факторов окружающей среды, в том числе производственной; снижением адаптационных резервов в популяции на фоне нарастающего пресса социально-антропогенной нагрузки на репродуктивную функцию человека.

За последние 10 лет в Российской Федерации:

- неуклонно растет число аномалий у детей — до 17,2 на 1000 населения в группе от 0 до 14 лет;
- высокими темпами увеличивается число детей инвалидов — на 30–40 тысяч в год;
- число детей до 16 лет, получающих социальную пенсию, в последние годы превышает 0,5 млн;
- в 2003 году по сравнению с 2002 годом общая заболеваемость новорожденных на 10?000 родившихся живыми увеличилась на 8,9%;
- общая заболеваемость детей в возрасте от 0 до 14 лет возросла на 6,1%; 15–17 лет — на 7,4%;
- по данным обращаемости населения, за последние 3 года уровень общей заболеваемости имеет тенденцию к росту, и в 2002 году почти у каждой женщины репродуктивного возраста регистрировалось по 1–2 хронических заболеваний.

Охрана репродуктивного здоровья населения России в современных условиях объявлена одним из основных направлений деятельности органов и учреждений здравоохранения, социальной политики государства. Научными коллективами, работающими по проблеме экологической репродуктологии, включая производственную, накоплен большой потенциал научных знаний, которые широко внедряются в практическую деятельность в форме методических и законодательных документов, участия в федеральных, региональных и международных программах. За последние 5 лет по проблеме «Экология и репродуктивное здоровье женщин» защищено 25 докторских и 24 кандидатских диссертации, издано 13 монографий и сборников, 44 методических рекомендаций.

К сожалению, методологический уровень и методическое обеспечение работ по экологическим аспектам охраны здоровья и экологической репродуктологии, в том числе диссертационных, не всегда отвечают современным требованиям и достижениям в этой области медицинской науки и здравоохранения. Следует обратить на это внимание руководителям диссертационных советов, редакционных советов журналов, тематических сборников и других периодических изданий.

Участниками Пленума отмечено, что в современных условиях актуальной проблемой является внедрение в практическую деятельность учреждений здравоохранения и управленческих структур основной концепции экологической репродуктологии, согласно которой показатели репродуктивной функции женщины адекватно характеризуют экологическую обстановку в регионе и могут быть использованы для ее оперативной оценки и контроля, а также концепции «Репродуктивного здоровья как проблемы медицины труда».

Необходимость научно-практической деятельности в этом направлении обусловлено следующими обстоятельствами:

- неадекватной оценкой здоровья человека с помощью ПДК;
- уровень загрязненности окружающей среды в целом повышается со сравнительно быстрым изменением спектра факторов;
- комплексное воздействие многочисленных химических и радиационных загрязнителей дает суммарный эффект, превышающий допустимые уровни;
- в среде обитания человека присутствуют факторы с длительным периодом стойкости (диоксины, радиоизотопы);
- современный технический прогресс в быту может быть источником мутагенных, тератогенных и канцерогенных факторов;
- дестабилизирующие процессы в репродуктивной функции усиливают такие факторы, как стресс, широкое распространение психоактивных веществ (алкоголь, наркотики, курение).

Вместе с тем участники Пленума по-прежнему озабочены тем, что до настоящего времени недостаточно используются возможности сотрудничества в области общей и частной экологической репродуктологии с местной представительной, законодательной и исполнительной властью, с общественными экологическими движениями. Нуждаются в укреплении и развитии связи органов и организаций МЗ РФ, РАМН и РАН, работающих по проблемам экологии человека.

Участники Пленума считают необходимым:

1. Более широко использовать концептуальные положения общей экологической репродуктологии и концепции «Репродуктивное здоровье как проблема медицины труда» о том, что показатели репродуктивной функции женщины являются наиболее чувствительной характеристикой экологической ситуации в регионе.

2. Учитывая, что при воздействии повреждающих факторов окружающей среды на репродуктивную функцию могут наблюдаться такие эффекты, как изменение наследственных структур, патологические проявления экспрессии генов в ответ на специфические факторы окружающей среды, изменение генофонда популяции, как результат нарушения генетического равновесия между мутационным процессом и отбором, признать приоритетным направлением в области экологической репродуктологии изучение индивидуальных особенностей генов системы детоксикации, т. е. генов, контролирующих синтез ферментов, обеспечивающих обезвреживание и выведение из организма токсических метаболитов химической природы.

3. Одним из приоритетных направлений дальнейшего развития общей концепции экологической репродуктологии следует признать изучение ответной реакции иммунной системы женского организма на воздействие антропогенных факторов окружающей среды, так как иммунная система выполняет надзорные функции, определяющие постоянство генетической среды с помощью контроля над процессами репликации и локализации клеток. Эта функция иммунной системы особенно чувствительна к воздействию экзогенных факторов, в том числе низкой интенсивности.

4. До настоящего времени крайне недостаточно в изучении экологически зависимой патологии репродуктивной системы используются приемы хронобиологии и хрономедицины. Это относится прежде всего к исследованию циркадианных и сезонных ритмов изменения чувствительности организма к патогенным факторам различного происхождения, а также возможности восстановления функций, нарушенных под влиянием неблагоприятных факторов внешней среды.

5. Продолжить изучение нейроэндокринных синдромов, сопровождающихся нарушениями репродуктивной функции женщин под воздействием неблагоприятных факторов окружающей среды.

6. Создать совместную межрегиональную информационную базу данных репродуктивных

нарушений у женщин для мониторинга среды обитания, оперативной оценки и контроля экологической обстановки в целях принятия медико-профилактических мер по улучшению качества здоровья популяции.

7. В обязательном порядке рассматривать планы кандидатских и докторских диссертаций по проблемам экологической репродуктологии и производственно-обусловленной акушерско-гинекологической патологии, а также проводить их заключительную экспертизу в рамках Проблемной комиссии «Экология и репродуктивное здоровье женщин» или «На-

учные основы охраны репродуктивного здоровья работающих» (в зависимости от направления работы).

8. Опубликовать материалы Пленума в «Журнале акушерства и женских болезней».

9. Подготовить методические материалы по оценке состояния репродуктивного здоровья при воздействии вредных факторов окружающей среды (в том числе производственной среды).

10. Провести очередной Пленум Проблемной комиссии в октябре 2005 года.

11. Направить Резолюцию Пленума в МЗ РФ, ВАК и региональные законодательные органы.

Председатель Проблемной комиссии
«Экология и репродуктивное здоровье женщин»
Директор НИИ АГ им. Д.О. Отта РАМН,
академик РАМН, з. д. н. РФ, д. м. н.,
профессор Э.К. Айламазян

Ученый секретарь Проблемной комиссии
к. м. н. Е.Г. Виноградова



¹ Jaroslaw Kalinka,
^{2,3} Julia Szekeres-Bartho

¹ Отдел перинатологии, Отделение гинекологии и акушерства, Медицинский университет Лодзь, Польша;

² Отдел медицинской микробиологии и иммунологии, медицинский институт при университете Пекс, Венгрия;

³ Исследовательская группа иммунологии опухолей и репродукции венгерской академии наук, Венгрия;

ВЛИЯНИЕ ДИДРОГЕСТЕРОНА НА ГОРМОНАЛЬНЫЙ ПРОФИЛЬ И КОНЦЕНТРАЦИЮ ПРОГЕСТЕРОН-ИНДУЦИРОВАННОГО БЛОКИРУЮЩЕГО ФАКТОРА У БЕРЕМЕННЫХ С УГРОЖАЮЩИМ АБОРТОМ* **

■ В целях оценки действия дидрогестерона на исходы беременности при угрожающем аборте дидрогестерон назначали в течение 10 дней (30–40 мг/день) 27 пациенткам с угрожающим абортом; 16 здоровых беременных из группы контроля не получали лечения. Концентрация прогестерона и эстрадиола в сыворотке крови, а также концентрация ПИБФ в моче измерялись методом твердофазного иммуноферментного анализа (ТИФА). Исходы беременности у пациенток с угрожающим абортом, получавших дидрогестерон, статистически не отличались от исходов в контрольной группе. Концентрация прогестерона в сыворотке крови в группе контроля повышалась по мере прогрессирования беременности. Этого не наблюдалось у пациенток с угрожающим абортом. После лечения дидрогестероном исходно низкая концентрация ПИБФ у пациенток исследуемой группы значительно возросла ($P = 0,001$) и достигла уровня ПИБФ в группе контроля. Настоящие данные свидетельствуют о том, что дидрогестерон может улучшать исходы беременности у пациенток с угрожающим абортом, посредством увеличения продукции ПИБФ.

■ **Ключевые слова:** дидрогестерон; беременность раннего срока; прогестерон-индуцированный блокирующий фактор; угрожающий аборт

Введение

Спонтанный аборт является частой проблемой в повседневной практике акушера-гинеколога. Частота невынашивания составляет 15–20% среди всех диагностированных беременностей. В 50–60% случаев прерывание беременности связано с хромосомными нарушениями, инфекциями, аномалиями развития гениталий и эндокринных желез, наличием антифосфолипидных антител, курением или воздействием окружающей среды.

Угрожающий аборт сопровождается маточным кровотечением и/или схваткообразными сокращениями матки, при этом раскрытия шейки матки не происходит. На этой стадии беременность может либо прерваться, либо продолжать прогрессировать.

Значительная часть идиопатических спонтанных абортов может быть связана с иммунологической несовместимостью матери и плода.

Все большее количество данных свидетельствует о том, что прогестерон может играть существенную роль в формировании адекватного иммунного ответа в ранние сроки беременности. [1–4]

В присутствии прогестерона лимфоциты беременной женщины высвобождают протеин, названный прогестерон-индуцированным блокирующим фактором, (ПИБФ) [4], который усиливает иммуномодулирующее [5] и антиабортное [6, 7] действие прогестерона. Иммунологическое распознавание беременности и последующая активация материнской иммунной системы ведут к активации прогестероновых рецепторов плацентарных лимфоцитов и клеток CD8+ [8, 9]. При достаточном уровне прогестерона эти клетки синтезируют ПИБФ.

Считается, что значительное повышение экспрессии цитокинов Т-хелперов, (Th)1 [10, 11] может являться причиной репродуктивных потерь. У беременных группы риска по невынашиванию на-

* Оригинальная публикация статьи: American Journal of Reproductive Immunology. — 2005. — Vol. 53.

** © В. Прохорова (перевод на русский язык), НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН

блюдается повышенная экспрессия интерлейкина (IL)-12 и низкая экспрессия ПИБФ и IL-10 [12]. Данные, представленные Sacks et al. [13], показали, что циркулирующие моноциты «запрограммированы» синтезировать Т-хелперный цитокин IL-12 при нормальной беременности, а Chaouat [14] предположил, что теория, рассматривающая беременность только как феномен иммунной супрессии, не является абсолютной.

Иммунологическое действие прогестерона, направленное на сохранение беременности, в частности осуществляется посредством контроля продукции цитокинов [7]. ПИБФ изменяет профиль секреции цитокинов активированными лимфоцитами, сдвигая баланс в сторону преобладания Т-супрессоров. [15]

В случаях идиопатического невынашивания беременности одним из наиболее обещающих путей терапевтического воздействия является возмещение недостаточного количества собственного прогестерона дидрогестероном (6-дегидроретропрогестерон) [16]. Дидрогестерон — прогестин, идентичный эндогенному прогестерону по молекулярному строению и фармакологическому действию, активный при пероральном приеме и обладающий высоким сродством к прогестероновым рецепторам.

Тем не менее, существуют значительные разногласия по поводу использования прогестагенов для лечения угрожающего аборта. Вопрос состоит в том, требуется ли назначение прогестерона пациенткам с клинически диагностированным угрожающим абортom, и может ли такое вмешательство помочь успешно сохранить беременность.

Таким образом, целью данного проспективно-го исследования было сравнение концентраций прогестерона (P) и эстрадиола (E₂) в сыворотке крови, а также концентрации ПИБФ в моче у пациенток с угрожающим абортom и у пациенток при нормально протекающей беременности, при этом оценивался эффект терапии дидрогестероном в первой группе и лежащие в основе этого механизмы.

Методы:

Пациенты

Исследование было одобрено этическим комитетом медицинского университета Лодзь, Польша (Решение № RNN/30/02/KE). Каждая пациентка дала письменное согласие на участие.

В исследование в течение года были вовлечены 57 беременных в сроке от 6 до 12 недель. У 36 пациенток были клинические симптомы уг-

рожающего аборта (кровотечение, мажущие кровянистые выделения и схваткообразные сокращения матки). Контрольную группу составила 21 пациентка с нормально протекающей беременностью (ни до исследования, ни на момент его начала у них не наблюдалось клинических симптомов угрожающего аборта). В исследование включались только одноплодные беременности. *Критериями исключения являлись:* хронические заболевания, (например, гипертензия, диабет, заболевания сердца и почек); аномалии развития гениталий; генетические или анатомические дефекты плода; использование других прогестагенов до или во время исследования, а также гиперчувствительность или медицинские противопоказания к дидрогестерону. Пять из 57 женщин, включенных в исследование, не пришли на повторное обследование, либо отказались сдать анализ крови или пройти повторное ультразвуковое исследование. Три женщины использовали другие препараты на основе прогестерона во время исследования и, поэтому, были исключены из исследования. У 6 пациенток не было доступа к медицинским историям новорожденных. Окончательную группу составили 43 беременных: 27 с угрожающим абортom и 16 в группе контроля.

Каждая пациентка заполняла стандартную анкету, включающую данные анамнеза, сведения о демографических и конституциональных факторах, а также факторах окружающей среды, при этом особое внимание уделялось клиническим проявлениям угрожающего аборта (кровотечение, мажущие кровянистые выделения, схваткообразные сокращения матки до и после лечения).

Пациентки с угрожающим абортom получали дидрогестерон (Duphaston, Solvay Pharma) в дозе 30–40 мг в день в течение 10 дней. У всех пациенток проводился забор венозной крови до исследования и спустя 10 дней после его начала. Беременные контрольной группы не получали лечения в период между двумя повторными осмотрами.

Во время первого осмотра всем пациенткам выполнялось трансвагинальное ультразвуковое исследование, при этом оценивался гестационный возраст плода (измерение копчико-теменного размера), исключались многоплодие и аномалии развития плода. Контрольное УЗИ выполнялось при повторном осмотре. Все пациентки находились под наблюдением до окончания беременности. Срок и способ родоразрешения, а также вес новорожденного заносились в медицинскую базу данных больницы.

Определение концентрации гормонов

Концентрации прогестерона и эстрадиола в сыворотке крови измерялись методом иммуноферментного анализа (BioChem ImmunoSystems, USA) в обеих группах.

Определение ПИБФ

Анализ мочи собирались у всех пациенток во время первого и второго обследования. Концентрация ПИБФ измерялась методом твердофазного иммуноферментного анализа (ТИФА), как описывалось ранее [17].

Коротко о методе: во время ночной инкубации при 4 °С, 96-луночные плато для микротитрования покрывались либо анти-человеческим рекомбинантным IgG ПИБФ (100 мкЛ/плато при 2 мкг/мл) в 50 mM карбонатного буфера pH 9,6 (плато 1), либо человеческим рекомбинантным ПИБФ (100 мкЛ при 0,5 мкг/мл) в 0,5 M трис-буфера, pH 6,5 (плато 2). Для построения стандартной кривой рекомбинантный ПИБФ (1000 при 0,1 нг/мл) в логарифмических разведениях 0,5 M фосфатного буфера (pH 7,3–7,4) инкубировался со стандартным количеством меченого биотиним IgG анти-рекомбинантного ПИБФ (400 нг) в течение 60 минут при температуре 37 °С. Образцы мочи перед добавлением в плато ТИФА 1 разводились 1:2,5 и 1:5 и инкубировались с 400 нг меченого биотиним IgG анти-рекомбинантного ПИБФ в 0,5 M раствора фосфатного буфера (РФБ) в течение 60 мин при температуре 37 °С. При инкубации в течение часа при 37 °С неспецифические места связывания на плато 2 (покрытой человеческим рекомбинантным ПИБФ) блокировались с помощью 200 мкл 0,1% коровьего альбумина сыворотки (КСА), 0,5% раствором желатина в РФБ. После этого

этапа инкубации, 100 мкл стандартного раствора образцов мочи переносилось с плато 1 на плато 2 и инкубировалось в течение 1 часа при 37 °С. После 3-кратного промывания РФБ на плато добавлялось 100 мкл разведенного 1:1000 стрептовидина, конъюгированного пероксидазой хрена (ПХ) (АР Венгрия, Ltd, Будапешт, Венгрия) в 0,1% КСА, добавлялся РФБ, и плато инкубировались в течение 30 мин при температуре 37 °С. Реакция развивалась при добавлении субстрата ортофенилен-диамина (ОФД) и оценивалась при 495 нм.

Статистический анализ

Для сравнения средних значений использовался Т-критерий Стьюдента. Распределение качественных переменных сравнивалось при помощи метода χ^2 -квадрат или точного метода Фишера.

Результаты

На момент начала исследования среди пациенток с угрожающим абортom и беременных контрольной группы не наблюдалось различий по материнскому возрасту и сроку гестации. Средний интервал между первым и вторым обследованием был практически одинаковым: 10,04 дней в группе пациенток с угрожающим абортom и 10,25 дней в группе контроля. Около 25% женщин в обеих группах курили. Пациентки с угрожающим абортom имели более низкий уровень образования (табл. 1).

Влияние дидрогестерона на концентрацию ПИБФ:

Изначально концентрация ПИБФ в моче пациенток с симптомами угрожающего аборта была значительно ниже, чем у женщин с нормально

Таблица 1

Сравнение некоторых параметров у пациенток в группе с угрожающим абортom и в группе контроля

Параметры	Больные с угрожающим абортom (n = 27)	Здоровые контрольной группы (n = 16)	Значение, p
Возраст матери (годы, среднее \pm с. о.)	27,07 \pm 4,20	26,13 \pm 3,50	Не достоверно
Количество родов в прошлом (среднее \pm с. о.)	1,63 \pm 0,84	1,75 \pm 1,29	Не достоверно
Гестационный возраст при первом обследовании (недели; среднее \pm с. о.)	7,94 \pm 2,82	8,79 \pm 2,47	Не достоверно
Гестационный возраст при втором обследовании (недели; среднее \pm с. о.)	9,48 \pm 2,76	10,36 \pm 2,37	Не достоверно
Интервал между первым и вторым обследованием (дни; среднее \pm с. о.)	10,04 \pm 3,60	10,25 \pm 2,46	Не достоверно
Курение	n = 6 (22,2)	n = 4 (25,0)	Не достоверно
Уровень образования [n (%)] включая начальное образование	n = 3 11,1 (%)	n = 0 11,1 (%)	Не достоверно

Таблица 2

Влияние лечения дидрогестероном на концентрацию в моче ПИБФ у женщин с нормально протекающей беременностью и у пациенток с угрожающим абортom

ПИБФ, рг/мл	Обследование 1, среднее \pm с.о.	Обследование 2, среднее \pm с.о.	Значение, P
Больные с угрожающим абортom (n = 27)	453,3 \pm 496,3	1291,6 \pm 1132,9	0,008
Контрольная группа (n = 16)	1057,9 \pm 930,8	1831,6 \pm 1979,2	0,26
Значение P	0,001	Не достоверно	

Таблица 3

Влияние лечения дидрогестероном на исход беременности

Параметры	Больные угрожающим абортom (n = 27)	Здоровые контрольной группы	Значение P
Несостоявшийся выкидыш	3/27	1/16	Не достоверно
Преждевременные роды	2/27	0/16	Не достоверно
Гестационный возраст при родах (недели; среднее \pm с.о.)	39,2 \pm 2,25	39,5 \pm 1,12	Не достоверно
Вес новорожденного при рождении (г; среднее \pm с.о.)	3373,57 \pm 789,64	3436,67 \pm 343,11	Не достоверно

протекающей беременностью. (453,3 пг/мл по сравнению с 1057,94 пг/мл; P = 0,008). После лечения угрожающего аборта дидрогестероном концентрация ПИБФ значительно возросла (P = 0,001) до уровня 1291 пг/мл. Эти значения статистически не отличались от соответствующих величин, полученных у пациенток контрольной группы при повторном исследовании (1291 пг/мл по сравнению с 1831 пг/мл) (табл. 2).

Влияние лечения дидрогестероном на исходы беременности:

Исходы беременности в исследуемой и контрольной группах статистически не различались. Продолжительность беременности и масса новорожденных были примерно одинаковыми в обеих группах. Три беременности в группе пациенток с угрожающим абортom прекратили свое развитие, в то время как в контрольной группе был только один случай неразвивающейся беременности. У двух пациенток с угрожающим абортom роды наступили до 37-й недели беременности, в то время как в группе контроля преждевременных родов не было (табл. 3).

Влияние дидрогестерона на уровень половых стероидных гормонов в сыворотке крови.

При первом исследовании концентрации прогестерона и эстрадиола у пациенток исследуемой и контрольной групп не различались. В дальнейшем, при нормально протекающей

беременности, повышались как концентрации прогестерона, так и эстрадиола, что определялось при повторном исследовании образцов сыворотки крови.

Концентрация прогестерона в сыворотке пациенток с угрожающим абортom не возрастала, несмотря на лечение дидрогестероном. В исследуемой группе концентрации прогестерона, измеренные при втором анализе сыворотки крови, были достоверно ниже, чем в группе контроля (табл. 4).

Кроме того, мы сравнили средние уровни прогестерона в сыворотке крови и средние концентрации ПИБФ в моче у пациенток с последующим спонтанным абортom (n = 4) и у пациенток с благополучным исходом беременности. Уровень прогестерона у беременных, у которых впоследствии произошел выкидыш, при первом обследовании был близким к таковому у пациенток с нормально протекающей беременностью (19,15 нг/мл по сравнению с 24,42 нг/мл, P = 0,3). При повторном обследовании средний уровень сывороточного П был достоверно ниже у пациенток с последующим абортom по сравнению с теми, у кого беременность благополучно прогрессировала (13,22 нг/мл по сравнению с 26,98 нг/мл, P = 0,01). Средняя концентрация ПИБФ в моче при первом обследовании была ниже у пациенток с последующим абортom по сравне-

Таблица 4

Влияние лечения дидрогестероном на концентрацию прогестерона в сыворотке и концентрацию эстрадиола у женщин с нормальной беременностью и больных угрожающим абортom

	Обследование 1, среднее \pm с. о.	Обследование 2, среднее \pm с. о.	I/II
Прогестерон, (ng/ml) у больных угрожающим абортom (n = 27)	24,26 \pm 11,5	22,13 \pm 10,4	1,12
В контрольной группе (n = 16)	21,95 \pm 9,5	28,18 \pm 9,56	0,91
Значение P	Не достоверно	0,06	
Эстрадиол (pg/ml) у больных угрожающим абортom (n = 27)	603,21 \pm 532,6	1042,11 \pm 907,7	0,87
В контрольной группе (n = 16)	694,5 \pm 627,3	1092,52 \pm 757,1	0,65
Значение P	Не достоверно	Не достоверно	

нию с остальными беременными (326,25 пг/мл по сравнению с 728,18 пг/мл, P = 0,3) и оставалась меньшей и при повторном обследовании (656,25 пг/мл по сравнению с 1616,53 пг/мл, P = 0,2).

Обсуждение

В этом исследовании мы впервые показали, что лечение женщин с клиническими симптомами угрожающего аборта дидрогестероном связано с повышенной продукцией ПИБФ. У беременных с угрожающим абортom, получавших такое лечение, ни длительность беременности, ни средний вес новорожденных не отличались достоверно от аналогичных показателей у пациенток с нормально протекающей беременностью. Частота преждевременных родов была несколько выше в группе пациенток с угрожающим абортom, но это различие между двумя группами не достигло статистической достоверности. По этическим причинам у нас не было возможности включить в исследование контрольную группу пациенток с угрожающим абортom, не получавших терапию. Однако наш опыт показывает, что при лечении угрожающего аборта дротаверином гидрохлоридом, прометазинном, и постельным режимом частота спонтанного аборта составляла около 25 %, что косвенно подтверждает положительный эффект лечения дидрогестероном.

Ранее Polgar et al. [17] показали, что концентрация ПИБФ постоянно повышается в течение нормальной беременности, однако этого не происходит при патологической беременности. Пролемонстрированная в данном исследовании индукция ПИБФ у беременных с угрожающим

абортom, получавших дидрогестерон, подтверждает, что терапия этим препаратом может улучшать исходы беременности за счет восстановления нормальной концентрации ПИБФ. Такое же предположение ранее высказал Joachim et al. [18] в эксперименте на мышах.

Терапевтическая значимость использования прогестерона у беременных с угрожающим абортom не была адекватно обоснована. Минимальное количество прогестерона, необходимое для поддержания беременности у мышей, значительно различается в зависимости от срока беременности и частично регулируется эстрадиолом. [19]. Уровни гормонов на ранних сроках беременности могут иметь прогностическое значение по отношению к ее исходам. Уровни эстрадиола, прогестерона и общего тестостерона сыворотки у пациенток с неразвивающейся беременностью или анэмбрионией значительно ниже, чем в норме. Установлено, что уровень прогестерона, превышающий 12,3 нг/мл, является чувствительным и специфичным показателем, определяющим нормальный прогноз течения беременности. Уровень прогестерона может являться надежным тестом для диагностики угрозы невынашивания, при этом заместительная терапия прогестероном может ликвидировать эту угрозу за счет индукции иммунного ответа децидуальных Тсупрессоров. [21]

Недавно появившийся клинический обзор [22], посвященный диагностике и лечению угрозы невынашивания показал, что отсутствие убедительных доказательств эффективности терапии прогестероном при угрожающем абортom связано, в основном, с недостатками дизайна проведенных исследований. Недавно проведенный мета-анализ оценил влияние лечения про-

гестероном на частоту невынашивания в различных клинических ситуациях; однако в нем отсутствует раздельный анализ использования прогестерона при угрозе выкидыша [23]. Более того, вопрос о том, эффективно ли назначение прогестерона женщинам с нормальным уровнем прогестерона все еще остается открытым.

Joachim et al. показали [18], что у животных при стрессе снижается уровень прогестерона и ПИБФ в плазме, уменьшается интенсивность окрашивания прогестероновых рецепторов фетоплацентарного комплекса, параллельно с чем возрастает частота невынашивания. Инъекции дидрогестерона устраняли влияние стресса на частоту выкидышей. Более того, дидрогестерон увеличивал уровень ПИБФ в плазме у мышей при стрессе, но не влиял на уровень прогестерона. Blois et al. [24] сообщили, что восполнение прогестерона дидрогестероном устраняло abortогенное действие стресса за счет снижения синтеза Th1 цитокинов по CD8-зависимому пути.

Уровень прогестерона у человека в первом триместре беременности изменяется в узких пределах. Хотя в этом исследовании уровень прогестерона при первом исследовании больных с угрожающим абортотом не был значительно снижен, стресс, связанный с симптомами угрожающего аборта мог быть причиной сниженной концентрации прогестерона к моменту повторного обследования, и таким образом назначение прогестерона могло оказать благоприятное действие. Несмотря на лечение дюфастоном концентрация прогестерона в сыворотке пациенток с угрожающим абортотом была значительно ниже во время второго обследования по сравнению с группой контроля. В то же время концентрация ПИБФ возросла на фоне лечения. Этот на первый взгляд парадоксальный факт связан с тем, что дидрогестерон нельзя определить с помощью антипрогестероновых антител, но когда он соединяется с прогестероновым рецептором, он может стимулировать синтез ПИБФ в той же степени, что и естественный прогестерон [25].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что, стимулируя синтез ПИБФ, дидрогестерон может улучшать исходы беременности у беременных с угрожающим абортотом.

Благодарности

Это исследование поддержано грантами Венгерского национального исследовательского фонда (ОТКА Т031737), Министерства здравоохранения Венгрии (ЕТТ 347/2000) и академии наук Венгрии.

Литература

1. Stites D.P., Bugbee S., Siiteri P.K. Differential actions of progesterone and cortisol on lymphocyte and monocyte interaction during lymphocyte activation - relevance to immunosuppression in pregnancy. *J Reprod Immunol* 1983; 5:215-228.
2. Piccinni M.P., Giudizi M.G., Biagiotti R., Beloni L., Giannarini L., Sampognaro S., Parronchi P., Manetti R., Annunziato F., Livi C., Romagnani S., Maggi E. Progesterone favors the development of human T helper cells producing Th2-type cytokines and promotes both IL-4 production and membrane CD30 expression in established T cell clones. *J Immunol* 1995; 155:128-133.
3. Choi B.C., Polgar K., Xiao L., Hill J.A. Progesterone inhibits in vitro embryotoxic Th1 cytokine production to trophoblast in women with recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod* 2000; 15(Suppl. 1):46-59.
4. Szekeres-Bartho J., Kilar F., Falkay G., Csernus V., Torok A., Pacsá A.S. Progesterone-treated lymphocytes of healthy pregnant women release a factor inhibiting cytotoxicity and prostaglandin synthesis. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1985; 9:15-19.
5. Szekeres-Bartho J., Aufran B., Debre P., Andreu G., Denver L., Chaouat G. Immunoregulatory effects of a suppressor factor from healthy pregnant women's lymphocytes after progesterone induction. *Cell Immunol* 1989; 122:281-294.
6. Szekeres-Bartho J., Par G., Dombay G.Y., Smart Y.C., Volgyi Z. The anti-abortion effect of PIBF in mice is manifested by modulating NK activity. *Cell Immunol* 1997; 177:194-199.
7. Szekeres-Bartho J., Par G., Szereday L., Smart C.Y., Achacz I. Progesterone and non-specific immunological mechanisms in pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1997; 38:176-182.
8. Szekeres-Bartho J., Szekeres G.Y., Debre P., Aufran B., Chaouat G. Reactivity of lymphocytes to a progesterone receptor-specific monoclonal antibody. *Cell Immunol* 1990; 125:273-283.
9. Faust Z., Laskarin G., Rukavina D., Szekeres-Bartho J. Progesterone induced blocking factor inhibits degranulation of NK cells. *Am J Reprod Immunol* 1999; 42:71-75.
10. Ng S.C., Gilman-Sachs A., Thaker P., Beaman K.D., Beer A.E., Kwak-Kim J. Expression of intracellular Th1 and Th2 cytokines in women with recurrent spontaneous abortion, implantation failures after IVF/ET or normal pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2002; 48:77-86.
11. Makhseed M., Raghupathy R., Azizieh F., Farhat R., Hassan N., Bandar A. Circulating cytokines and CD30 in normal human pregnancy and recurrent spontaneous abortions. *Hum Reprod* 2000; 15:2011-2017.
12. Szereday L., Varga P., Szekeres-Bartho J. Cytokine production in pregnancy. *Am J Reprod Immunol* №7: 38:418-422.
13. Sacks G.P., Redman C.W., Sargent I.L. Monocytes are primed to produce the Th1 type cytokine IL-12 in normal human pregnancy: an intracellular flow cytometric analysis of peripheral blood mononuclear cell. *Clin Exp Immunol* 2003; 131:490-497.
14. Chaouat G. Innately moving away from the Th1/Th2 paradigm in pregnancy. *Clin Exp Immunol* 2003; 131:393-395.
15. Szekeres-Bartho J., Wegmann T.G. A progesterone-dependent immunomodulatory protein alters the Th1/Th2 balance. *J Reprod Immunol* 1996; 31:81-95.
16. El-Zibdeh M.Y. Randomised clinical trial comparing the efficacy of dydrogesterone, human chorionic gonadotropin or no treatment in the reduction of spontaneous abortion. *Gynecol Endocrinol* 2001; 15:44.
17. Polgar B., Nagy E., Miko E., Varga P., Szekeres-Bartho J. Urinary Progesterone-Induced Blocking Factor concentration is related to pregnancy outcome. *Biol Reprod* 2004; 71:1699-1705.
18. Joachim R., Zenclussen A.C., Polgar B., Douglas A.J., Fest S., Knackstedt M., Klapp B.F., Arck P.C. The progesterone derivative dydrogesterone abrogates murine stress-triggered abortion by inducing a Th2 biased local immune response. *Steroids* 2003; 68:931-940.

19. Milligan S.R., Finn C.A. Minimal progesterone support required for the maintenance of pregnancy in mice. *Hum Reprod* 1997; 12:602-607.
20. Aksoy S., Celikkanat H., Senoz S., Gokmen P. The prognostic value of serum estradiol, progesterone, testosterone, and free testosterone levels in detecting early abortions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 67:5-8.
21. Arck P. Stress and embryo implantation. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2004; 33:S40-S42.
22. Sotiriadis A., Papatheodorou S., Makrydimas G. Threatened miscarriage: evaluation and management. *Br Med J* 2004; 329:152-155.
23. Oates-Whitehead R.M., Haas D.M., Carrier J.A. Progestogen for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, CD003511.
24. Blois S.M., Joachim R., Kandil J., Margni R., Tometten M., Klapp B.F., Arck P.C. Depletion of CD8 + cells abolishes the pregnancy protective effect of progesterone substitution with dydrogesterone in mice by altering the Th1/Th2 cytokine profile. *J Immunol* 2004; 172:5893-5899.
25. Raghupathy R., Mutawa E., Makhseed M., Azizieh F., Szekeres-Bartho J. Modulation of cytokine production by dydrogesterone in lymphocytes from women with recurrent abortion. *Br J Obstet Gynecol* in press.

THE IMPACT OF DYDROGESTERONE
SUPPLEMENTATION ON HORMONAL PROFILE
AND PROGESTERONE-INDUCED BLOCKING FACTOR
CONCENTRATIONS IN WOMEN WITH THREATENED ABORTION

Jaroslav Kalinka,
Julia Szekeres-Bartho

■ **Summary:** problem: The therapeutic value of progestogens in threatened abortion is still under debate. In the presence of sufficient progesterone levels during pregnancy, lymphocytes synthesize a mediator [progesterone-induced blocking factor (PIBF)] that is anti-abortive in mice. The aim of this study was to evaluate the effect of dydrogesterone on pregnancy outcome of threatened aborters.

Method of study: Twenty-seven threatened aborters were treated for 10 days with dydrogesterone (30–40 mg/day). Sixteen healthy pregnant controls received no treatment. Serum progesterone and estradiol concentrations as well as urine PIBF concentrations were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results: Pregnancy outcomes in dydrogesterone-treated threatened aborters did not statistically differ from those in healthy controls. Serum progesterone concentrations in control patients, but not those in threatened aborters increased as pregnancy progressed. Following dydrogesterone treatment, initially low PIBF concentrations of threatened aborters significantly increased ($P = 0,001$) to reach the PIBF level found in healthy controls.

■ **Key words:** dydrogesterone; early pregnancy; progesterone; progesterone-induced blocking factor; threatened abortion

И.Е. Зазерская,² Р.К. Чурсина,² Н.А. Гавриш

¹Государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра акушерства и гинекологии, Санкт-Петербург;

²ЦМСЧ № 122, Санкт-Петербург

ОЦЕНКА МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ И ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСТЕОПОРОЗА У ЖЕНЩИН В ПРЕМЕНОПАУЗЕ, ПРОЖИВАЮЩИХ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

Введение

Известно, что с увеличением возраста происходит снижение костной массы. У женщины значительное ускорение потерь минеральной плотности костной ткани (МПКТ) совпадает с наступлением менопаузы и связано, прежде всего, со снижением синтеза эстрогенов. В то же время, и в пременопаузальном периоде, начиная с 4–5 лет может наблюдаться уменьшение костной массы. Проспективных исследований женщин в переходном периоде к естественной менопаузе немного. Некоторые авторы [31, 37] указывают на небольшие изменения в показателях МПКТ у женщин данного возраста. Большинство исследований как одномоментных [1, 8, 13, 19, 24, 25], так и проспективных в различных популяциях [7, 12, 17, 35] выявляют значительные потери костной массы у ряда обследованных здоровых женщин, сопоставимые с потерями МПКТ в постменопаузе. Многие факторы определяют разнообразие литературных данных: характер выборки обследованных из популяции, регион скелета, тип прибора и вид измерения. Кроме того, причиной расхождения данных можно считать имеющуюся в литературе до настоящего времени путаницу в терминах. Ряд авторов оценивает плотность и прочность кости по показателю минеральной костной массы (МКМ), измеряемому в граммах кальция. Большинство пользуется показателем МПКТ, позволяющим соизмерять массу минерала с площадью обследованной кости в г/см². Исследования с применением биохимических маркеров костного ремоделирования продемонстрировали, что МПКТ является лучшим индикатором прочности кости [5]. Иногда сопоставляются данные, полученные при применении разных приборов (остеоденситометров, компьютерного томографа). Seeman E. (1997) посвящает свою работу необходимости правильной интерпретации результатов, полученных от разных видов измерений во избежание ошибок при анализе динамики МПКТ.

Определение потерь костной массы у женщин до вступления в менопаузу имеет большое значение. Даже если расценивать снижение МПКТ с 30 до 50 лет как 0,2% в год [16], то суммарная потеря костной массы к моменту вступления в менопаузу составит 0,5 SD от пика костной массы.

Если МПКТ действительно снижается с возрастом, то крайне важным является выяснение факторов риска развития столь ранних пременопаузальных потерь костной массы. Можно предполагать, что эти факторы будут отчетливо усугублять состояние костной ткани у женщин после вступления в менопаузу [4, 14], ускоряя инволютивные потери МПКТ.

Целью настоящего исследования явилось определение МПКТ у здоровых женщин в пременопаузе, проживающих в Санкт-Петербурге. Мы поставили задачи выяснения характера распределе-

■ Известно, что с увеличением возраста происходит снижение костной массы. Крайне важным является выяснение факторов риска развития пременопаузальных потерь костной массы. Целью настоящего исследования явилось определение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у здоровых женщин в пременопаузе, проживающих в Санкт-Петербурге. Мы поставили задачи выяснения характера распределения минеральной плотности в субрегионах скелета у женщин данного возраста и выявления у них факторов риска развития остеопороза. Обследовано 96 женщин в возрасте от 45 до 50 лет (средний возраст 47,9 ± 0,1 лет) в поликлинике ЦМСЧ № 122 с 2001 по 2003 годы. В исследование включены женщины, у которых на основании клинико-лабораторного обследования не выявлено признаков хронических заболеваний, не работающие на вредных производствах и регулярно (1 раз в 12 месяцев) наблюдающиеся врачами поликлиники. Климактерические жалобы обследованные не предъявляли. Каких-либо препаратов, влияющих на костный обмен, пациентки не принимали. Группу сравнения составили 204 здоровые женщины репродуктивного возраста. Состояние костной ткани оценивали в осевом (поясничный отдел позвоночника) и периферическом скелете (проксимальном отделе левого бедра, левом предплечье) методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на остеоденситометре фирмы Hologic QDR 4500 Elite. Результаты измерений оценивались согласно рекомендациям ВОЗ. При сопоставлении данных остеоденситометрии, результатов анкетирования пациенток, данных клинико-лабораторного обследования выявлено следующее. Остеопению, требующую лечения (по T критерию ≤ -2,0 SD) в области позвоночника имеют 6 женщин (6,3%), бедра — 3 (3,1%), системную — 3 (3,1%). Остеопения по T-критерию ≤ -1,5 SD в области позвоночника выявлена у 17 женщин (17,7%), в области бедра у 16 женщин (16,7%), системная — у 5 (5,2%). Среди обследованных с невысокими показателями МПКТ дополнительные факторы риска развития остеопороза имеют: 1 фактор — 65% женщин, 2 фактора и больше — 3,2%. Сильная корреляционная связь МПКТ с индексом массы тела выявлена в области поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра. Настоящее исследование подтверждает положение о том, что губчатая ткань поясничного отдела позвоночника является наиболее чувствительной к изменениям костного обмена и своего рода маркером начальных изменений МПКТ в пременопаузе. Скорость, с которой происходит снижение костной массы у женщин в пременопаузе, зависит от различных факторов, многие из которых независимы от секреции половых гормонов.

■ Ключевые слова: остеопения, пременопауза; минеральная плотность костной ткани; факторы риска развития остеопороза

ния минеральной плотности в субрегионах скелета у женщин данного возраста и выявления у них факторов риска развития остеопороза.

Материалы и методы

Обследовано 96 женщин в возрасте от 45 до 50 лет (средний возраст $47,9 \pm 0,1$ лет), родившихся и проживающих в Санкт-Петербурге. Пациентки обследованы в поликлинике ЦМСЧ № 122 с 2001 по 2003 годы. В исследование включены только те женщины, у которых на основании клиничко-лабораторного обследования не выявлено признаков хронических заболеваний, не работающие на вредных производствах и регулярно (1 раз в 12 месяцев) наблюдающиеся врачами поликлиники или стационара ЦМСЧ № 122. Средний вес пациенток данной группы составил $65,5 \pm 1,4$ кг, средний рост $164 \pm 0,9$ см, средний индекс массы тела (ИМТ) $24,2 \pm 0,5$ кг/м². ИМТ меньше 18 выявлен у 3-х женщин (в среднем $17,6 \pm 0,2$ кг/м²), от 18 до 24,9 — у 56 (в среднем $21,4 \pm 0,2$ кг/м²), более 25 — у 37 (в среднем $28,9 \pm 0,7$ кг/м²). Большая часть лабораторных тестов выполнялась на базе клинической лаборатории ЦМСЧ № 122, гормональное обследование — в лаборатории радиоизотопных и иммунохимических исследований НИИ ТиО им. Р.Р. Вредена РАМН.

Значительных отклонений лабораторных показателей у обследованных выявлено не было. Зарегистрированы показатели холестерина и глюкозы ближе к верхней границе нормы. Показатели, характеризующие активность минерального обмена: содержание общего кальция, неорганического фосфата щелочной фосфатазы в плазме находились в пределах средней границы нормы. Забор образцов крови для определения уровня эстрадиола (Е₂), фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ) и тиреотропного гормонов (ТТГ), пролактина проводился в утренние часы натощак на 3 день менструального цикла, для тестирования прогестерона (ПГ) — на 21 день. Содержание Е₂, ЛГ, ТТГ, пролактина у обследованных находилось на средней границе нормы, ПГ ближе к нижней границе нормы, ФСГс тенденцией к повышению (табл. 1). Невысокое содержание прогестерона, характеризующее недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла, соответствует клиническим данным, поскольку 20% обследованных отметили удлинение менструального цикла в течение последних 1–2 лет, а 8% — нерегулярный характер менструаций (через 28–45 дней). На момент обследования гинекологи-

ческих заболеваний у обследованных не определялось. УЗИ гениталий не выявило как изменений анатомических размеров гениталий, так и их структуры. Из анамнеза известно, что возраст менархе в группе не выходил на пределы нормы и составил $13,2 \pm 0,4$ года, длительность менструального цикла в репродуктивном возрасте колебалась от 24 до 32-х дней. Беременности имела 81 (84,4%) женщина, из них рожали 75 (78,1%), прерывали беременности по желанию 21 (21,9%). Гинекологические операции перенесли 13 женщин (13,5%): 4 — односторонние тубэктомии в связи с внематочными беременностями, 5 — консервативные миомэктомии и 4 — цистэктомии. Все удаленные образования были доброкачественными. Электроэксцизии или лазерные коагуляции шейки матки в связи с доброкачественными эктопиями перенесли 16 женщин (16,7%). Средства контрацепции использовали 56 человек (58,3%), из них комбинированными контрацептивами и мини-пили пользовалась 21 женщина (21,8% — от 96, 37,5% — от 56) продолжительностью от 3 мес до 4-х лет. Климактерические жалобы обследованные не предъявляли. Каких-либо препаратов, влияющих на костный обмен, пациентки не принимали.

Группу сравнения составили 204 здоровые женщины репродуктивного возраста: 40 человек в возрасте 20–24 лет (средний возраст $22,5 \pm 0,2$ года); 35 — от 25 до 29 лет (в среднем $27,8 \pm 0,2$ лет); 40 — от 30 до 34 лет (в среднем $32,4 \pm 0,2$ года); 49 женщин от 35 до 39 лет (средний возраст $37,2 \pm 0,3$ года); и 40 — от 40 до 44-х лет (средний возраст $42,3 \pm 0,3$ года). Критериями включения в исследование являлось отсутствие у обследованных каких-либо хронических заболеваний на основании клиничко-лабораторного обследования, приема препаратов, влияющих на минеральный обмен, наличие регулярного менструального цикла.

Состояние костной ткани оценивали в осевом (поясничный отдел позвоночника) и периферическом скелете (проксимальном отделе левого бедра, левом предплечье) методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на остеоденситометре фирмы Hologic QDR 4500 Elite. Результаты измерений оценивались по абсолютным значениям (г/см²), T критерию (в величинах стандартного отклонения — SD от значений пиковой костной массы женщины в возрасте 20–40 лет) и Z критерию (в процентах от нормальных значений МПКТ женщин того же возраста). Согласно рекомендациям ВОЗ [40], снижение МПКТ более чем на 1 SD рассматривалось как остеопения, более чем на 2,5 SD — как остеопороз.

Таблица 1

Данные лабораторного обследования у женщин пременопаузального возраста (n = 96)

Данные лабораторного обследования, показатели		
Гемограмма		
Гемоглобин, г/л	121,4 ± 2,3	
Эритроциты, 10 ¹² /л	36,2 ± 4,4	
Цветной показатель	0,92 ± 0,01	
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	274,0 ± 8,9	
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,8 ± 0,7	
Скорость оседания эритроцитов	13,6 ± 2,3	
Биохимические исследования плазмы	Норма	
Общий белок плазмы, г/л	67,9 ± 2,6	65–85
Фибриноген плазмы, г/л	2,9 ± 0,3	2–4
Протромбин плазмы, ммоль/л	99,5 ± 4,7	80–103
Креатинин плазмы, ммоль/л	0,086 ± 0,005	0,064–0,115
Холестерин плазмы общий, ммоль/л	5,3 ± 0,4	
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,1 ± 0,4	3,3–7,0
Кальций плазмы общий, ммоль/л	2,31 ± 0,22	2,25–3,0
Неорганический фосфат плазмы, ммоль/л	1,12 ± 0,1	0,65–1,3
Аминотрансферазы: АлАТ, ед/л АсАТ ед/л	19,8 ± 3,8 16,9 ± 2,3	До 41 До 38
Щелочная фосфатаза плазмы, ед/л	92,5 ± 5,3	64–306
Определение концентрации гормонов в плазме	Норма	
Фолликулостимулирующий гормон	6,8 ± 0,6	1,8–11,3 МЕ/л
Лютеинизирующий гормон	3,7 ± 0,3	1,67–8,9 МЕ/л
Тиреотропный гормон	1,48 ± 0,2	0,25–4,0 мМЕ/л
Пролактин	23,0 ± 2,7	66–720 МЕ/л
Эстрадиол	210,0 ± 12,8	110–440 пмоль/л
Прогестерон	22,9 ± 3,5	10–89 пмоль/л
Анализ мочи		
Относительная плотность мочи	1011 ± 78,4	
Белок мочи	0	
Лейкоциты мочи	2,0 ± 0,2	
Эритроциты мочи	1,0 ± 0,1	

Статистическая обработка материала выполнялась с помощью стандартных методов.

Результаты исследования

Произведено сравнение МПКТ у женщин 45–49 лет с базой данных остеоденситометра и с показателями у обследованных репродуктивного возраста, проживающих в Санкт-Петербурге. Средние значения минеральной плотности

костной ткани у женщин в пременопаузе находились в пределах нормы, но несколько ниже, чем у пациенток более молодого возраста. В регионе L1–L4 плотность ткани составила $0,973 \pm 0,01$ г/см², что ближе всего по значению к МПКТ у женщин 20–24-х лет и достоверно ниже значений костной массы у женщин других возрастных групп: 25–29 лет ($p < 0,001$), 30–34-х лет ($p < 0,001$), 40–44-х лет ($p < 0,05$). В субрегионах поясничного отдела позвоночника

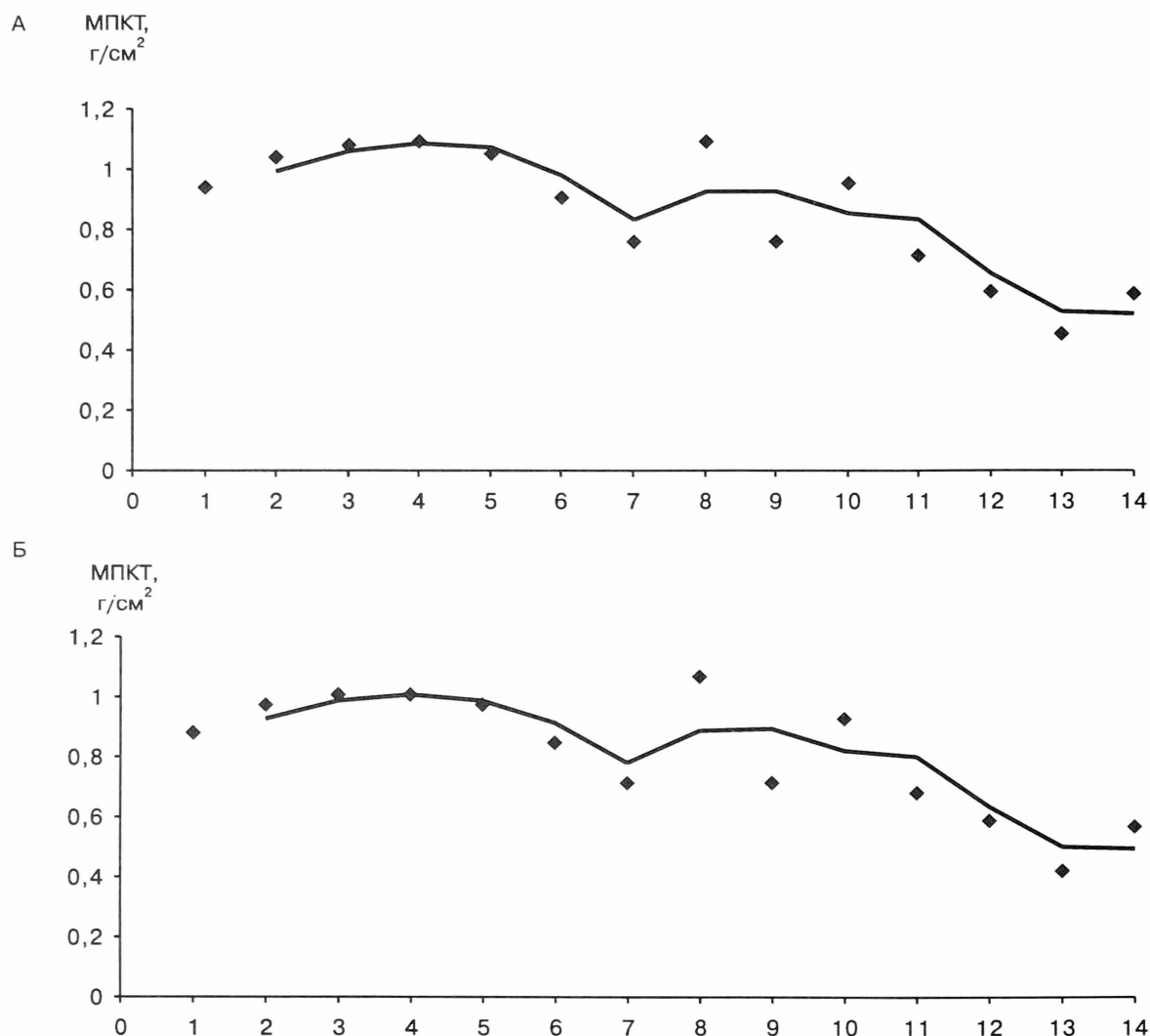


Рис. 1. Распределение МПКТ в субрегионах скелета у женщин репродуктивного (А) и перименопаузального (Б) возрастов:

1–5 — поясничный отдел позвоночника (1 — L1, 2 — L2, 3 — L3, 4 — L4, 5 — L1–L4);
 6–10 — проксимальный отдел бедра (6 — шейка бедра, 7 — большой вертел, 8 — промежуточный отдел, 9 — зона Уарда, 10 — весь регион);
 11–14 — дистальный отдел предплечья (11 — нижняя треть, 12 — средний отдел, 13 — отдаленный отдел, 14 — весь регион)

МПКТ колебалась от $0,833 \pm 0,02$ в зоне L1 до $1,007 \pm 0,1$ в области L4 (рис. 1). Костная ткань четвертого поясничного позвонка характеризуется наибольшей плотностью как у женщин в перименопаузе, так и в репродуктивном периоде.

В проксимальном отделе бедра МПКТ так же, как и у женщин репродуктивного возраста, оказалась несколько ниже, чем в поясничном отделе позвоночника и составила в среднем $0,924 \pm 0,02$ г/см². По сравнению с минеральной плотностью ткани проксимального отдела бедра у женщин более молодого возраста, обследуемые в перименопаузе имеют снижение показателя, хотя и не так выражено, как в поясничном отделе позвоночника. Так, МПКТ в данном

отделе скелета незначительно меньше, чем в 20–24 и 40–44 года, недостоверно меньше, чем в 25–29 лет и достоверно ниже, чем в 30–34 года ($p < 0,001$) и 35–39 лет ($p < 0,01$). При анализе распределения МПКТ внутри отдела скелета выявлено, что наименьшая костная масса определяется в зоне Уарда ($0,715 \pm 0,02$ г/см²) и большого вертела ($0,713 \pm 0,02$ г/см²), наибольшая — в промежуточном отделе бедра ($1,066 \pm 0,02$ г/см²), что также совпадает с распределением МПКТ в субрегионах проксимального отдела бедра у более молодых женщин (см. рис. 1, табл. 2).

Дистальный отдел предплечья характеризуется самой невысокой минеральной плотностью из всех отделов скелета аналогично выявленным

его особенностям в других группах. Самая низкая МПКТ зарегистрирована в проксимальной трети ($0,420 \pm 0,01$ г/см²), максимальная — в дистальной трети ($0,681 \pm 0,01$ г/см²) предплечья. Средний показатель минеральной плотности в целом в отделе составил $0,566 \pm 0,01$ г/см², что достоверно меньше, чем у женщин 30–34 лет ($p < 0,001$). Значительных различий со значениями МПКТ у женщин других возрастных групп в этом отделе скелета выявлено не было.

Изменение абсолютных значений минеральной плотности нашло свое отражение и в динамике значений Т-критерия. Средние значения Т-критерия у женщин данной группы находились в пределах от $0,13 \pm 0,15$ в проксимальной трети предплечья до $-0,92 \pm 0,11$ в зоне L4, что несколько ниже, чем у женщин более молодого возраста. В зоне L1–L4 Т-критерий, соответствующий нормальной МПКТ (среднее значение $-0,03 \pm 0,09$ SD) выявлен у 54 пременопаузальных женщин (65,6%), остеопении (среднее значение $-1,45 \pm 0,05$ SD) — у 40 (32,3%) и остеопорозу (среднее значение $-2,69 \pm 0,41$ SD) — у 2-х пациенток (2,1%) (табл. 3, см. рис. 2). В области проксимального отдела бедра Т-критерий, характеризующий МПКТ как нормальную, выявлен у 67 женщин (69,8%) (среднее значение $0,02 \pm 0,12$ SD), соответствующий остеопении — у 29 (30,2%) (среднее значение $-0,49 \pm 0,08$ SD). Значений Т-критерия меньше $-2,5$ SD в данном отделе выявлено не было. В об-

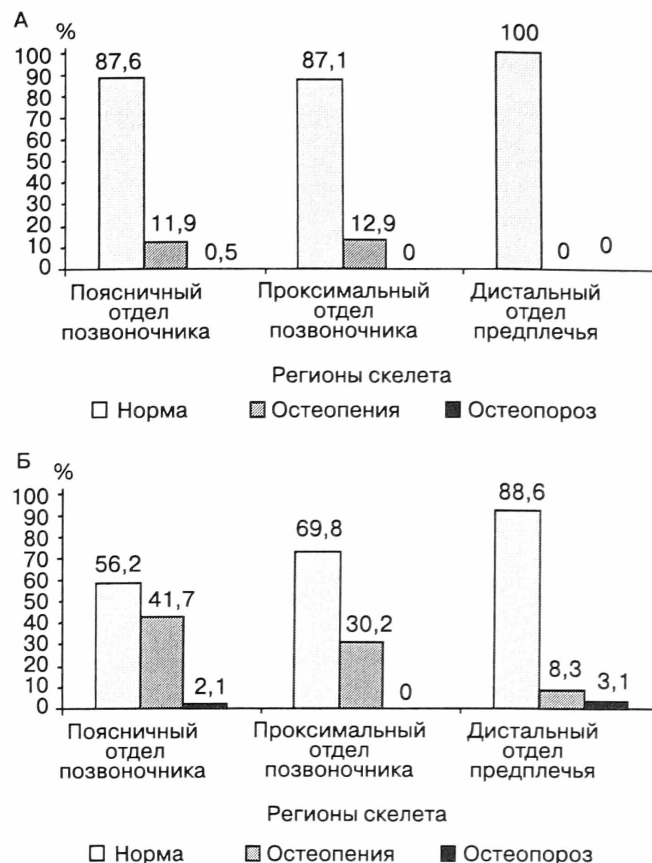


Рис. 2. Распространенность остеопении и остеопороза в регионах скелета у женщин репродуктивного (I) и пременопаузального (II) возрастов

Таблица 2

Средние значения МПКТ в различных регионах скелета у женщин пременопаузального возраста

Зоны		Показатели, n = 96		
		BMD, г/см ²	T-SD	Z, %
Поясничный отдел позвоночника	L1	0,883 ± 0,02	-0,39 ± 0,12	98,6 ± 1,3
	L2	0,976 ± 0,01	-0,48 ± 0,1	98,3 ± 0,9
	L3	1,004 ± 0,01	-0,72 ± 0,11	96,2 ± 1,1
	L4	1,007 ± 0,1	-0,92 ± 0,11	93,5 ± 1,2
	L1–L4	0,973 ± 0,01	-0,69 ± 0,1	96,3 ± 1,0
Проксимальный отдел бедра	Шейка бедра	0,848 ± 0,02	-0,48 ± 0,13	101,6 ± 1,6
	Большой вертел	0,713 ± 0,02	-0,12 ± 0,19	102,3 ± 2,4
	Промеж. отдел	1,066 ± 0,02	-0,59 ± 0,14	96,1 ± 1,7
	Зона Уарда	0,715 ± 0,02	-0,74 ± 0,17	106,2 ± 2,6
	Регион в целом	0,924 ± 0,02	-0,44 ± 0,13	98,5 ± 1,7
Дистальный отдел предплечья	Дистальная треть	0,681 ± 0,01	-0,10 ± 0,15	103,3 ± 1,5
	Субдистальный отдел	0,585 ± 0,01	-0,08 ± 0,16	104,1 ± 1,7
	Проксимальная треть	0,420 ± 0,01	0,13 ± 0,15	106,2 ± 2,1
	Регион в целом	0,566 ± 0,01	0,01 ± 0,14	104,6 ± 1,54

Таблица 3

Структура МПКТ в регионах скелета у женщин пременопаузального возраста

Регионы		Соответствие МПКТ								
Поясничный отдел позвоночника	Норме			Остеопении			Остеопорозу			
	МПКТ (г/см ²)	Т-кри- терий, SD	Z-кри- терий, %	МПКТ (г/см ²)	Т-кри- терий, SD	Z-кри- терий, %	МПКТ (г/см ²)	Т-кри- терий, SD	Z-кри- терий, %	
	n = 54 (56,2%)			n = 40 (41,7%)			n = 2 (2,1%)			
	1,026 ± ± 0,007	-0,203 ± ± 0,063	110,6 ± ± 1,2	0,888 ± ± 0,005	-1,449 ± ± 0,047	88,6 ± ± 0,8	0,752 ± ± 0,042	-2,685 ± ± 0,416	77,0 ± ± 1,0	
Регионы		Соответствие МПКТ								
Проксимальный отдел бедра	норме			остеопении			остеопорозу			
	МПКТ (г/см ²)	Т-кри- терий, SD	Z-кри- терий, %	МПКТ (г/см ²)	Т-кри- терий, SD	Z-кри- терий, %	МПКТ (г/см ²)	Т-кри- терий, SD	Z-кри- терий, %	
	n = 67 (69,8%)			n = 29 (30,2%)			n = 0			
	0,979 ± ± 0,02	0,02 ± ± 0,12	104,5 ± ± 1,6	0,797 ± ± 0,01	-1,485 ± ± 0,08	84,7 ± ± 1,54				
Регионы		Соответствие МПКТ								
Дистальный отдел предплечья	норме			остеопении			остеопорозу			
	МПКТ (г/см ²)	Т-кри- терий, SD	Z-кри- терий, %	МПКТ (г/см ²)	Т-кри- терий, SD	Z-кри- терий, %	МПКТ (г/см ²)	Т-кри- терий, SD	Z-кри- терий, %	
	n = 85 (88,6%)			n = 8 (8,3%)			n = 3 (3,1%)			
	0,578 ± ± 0,006	0,24 ± ± 0,09	106,8 ± ± 1,01	0,506 ± ± 0,004	-1,14 ± ± 0,09	94,2 ± ± 1,6	0,417 ± ± 0,02	-2,895 ± ± 0,47	74,0 ± ± 3,54	

ласти дистального отдела предплечья Т-критерий, соответствующий нормальной МПКТ, выявлен у 85 женщин (88,6%) (среднее значение $0,24 \pm 0,09$ SD), характеризующий остеопению — у 8 (8,3%) (среднее значение $-1,14 \pm 0,09$ SD) и выявляющий остеопороз — у 3 (3,1%) (среднее значение $-2,89 \pm 0,47$ SD). Данные показатели отличаются от таковых в других возрастных группах. Обнаружено, что встречаемость остеопении в поясничном отделе позвоночника у женщин в пременопаузе в 3,9 раза выше, чем в возрасте 20–24 года (I группа) и 40–44 года (V группа), в 5,2 раза выше, чем у женщин 35–39 лет (IV группа) и в 15,5 раз выше, чем в 25–29 лет (II группа). При обследовании пациенток в возрасте 30–34-х лет (III группа) данных за остеопению выявлено не было. Заслуживает внимание тот факт, что у 2-х здоровых женщин (2,1%) в пременопаузе выявлен остеопороз поясничного отдела позвоночника, что не наблюдалось при обследовании женщин раннего и позднего репродуктивного возраста.

Анализ значений Z критерия продемонстрировал некоторое его снижение у женщин в пременопаузе относительно популяционной нормы,

хотя можно было бы ожидать большие его изменения с учетом отрицательной динамики T критерия у женщин данного возраста (табл. 1). Снижение Z критерия в большей степени проявляется в поясничном отделе позвоночника (Z критерий в L1-L4 $96,3 \pm 1,0\%$), в меньшей — в проксимальном отделе бедра ($98,5 \pm 1,7\%$). Интересно, что в поясничном отделе позвоночника Z показатель равномерно снижен во всех поясничных позвонках (в L1 — $98,6 \pm 1,3\%$, L2 — $98,3 \pm 0,9\%$, L3 — $96,2 \pm 1,1\%$, L4 — $93,5 \pm 1,2\%$), в то время как в бедре снижение наблюдается лишь в промежуточном отделе ($96,1 \pm 1,7\%$). В дистальном отделе предплечья значения МПКТ соответствуют возрастной популяционной выборке.

При сопоставлении данных остеоденситометрии, результатов анкетирования пациенток, данных клинико-лабораторного обследования выявлено следующее. Остеопению, требующую лечения (по T-критерию $\leq -2,0$ SD) в области позвоночника имеют 6 женщин (6,3%), бедра — 3 (3,1%), системную — 3 (3,1%). Остеопения по T-критерию $\leq -1,5$ SD в области позвоночника выявлена у 17 женщин (17,7%), в области бедра

у 16 женщин (16,7%), системная — у 5 (5,2%). Среди обследованных с невысокими показателями МПКТ дополнительные факторы риска развития остеопороза имеют: 1 фактор — 65% женщин, 2 фактора и больше — 3,2%. Проанализировано влияние массы тела на прочность костной ткани. Сильная корреляционная связь МПКТ с индексом массы тела выявлена в области поясничного отдела позвоночника (с L1 — $r = 0,92$, с L2 — $r = 0,86$, с L3 — $r = 0,87$), проксимального отдела бедра (с областью большого вертела — $r = 0,72$, промежуточным отделом — $0,78$, зоной Варда — $0,96$). На МПКТ предплечья масса тела выраженного влияния не оказывает. Сила связи достоверно выше у пациенток с нормальной костной массой, чем у женщин с остеопенией.

Обсуждение

Полученные данные подтверждают достоверное снижение костной массы у женщин в пременопаузе по сравнению с обследованными репродуктивного возраста. По абсолютным значениям МПКТ у пациенток в пременопаузе ближе всего к плотности костной ткани у женщин 20–24 лет, когда, как мы предполагаем, у наших обследованных формирование пика костной массы еще не закончено. Снижение МПКТ до менопаузы возникает неравномерно в различных регионах скелета [27]. В большей степени подвержены изменениям центральные отделы скелета, где преобладает губчатая ткань, имеющая высокую чувствительность рецепторов к половым стероидам и раньше других реагирующая на дефицит эстрогенов. По данным настоящего исследования у 41,7% женщин в пременопаузе остеопения выявлена в поясничном отделе позвоночника. У двух женщин снижение МПКТ, соответствующее остеопорозу, обнаружено в позвоночнике при умеренной потере костной ткани в бедре и слабо выраженном снижении в дистальном отделе предплечья. Следует упомянуть, что в проксимальном отделе бедра остеопения так же определена у достаточно большого количества обследованных (30,2%), но типичными для снижения МПКТ в этом отделе были лишь зона Уарда и область большого вертела. Данный факт свидетельствует, по видимому, о влиянии локальных причин на костный обмен в указанных субрегионах. В то же время, в позвоночнике все позвонки относительно равномерно подвержены потерям МПКТ.

Причины столь ранних потерь МПКТ у менструирующих женщин с сохраненным уровнем

эстрогенов не совсем понятны. Можно предполагать, что возникающее после 3–0-летнего возраста снижение функции яичников, проявляющееся периодическими ановуляторными менструальными циклами, может являться, по крайней мере для ряда женщин, причиной значительного снижения костной массы. Отражением возрастающего влияния гипофиза на относительную недостаточность яичников является обнаруженный у 72% женщин с остеопенией уровень ФСГ на верхней границе нормы (для ранней фазы пролиферации) или чуть больше (в среднем $8,6 \pm 0,7$ мЕ/л). Согласно литературным данным, на костное ремоделирование у женщин данной возрастной группы могут оказывать влияние отсутствие предовуляторного повышения концентрации эстрогенов [30] и недостаточность лютеиновой фазы вследствие снижения синтеза прогестерона желтым телом [16, 11]. При обследовании пациенток нашей группы мы также выявили невысокое содержание прогестерона в лютеиновой фазе менструального цикла. У 20 женщин с нормальной МПКТ (38%) в пременопаузе уровень прогестерона находился на нижней границе нормы, а при остеопении — у 64% (в среднем $14,8 \pm 2,3$ пмоль/л). Учитывая, что исследование концентрации гормонов проводилось однократно, а ановуляторные циклы перемежаются в данном возрасте с овуляторными, возможно встречаемость патологии больше, чем выявленная. Однако предположение о том, что гестагены играют значительную роль в патогенезе остеопороза в настоящее время остается спорным. Christiansen С. и соавт. в 1990 году [6] впервые высказали суждение о том, что производные 19-нортестостерона могут потенцировать действие эстрогенов на скелет при остеопорозе. Усиливающий эффект был связан со специфическим анаболическим действием прогестагена, выявленным теми же авторами в процессе циклической терапии норэтидромом [32]. Действительно, в опытах *in vivo* норэтидрон стимулирует пролиферацию линии человеческих клеток остеосаркомы и повышает продукцию коллагена [20], однако не воздействует на костную резорбцию. Ris В. J. и Christiansen С. и соавт. (1990) также указывают на однонаправленный эффект прогестагенов, недостаточно тормозящих снижение костной массы.

Среди других эндокринологических причин, изменяющих костный обмен у пациенток с выявленной остеопенией, можно предположить клинически не диагностируемые заболевания щитовидной железы. Как тироксин, так и трийодтиронин непосредственно стимулируют резор-

бцию костной ткани. Субклинический гипертиреозидизм распознается по снижению уровня ТТГ в плазме при сохраненной концентрации тироксина и трийодтиронина [34]. Можно предполагать наличие субклинического тиреотоксикоза у 4 пациенток, имеющих системную остеопению и уровень ТТГ на нижней границе нормы (в среднем $0,38 \pm 0,2$ мМЕ/л). При длительном течении клинически не выраженное заболевание щитовидной железы может приводить к повышению костного обмена, а именно к повышению разрушения коллагена [15] и снижению абсорбции кальция в кишечнике [28, 29]. Увеличение резорбции кости не полностью компенсируется увеличением формирования, что ведет к потере костной массы [41]. Клинически дисбаланс между формированием и резорбцией кости проявляется общим снижением костной массы у больных гипертиреозидизмом.

Обсуждая проблему возможных причин остеопении у женщин в перименопаузе, нельзя исключить регистрацию по остеоденситометрии не ранних потерь МПКТ, а фиксирование неадекватно сформированного ранее пика костной массы. Основанием для такого предположения является обнаруженный у данных пациенток ряд факторов, негативно влияющих на костный обмен и существующих длительно. В частности, у всех женщин с остеопенией имеет место достоверно более низкий индекс массы тела (ИМТ) ($22,13 \pm 0,54$ кг/м²) по сравнению с обследованными, имеющими нормальную костную массу ($24,56 \pm 0,59$ кг/м²). Масса тела на протяжении всей жизни является значимым фактором, характеризующим костный обмен [23]. В подростковом периоде и до формирования пика костной массы этот фактор достоверно коррелирует с прочностью костной ткани [2, 21]. Blum M., Haggis S.S. (2001) проанализировали МПКТ у 119 женщин в перименопаузе, которым выполнялась денситометрия 30 лет назад. Установлено, что вес в пубертатном периоде и молодости положительно коррелирует с адекватной МПКТ в перименопаузе. Мы не имели возможность проанализировать значение ИМТ в пубертатном периоде у женщин, имеющих остеопению в перименопаузе, но располагали данными массы тела у них в 25 лет. Сравнив настоящий ИМТ с таковым в 25 лет, мы пришли к заключению, что 32 женщины (80%) с остеопенией имели невысокий (в среднем $20,7 \pm 0,49$ кг/м²) ИМТ длительно на протяжении репродуктивного периода жизни. Подтверждением позитивного влияния достаточной массы тела на формирование и сохранение адекватной костной массы слу-

жит обнаруженная сильная корреляционная связь между ИМТ и МПКТ, особенно в области позвоночника и бедра (0,92 в L1, 0,86 в L2, 0,87 в L3, 0,64 в шейке бедра, 0,72 в области большого вертела, 0,78 в промежуточном отделе бедра).

У части женщин среди причин развития остеопении в перименопаузе можно предполагать снижение абсорбции кальция в кишечнике, несмотря на отсутствие клинических проявлений заболеваний желудочно-кишечного тракта. В экспериментах на животных доказано снижение [22, 38]. При обследовании людей получены две основные группы данных, подтверждающие возможную роль резистентности кишечника к $1,25(\text{ОН})_2\text{D}$. Во-первых, некоторые исследования показали зависимое от возраста увеличение уровня $1,25(\text{ОН})_2\text{D}$ в сочетании с неизменной абсорбцией кальция [9, 10]. Во-вторых, прямые подсчеты количества тканевых рецепторов к $1,25(\text{ОН})_2\text{D}$ в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки выявили почти 30%-ное снижение их числа в возрастном интервале от 20 до 80 лет [10]. Согласно N.A. Morrison (1994), аллельные варианты гена, кодирующего рецепторы к витамину D, могут предсказать до 75% влияния на минеральную плотность у здоровых взрослых. Учитывая высокую встречаемость функционально неполноценных аллелей гена, рецептора витамина D в популяции, можно предполагать его наличие у пациенток с неясными причинами остеопении в перименопаузе. Кроме того, все женщины, у которых выявлена остеопения, родились и живут в Санкт-Петербурге. Возможно, низкая солнечная инсоляция, определяющая недостаточный синтез витамина D, способствует неадекватной резорбции кальция из кишечника.

На основании анализа данных анкет выявлены дополнительные факторы риска развития остеопороза. 90% женщин отмечают невысокую физическую активность. Она включала в себя «сидячий» вид работы и отсутствие физической активности в выходные дни. У взрослых людей физическая нагрузка является важнейшей детерминантой костной плотности, которая возрастает при увеличении механической нагрузки и снижается при ее уменьшении. Проспективное исследование R. Recker (1992) продемонстрировало позитивное влияние активности на прирост костной ткани у женщины в течение третьей декады жизни, а несколько одномоментных исследований мужчин и женщин также показали небольшое увеличение костной плотности, вызванное повышенной нагрузкой различного типа [18, 36, 39]. Кроме низкой физи-

ческой активности 18 пациенток с остеопенией поясничного отдела позвоночника (45%) отметили, что интенсивно курят более 10 лет (10–20 сигарет в день). Длительные редуцированные диеты используют 12 женщин с остеопенией (30%), не употребляют молочных продуктов или используют их не чаще одного раза в неделю 22 пациентки (55%). Злоупотребление кофе (более двух чашек ежедневно) отметили 16 женщин, имеющих остеопению поясничного отдела позвоночника (40%).

Несмотря на проведенный анализ, у 6 женщин (15%) с остеопенией позвоночника, у 3-х (7,5%) со снижением МПКТ в бедре и позвоночнике и у одной женщины с системной остеопенией (2,5%) в пременопаузе не удалось обнаружить факторы, негативно влияющие на обмен костной ткани. Данное явление диктует необходимость дальнейшего обследования женщин с остеопенией неясного генеза и позволяет предположить генетические причины заболевания.

Заключение

У 41,7% женщин пременопаузального возраста выявлена остеопения поясничного отдела позвоночника, у 30,2% — бедра и у 8,3% системная остеопения. Таким образом, каждая 5–6 женщина по данным настоящего исследования (18 человек — 18,8%) нуждается в лечении остеопении до наступления менопаузы. Возможно, женщины с остеопенией в пременопаузе будут иметь меньше возможностей для компенсаторного повышения костной резорбции в постменопаузе посредством усиления костного формирования, что приведет к большему дисбалансу в ремоделировании, чем у женщины, вступающей в этот период жизни с нормальной плотностью костной массы.

Губчатая ткань поясничного отдела позвоночника является наиболее чувствительной к изменениям костного обмена и своего рода маркером начальных изменений МПКТ в пременопаузе. Выполнение остеоденситометрии поясничного отдела позвоночника предпочтительно для обнаружения начального снижения МПКТ в пременопаузе.

Скорость, с которой происходит снижение костной массы у женщин в пременопаузе, зависит от различных факторов, многие из которых независимы от секреции половых гормонов.

Женщины, у которых не удалось выявить причины значительного снижения прочности костной ткани в пременопаузе, нуждаются в

углубленном обследовании специалистов для исключения причин вторичного остеопороза, генотипирования и остеоденситометрии в динамике.

Литература

1. Arlot M.E., Sornay-Rendu E., Garnero P. et al. Apparent pre- and postmenopausal bone loss evaluated by DXA at different skeletal sites in women: The OFELY cohort // *J. Bone Miner. Res.* — 1997. — Vol. 12. — P. 683–690.
2. Blum M. Weight and body mass index at menarche are associated with premenopausal bone mass // *Osteoporosis Int.* — 2001. — Vol. 12, N 7. — P. 588–594.
3. Blum M., Harris S.S. et al. Weight and body mass index at menarche are associated with premenopausal bone mass // *Osteoporosis Int.* — 2001. — Vol. 12, Suppl. 7. — P. 588–594.
4. Burger H., de Laet C.E., Van Daele P.L. et al. Risk factors for increased bone loss in an elderly population: the Rotterdam Study // *Am. J. Epidemiol.* — 1998. — Vol. 147. — P. 871–879.
5. Carter D.R., Bouxsein M.L., Marcus R. New approaches for interpreting projected bone densitometry data // *J. Bone Miner. Res.* — 1992. — Vol. 7. — P. 137–145.
6. Christiansen C., Rus B.J. Beta-estradiol and continuous norethisterone: a unique treatment for established osteoporosis in elderly women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1990. — Vol. 71. — P. 836–841.
7. Citron J.T., Ettinger B., Genant H.K. Spinal bone mineral loss in estrogenreplete, calcium-replete premenopausal women // *Osteoporosis Int.* — 1995. — Vol. 5. — P. 228–233.
8. Diaz C.M., Carrasco de la Pena J.L., Honorato P.J. et al. Study of bone mineral density in lumbar and femoral neck in a Spanish population. Multicentre Research Project on Osteoporosis // *Osteoporosis Int.* — 1997. — Vol. 7. — P. 59–64.
9. Eastell R., Yergoy A.L. et al. Interrelationship among vitamin D metabolism, true calcium-absorption, parathyroid function, and age in women: evidence of age-related intestinal resistance to 1,25-dihydroxyvitamin D action // *J. Bone Miner. Res.* — 1991. — Vol. 6. — P. 125–132.
10. Ebeling P.R., Sandgren M.E. et al. Evidence of age-related decrease in intestinal responsiveness to vitamin D. relationship between serum 1,25 dihydroxyvitamin D, and intestinal vitamin D receptor concentrations in normal women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1992. — Vol. 75. — P. 176–182.
11. Fox K.M., Magaziner J., Sherwin R. et al. Reproductive correlates of bone mass in elderly women // *J. Bone Miner. Res.* — 1993. — Vol. 8. — P. 901–908.
12. Fujiwara S., Fukunaga M., Nakamura T. et al. Rates of change in spinal bone density among Japanese women // *Calcif. Tissue Int.* — 1998. — Vol. 63. — P. 202–207.
13. Haapasalo H., Kannus P., Sievanen H. et al. Development of mass, density, and estimated mechanical characteristics of bones in Caucasian females // *J. Bone Miner. Res.* — 1996. — Vol. 11. — P. 1751–1760.
14. Hannan M.T., Felson D.T., Dawson-Hughes B. et al. Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study // *J. Bone Miner. Res.* — 2000. — Vol. 15. — P. 710–721.
15. Harvey R.D., McFlarty K.C. et al. Measurement of bone collagen degradation in hyperparathyroidism and during thyroxine replacement therapy using pyridinium cross-links as specific urinary markers // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1991. — Vol. 72. — P. 1189–1194.
16. Hui S.L., Perkins A.J., Zhou L. et al. Bone loss at the femoral neck in premenopausal white women: effects of weight change and sex-hormone levels // *J. of Clin. Endocrinol. And Metabolism.* — 2002. — Vol. 87. — P. 1539–1543.
17. Hui S.L., Zhou L., Evans R. et al. Rates of growth and loss of bone mineral in the spine and femoral neck in white females // *Osteoporosis Int.* — 1999. — Vol. 9. — P. 200–205.

18. *Kanders B., Dempster D.W., Lindsay R.* Interaction of calcium nutrition and physical activity on bone mass in young women // *J. Bone Miner. Res.* – 1988. – Vol. 3. – P. 145–149.
19. *Laitinen K., Valimaki M., Keto P.* Bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry in healthy Finnish women // *Calcif. Tissue Int.* – 1991. – Vol. 48. – P. 224–231.
20. *Lau K.W., Wang S.P. et al.* Picomolar norethindrone in vitro stimulates the cell proliferation and activity of a human osteosarcoma cell line and increases bone collagen synthesis without an effect on bone resorption // *J. Bone Miner. Res.* – 1994. – Vol. 9. – P. 695–703.
21. *Leslie A., Siyka, Wesley P. et al.* Hormonal determinants and disorders of peak bone mass in children // *J. of Clin. Endocrinol. and Metabolism* – 2000. – Vol. 85, N 11. – P. 3951–3974.
22. *Liang C.T., Barnes J., Takamoto S., Sacktor B.* Effect of age on calcium-uptake in isolated duodenum cells: role of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ // *Endocrinology.* – 1989. – Vol. 124. – P. 2830–2836.
23. *Manzoni P., Brambilla P. et al.* Influence of body composition on bone mineral content in children and adolescents // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1994. – Vol. 64. – P. 603–607.
24. *Matkovic V., Jelic T., Wardlaw G.M. et al.* Timing of peak bone mass in Caucasian females and its implication for the prevention of osteoporosis: inference from a cross-sectional model // *J. Clin. Invest.* – 1994. – Vol. 93. – P. 799–808.
25. *Mazess R.B., Barden H.* Bone density of the spine and femur in adult white females // *Calcif. Tissue Int.* – 1998. – Vol. 65. – P. 91–99.
26. *Morrison N.A., Qi J.C. et al.* Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles // *Nature.* – 1994. – Vol. 367. – P. 284–287.
27. *Nilas L., Christiansen C.* Rates of bone loss in normal women: evidence of accelerated trabecular bone loss after the menopause // *Eur. J. Clin. Invest.* – 1988. – Vol. 18. – P. 529–534.
28. *Pantazi H., Papapetrou P.D.* Changes in Parameters of bone and mineral metabolism during therapy for hyperthyroidism // *J. Clin. Endocrinol. and Metabolism.* – 2000 – Vol. 85, N 3. – P. 1099–1110.
29. *Peerenboom H., Keck E., Kruskemper H.L., Strohmeyer G.* The defect of intestinal calcium transport in hyperthyroidism and its response to therapy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1984. – Vol. 59. – P. 936–940.
30. *Prior J.C., Vigna Y.M., Schechter M.T., Burgess A.E.* Spinal bone loss and ovulatory disturbances // *N. Engl. J. Med.* – 1990. – Vol. 323. – P. 1221–1227.
31. *Recker R.R., Lappe J.M., Davies K.M., Kimmel D.B.* Change in bone mass immediately before menopause // *J. Bone Miner. Res.* – 1992. – Vol. 7. – P. 857–862.
32. *Riis B.J., Christiansen C., Johansen J.S., Jacobson J.* Is it possible to prevent the bone loss in young women treated with LH-RH agonists // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1990. – Vol. 70. – P. 920–924.
33. *Seeman E.* From density to structure: growing up and growing old on the surfaces of bone // *J. Bone Miner. Res.* – 1997. – Vol. 12. – P. 509–521.
34. *Shrier D.K., Burman K.D.* Subclinical hyperthyroidism: controversies in management // *Am. Fam. Physician.* – 2002. – Vol. 65, Suppl. 3. – P. 431–438.
35. *Siu L.H., Perkins A.J. et al.* Bone loss at the femoral neck in premenopausal white women: effect of weight change and sex hormone levels // *J. of Clin. Endocrinol. and Metabolism.* – 2002. – Vol. 87, N 4. – P. 1539–1550.
36. *Snow-Harter C., Bouxsein M.L. et al.* Effects of resistance and endurance exercise on bone mineral status of young women: a randomized exercise intervention trial // *J. Bone Miner. Res.* – 1992. – Vol. 7. – P. 761–769.
37. *Sowers M., Crutchfield M., Bandekar R. et al.* Bone mineral density and its change in pre- and perimenopausal white women: The Michigan Bone Health Study // *J. Bone Miner. Res.* – 1998. – Vol. 13. – P. 1134–1140.
38. *Takamoto S., Seino Y., Sacktor B., Liang C.T.* Effect of age on duodenal 1,25-dihydroxyvitamin D-3 receptors in Wistar rats // *Biochim. Biophys. Acta.* 0151 1990. – Vol. 1034. – P. 22–28.
39. *Tylavsky F.A., Anderson J.J.B. et al.* Are calcium intakes and physical activity patterns during adolescence related to radial bone mass of white college-age females? // *Osteoporosis Int.* – 1992. – Vol. 2. – P. 232–240.
40. World Health Organization Technical Report Series # 843. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. – Geneva, 1994.
41. *Yasuro K., Masaaki I. et al.* Persistent increase in bone turnover in grades' patients with subclinical hyperthyroidism // *J. of Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 85, N 11.

BONE MINERAL DENSITY AND RISK FACTORS OF OSTEOPOROSIS IN PREMENOPAUSAL S-PETERBURGS WOMEN'S

Zazerskaya I.E., Thursina R.K., Gavrilish N.A.

■ **Summary:** In article outcomes of a research of 96 premenopausal women with continuous menstrual cycle and any diseases. BMD screened for all patients in hip, vertebrae and arm by DEXA Hologic QDR 4500 Elite. Osteopenia revealed in 41,7% women in lumbar spine. The main risk factors of low BMD are: low level of progesterone, anovulation, slow physical activity, low weight.

■ **Key words:** osteopenia; premenopause; bone mineral density; risk factors of osteoporosis

А.А. Семенюк, И.В. Поспелов
ЦМСЧ-122, Санкт-Петербург

РАССТРОЙСТВА МОЧЕИСПУСКАНИЯ У БОЛЬНЫХ ЭНДОМЕТРИОИДНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Введение

Расстройства мочеиспускания у женщин, проявляющиеся различными нарушениями накопительной и эвакуаторной функций нижних мочевых путей, констатируются в 46% всех обращений к урологу [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]. Среди многочисленных жалоб у больных, страдающих эндометриозной болезнью, большое место занимают жалобы на расстройства акта мочеиспускания. В настоящее время наблюдается значительное увеличение числа этих пациенток. Нарушения мочеиспускания могут быть классифицированы как нарушения накопления, нарушения эвакуации и их сочетание. При сохраненной функциональной емкости мочевого пузыря (300–600 мл) увеличение частоты мочеиспусканий может быть связано с полиурией вследствие полидипсии, сахарного диабета, нарушения выработки антидиуретического гормона. Сниженная функциональная емкость мочевого пузыря проявляется уменьшением количества выделяемой мочи за одно мочеиспускание (менее 200,0 мл), что может быть связано с нестабильностью мочевого пузыря, как проявления гиперактивности детрузора, гиперсенсорным мочевым пузырем, воспалительными изменениями слизистой оболочки мочевого пузыря, стремлением ряда пациенток снизить риск непроизвольного выделения мочи при возникновении императивных позывов к мочеиспусканию или наличием остаточной мочи при инфравезикальной обструкции [1].

Основными клиническими симптомами функциональных расстройств нижних мочевых путей у больных эндометриозной болезнью являются: учащенное мочеиспускание, императивные позывы, ургентное недержание мочи, обструктивное мочеиспускание. По нашему мнению, главными причинами функциональных расстройств мочеиспускания у данных пациенток могут быть развитие детрузорно-сфинктерной диссенергии, а также нестабильность детрузора или уретры.

Материал и методы

В период с 1985 года под нашим наблюдением находилось 545 женщин, страдающих эндометриозной болезнью.

Жалобы на различные виды расстройств мочеиспускания предъявляли 126 (23,1 %) пациенток из 545, причем у 105 (19,3 %) отмечено сочетание отдельных видов функциональных расстройств нижних мочевых путей. В табл. 1 представлены данные о частоте различных форм расстройств мочеиспускания у больных эндометриозной болезнью в двух группах (1 группа — с вовлечением в процесс органов мочевыделительной системы и кишечника, 2 группа — без распространения процесса на смежные органы).

Границы 95% доверительного интервала рассчитаны по методу Фишера (угловое преобразование Фишера). Частотные характеристики расстройств мочеиспускания у больных I группы отличаются от частотных характеристик больных II группы стати-

Таблица 1

Частота проявлений расстройств мочеиспускания в зависимости от распространенности эндометриоза

Расстройства мочеиспускания	Больные эндометриозом с поражением смежных органов (n = 98)		Больные эндометриозом без поражения смежных органов (n = 447)	
	Абс.	%/M ± m t, %	Абс.	%/M ± m t, %
Поллакиурия	34	34,7 (25,6 ч 44,4)	65	14,5 (11,4 ч 17,9)
Странгурия	12	12,2 (6,5 ч 19,4)	8	1,8 (0,8 ч 3,2)
Императивный позыв к мочеиспусканию	18	18,4 (11,4 ч 26,6)	23	5,1 (3,3 ч 7,3)
Ургентное несдержанное мочеиспускание	14	14,3 (8,1 ч 21,9)	18	4,0 (2,4 ч 6,0)
Без нарушения мочеиспускания	20	20,4 (13,1 ч 28,9)	333	74,5 (70,4 ч 78,4)

стически достоверно ($p < 0,001$ по точному методу Фишера). Среди форм расстройств мочеиспускания в I и во II группах доминирует поллакиурия. Следует отметить, что в первую группу вошли 6 пациенток с непосредственным прорастанием эндометриоидной тканью стенки мочевого пузыря, у которых нарушения мочеиспускания связаны не только с изменениями в околопузырной клетчатке, но и с фиксацией стенки мочевого пузыря в месте поражения. По полученным данным отчетливо прослеживается прямая корреляция между частотой проявлений расстройств мочеиспускания и тяжестью эндометриоидного процесса. Однако необходимо отметить, что нет прямой зависимости между клиническими проявлениями и результатами уродинамического исследования. В частности, зачастую при цистометрии выявляются признаки гиперактивности детрузора, однако при этом отсутствуют какие-либо ее клинические проявления. И наоборот, женщины с расстройствами мочеиспускания имеют нормальные показатели уродинамического исследования нижних мочевых путей.

В процессе работы 44 женщинам с различными формами эндометриоидной болезни, уродинамическое исследование выполнено в до- и в послеоперационном периоде. Предварительное исследование включало стандартный набор диагностических методик, принятых в ЦМСЧ-122 у больных эндометриоидной болезнью: тщательный сбор анамнеза, детализация жалоб, физикальное обследование, стандартные лабораторные тесты (включая посев мочи на микрофлору), уретроцистоскопию, рентгенологическое, ультразвуковое исследование. Из дальнейших исследований были исключены больные с положительными результатами бактериологического исследования мочи, имеющие различные степени опущения стенок влагалища, уретроцеле

и цистоцеле, наличие которых сказывается на уродинамических показателях. В анамнезе у 12 ($27,3 \pm 6,7\%$) женщин были двое родов, у 32 ($72,7 \pm 6,7\%$) — одни, которые протекали благоприятно, закончились рождением здоровых детей и не сопровождалась обширными повреждениями связочного аппарата матки и дополнительным акушерским пособием.

Пациентки находились в возрасте от 36 до 44 лет. Аденомиоз матки был выявлен у 4 женщин, аденомиоз матки и эндометриоз яичников — у 32, позадишеечный эндометриоз — у 12, поражение эндометриозом крестцово-маточных связок — у 6.

Результаты и их обсуждение

При поступлении 16 ($36,4 \pm 7,3\%$) женщин предъявляли жалобы на учащенное безболезненное мочеиспускание. У пяти ($11,4 \pm 4,8\%$) пациенток было отмечено затрудненное мочеиспускание (у всех выявлен позадишеечный эндометриоз). Четверых ($9,1 \pm 4,3\%$) больных беспокоили императивные позывы к мочеиспусканию, явления ургентного недержания мочи. Всем пациенткам в предоперационном периоде выполнена цистоскопия, при которой не выявлено каких-либо изменений со стороны слизистой оболочки мочевого пузыря. При экскреторной урографии также не выявлено вовлечения в патологический процесс тазовых отделов мочеточников. Следующим этапом выполнялось комбинированное уродинамическое исследование, включающее ретроградную цистометрию, профилометрию и урофлоуметрию на уродинамической установке Dantec Minolda (Франция). Подготовка больных перед исследованием заключалась в очищении кишечника (клизма).

Следует отметить, что при проведении урофлоуметрии лишь у трех пациенток выявлено умень-

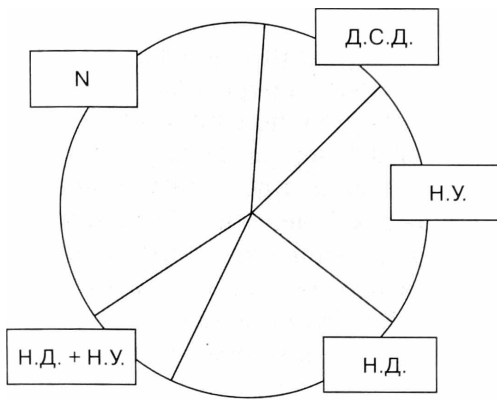


Диаграмма 1. Характеристика уродинамических нарушений:

N — норма (18 больных);
 H.У. — нестабильность уретры (9 больных);
 H.Д. — нестабильность детрузора (9 больных);
 Д.С.Д. — детрузорно-сфинктерная диссинергия (5 больных);
 H.Д. + H.У. (3 больных)

шение максимальной скорости тока мочи (все пациентки с позадищечным эндометриозом). Полученные данные представлены на диаграмме 1.

В последующем всем больным было выполнено оперативное лечение по поводу эндометриозной болезни. Тотальная гистерэктомия без придатков произведена 8 пациенткам, тотальная гистерэктомия с правыми придатками — 16, с левыми придатками — 20.

В ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде все больные получали комплексную противорецидивную терапию по поводу эндометриозной болезни. Через 4–6 месяцев всем женщинам вновь выполнено комплексное уродинамическое исследование, результаты которого представлены на диаграмме 2.

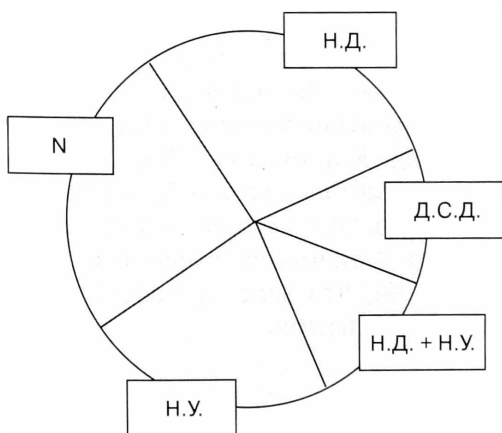


Диаграмма 2. Характеристика уродинамических нарушений (после оперативного лечения):

N (13 больных); H.У. (8 больных); H.Д. (15 больных); Д.С.Д. (4 больных); H.Д. (4 больных)*.

* — Сокращения см. диаграмму 1.

По данным урофлоуметрии уменьшение максимальной скорости тока мочи обнаружено лишь у двух пациенток.

При анализе полученных данных отмечено, что в послеоперационном периоде выявляется увеличение количества больных с нестабильностью детрузора, что было расценено как последствие обширного оперативного лечения с образованием в паравезикальной клетчатке дополнительной рубцовой ткани и дальнейшим ухудшением иннервации стенки мочевого пузыря. С нашей точки зрения, для определения тактики лечения больных уродинамические показатели у пациенток с нестабильностью детрузора и уретры, детрузорно-сфинктерными диссинергиями являются чрезвычайно важными. В табл. 2 приведены данные уродинамических нарушений у больных эндометриозной болезнью в до- и в послеоперационном периоде.

По полученным данным достоверно значимых изменений уродинамических показателей в сравнимых группах больных не выявлено.

Терапия функциональных расстройств мочеиспускания у больных эндометриозной болезнью проводилась на фоне лечения основного заболевания.

Выбор тактики лечения больного зависит от типа и выраженности дисфункции мочевого пузыря и уретры, эффективности использованных ранее видов лечения.

Основным методом лечения нестабильности мочевого пузыря и уретры, что выявлено у боль-

Таблица 2

Уродинамические показатели у больных эндометриозной болезнью

Показатели	Состояние уродинамики	
	До операции n = 44	После операции n = 44
Максимальная объемная скорость мочеиспускания, Q max, мл/сек	18,9 ± 3,7	17,1 ± 3,4
Максимальная цистометрическая смкость, СС, мл	226,2 ± 38,9	224,9 ± 38,8
Объем, вызывающий 1-й позыв и мочеиспускание. 1-й позыв, мл	103,9 ± 16,4	101,5 ± 16,1
Детрузорное давление при Q max, P det Q max, см вод. ст.	78,2 ± 20,2	77,4 ± 20,1

ных эндометриозной болезнью, является медикаментозная терапия. Тесная связь симпатических и парасимпатических нервных структур в стенке мочевого пузыря и непосредственной близости от нее является характерной чертой периферической автономной иннервации нижних мочевых путей и морфологической основой, обеспечивающей взаимодействие этих компонентов. Поэтому медикаментозное лечение должно быть направлено на уменьшение сократительной активности детрузора и увеличение емкости мочевого пузыря. С точки зрения воздействия фармакологических препаратов мочевой пузырь можно разделить на тело и шейку. Количество мускариновых рецепторов и α -адренергических рецепторов больше в теле мочевого пузыря, β -адренергических — в шейке. Стимуляция мускариновых агонистов усиливает сокращения мочевого пузыря и способствует его опорожнению; β -адренергические агонисты повышают уретральный тонус; α -адренергические агонисты увеличивают емкость мочевого пузыря. Соответственно в противоположном направлении действуют антагонисты. С этой целью мы применяли препарат с антихолинэргическим действием — оксибутинин гидрохлорид и β_1 -адреноблокатор — альфузозин. Эффект антихолинэргических препаратов обусловлен блокированием постганглионарных парасимпатических холинорецепторов гладких мышц мочевого пузыря, активация которых индуцирует сокращения детрузора. Оксибутинин гидрохлорид также оказывает выраженное папавериноподобное спазмолитическое действие на гладкие мышцы мочевого пузыря. Показаниями к терапии оксибутинином явились: нестабильность детрузора и уретры, проявляющиеся различными расстройствами мочеиспускания (поллакиурия, странгурия, императивные позывы к мочеиспусканию). Оксибутинин назначали в начальной дозе 5 мг в сутки (2,5 мг 2 раза в сут.), при необходимости — до 7,5 мг (2,5 мг 3 раза в сут) в течение 3 месяцев. При затруднении мочеиспускания применяли β_1 -адреноблокатор, который снижает тонус гладкомышечных элементов шейки мочевого пузыря и задней уретры, способствуя уменьшению динамической составляющей инфравезикальной обструкции. Препарат назначали согласно рекомендациям фирмы-производителя по 5 мг 2 раза в сутки в течение 2–3 месяцев. Применение β_1 -адреноблокаторов обосновывали значительным количеством рецепторов, отвечающих за сокращение волокон гладкой мускулатуры на уровне шейки мочевого пузыря и проксимального отдела уретры, небольшим ко-

личеством рецепторов в других участках мочевого пузыря. По данной схеме пролечено 76 пациенток после оперативного лечения по поводу эндометриозной болезни и с различными видами нарушения акта мочеиспускания на фоне проведения противорезидивной терапии основного заболевания. Отмечено, что на фоне приема β_1 -адреноблокаторов уменьшались и проявления ирритативной симптоматики.

При лечении функциональных расстройств мочеиспускания необходимо учитывать, что за время болезни у пациенток вырабатывается своеобразный стереотип мочеиспускания. Поэтому для изменения этого стереотипа, наряду с медикаментозным лечением, целесообразно применение тренинга мочевого пузыря.

Результаты 3-х-месячного комплексного лечения указывают на его высокую эффективность. Об этом свидетельствовали как субъективная оценка пациентками своего состояния, так и положительная динамика в отношении частоты симптомов нарушения мочеиспускания. По окончании приема препаратов 36 (47,4 ± 5,7 %) больных отметили полное исчезновение симптомов нарушения мочеиспускания, 24 (31,6 ± 5,3 %) — улучшение, а 16 (21,1 ± 4,7 %) — отсутствие изменений в симптоматике заболевания.

Заключение

Итак, при применении для лечения нарушения акта мочеиспускания у женщин, перенесших оперативное лечение по поводу эндометриозной болезни, медикаментозной терапии, положительный эффект достигнут (клинически) у 60 (78,9 ± 4,7 %) пациенток.

Принимая во внимание наши результаты, можно рекомендовать применение уродинамического исследования у больных эндометриозной болезнью для выработки оптимального метода консервативной терапии расстройств мочеиспускания. Клинически обоснованное применение м-холинолитиков и β_1 -адреноблокаторов у женщин с эндометриозной болезнью позволяют стабилизировать функцию нижних мочевых путей, что ведет к повышению качества жизни пациенток.

Литература

1. Аль Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Амдий Р.Э. Комплексное лечение больных с нестабильностью детрузора // Урология. — 2001. — № 5. — С. 26–29.
2. Лоран О.Б., Тевлин К.П., Берников А.Н., Пушкарь Д.Ю. Опыт применения препарата альфузозин в лечении женщин с симптомами функциональной обструкции нижних

- мочевых путей // Урология и нефрология. — 1999 — № 3. — С. 31–33.
3. Пушкарь Д.Ю. Диагностика и лечение сложных и комбинированных форм недержания мочи у женщин: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1996. — 45 с.
4. Стрижаков А.Н., Подзолкова Н.М., Скворцова М.Ю. Клинико-патогенетическое обоснование профилактического применения монурала при функциональных нарушениях уродинамики у гинекологических больных // Акуш. и гinek. — 1998. — № 3. — С. 26–30.
5. Abrams P. Urodynamics. — 2-d Ed. — London, 1997. — 356 p.
6. Harrison S.C.W., Abrams P. // Pathophysiologic. Principles of urology. Ed.G.R.Sant. — Oxford, 1994. — P. 93–121.
7. Norton P., MacDonald L.D., Sedwick P.M., Stanton S.L. Distress and delay associated rather urinary incontinence, frequency, and urgency in women // Brit. Med. J. — 1988. — Vol. 297, N 6. — P. 1187–1189.

URINATION DISORDERS AT ENDOMETRIOSIS DISEASE PATIENTS

Semenuok A.A, Pospelov I.V

¹О.В. Линькова, ¹Г.Г. Хубулава,
²Б.Н. Новиков

¹Военно-медицинская академия,
кафедра и клиника сердечно-
сосудистой хирургии
им. П.А. Куприянова;

²Санкт-Петербургский
государственный медицинский
университет им. акад. И.П. Павлова,
кафедра акушерства и гинекологии;
Санкт-Петербург

ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ КАК РЕЗУЛЬТАТ АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОГО СЕПСИСА

■ В статье приводятся анализ результатов проводимого обследования и лечения больных женщины с инфекционным эндокардитом в пуэрперальном периоде. Исследования показали, что инфекционный эндокардит (ИЭ) пуэрперального периода имеет свои отличительные особенности: первичный эндокардит с частой локализацией инфекции в правом отделе сердца; основным возбудителем ИЭ является золотистый стафилококк, занимающий также ведущее место в этиологии гнойно-септических инфекций в акушерско-гинекологической практике; длительное и подострое течение заболевания до момента постановки окончательного диагноза, и позднее начало адекватного лечения и как следствие высокая летальность. Вопросы развития ИЭ после родов и абортотребуют дальнейшего изучения с целью профилактики, ранней диагностики и выбора раннего адекватного, комплексного как хирургического лечения, так и терапевтического.

На протяжении последних десятилетий значительное внимание уделяется изучению вопросов, связанных с возникновением, диагностикой, лечением и профилактикой инфекционного эндокардита (ИЭ). Особое место отводится проблеме инфекционного поражения внутрисердечных структур в акушерско-гинекологической практике.

Изучение мировой литературы, посвященной наблюдаемым в пуэрперальном периоде (в периоде после родов и абортот) эндокардитам, позволяет различать три этапа в понимании этого заболевания. Первый этап — период сбора разрозненных случаев и установления самого факта возможности поражения внутренней выстилки сердца после родов. Второй этап — период выделения эндокардита, наблюдаемого после родов и аборта, в особую нозологическую единицу, так называемый идиопатический (первичный) пуэрперальный эндокардит. Третий этап характеризуется взглядами на обнаруживаемый в пуэрперальном периоде эндокардит как на особый вид септического метастаза, локализацию пуэрперального сепсиса в эндокарде. И четвертый этап — период активного поиска и совершенствование методов профилактики, ранней диагностики и адекватного консервативного и хирургического лечения, позволяющих сохранить качество жизни молодым женщинам.

Обращает на себя и тот факт, что вопрос развития эндокардита у женщин в период после родов и абортот как в отечественной, так и зарубежной литературе освещается не в полной мере и сводится к описанию отдельных случаев возникновения заболевания или находок пораженного эндокарда при вскрытии женщин, погибших от сепсиса.

Однако изучение материалов исследования показало, что вопрос развития эндокардита, его особенностей после родов и абортот стоит достаточно остро и требует тщательного изучения. Прежде всего это связано с особенностями клинической картины, формами, течением, видами возбудителей ИЭ, возникшим, вследствие акушерско-гинекологического сепсиса.

К развитию акушерско-гинекологического сепсиса, как правило, приводят различные осложнения в послеоперационном, послеродовом и послеабортотном периодах при локализации первичного очага инфекции в матке [2, 5].

Таковыми осложнениями являются: эндометрит, частота которого составляет порядка 32% всех послеродовых инфекций; параметрит — 7%; перитонит после акушерско-гинекологических операций и родов — 10%; послеродовые язвы (травмы родовых путей) — 11%, лохиометра — 13%; послеоперационные и после-

Таблица 1

Частота проявлений расстройство мочеиспускания в зависимости от распространенности эндометриоза

№ п/п	Виды осложнений	Количество, %
1.	Эндометрит	32,0 ± 2,3
2.	Параметрит	7,0 ± 1,2
3.	Перитонит после гинекологических операций, родов и кесарева сечения	10,0 ± 1,5
4.	Послеродовые язвы (травмы родовых путей)	11,0 ± 1,6
5.	Лохиометра	13,0 ± 1,7
6.	Кровотечения (нарушение свертывающей системы крови)	3,0 ± 0,1
7.	Поздние гестозы	22,0 ± 2,1
8.	Другие осложнения	2,0 ± 0,05

родовые кровотечения — 3%, поздние гестозы — 22%, другие осложнения — 2% (табл. 1).

В общей структуре хирургического сепсиса акушерско-гинекологический сепсис по нашим данным составлял 22%, по данным других авторов — 30% [3, 4, 5]. Анализ данных позволил представить структуру акушерско-гинекологического сепсиса: На долю сепсиса, развивающегося в послеродовом периоде приходится 57%, в послеабортном периоде — 33%, сепсиса, развивающегося после операций на матке и придатках — 10%. Основным предметом нашего изучения явились больные с ИЭ в послеродовом и послеабортном периодах.

Заболеваемость инфекционным эндокардитом, в среднем, 4,2 случая на 100 тыс. населения. Среди женщин ИЭ встречается в 3 раза реже, чем среди мужчин [9, 10]. За 10-летний период в клинике сердечно-сосудистой хирургии им. П.А. Куприянова на обследовании и лечении находилось 656 больных женщин с ИЭ, что составило 27% от общего числа (1780) больных с ИЭ.

У 82 женщин (13%) ИЭ развился после родов и абортотв: из них у 71% в послеродовом периоде и у 29% в послеабортном периоде. Наиболее часто встречающейся формой ИЭ в исследуемой группе женщин в послеродовом и послеабортном периодах явился первичный ИЭ — 88% и только у 12% — вторичный ИЭ.

Диагноз ИЭ у 52% пациенток был определен через 3–6 месяцев от начала заболевания и безуспешного консервативного лечения: 28% па-

циенток — через 1–3 месяца; у 20% — через 6 месяцев. На 1 месяце заболевания диагноз ИЭ не был установлен ни у одной женщины.

Из группы женщин с ИЭ, не связанным с пуэрперальным периодом, окончательный диагноз устанавливался через 1–3 месяца в 48%, через 3–6 месяцев в 36%, в течение 1 месяца у 7% и через 6 месяцев у 10% (рис. 1).

Все пациентки с ИЭ после родов и абортотв поступали в клинику из терапевтических и гинекологических стационаров и имели прогрессирование полиорганной недостаточности, а также яркую картину нарастающей инфекционно-септической интоксикации. Наиболее частыми клиническими симптомами и синдромами ИЭ у больных с первичной формой заболевания в пуэрперальном периоде являлись: постоянный субфебрилитет — 100%, плевро-легочные осложнения — 76%, эндогенная интоксикация — 73%, спленомегалия — 23%, петехии — 18%, артромиалгии — 56%, похудание — 32%, шумы над сердцем — 9%.

При первичном ИЭ чаще наблюдается острое течение заболевания, а при вторичном ИЭ — абортотвное [8]. Клиническая картина болезни под влиянием современной антибактериальной терапии нередко бывает стертой, неразвернутой, с уменьшением инфекционно-токсических проявлений болезни и более выраженным проявлением иммуновоспалительных реакций [1, 6].

Клиническая картина заболевания имела свои особенности: так у всех заболевших женщин отмечалось постоянная субфебрильная лихорадка, заболевание начиналось с недомогания, слабости, головных болей и др. Первые симптомы заболевания появлялись через 1,5–2 недели пос-

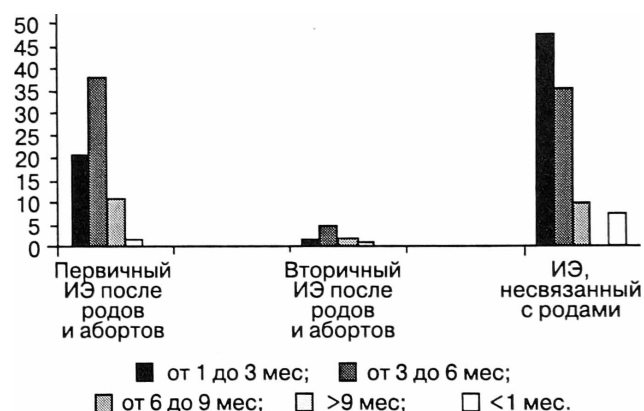


Рис. 1. Распределение больных в различные периоды от родов и абортотв или от начала заболевания до постановки окончательного диагноза

ле родов и аборт. В 34% случаев женщины самостоятельно применили противовоспалительные и антибактериальные препараты. У женщин с ИЭ, не связанным с акушерско-гинекологическими осложнениями, заболевание начиналось, как правило, остро с появлением высокой (гектической) лихорадки, выраженной общей интоксикации, ознобами. Гектическая лихорадка наблюдалась в 87%, субфебрильная с гектическими подъемами в 13%.

Весьма существенное влияние на характер клинического течения ИЭ оказывало присущее ему осложнение — поражение легких. Септическая пневмония в группе исследуемых пациенток встретилась в 75% случаев. Наличие воспалительных очагов расценивалось как пневмония, и пациентки в течение 3–4 недель безуспешно лечились в терапевтических стационарах. Лишь тяжелое течение пневмонии, появления шумов над сердцем, прогрессирование сердечной недостаточности заставляло подумать о ИЭ. Прогрессирование сердечной недостаточности при ИЭПКС больше обусловлено септическим миокардитом, а также постэмболической легочной гипертензией [11, 12].

Среди возбудителей ИЭ ведущим у женщин после родов и абортов являлся стафилококк — 63%, тогда как у больных женщин с ИЭ, не связанным с периодом после родов и абортов стрептококк — 43% и золотистый стафилококк — 45% (табл. 2).

Поздняя диагностика ИЭ во многом определяла тяжелый прогноз у этих больных. и, как следствие, позднее адекватное лечение и прогрессирование полиорганной недостаточности.

В 54% наблюдений локализацией инфекционного процесса при ИЭ у женщин после родов, явилось изолированное поражение трикуспидального клапана (ТК), а у больных женщин с ИЭ, не связанным с периодом после родов и абортов, — в 7%. В 53% наблюдений поражался митральный клапан, в 25% — аортальный, билатеральное поражение определялось в 5%, сочетанное — в 9% (табл. 3).

Хирургическое лечение применялось у 68% женщин, 32% женщин лечились консервативно. При этом летальность в группе оперированных пациентов составила 9%, а летальность среди пациенток, лечившихся консервативно — 46%. Видами оперативных вмешательств были: протезирование ТК — 55%, пластика ТК — 34%, протезирование МК + протезирование ТК — 5%, пластика ТК + протезирование АК + протезирование МК — 4%, протезирование МК + протезирование АК — 2%.

Таким образом, акушерско-гинекологический сепсис, в частности, сепсис после родов и абортов, занимает значимое место в развитии инфекционного эндокардита. Отличительными особенностями инфекционного эндокардита после родов и абортов являются:

- первичный эндокардит с частой локализацией инфекции в правом отделе сердца;
- основным возбудителем ИЭ является золотистый стафилококк, занимающий также ведущее место в этиологии гнойно-септических инфекций в акушерско-гинекологической практике;
- длительное и подострое течение заболевания до момента постановки окончательного

Таблица 2

Микроорганизмы, выделенные из крови и операционного материала больных женщин с инфекционным эндокардитом

Возбудители ИЭ	Количество больных женщин ИЭ после родов и абортов, %	Количество больных женщин с ИЭ, несвязанным с родами и абортами, %
<i>Staphylococcus aureus</i>	63,4 ± 10,4	45,3 ± 7,9
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	19,5 ± 8,2	35,3 ± 7,6
<i>Streptococcus viridens</i>	19,5 ± 8,2	8,0 ± 4,3
<i>Escherichia coli</i>	3,7 ± 4,0	4,8 ± 3,4
<i>E. coli</i> + <i>Staphylococcus epidermidis</i>	2,4 ± 3,9	4,0 ± 3,1
<i>E. coli</i> + <i>Candida albicans</i>	1,2 ± 2,0	1,3 ± 1,8
Смешанная инфекция	1,2 ± 2,0	1,3 ± 1,8
Итого	100	100

Таблица 3

Распределение больных с ИЭ после родов в зависимости от локализации вегетаций*

Локализация вегетаций	Инфекционный эндокардит после родов и аборт, %	ИЭ у женщин, несвязанный с периодом после родов и абортов, %
ТК	53,7 ± 12,1	7,3 ± 4,1
МК	19,6 ± 8,2	53,3 ± 7,8
АК	10,9 ± 6,7	25,3 ± 6,6
МК + ТК	4,9 ± 4,5	5,4 ± 3,6
МК + АК	4,8 ± 4,4	8,7 ± 4,2
МК + ТК + АК	3,7 ± 4,0	0,0
ТК + эндокард ПЖ	1,2 ± 2,0	0,0
ТК + легочная артерия	1,2 ± 2,0	0,0
Итого	100	100

* — значения во всех таблицах статьи рассчитывались для пороговой значимости $p = 0,05$.

диагноза и позднее начало адекватного лечения и как следствие высокая летальность.

Вопросы развития ИЭ после родов и абортов требуют дальнейшего изучения в целях профилактики, ранней диагностики и выбора раннего адекватного хирургического лечения.

Литература

1. Демин А. А., Демин Ал. А. Бактериальные эндокардиты. М.: Медицина. 1978. — 166 с.
2. Дуда И. В., Дуда В. И. Клиническое акушерство. — Мн.: Выш. шк., 1997. — 604 с.
3. Кира Е. Ф. и др. / Тез. Всесоюз. конф. «Актуальные вопросы сепсисологии». — Тбилиси. 1990. — Т. 2. — С. 198–200.
4. Савельева Г. М., Антонова Л. В. Острые воспалительные заболевания внутренних половых органов женщин. — М.: Медицина, 1986. — 221 с.
5. Серов В. Н., Макацария А. Д. Тромботические и геморрагические осложнения в акушерстве. — М.: Медицина. 1987. — 288 с.
6. Симоненко В. Б. Клинические варианты инфекционного эндокардита // Клини. мед. 1992. — Т. 70, № 3–4. — С. 71–74.
7. Сухинин П. Л. Эндокардиты пuerперального периода: клиника, диагностика, терапия и профилактика. — М.: Медгиз. — 1956. — 195 с.
8. Тюрин В. Л. Вопросы диагностики и профилактики подострого септического эндокардита // Клини. мед. — 1983. — Т. 61, № 3. — С. 104–108.
9. Шевченко Ю. Л., Шихвердиев Н. Н. и др. // Вест. хирург. — 1990. — Т. 144, № 6 — С. 42–44.

10. Шевченко Ю. Л., Хубулава Г. Г. Инфекционный эндокардит правых камер сердца. — СПб.: Наука, 1996. — С. 170.
11. Gibson D. G. Value and limitation of echocardiography in the diagnosis of myocarditis // Europ. Heart J. — 1987. — Vol. 8, Suppl. J. — P. 85–88.
12. Gahl K., Mugge A., Nonnast-Daniel B. et al. Infective endocarditis: Changing clinical features in a changing time // Europ. Heart J. — 1987. — Vol. 8, Suppl. J. — P. 279–282.

■ **Summary:** The special place taken the problem of infectious failure of endocardial structures in obstetric-gynecologic practice. In this article given the analyses of the results of leading research and treatment of women patients with infectious endocarditic in puerperal period. The actuality of this problem is determined by the increasing of women with infectious endocarditic, being developed in the period of after childbirth and abortion, because of the late diagnostic and consequence, high mortality. The question of developing endocarditic at women in the period after childbirth and abortion, as in our, so in modern literature is partly shown and there are only descriptions of some cases of appearing the disease or findings failed endocarditic at autopsy of women, died because of sepsis. The researches shown, that infectious endocarditic of puerperal period has itsown distinctive features: the first endocarditic with often localization of infection in the right heart section; the leading among the stimulyses IE is golden staphylococcus, taking the first place in etiology of pus-septic infections in obstetric-gynecologic practice; long and sub acute course of disease till the moment of stating the final diagnoses, and late beginning of adequate treatment and consequence, high mortality. The questions of developing IE after childbirth and abortion demand the further researching with the aim of prophylaxis, early diagnostic and choice of early adequate complex treatment as surgical, so therapeutic.



**Ю.В. Цвелев, В.Г. Абашин,
В.Ф. Беженарь**

Кафедра акушерства и гинекологии
им. А.Я.Красовского
Военно-медицинской академии,
Санкт-Петербург

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ВОЕННОЙ СЛУЖБЫ ЖЕНЩИН

Реформирование Вооруженных Сил Российской Федерации (ВС РФ) в условиях современной неблагоприятной демографической ситуации сопровождается привлечением значительного числа женщин во все виды и рода войск на различные должности, связанные, главным образом, со специальностями военно-гуманитарного, медицинского, инженерно-технического, юридического и других профилей. Расширение притока женщин в ВС РФ по контракту обусловлено в основном социальными причинами:

- демографической ситуацией, связанной с уменьшением количества мужчин призывного возраста, ухудшением их состояния здоровья;
- влиянием достижений научно-технического прогресса, в связи с чем значительно уменьшилось количество профессий традиционно относившихся к мужским;
- стремлением женщин решить свои проблемы за счет поступления на военную службу (отсутствием рабочих мест, материальной заинтересованностью, перспективой профессионального роста, возможностью в самореализации).

Тем не менее, пока не существует научно обоснованной концепции прохождения военной службы женщинами. Привлечение женщин для службы в ВС РФ в условиях перехода на принципы страховой медицины требует совершенствования и реорганизации принципов оказания военнотружашим-женщинам медицинской помощи в армии и, прежде всего, при гинекологических заболеваниях и беременности (Цвелев Ю.В. и соавт., 1994; 1997; Цвелев Ю.В., 1999).

Проблема военной службы женщин в армии остается достаточно сложной и до конца не решенной, женщины вне всякого сомнения, могут привлекаться к службе в армии в качестве военнотружаших.

Более детальное и глубокое изучение данной проблемы позволяет обнаружить и соответствующим образом обосновать мотивы, заставляющие принять и диаметрально противоположную точку зрения, сущность которой заключается в том, что анатомические, фенотипические и физиологические особенности женского организма не позволяют ей в должной мере соответствовать требованиям, предъявляемым условиями и характером военной службы. Следовательно, современная военная служба женщинам наравне с мужчинами противопоказана. В пользу обеих, альтернативных по своему существу, позиций существует достаточное количество убедительных доводов и аргументов [Цвелев Ю.В. и соавт., 1997; Цуциев С.А., 1999; Беженарь В.Ф., 2002].

Ретроспективный анализ отечественной и зарубежной литературы показал, что процесс активного привлечения государством женщин на службу в армию не является случайным, а связан с целым рядом исторических предпосылок. К ним можно отнести:

- возникновение и активная деятельность общественных движений за расширение прав женщин и ликвидации всех форм дискриминации в отношении к женщинам;

- необходимость комплектования личным составом войсковых частей и учреждений при отсутствии возможности их пополнения военнослужащими-мужчинами (особенно в условиях военного времени);

- механизацию и автоматизацию военного труда, что существенно уменьшает необходимость значительной физической силы, а высокий уровень общего и специального образования женщин позволяет шире использовать знания и способности женщин на различных военных специальностях.

К концу второй мировой войны численность военнослужащих-женщин в армиях воюющих сторон была достаточно внушительной. Так, если в сентябре 1939 года в сухопутных войсках Германии было занято 140 тыс. женщин (50 тыс. служащих, 90 тыс. работниц), то в 1943 году — уже около 300 тыс. (работниц и служащих). В армии Германии в оккупированных областях в это время работали 8 тыс. связисток и 12,5 тыс. секретарей-машинисток штаба. На службе в Военно-Воздушных Силах (ВВС) состояло около 130 тыс. женщин (работницы, служащие и рядовые вспомогательной службы), а в Военно-Морском Флоте (ВМФ) около 20 тыс., включая рядовых вспомогательной службы (Гартун-Лопалева Т.А. и соавт., 1987; Warrer V.L. et al., 1975).

В армии США к концу второй мировой войны в составе женского корпуса насчитывалось более 265 тыс. военнослужащих-женщин, что составляло 2,2% от всей численности личного состава. В армии Великобритании — 437 тыс. человек (8,5%) (Гартун-Лопалева Т.А. и соавт., 1987; Warrer V.L. et al., 1975).

В послевоенный период, когда численность ВС стала значительно сокращаться, вплоть до 1960-х годов для всех армий мира было характерно резкое уменьшение в их структуре женского контингента. Но уже в 1970-е годы наблюдается обратная картина, обусловленная переходом к новому принципу комплектования зарубежных армий — на основе добровольности. В последние годы практически все страны в той или иной степени привлекают женщин к воинской службе. Исключе-

ние составляют лишь государства, где армия отсутствует (Люксембург, Исландия и др.). Важным представляется тот факт, что в блоке НАТО был сформирован специальный комитет по проблемам женского персонала.

В ВС США к 1971 году служило около 30 тыс. военнослужащих-женщин (1,3% личного состава). В 1976 году, а именно на этот год приходится пик борьбы за равные права мужчин и женщин в США, женщинам было разрешено поступать во все военные академии. Следствием этого явился рост их численности в армии, которая уже к 1978 году составила 120 тыс. (6% личного состава). Из них 15 тыс. имели офицерские звания, в том числе 12 — звание генерала. К 1985 году число военнослужащих-женщин в США достигло 250 тыс. (12,1% личного состава). В настоящее время в армии США численность военнослужащих-женщин составляет около 15%, в их числе 11 генералов, 1 адмирал (Андреев Ю., 1990; Кабанников А.П., 1996; Лутченко Н.Г. и соавт., 1997; Понуждаев Э.И. соавт., 1993; Резник И.С., 1999).

Согласно действующим положениям женщинам официально разрешается служить во всех видах ВС и родах войск США. В штабе сухопутных войск (СВ) США даже утверждена специальная должность — начальник службы женского состава. В этом виде ВС женщинам разрешено замещать 280 из 305 военных специальностей (91,8%), а в ВВС не допускается замещение женщинами только 4-х должностей из 230 (98,3%). Общая численность женщин в армии США в последние годы составляет 11–13% (Мгимов Ю., 1993; Резник И.С., 1999; Рошупкин В. и соавт., 1993; Borsay-Trindle L.A. et al., 1991; Rosa C., 1995). Около 200 женщин в армии США включены в летный состав, а отряд астронавтов на 40% состоит из женщин.

В ВМФ США вначале женщины проходили службу лишь на госпитальных судах и кораблях обеспечения, тогда как на боевых кораблях служба была запрещена. В настоящее время, военнослужащие-женщины составляют 10% морского корпуса США (Андреев Ю., 1990; Жасминов С.С., 1997; Лутченко Н.Г. и соавт., 1997; Марков Ю., 1993; Пасякин В., 1990; Borsay-Trindle L.A. et al., 1991; Gardner J.W. et al., 1996; Irvin D.E. et al., 1994; Rosa C., 1995), а с 1995 года им разрешено служить и на боевых кораблях. Они активно воспользовались этим правом: из 51 337 женщин, числящихся на военной службе в Военно-морских силах США, 9497 проходят службу непосредственно на судах (Gardner J.W. et al., 1996).

С 1978 года военнослужащие-женщины появились в таких элитных войсках США как морская пехота, где они проходят боевую подготовку наравне с мужчинами. В корпусе морской пехоты женщинам разрешено замещать должности не только в частях обеспечения и в дивизионном звене, но и в пехотных, артиллерийских, танковых и амфибийных подразделениях, которые могут иметь непосредственное боевое соприкосновение с противником. Запрещена служба женщин только в штурмовых соединениях морской пехоты. В настоящее время в частях морской пехоты и береговой охраны США насчитывается свыше 8 тыс. женщин, в том числе около 500 офицеров (Лутченко Н.Г. и соавт., 1997; Марков Ю., 1993; Пасякин В., 1990; Понуждаев Э.И. соавт., 1993; Less femes..., 1992; Perstein M.D., 1980; Self-destruction..., 1991).

Постоянно увеличивается и число женщин в военно-медицинской службе армии США. Из 40 тыс. медицинских работников, состоящих на военной службе, 11 тыс. (без учета санитаров) женщины. Это составляет 9,1% врачебного состава и 61,5% среднего и младшего персонала (Less femes, 1992; Self-destruction, 1991).

Военное руководство США активно использует труд женщин на службе в армии не только в условиях мирного времени, но и во время различных боевых действий. Известно что, при проведении в районе Персидского залива операций «Щит в пустыне» и «Буря в пустыне» военнослужащие-женщины составляли 7% численности всех развернутых войск (Hines Z.E., 1992; Nyams K.C. et al., 1995).

По данным Т.А. Гартун-Лобаевой и соавт. (1987) в Великобритании в начале 1976 года на военной службе находилось около 15 тыс. женщин (4,3% личного состава). Характерной особенностью ВС Великобритании является то, что кроме ВВС все военнослужащие-женщины сведены в отдельные подразделения, которые возглавляют только женщины. В тех редких случаях, когда эти должности занимают мужчины, их заместителями в обязательном порядке являются женщины. По современным данным, численность женщин в ВС Великобритании достигает 5,8–6% (Лутченко Н.Г. и соавт., 1997; Gardner J.W. et al., 1996; Mudambo K.S. et al., 1997).

В армии Германии, в связи с сильно развитым консерватизмом общественного мнения в отношении «женщин в форме», лиц женского пола длительное время к службе не допускали. Только в 1975 году после бурных дебатов женщины ФРГ получили возможность проходить военную службу по контракту или в качестве кад-

ровых военнослужащих (Janssen R., 1993). Их права в отношении обучения, продвижения по службе, медицинского и пенсионного обеспечения были уравнены с мужчинами. Однако и по сей день конституция Германии резко ограничивает степень использования женщин в ВС: они могут служить в качестве офицеров и солдат только в медицинской службе. В 1990 году число женщин-офицеров в Германии составило около 350 человек, а солдат — 1,5 тыс. (Жариков С.В., 1998; Понуждаев Э. и соавт., 1993; Эдуардов П., 1996; Meissner F.K., 1990).

Во Франции к 1976 году в армии насчитывалось 9,7 тыс. женщин, что составляло 1,6% личного состава (Гартун-Лобаева Т.А. и соавт., 1987). Они входили в состав вспомогательной службы «женского персонала ВС». В настоящее время в ВС Франции состоит на службе более 12,3 тыс. военнослужащих-женщин, из них 2,3 тыс. входит в состав военно-медицинской службы (Жабров А.К., 1998; Жариков С.В., 1998; Лутченко Н.Г. и соавт., 1997; Симаков М., 1992; Less femes..., 1992; Neidhammer D. et al., 1998).

В Италии военнослужащие-женщины появились достаточно поздно — только в начале 1980-х гг., причем их служба осуществлялась исключительно на добровольной основе. Они имеют право служить во всех видах и родах войск за исключением частей, принимающих непосредственное участие в боевых действиях (Гартун-Лобаева Т.А. и соавт., 1987; Эдуардов П., 1996; Less femes..., 1992).

В Нидерландах военнослужащие-женщины составляют 1,2% численности всего личного состава ВС (около 1,5 тыс. человек) и образуют вспомогательную службу. В Турции допуск женщин на военную службу был разрешен с 1955 года. Они имеют право наравне с мужчинами поступать в военные училища и в дальнейшем проходить службу в СВ, ВВС и ВМФ (Андреев Ю., 1990; Гартун-Лобаева Т.А. и соавт., 1987; Эдуардов П., 1996). Начиная с 1949 года, военнослужащие-женщины стали поступать на службу в армию Швейцарии. В настоящее время их число составляет около 1,6 тыс. военнослужащих-женщин (Казакова М.А., 1998).

Наиболее широкое и активное привлечение женщин к военной службе характерно для Израиля, где для женщин введена обязательная воинская повинность со сроком службы 2 года (для мужчин — 3 года). Если вначале женщин привлекали исключительно к штабной работе, то со временем, круг военных специальностей, занимаемых женщинами существенно расширился. Сегодня они задействованы практически на всех должностях. Более того, предполага-

ется и далее расширять объем участия женского персонала на военной службе (Андреев Ю., 1990; Гартун-Лопалева Т.А. и соавт., 1987; Эдуардов П., 1996; Dowel E. et al., 1982). В настоящее время армия Израиля насчитывает 12 тыс. военнослужащих-женщин. Возглавляет женский корпус женщина в звании полковник. Важно отметить, что подлежат призыву в армию все женщины в возрасте от 18 до 26 лет, за исключением замужних (при наличии у них детей). По завершению службы в армии, женщины переводятся в резерв. Для поддержания их постоянной боевой выучки, они ежегодно привлекаются на сборы в одну из воинских частей на срок до 40 суток (Резник И.С., 1999).

Таким образом, анализ литературных источников по проблеме использования женщин на военной службе в армиях иностранных государств показал, что, во-первых, практически во всех развитых государствах мира на протяжении последних десятилетий комплектация армии происходит при все более широком и активном привлечении в них военнослужащих-женщин. Во-вторых, несмотря на то, что по ряду вопросов об условиях прохождения военной службы, профессиональном использовании и медицинском обеспечении военнослужащих-женщин в ряде государств продолжаются дискуссии и проводятся глубокие научные изыскания, тем не менее, уже сформирована четкая и убедительная позиция: женщина и армия — понятия совместимые. В-третьих, практически во всех странах сформировалось четкое представление о роли военнослужащих-женщин в составе их ВС, что позволяет целенаправленно разрабатывать и внедрять научно-обоснованные мероприятия по оптимизации обеспечения службы женщин (в т.ч. и медицинского), а также сведения к минимуму негативного влияния факторов военного труда на здоровье женщин.

Военнослужащие-женщины в составе ВС России составляют около 10%. Военнослужащие-женщины в РФ, как правило, успешно справляются со своими служебными обязанностями, у них лучше и более ярко, чем у мужчин, выражены такие личностные качества, как дисциплинированность, преданность своему делу и долгу, умение вести себя, тщательность и аккуратность в одежде и поведении. Если и уступают они в некоторой степени военнослужащим-мужчинам, так это касается лишь командных качеств (Щуцнев С.А., 1999).

Нельзя не отметить и существенный культурный вклад женщин в армейские будни в самом истинном и полном его значении. Воен-

ные специалисты многих стран считают, что включение военнослужащих-женщин в чисто мужские подразделения создает в них благоприятный психологический климат (Глушенко В.А. и соавт., 1999; Климина А.Н. и соавт., 1994).

Несмотря на несомненные положительные стороны активного привлечения военнослужащих-женщин к военному труду, нельзя не заметить и тем более замалчивать негативные последствия этого процесса. Прежде всего, следует отметить, что равенство женщины и мужчины, субъективно установленное исходя исключительно из юридического равенства обоих полов и общепринятое мировым сообществом, не только не ликвидирует, но и не уменьшает генетически обусловленного различия между мужчиной и женщиной, имеющего многоплановые анатомо-физиологические проявления, которые не могут быть компенсированы применительно к армейскому укладу жизни никакими социальными, культурными традициями или иными установками. Основное генетическое хромосомное различие, существующее между мужчинами и женщинами, находит свое выражение в различных проявлениях. Это очевидно, когда речь идет о вторичных половых признаках, это различие несколько сглажено в других морфологических аспектах, в аспектах физиологии и психологии.

Женщины в меньшей степени, нежели мужчины, подвержены действию анаболизующих андрогенов, но на них оказывают действие гонадотропные и половые стероидные гормоны, и вообще, в своем большинстве женщины более хрупки, чем мужчины. Это выражается в следующем (Гворин Е.С., 1995; Гигиенические требования, 1997; Гриб А.Н., 1993; Жолус Б.И. и соавт., 1995; Боченков А.А., Пешков В.В., 1996):

- средний рост женщины на несколько сантиметров меньше, чем средний рост мужчины, и находится с ним в следующем соотношении 158,6 см /167 см; особенно велико различие в длине нижних конечностей;
- средний вес находится в отношении 54 кг / 66 кг;
- жировая прослойка у мужчин составляет около 20% от общего веса тела, у женщин — 30%, локализуясь в основном в области груди и бедер;
- и напротив, средний вес мышечной ткани у женщин не превышает 30–35% от общей массы тела (у мужчин 40–45%);
- кожа у женщин более тонкая;
- костный таз у женщин шире, чем у мужчин; бедренные вертлужные впадины более раз-

двинуты; в сочетании с относительно короткой бедренной костью эта последняя особенность приводит к некоторому искривлению кнаружи шейки бедра и коленей, что затрудняет бег и сохранение равновесия при опоре на одну ногу;

- ширина туловища, измеренная по биакромиальному диаметру, меньше у женщин, равно как и периметр грудной клетки, а, следовательно, и жизненная емкость легких.

Следствием морфологических особенностей является снижение у женщин возможности к выполнению некоторых видов физической нагрузки (мышечная нагрузка, бег, ношение тяжелых, равновесие на одной ноге) на 15–20% ниже, чем у мужчин. Сюда же следует отнести и различия в показателях работоспособности, определяемых измерением максимального поглощения кислорода. Будучи одинаковой у девочек и мальчиков до периода полового созревания, аэробная работоспособность у женщин после этого периода стабилизируется, а у мужчин продолжает увеличиваться до тридцатилетнего возраста (Допатина В.Ф. и соавт., 1999; Мартыничик С.А., 1998; Руководство по мед. обеспеч., 1991; Burstein R. et al., 1996; Songe C.B. et al., 1998; Seccareccia F., 1998; White R.M., 1979).

Во французской армии проводились исследования физической приспособленности женского организма к службе в вооруженных силах. Изучались возможности при переноске тяжелого военного снаряжения (оружия, радиоаппаратуры и др.), при опасных и истощающих физически учениях типа «подготовка войск коммандос», переносимости температурных перепадов и т.п., а также способы приспособления к ним военнослужащих-женщин. Установлено, что даже после 2 лет равнозначной физической подготовки, не удается сократить существенный разрыв между мужчинами и женщинами по основным показателям физического развития и физической подготовленности (Мельниченко - П.И., 1992; Burstein R. et al., 1996; Heaney R.P., 1998; Jackson A.S. et al., 1996; Songe C.B. et al., 1998; Seccareccia F., 1998).

Пребывание на больших высотах над уровнем моря и адаптацию к гипоксии считается «триумфом женского организма», так как женский организм гораздо лучше, чем мужской, переносит и адаптируется к низкому парциальному давлению кислорода. Характер питания, функции легких, сердечно-сосудистой системы и почек у женщин таковы, что способствуют их повышенной толерантности к большим высо-

там над уровнем моря и делают их особо приспособленными к обитанию и работе на высокогорье (Цвелев Ю.В. и соавт., 2000; Songe C.B. et al., 1998; Seccareccia F., 1998).

В физиологическом отношении основное различие между мужчинами и женщинами находится на гипоталамо-гипофизарном уровне. Этот эндокринный регулятор является «стабильным» у мужчин и функционирует циклически у женщин. От 30 до 60% женщин страдают предменструальным синдромом, характеризующимся болезненными проявлениями со стороны органов брюшной полости и грудной полости, дисменореей, иногда делающей женщину нетрудоспособной в этот период, нарушениями деятельности нервной системы, начиная от раздражительности и вплоть до истерического состояния и приступов бреда. В предменструальный период отмечается также ослабление внимания и наблюдательности, что является причиной большого числа несчастных случаев на производстве и транспорте (Евстафьев - О.Г., 1998; Цвелев Ю.В., Цыганкова Л.А., 1997; Цвелев Ю.В. и соавт., 1998).

Весьма важно также помнить о периоде, когда женщина способна к деторождению, и о законном ее желании иметь детей. Это означает, что женщина должна иметь возможность действительно, эстетично и надежно использовать средства контрацепции. Для того чтобы избежать неудобств, связанных с предменструальным синдромом и еще не распознанной беременностью, можно было бы прибегнуть к гормональным противозачаточным средствам. Независимо от того факта, что постоянное или временное использование этих средств не может быть рекомендовано всем женщинам, оно не является способом решения всех проблем. У женщин, употребляющих эти препараты, примерно на 20% уменьшается физическая сила, и они в большей степени подвержены депрессии. С другой стороны имеются данные, что комбинированные оральные контрацептивы, по-видимому, не влияют на физическую работоспособность женщин (Гайворонских Д.И., 1999; Кира Е.Ф., и соавт., 1999).

Угрозу для здоровья женщин могут представлять многие компоненты окружающей среды, такие как воздействие вредных физических факторов, тяжелая работа, резкие колебания высоты и давления. Подобные факторы могут явиться также причиной ранних выкидышей, замедленного развития плода, врожденных аномалий (Виноградова Е.Г., 1995; Айламазян Э.К., Беяева Т.В., 2000). Беременность у военнослужащих-женщин многие специалисты относят к беремен-

ности высокого риска, т.е. такой, когда очень высока вероятность заболевания или смерти матери, а также внутриутробного плода (Кира Е.Ф. и соавт., 1999; Межеричкая С.В., 1996; Dowel E. et al., 1982; Heman R., 1981). Специфические проблемы физического и психического состояния беременной женщины достаточно изучены, что применительно к службе в армии означает несовместимость такого состояния с любой деятельностью, следствием которой является тяжелая физическая и психическая нагрузка на организм.

Психологическое состояние, основой которого являются деятельность нервной системы, также различно у женщин и у мужчин. Существующие различия в церебральной организации, в частности, латерализация церебральных функций, у женщин менее выражены, чем у мужчин (Фридланд И.Г., 1975; Jacquet A., 1983; Lyons T.J., 1993). Необходимо также отметить имеющееся между двумя полами различие в поведении, поэтому известно, что одни и те же факторы, создающие напряжение, вызывают у женщин более интенсивные реакции, чем у мужчин. Это делает военнослужащую-женщину более лабильной и хрупкой в эмоциональном плане, следствием чего является ее большая подверженность стрессам и повышенная чувствительность к изоляции. Этим объясняется и повышенная частота у женщин (в отношении 2:1) состояния депрессии, неврозов (3:1), а также более частые спонтанные и более интенсивно реакции на возникающие внутренние побуждения. При попытках преодолеть прессинг изменчивой и фактически полностью рассчитанной на мужчин такой социальной структуры, какой армия, у военнослужащих-женщин может развиваться хронический психологический стресс, служащий причиной ряда нервно-психических заболеваний и даже увольнения из рядов ВС (Назаров С.С., 1996; Нечаев А.П. и соавт., 1999; Abarca H., 1982; Caire R., 1981; Mc Murrey R.G. et al., 1988).

Очевидно, что при профессионально-психологическом отборе женщин, поступивших на военную службу по контракту, а также при комплектовании ими должностей специалистов, необходимо учитывать такие личностные особенности, как мотивированность к военной службе; нервно-психическую устойчивость; адекватность самооценки; подчиняемость; предприимчивость и инициативность; стремление к здоровому образу жизни; особенности темперамента и психологии женщин; их способности к выполнению определенных видов деятельности.

Значительным нервно-психическим напряжением характеризуется профессиональная дея-

тельность в ВВС авиационных специалистов, обусловленная не только влиянием опасных факторов обитаемости, но и неустойчивостью режима труда и отдыха, сменой временных поясов и климатических зон, повышенным радиационным фоном. Характерным психическим состоянием, развивающимся под влиянием экстремальных профессиональных, семейных, социально-экономических факторов жизнедеятельности, является хронический психоэмоциональный стресс. Длительное и интенсивное воздействие стрессовых факторов сопровождается перенапряжением физических и психических функций, истощением адаптационных ресурсов организма с развитием у военнослужащих-женщин психосоматических заболеваний.

Представляется целесообразным (Цвелев Ю.В., Демьянчук Р.В., 2003) рассматривать в качестве главных источников психологических факторов, способствующих возникновению, формированию или манифестации психосоматических заболеваний и акушерско-гинекологической патологии у военнослужащих-женщин следующие:

- макроокружение как широкое социальное пространство, охватывающее значительный спектр составляющих, среди которых важными критериями психологического неблагополучия являются низкие престижно-статусные характеристики военной службы и уровень заработной платы, а также, в ряде случаев, изолированность от культурных центров;

- микроокружение, в частности, ограниченность социальных контактов и факторы профессиональной деятельности (сменность, санитарно-гигиенические условия, стиль руководства и многое другое);

- личностные особенности (темперамент, характер, эмоционально-волевые качества, мотивировка, направленность личности и пр.).

Женщины обладают лучшим зрительным восприятием, слухом и большей ловкостью рук, чем мужчины, что крайне важно для ряда военных профессий. И напротив, способность к пространственной ориентации у женщин менее развита, следствием чего является меньшая пригодность женщин к выполнению работы, связанной с умением ориентироваться в трехмерном пространстве, как это имеет место в механике при чтении чертежей или при пилотировании современных самолетов (Цвелев Ю.В., и соавт., 2000).

В период прохождения военной службы, наряду с гигиеническим нормированием характера и условий профессиональной деятельности в ча-

стях (учреждениях), требует решения проблема размещения военнослужащих-женщин с созданием оптимальных социально-гигиенических условий (выделением и оборудованием комнат личной гигиены и др.), учитывающих анатомо-физиологические особенности женского организма.

Наличие разнополых военнослужащих, особенно в маленьких подразделениях, длительное пребывание в изолированных помещениях с характерной для таких условий скученностью, отражается на возможности соблюдения женщиной личной гигиены. Военнослужащие-женщины, равно как и командный состав, выражают желание иметь отдельное от мужчин помещение даже во время учений и в полевых условиях. Кроме того, может возникать несогласие супружеских пар на длительное пребывание одного из супругов в подразделениях смешанного состава. Это также связано с тем, что большинство солдат и молодых офицеров неженаты и служат в условиях изоляции от представительниц женского пола, в связи с чем расценивают последних не как коллег, а как подруг, будущих невест и жен. Это не позволяет использовать женщин в полевых войсках, ограничивая их деятельность штабами, управлениями и госпиталями. Все это свидетельствует о том, что до тех пор, пока не будут созданы соответствующие условия для размещения женщин в войсках, набор женщин в армию должен быть ограничен (Abril J., 1982; Jacquet A., 1983).

Проблемы, связанные с пребыванием женщин на военной службе включают:

- влияние факторов военного труда на психическое и физическое здоровье;
- беременность и военную службу;
- ограничения физической нагрузки.

Важно отметить, что около 1/3 случаев госпитализации военнослужащих-женщин в США связаны с беременностью, а более 1/3 увольнения с действительной военной службы вызвано беременностью или необходимостью ухода за ребенком.

За 10-летний период исследований состояния здоровья военнослужащих-женщин ВМФ США были получены следующие данные: 14 503 женщины, поступившие на службу за эти годы, посещали военно-морские госпитали 24 448 раз. От 25% до 30% всех военнослужащих-женщин действительной службы ежегодно госпитализировались, в том числе 18–20% из них более одного раза. Самая высокая частота госпитализаций (более 50%) связана с осложнениями беременности и родов, заболеваниями дыхательных путей, инфекционными, психическими болезнями и болезнями мочеполовой системы. До 1970 -

года основной причиной госпитализаций были болезни органов дыхания и психические расстройства, а в 1975 году самое большое число госпитализаций пришлось на категорию «осложнения беременности и родов» (Беглов А.С., 1996; Гартун-Лобаева Т.А., и соавт., 1987).

Что касается числа дней нетрудоспособности, то наивысшее число их было обусловлено психическими расстройствами. Именно на психические расстройства военнослужащих-женщин приходится самый высокий процент их госпитализации (более 50%), в среднем в год регистрируется 2606 случаев дней нетрудоспособности на 100 тыс. военнослужащих-женщин и только 1502 на 100 тыс. военнослужащих-мужчин (Self-destruction., 1991). Основные диагнозы, встречающиеся у военнослужащих обоих полов — это неврозы, психозы, депрессии, алкоголизм, суицид, наркомания.

Во время операции коалиции ВС в Персидском заливе («Буря в пустыне») из 10 165 визитов личного состава одного из дивизионов армии США в 5-е медицинское подразделение на долю военнослужащих-женщин пришлось 17,6% (1792 случая). Наиболее частые причины обращений к врачу — гинекологические заболевания, на долю которых пришлось 458 случаев (25,6%), а 54 женщины (11,8%) с гинекологическими заболеваниями нуждались в оказании специализированной акушерско-гинекологической помощи специалистом. В период исследования также выявлено 24 беременности (5,2%) (Hines Z.E., 1992).

Важной проблемой, связанной с использованием женщин-военнослужащих, является необходимость перемещений, поскольку семейные и профессиональные обязанности мужа военнослужащей-женщины могут мешать ее перемещению, поэтому весьма желательно, чтобы супруги служили или находились в одном гарнизоне.

Условия военного труда военнослужащих-женщин проявляются неблагоприятным влиянием на состояние здоровья как факторов военных объектов (шум, вибрация, перепад температурных режимов и др.), так и особенностей профессиональной деятельности (выраженное нервно-психическое напряжение, повышенная физическая нагрузка и др.).

При прохождении военной службы у женщин на общем фоне повышения соматической заболеваемости особенно возрастает уровень гинекологической и психо-соматической патологии. Отмечается, что на больших предприятиях неявка женщин на работу из-за болезни в два

раза превышает аналогичный показатель у мужчин (Беженарь В.Ф., 2002). Совершенно очевидно, что подобное явление в ВС может весьма пагубно сказываться на боеготовности и оперативных возможностях войск. Отрицательные последствия связаны и с длительными отпусками по семейным и другим обстоятельствам (беременность, роды, послеродовой период). Многие военнослужащие-женщины являются матери-одиночками или замужем за военными. На время отсутствия родителей дети обычно остаются с родственниками, соседями, проходящими нянями, но в критических служебных ситуациях могут возникать трудности, связанные с тем, что семейные обязанности возьмут верх над служебными.

Известной трудностью на пути активного «внедрения» женщин в армейские структуры являются акушерские и гинекологические заболевания. Успешность военной службы женщин требует организации для них специализированной акушерско-гинекологической помощи (Цвелев Ю.В. и соавт., 1994; Абашин В.Г., 1996, 1999). На первый план здесь выступают гинекологические заболевания и большая часть из них это воспалительные заболевания матки и ее придатков, осложнения беременности и родов. Значительное место занимают также заболевания, связанные с влиянием факторов военного труда — нарушения менструального цикла (гиперменоррея, дисменоррея, гипо-, олиоменоррея, аменоррея и др) (Гайворонских Д.И., 1999; Кира Е.Ф. и соавт., 1999; Чернявская Т.П., 2003).

Таким образом, использование женщин в Вооруженных Силах зависит от многих факторов — экономических, социальных, религиозных, бытовых. Основные проблемы, возникающие при привлечении женщин к военной службе:

- способность женщин в большей и лучшей степени, чем мужчины выполнять определенные работы в условиях мирного и военного времени;
- замужество, рождение ребенка и уход за ним в течение длительного времени (потерей большого числа рабочих часов, иногда месяцев и лет), поскольку по закону мать имеет право на получение декретного отпуска и отпуска по уходу за ребенком;
- необходимость оказания военнослужащей-женщине в полном объеме медицинской помощи (в том числе, гинекологической).

Проблема военной службы женщин остается чрезвычайно сложной и многообразной. Сведения, относящиеся к особенностям службы женщин в ВС, разрозненны, а нередко и противоре-

чивы. Однако вполне очевиден факт активного привлечения женщин в качестве военнослужащих в армии различных государств, в том числе и в ВС РФ. Это требует строгой научной регламентации условий и характера военной службы, медицинского обеспечения военнослужащих-женщин, обеспечивающего сохранение и укрепление их здоровья с учетом анатомо-физиологических и морально-психологических особенностей.

В системе медицинского обеспечения военнослужащих-женщин в ВС РФ проблемами при оказании гинекологической помощи являются:

1. Организационные (формирование оптимальной структуры гинекологической службы; подготовка официальных документов, регламентирующих оказание гинекологической помощи и др.).
2. Профилактические (выявление факторов, негативно воздействующих на здоровье и специфические функции женского организма; установление индивидуальных норм нагрузок с учетом физических особенностей женского организма; обеспечение соответствующих санитарно-гигиенических условий и др.).
3. Лечебно-диагностические (медицинский контроль с целью раннего выявления изменений в состоянии здоровья и профессиональной работоспособности; проведение диспансеризации; использование в лечебно-диагностическом процессе современных медицинских технологий и др.).

Оказание гинекологической помощи в ВС РФ организационно представляет систему диагностики, неотложной и экстренной медицинской помощи, основных видов специализированной помощи и лечения, медицинской реабилитации и эвакуации. При этом военнослужащие-женщины пользуются правами и льготами, регламентированными законодательством Российской Федерации об охране семьи, материнства и детства.

Среди важных задач военной гинекологии ведущее значение придается проблеме сохранения и восстановления репродуктивного здоровья, а также специфических функций женского организма с учетом воздействия неблагоприятных факторов военного труда (Цвелев Ю.В., 1999). Сложные и пока нерешенные медицинские и юридические аспекты связаны с бесплодием, экстрагенитальными заболеваниями у беременных, родоразрешением.

Для военно-медицинской службы ВС РФ не теряет актуальности планирование семьи (профилактика абортов, добрачное обследование здоровья обоих супругов, помощь при бесплодии, ведение беременных и родоразрешение, кон-

сультирование и помощь при психосексуальных отклонениях). Мероприятия по планированию семьи, ориентированные как на конкретную личность, так и на семью в целом, с учетом медико-социальных факторов и образа жизни, включает следующие виды помощи: медицинскую, психологическую, социальную, экологическую, образовательную, юридическую.

Литература

1. Абашин В.Г. Плановая хирургическая помощь больным гинекологического профиля в условиях территориальной системы оказания медицинской помощи в ВС РФ: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — 1996. — 23 с.
2. Абашин В.Г. Комплексная терапия рака женских половых органов в многопрофильном лечебном учреждении: Дис. ... д-ра мед. наук. — 1999. — 219 с.
3. Абашин В.Г., Чернявская Т.П., Дудкин С.В. К вопросу о совершенствовании системы диспансеризации военнослужащих-женщин / Актуальные вопросы неотложной медицинской помощи гинекологическим больным. — М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 2004. — С. 3-7.
4. Айламазян Э.К., Беляева Т.В. Теория и практика общей экологической репродуктологии // Ж. акуш. жен. бол. — 2000. — Вып.3. — С. 8-10.
5. Андреев Ю. Комплектование Сухопутных войск основных европейских стран НАТО // Заруб. воен. обозрение. — 1990. — № 8. — С. 18.
6. Артамонова В.Г., Костючек Д.Ф., Патулин В.Н. Труд и здоровье женщин репродуктивного возраста приборостроительной промышленности. Пути профилактики. — СПб., 2001. — 208 с.
7. Беглов А.С. Опыт использования женщин на военной службе за рубежом // Армейский сборник. — 1996. — № 5. — С. 80-81.
8. Беженарь В.Ф. Особенности комплексного воздействия неблагоприятных эколого-профессиональных факторов на репродуктивное здоровье женщин: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб.: Би. — 2002. — 37 с.
9. Беженарь В.Ф., Гребенюк А.Н., Антушевич А.Е., Лютов Р.В. К оценке иммунного статуса женщин, подвергающихся действию радиационных и химических факторов // Воен.-мед. журн. — 1999. — Т. 320, № 1. — С. 49-54.
10. Боченков А.А., Пешков В.В. К вопросу об антропофизиологических обоснованиях профессионального отбора стюардесса / Военная гинекология. Состояние и перспективы (под ред. Ю.В.Цвелева). — СПб., ВМедА, 1996. — С. 81-84.
11. Волкова Э.А. Научные основы и методические особенности гигиенического нормирования труда женщин // Сб. тез. науч. конф. «Гигиеническое нормирование факторов производственной среды и трудового процесса». — М., 1983. — С. 47-56.
12. Гайворонских Д.И. Пути улучшения репродуктивного здоровья военнослужащих-женщин и членов семей военнослужащих в ВС РФ. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 1999. — 23 с.
13. Гартун-Лопаева Т.А., Нечаев А.П., Цыганкова Л.А. Женщины в Вооруженных Силах зарубежных стран / Информационный бюллетень. — Л.: ВМедА, 1987. — № 76. — С. 122-148.
14. Гворин Е.С. Женщина в строю // Армия. — 1995. — № 12. — С. 49-50.
15. Глущенко В.А., Кузнецов М.И., Михеева О.В. и др. Учет психологических характеристик личности в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний военнослужащих-женщин / Физиолого-гигиеническая оценка условий военной службы женщин в ВС РФ: Тез. докл. Всеарм. науч. конф. — СПб., 1999. — С. 26-27.
16. Гриб А.Н. Женщины на военной службе // Тыл Вооруж. Сил. — 1993. — № 3. — С. 3-7.
17. Евстафьев О.Г. Женщины в армейском строю? // Жизнь и безопасность. — 1998. — № 5. — С. 73-77.
18. Жабров А.К. Женщины на страже границ // Жизнь и безопасность. — 1998. — № 7. — С. 63-68.
19. Жариков С.В. Женщины на военной службе // Армия. — 1998. — № 10. — С.32-35.
20. Жасминов С.С. Женщины на контрактной службе // Армейский сборник. — 1997. — № 9. — С. 71-73.
21. Захаров Г.И. Анализ структуры гинекологической заболеваемости среди военнослужащих-женщин и членов семей военнослужащих // Воен.-мед. журн. — 1997. — № 5. — С. 78.
22. Захаров Ю.М., Кулишенко В.В., Мухин В.М. Женщины-медики в годы Великой Отечественной войны 1941-1945 гг. // Физиолого-гигиеническая оценка условий военной службы женщин в ВС РФ: Тез. докл. Всеарм. науч. конф. — СПб., 1999. — С. 38-40.
23. Кабанников А.П. Американские женщины в армейском строю // Зарубежн. воен. обозрение. — 1996. — № 4. — С.78-81.
24. Казакова М.А. Швейцарские женщины штурмуют высоты // Жизнь и безопасность. — 1998. — № 11. — С. 39-42.
25. Кира Е.Ф., Цвелев Ю.В., Гайворонских Д.И. Показатели репродуктивного здоровья военнослужащих-женщин в ВС РФ и пути оптимизации гинекологической помощи // Физиолого-гигиеническая оценка условий военной службы женщин в ВС РФ: Тез. докл. Всеарм. науч. конф. — СПб., 1999. — С. 44-47.
26. Куликов В.В., Красников В.Н., Ковальский О.Н., и др. Военно-врачебная экспертиза и социальная защита военнослужащих и членов их семей // Воен.-мед. журн. — 2001. — № 3. — С. 12-15.
27. Лактионова Е. Женский батальон смерти // Жизнь и безопасность. — 1997. — №5. — С. 58-62.
28. Лутченко Н.Г., Щеголев В.Н., Шамрей С.А. Об особенностях военной службы женщин в армиях иностранных государств (по материалам зарубежной печати) // Матер. итог. науч. конф. института физической культуры за 1997 год. — СПб., 1997. — С.63-65.
29. Марков Ю. Женщины во флотах НАТО // Морской сборник. — 1993. — № 3. — С. 88-90.
30. Мгимов Ю. Женщины — военнослужащие США // Зарубеж. воен. обозрение. — 1993. — № 5. — С. 17-20.
31. Межерицкая С.В. Изучение репродуктивной функции военнослужащих-женщин. — В кн.: Современные проблемы военной гигиены. — СПб.: ВМедА, 1996. — С. 70-171.
32. Моисеев А. Женщины и боеготовность // Армия. — 1993. — № 15. — С. 45-49.
33. Нечаев А.П., Голота А.С., Андреев М.Г. Психологические особенности военнослужащих-женщин армии США, проявившиеся в ходе последних наземных операций // Физиолого-гигиеническая оценка условий военной службы женщин в ВС РФ / Тез. Всеарм. науч. конф. — СПб.: ВМедА, 1999. — С.74-75.
34. Организация службы планирования семьи в Вооруженных Силах (методические рекомендации) — М.: ГВМУ., 1994. — 16 с.
35. Пасякин В. Женщины на корабле // Тыл Вооруж. Сил. — 1990. — № 11/12. — С. 72-73.
36. Положение об организации оказания гинекологической помощи военнослужащим-женщинам и женщинам — членам семей офицеров в Вооруженных Силах РФ (под ред. Ю.В. Цвелева, Ю.Н. Савина). М.: ГВМУ., 1996. — 68 с.
37. Понуждаев Э., Головецкий Н. Феминизация армий // Тыл Вооруж. Сил. — 1993. — № 51/52. — С. 20-22.
38. Пушкарев А.С. Оценка состояния здоровья и репродуктивной способности женщин, работающих в закрытых помещениях / Военная гинекология. Состояние и перспективы (под ред. Ю.В.Цвелева). — СПб., ВМедА, 1996. — С. 85-89.
39. Резник И.С. Женщинам идут погоны // Жизнь и безопасность. — 1999. — № 1. — С. 55-56.

40. *Рощупкин В., Карташев Н.* Женщины в хаки // Армия. — 1993. — № 21. — С. 35–36.
41. *Симаков М.* Женщины в Вооруженных силах Франции // Зарубеж. воен. обозрение. — 1992. — № 10. — С. 21–22.
42. *Соловьев С.М.* Мы — женщины-солдаты и нам награда — смерть! / Жизнь и безопасность. — 1988. — № 1. — С. 195–196.
43. *Цвелев Ю.В.* Истоки и современное состояние военной гинекологии // Акуш. и гин. — 1999. — № 2. — С. 48–52.
44. *Цвелев Ю.В., Демьянчук Р.В.* Медицинские и психологические проблемы военнослужащих-женщин Вооруженных Сил Российской Федерации / Мат. Всеарм. науч.-практ. конф. и сборов военных гинекологов «Актуальные вопросы военной гинекологии». — СПб., ВМедА, 2003. — С. 52–54.
45. *Цвелев Ю.В., Кальченко А.П., Захаров Г.И.* Перспективы совершенствования специализированной медицинской помощи военнослужащим-женщинам // Воен.-мед. журн. — 1994. — № 11. — С. 4–7.
46. *Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф., Гайворонских Д.И.* Состояние и пути улучшения репродуктивного здоровья военнослужащих-женщин // Воен.-мед. журн. — 1997. — № 6. — С. 30–33.
47. *Цвелев Ю.В., Цыганкова Л.А.* Профилактика гинекологических заболеваний у военнослужащих-женщин в воинской части и на догоспитальном этапе // Воен.-мед. журн. — 1997. — № 3. — С. 23–25.
48. *Цуциев С.А.* Женщины на флоте — миф или реальность? // Ж. акуш. жен. болезн. — 2001. — Вып. 4. — С. 34–37.
49. *Чернявская Т.П.* Совершенствование организации гинекологической помощи в условиях военного гарнизона: Дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2004. — 131 с.
50. *Чиж И.М.* Организационные принципы военного здравоохранения Российской Федерации (Основные положения современной военно-медицинской доктрины) // Воен.-мед. журн. — 2000. — № 12. — С. 4–12.
51. *Эдуардов П.* Из опыта прохождения военной службы женщинами за рубежом // Армейский сборник. — 1996. — № 3. — С. 92–93.
52. *Borsay-Trindle L.A., Pass C.V., Gilzean S.M.* Unplanned pregnancy among active — duty army females as resdinness issue // *Military Medicine*. — 1991. — Vol. 156, N 2. — P. 82–86.
53. *Dowel E., Dotan A., Revach M.* Employment of female personnel in the Israel Defense Forces // XXIV Internat. Congress Milit. Med. Pharm. — 1982. — P. 54.
54. *Gardner J.W., Kark J.A., Karnell K. et al.* Risk factors predicting exertional heat illness in male Marine Corps recruits // *Med. Sci. Sports Exer.* — 1996. — Vol. 8, N 8. — P. 939–944.
55. *Hines Z.E.* Ambulatory health care needs of women deployed with a heavy armor division during the Persian Quei war // *Military Med.* — 1992. — Vol. 157, N 5. — P. 219–221.
56. *Hyams K.C., Hanson K., Wignall F.S. et al.* The impact of infectious diseases on the health of U.S. troops deployed to the Persian Guel Oluring operations Desert Shield / Desert Storm // *Clin. Infect. Dis.* — 1995. — Vol. 20. — P. 1497–1504.
57. *Irvin D.E., Savitz D.A.* Study of occupational risk factors for pregnancy-induced hypertension among active duty enlisted Navy personnel // *Am. J. Ind. Med.* — 1994. — Vol. 25, N 3. — P. 349–359.
58. *Less femmes dans forces armees.* — Brugg, 1992. — 350 p.
59. *Meissner F.K.* Women in the Medical Service // *Rev. Int. Serv. Sante Forc. Armees.* — 1990. — Vol. 58, N 4/6. — P. 136–139.
60. *Mudambo K.S., Leese G.P., Rennie M.Z.* Dehydration in soldiers walking (running) in the heat and the effects of fluid ingestion during and after exercise // *Eur. J. Appl. Physiol.* — 1997. — Vol. 76, N 6. — P. 517–524.
61. *Neidhammer D., Goldberg M., Lecher A. et al.* Psychosocial work environment and cardiovascular risk factors in an occupational cohort in France // *J. Epid. Comm. Health.* — 1998. — N 2. — P. 93–100.
62. *Perstein M.D.* The role of Reserve Navy Marine Women during active duty training // *Milit. Med.* — 1980. — Vol. 145, N 12. — P. 56–68.
63. *Rosa C.* Spontaneous abortion rate and the Gulf War mobilization // *Revue Yut. Serv. Sante Forc. Arm.* — 1995. — Vol. 68, N 4/6. — P. 66–167.
64. *Self-destruction behavior among recruits and career army personnel* // *Rev. Int. Serv. Sante Forc. Arm.* — 1991. — Vol. 64, N 1-3. — P. 5–10.



Н.В. Зеленина, В.Г. Абашин

Военно-медицинская академия,
кафедра акушерства и гинекологии
им. А.Я. Красовского,
Санкт-Петербург

ИСКУССТВЕННАЯ ИНСЕМИНАЦИЯ: ЭТИЧЕСКИЕ И ПРАВОВЫЕ ПРОБЛЕМЫ

■ Рассматриваются этические и правовые вопросы, связанные с искусственной инсеминацией (ИИ). Обсуждаются психологические проблемы детей, зачатых с помощью ИИ спермой донора по анонимной или открытой программе. Обращается внимание на особенности правовых аспектов предварительной криоконсервации спермы онкологических пациентов молодого возраста, которым предстоит химио- или лучевая терапия, а также военнослужащих «особого риска». Описываются юридические трудности посмертной репродукции, возникающие при проведении ИИ спермой умершего мужа. Излагается позиция православной церкви по рассматриваемым вопросам.

■ **Ключевые слова:** искусственная инсеминация спермой донора или мужа; анонимное и открытое донорство спермы; права детей; онкологические больные; военнослужащие «особого риска»; предварительная криоконсервация спермы; посмертная репродукция.

Включаясь в дискуссию, начатую в журнале редакционной статьей Э.К. Айламазяна и Ю.В. Цвелева по биоэтическим и правовым аспектам деятельности акушеров гинекологов в современных условиях, мы считаем возможным высказать свою позицию относительно искусственной инсеминации, одного из наиболее старых методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [3].

ВРТ — это методы терапии бесплодия, при которых отдельные или все этапы зачатия и раннего развития эмбрионов осуществляются вне организма. ВРТ включают: экстракорпоральное оплодотворение и перенос эмбрионов в полость матки (ЭКО); инъекцию сперматозоида в цитоплазму ооцита (ИКСИ); донорство спермы; донорство ооцитов; суррогатное материнство; преимплантационную диагностику наследственных болезней; искусственную инсеминацию спермой мужа (ИИСМ) или донора (ИИСД). Показания к применению ВРТ в настоящее время расширены до любых форм бесплодия, более того, отсутствие полового партнера также является показанием для ВРТ [5, 11]. Учитывая, что среднестатистическое количество бесплодных пар составляет более 15% от всего населения, а также увеличение числа одиноких женщин, можно ожидать, что в ближайшем будущем в экономически развитых странах каждый пятый человек будет обязан своей жизнью ВРТ.

Применение данных технологий требует от врача не только высокой профессиональной квалификации, но и знаний правовых и этических аспектов этих процедур. Особенно это актуально в связи с коренной перестройкой правового законодательства России за последние десять лет в соответствии с международным правом.

ИИСД впервые была применена в начале XX века, но широкое распространение получила лишь в 1980-е гг. с появлением банков криоконсервированной спермы. Сегодня в США терапевтической ИИСД ежегодно подвергаются несколько сотен тысяч женщин. За более чем столетний период времени применения ИИСД не претерпела принципиальных методических изменений. Вместе с тем такие аспекты, как показания к ее проведению, отбор доноров, юридические права сторон, участвующих в этой процедуре, существенно изменились [1]. Тем не менее, и сегодня еще остаются спорные вопросы, касающиеся этических и правовых аспектов этой процедуры.

В настоящее время в России основным документом, регламентирующим проведение ВРТ и, в частности ИИСД, является приказ Министерства здравоохранения РФ «О применении вспо-

могательных репродуктивных технологий в терапии женского и мужского бесплодия» № 67 от 26.02.03 г. [5]. Традиционно ИИСД применяли при лечении бесплодных пар, стерильность которых обусловлена мужским фактором (бесплодие, эякуляторно-сексуальные расстройства). В настоящее время показания к проведению данной процедуры расширены со стороны мужчины неблагоприятным медико-генетическим прогнозом (генетические дефекты или неизлечимые заболевания, передающиеся половым путем), а со стороны женщины — отсутствием полового партнера. Допустимость проведения ИИСД одиноким женщинам или парам с нетрадиционной сексуальной ориентацией является спорным показанием, вызывающим неоднозначную реакцию в обществе. В странах с развитой демократической системой признается так называемое репродуктивное право личности. В основе этого права лежит положение, что решение иметь или не иметь ребенка является личным делом человека и фундаментальным правом взрослого индивидуума. По мнению православной церкви, ИИСД одиноких женщин лишает будущего ребенка права иметь отца. Забота о будущем ребенка, о его духовном и физическом здоровье, признании его прав на полноценную семью является приоритетным перед половой и социальной реализацией личности. Даже в случае полноценной семьи данный метод лечения бесплодия может представлять угрозу, с одной стороны, целостности личности ребенка, поскольку предполагает наличие у него помимо «социальных» еще и так называемых биологических родителей, а с другой — основам семейных взаимосвязей и исключительности брачных отношений, допуская в них вторжение третьей стороны [4].

Необходимо признать, что подобная позиция православной церкви имеет основания, подтвержденные 20-летним практическим опытом применения ИИСД в США. До недавнего времени за рубежом все донорство спермы осуществлялось по анонимной программе (в приказе № 67 МЗ РФ также предусмотрено только анонимное донорство). Суть этой программы заключается в том, что ни реципиент, ни донор не имеют прав на идентификационную информацию. Таким образом, осуществляется дополнительная защита родительских прав реципиентов и невозможность притязаний на них со стороны донора, а также прав донора, исключающих какие-либо материальные претензии со стороны реципиентов, хотя эти пункты закрепляются и

юридически при заключении договора медицинского учреждения с реципиентами и донорами.

Опыт применения анонимного донорства в США показал, что многие дети, рожденные с помощью ИИСД, испытывают значительные психологические трудности, связанные с их происхождением. Тысячи детей, зачатых от анонимных доноров в 80-х годах прошлого столетия, разыскивают своих генетических отцов. Web-сайты переполнены их просьбами о помощи. Большинство банков в тот период времени или не вели строгой документации, или она оказалась утраченной. Государственные законы не требовали от подобных учреждений хранить документацию и предоставлять ее матерям или потомкам. Информация о происхождении нередко открывается перед детьми в критических ситуациях (после смерти родителей, имущественных разборах, при конфликтной ситуации в семье) и может нанести огромную психологическую травму. Само генетическое несоответствие между отцом и потомством является потенциальным фактором психологических конфликтов, этических и экзистенциальных проблем. Отчужденность от семьи, острое чувство потерянности и утраты своей идентичности, фрустрация из-за отсутствия информации и доступа к донору являются зачастую характерными особенностями психологического состояния детей, зачатых с помощью ИИСД. Некоторые выросшие дети становятся одержимыми идеей разыскать своего генетического отца, более того, сообщается о случаях их суицидного поведения [15, 8].

Проблема генетической идентификации детей, родившихся с помощью ИИСД, приобрела особую остроту в связи с ростом числа обращений к этой процедуре одиноких женщин и пар с нетрадиционной сексуальной ориентацией. В судах США рассматриваются множество исковых обращений к банкам спермы от совершеннолетних детей, зачатых от анонимных доноров, с требованием о предоставлении им информации относительно генетических отцов. Право ребенка на информацию о его генетическом происхождении закреплено юридически в Конвенции ООН по Правам Ребенка (Часть I, Статья 8, 1989). Судебный процесс 2001 года в штате Калифорния завершился признанием прав детей на данную информацию. Суд постановил, что хотя при заключении контракта об ИИСД принуждение отсутствовало, пункт соглашения, ограничивающий доступ к информации о личности донора, противоречит общественной морали и не связан с защитой прав личности донора [9].

Стремление максимально выразить интересы ребенка привело к появлению программы «открытого донорства» (*open-identity donors*). Суть этой программы заключается в том, что «открытые» доноры согласны на взаимоотношения со своим совершеннолетним потомством. По достижении 18 лет ребенок при желании может познакомиться с донором, при этом ни родители, ни донор не имеют прав на идентификационную информацию. Первые программы «открытого донорства» появились в США в середине 1980-х годов. В настоящее время они практикуются в большинстве крупных банков спермы. Как показывают исследования, 80% реципиентов предпочитают данную программу. В ряде стран, стремящихся максимально защитить права ребенка, открытое донорство закреплено законодательно — вся ДИ проводится только по этой программе и доноры проходят государственную регистрацию. К таким странам относятся Швеция, Австрия, Швейцария, Нидерланды, Австралия (штат Виктория) [10].

Тем не менее, право сообщать или не сообщать ребенку о его происхождении остается за родителями. В целях уменьшения угрозы психологической травмы при сообщении этой информации, психологи рекомендуют родителям ставить ребенка в известность как можно раньше. Как часто родители сообщают эту информацию детям, от каких факторов зависит их решение и как переносят ее дети — эти вопросы изучены слабо. Чем раньше ребенок узнает о своем происхождении, тем легче он переносит эти известия. Так, обследование семей, сообщивших эту информацию детям до 8-летнего возраста, показывает, что дети, как правило, воспринимают ее положительно, испытывают любопытство к донору, считают, что, узнав его, больше узнают о себе [13]. Несмотря на Конвенцию ООН по Правам Ребенка и существование программ «открытого донорства», вопрос о необходимости информирования детей относительно их происхождения продолжает активно обсуждаться в научной среде [12]. Объективные исследования того, как часто родители сообщают детям об их происхождении, провести трудно. Большинство семейных пар предпочитают сохранять тайну и отказываются контактировать со специалистами по этому поводу, рассматривая эти попытки, как посягательство на их личную жизнь. Одинокие женщины более открыты для общения. Как показывают опросы, эта категория клиентов банков практически в 100% случаев сообщают детям об их происхождении [13].

Исследования психосоциального статуса совершеннолетнего поколения, зачатого по программе «открытого донорства», пока отсутствуют. Можно предполагать, что индифферентное отношение ребенка к информации о его происхождении в детском возрасте может со временем смениться на негативное и даже разрушительное в период социальной и личностной идентификации.

В последнее время появились сообщения об использовании банками кроме программы «открытого донорства», альтернативных вариантов решения проблемы типа «семейных программ». В первую очередь речь идет об использовании в качестве донора спермы отца мужа. В этой ситуации генетическое несоответствие между отцом и потомством сглаживается, однако этот вариант сопряжен не только с возможными медицинскими проблемами (здоровье отца, влияние его возраста на полноценность потомства), но и с этическим и эмоциональным риском, возникающим из-за сложного внутрисемейного родства. Другой вариант программы ИИСД — использование реципиентами известного им донора, а банк в данной ситуации берет на себя лишь обязательства по обследованию донора. Необходимо отметить, что ни программа семейного донорства, ни вариант знакомого донора не решает проблемы потенциальной психологической опасности не только для будущего ребенка, но и для внутрисемейных отношений.

Помимо отбора и хранения спермы доноров в последние годы все шире внедряются в медицинскую практику программы криоконсервации и хранения спермы лиц, относящихся к группам риска по репродуктивному здоровью (онкологические больные, военнослужащие «особого риска» и др.). В случае развития бесплодия предварительно криоконсервированная сперма может быть использована для проведения ИИСМ. Дети, рожденные с помощью ИИСМ, генетически тождественны отцу, и по этой причине правовые и этические проблемы, возникающие при проведении этого вида ВРТ, отличаются от таковых при ИИСД.

Первая категория пациентов, относящихся к группе риска по репродуктивному здоровью, — это онкологические больные. Достижения в области диагностики и лечения злокачественных заболеваний позволили существенно повысить выживаемость онкологических пациентов молодого и детского возраста с еще нереализованной репродуктивной программой и поставили перед специалистами новые задачи по улучшению качества их жизни. Химио- и лучевая терапия оказывают цитотоксическое действие на га-

метогагенез и часто приводят к развитию ятрогенной стерильности. Степень гонадотоксического эффекта зависит от режима и продолжительности лечения и плохо предсказуема. По этой причине перед началом лечения у всех онкологических пациентов репродуктивного возраста целесообразно провести отбор и криоконсервацию спермы в целях возможного ее последующего использования во ВРТ [6].

До недавнего времени этой проблеме уделяли мало внимания и опыт решения подобных задач пока невелик. Онкологические пациенты перед началом терапии должны быть информированы врачами относительно возможного влияния лечения на фертильность. Необходимо выяснить отношение пациента к криоконсервации спермы и разъяснить методы ВРТ, которыми пациенты впоследствии могут воспользоваться в целях получения потомства. В зависимости от качества спермы могут быть применены ИИСМ, ЭКО или ИКСИ. Плохое качество семени у таких пациентов не является причиной отказа для криоконсервации, как в случае с донорской спермой. Ретроспективные исследования по оценке исходов ВРТ с использованием криоконсервированной спермы онкологических больных показали их высокую терапевтическую эффективность и отсутствие повышения частоты врожденных аномалий у новорожденных по сравнению с контролем [6].

Особую трудность представляют онкологические пациенты детского и юношеского возраста. Сбор спермы на хранение у детей требует деликатного, осторожного подхода и нуждается в решении правовых моментов. Особое внимание следует обращать на общение и консультацию с пациентом с целью добиться понимания и информированного согласия на хранение спермы. Велика роль родителей в общении и поддержке, вплоть до явного принуждения в принятии решения. Вопрос о том, до какой степени полное и информированное согласие следует получать от таких пациентов остается дискуссионным. У детей сбор спермы на хранение может быть осуществлен под общей анестезией с помощью электроэякуляции [7].

Анализ судебных исков, связанных с использованием криоконсервированной спермы онкологических больных, показывает, что пациент должен быть не только подробно информирован и иметь ясное представление о цели предстоящей процедуры, но в соглашении между банком и пациентом помимо взаимных обязательств сторон необходимо указать продолжительность хранения образцов и распоряжение

пациента об их использовании после его смерти. Вдова умершего после лечения онкологического пациента может воспользоваться образцами спермы в целях посмертной репродукции.

Посмертная репродукция — не совсем новое явление в жизни общества. Посмертное рождение признавалось с древности, когда муж умирал из-за болезни, несчастного случая или на войне после зачатия, но до рождения ребенка. Юридически и социально ребенок обычно признавался наследником умершего отца. Благодаря современным ВРТ зачатие может произойти после смерти мужа с помощью предварительно криоконсервированных образцов спермы или сбором спермы у только что умершего человека (стимуляции эякуляции, MESA (микрочирургическая эпидидимальная сперм аспирация) или TSE (тестикулярная сперм экстракция)). Этот поступок вдовы может быть продиктован актом любви пред лицом смерти. Однако из-за отсутствия разработанной законодательной базы юридический статус такого ребенка сомнителен, даже если инсеминация проводилась жене умершего человека. Не во всех случаях ребенок может быть признан его законным наследником. Описывается случай судебного дела, заведенного по иску вдовы онкологического больного. Она воспользовалась криоконсервированной до лечения спермой мужа и родила двойню — двух мальчиков. Затем она обратилась в суд с иском к органам социального обеспечения, требуя начислить ей пособие по уходу за детьми умершего мужа. Суд постановил начислить пособие, но лишь после представления результатов генной дактилоскопии, подтверждающих отцовство умершего [14].

Другая категория лиц, которая может быть отнесена к группе риска по репродуктивному здоровью, — это военнослужащие, чья профессиональная деятельность связана с влиянием опасных для репродукции факторов. Ранения, различные виды облучения, вибрация, химические отравления оказывают негативное воздействие на репродуктивную систему и приводят к повышению частоты мужского бесплодия среди военнослужащих. В результате выполнения своего профессионального долга часть наиболее здорового мужского населения репродуктивного возраста утрачивает возможность иметь потомство. Очевидны не только морально-этические проблемы этого явления, но и возможные демографические последствия. Предварительная криоконсервация спермы военнослужащих «особого риска» позволила бы обеспечить им защиту права на продолжение рода [2].

Пока не существует четко разработанных критериев по определению «групп риска» военнослужащих по репродуктивному здоровью. В американской армии услугами по хранению криоконсервированной спермы пользуются участники военных конфликтов. Так, по сообщениям информационного агентства CNN, военнослужащие, принимавшие участие в контртеррористической операции в Ираке весной 2003 года, сдавали образцы своей спермы на хранение в криобанки. Американские военнослужащие не столько опасались своей смерти, сколько вероятности оказаться жертвой химического или бактериологического оружия. По нашему мнению, к группам риска по развитию мужского бесплодия следует относить не только военнослужащих, участвующих в боевых действиях и рискующих получить непосредственную травму половых органов, но и ряд военнослужащих, которые при выполнении своих служебных обязанностей подвергаются воздействию факторов, оказывающих повреждающий эффект на репродуктивную систему. К ним относятся подводники, летный состав, военнослужащие ракетных войск, военнослужащие, работающие в условиях повышенных температур. Профессиональная деятельность этих групп военнослужащих проходит в условиях воздействия таких потенциально опасных для репродуктивного здоровья факторов, как низкие дозы радиации, вибрация, возможность интоксикации компонентами ракетного топлива и других.

Помимо определения групп риска военнослужащих, в программах по криоконсервации спермы необходимо предусмотреть сроки хранения образцов. По-видимому, в данном вопросе следует разработать дифференциальный подход в зависимости от типа повреждающих факторов. Для военнослужащих, участвующих в боевых действиях, продолжительность хранения следует ограничить периодом участия в них. Для военнослужащих, профессиональная деятельность которых постоянно проходит в условиях воздействия потенциально опасных для репродуктивного здоровья физических или химических факторов, сроки хранения криоконсервированных образцов спермы должны быть более длительными, возможно, охватывать период службы в вооруженных силах.

Опыт в решении правовых вопросов, связанных с криоконсервацией и хранением спермы военнослужащих, пока отсутствует. Как и в случае онкологических пациентов, в данной программе может возникнуть вопрос о посмертной репродукции. По этой причине соглашение между

банком и военнослужащим должно содержать распоряжение военнослужащего относительно использования спермы в случае его гибели. Кроме того, в случае гибели военнослужащих образцы спермы могут быть употреблены в качестве сравнительного материала при опознании тел методом геномной дактилоскопии.

В заключение хочется подчеркнуть, что православная церковь рассматривает ИИСКМ как допустимое средство медицинской помощи, поскольку оно не нарушает целостности брачного союза, не отличается принципиальным образом от естественного зачатия и происходит в контексте супружеских отношений. Донорская же инсеминация вызывает в обществе неоднозначную реакцию. В последнее время в зарубежной печати все чаще появляются высказывания, что репродуктивная медицина превратилась в индустрию по производству детей, которая отвечает не высоким этическим и медицинским стандартам, а желаниям потребителей. И в зарубежных руководствах и в приказе № 67 МЗ РФ ограничения со стороны реципиентов по проведению ВРТ носят исключительно медицинский характер и не предусматривают отбор по этическим или психосоциальным показаниям. В основе подобного подхода лежит признание репродуктивных прав клиентов (а не пациентов) кем бы они ни были — сексуальными меньшинствами, одиночками или попросту психически неполноценными маргинальными личностями. Будущий ребенок неспособен защитить свое право на полноценную семью, физическое и психическое здоровье. Тем не менее, отсутствие юридической, не устраняет моральную ответственность врачей, взявших на себя функцию зарождения новой человеческой жизни.

Литература

1. Абашин В.Г., Зеленина Н.В., Ильин А.Б. История развития этических и правовых аспектов донорской инсеминации // Актуальные вопросы военной гинекологии / Мат. Всеармейской науч.-практ. конф. и сборов военных гинекологов. — СПб., 2004. — С. 10–15.
2. Абашин В.Г., Долгов Г.В., Зеленина Н.В., Ильин А.Б., Кира Е.Ф., Колкутин В.В. Организация банков спермы военнослужащих групп высокого риска // Воен.-мед. журн. — 2003, ССХХIV(11):71–2.
3. Айламазян Э.К., Цвелев Ю.В. Медицинская этика, деонтология и юридическое право в работе акушера-гинеколога // Ж. акуш. жен. болезн. — 2004, Т. LIII, Вып. I. — С. 111–116.
4. О болезнях, лекарствах и вере (Беседы со священником С. Филимоновым) / СПб.: Сатис, 2002.
5. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 26 февраля 2003 года № 67, Москва. Зарегистрирован в Минюсте РФ 24.04.03 г. Регистрационный номер 4452. «О применении вспомогательных

- репродуктивных технологий (ВРТ) в терапии женского и мужского бесплодия».
6. Agarwal A., Ranganathan P., Kattal N., Pasqualotto F., Hallak J., Khayat S., Mascha E. Fertility after cancer: a prospective review of assisted reproductive outcome with banked semen specimens // *Fertil. Steril.* 2004; 81(2):34–8.
 7. Bahadur G., Whelan J., Ralph D., Hindmarsh P. Gaining consent to freeze spermatozoa from adolescents with cancer: legal, ethical and practical aspects // *Hum. Reprod.* 2001; 16(1):188–193.
 8. Baran A., Panor R. Lethal secrets. The psychology of donor insemination. Problems and solutions / New York: Amisted, 1993.
 9. Bauman J.H. Discovering donors: legal rights to access information about anonymous sperm donors given to children of artificial insemination in *Johnson v. Superior Court of Los Angeles County* // *Gold Univ. Law Rev.* 2001; 31(2):193–218.
 10. Frith L. Gamete donation and anonymity: the ethical and legal debate // *Hum. Reprod.* 2001; 16:818–24.
 11. Guidelines for gamete and embryo donation // *Fertil. Steril.* 2002; 77(6): Suppl. 5.
 12. Mc Whiner A. Gamete donation and anonymity: should offspring from donated gametes continue to be denied knowledge of their origin and antecedents? // *Hum. Reprod.* 2001; 16:807–17.
 13. Scheib J.E., Riordan M., Rubin S. Choosing identity-release sperm donors: the parent' perspective 13-18 years later // *Hum. Reprod.* 2003; 18(5):1115–27.
 14. Schuster T.G., Hickner-Cruz K., Ohi D.A., Goldman E., Smith G.D. Legal considerations for cryopreservation of sperm and embryos // *Fertil. Steril.* 2003; 80(1):61–6.
 15. Turner A.J., Coyle A. What does it mean to be a donor offspring? The identity experiences of adults conceived by DI and the implication for counseling and therapy // *Hum. Reprod.* 2000; 15:2041–5.



¹Э.К. Айламазян,
²Ю.В. Цвелев, ^{1,2}В.Ф. Беженарь,
Т.Г. Яковенко

¹НИИ акушерства и гинекологии
имени Д.О. Отта РАМН,

Санкт-Петербург;

²Военно-медицинская академия,
кафедра акушерства и гинекологии
им. А.Я. Красовского,
Санкт-Петербург

ДМИТРИЙ ОСКАРОВИЧ ОТТ И ЕГО ВКЛАД В АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЮ (К 150-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

■ В статье, посвященной 150-летию выдающегося русского акушера-гинеколога Дмитрия Оскаровича Отта, раскрыты основные направления его научной деятельности: оперативная гинекология (разработка метода вентроскопии и влагалищной хирургии), нейроэндокринная регуляция специфических функций женщины, инфузионная терапия в акушерстве. Показаны представители созданной профессором Оттом научной школы - В.В. Строганов, Л.И. Бубличенко, В.В. Преображенский, Р.Г. Лурье, В.А. Полубинский, Р.В. Кипарский, А.Э. Мандельштам и другие.

■ Ключевые слова: Д.О. Отт; Оттовская научная школа; 150-летие профессора Отта

Незримыми нитями история медицины связывает нас с выдающимися деятелями медицины, оставившими в науке отпечаток своего вдохновенного труда. Вклад наших предшественников, русских ученых, в гинекологию вызывает чувство уважения и восхищения ими. В ряду выдающихся отечественных акушеров-гинекологов по праву одно из первых мест занимает Дмитрий Оскарович Отт (1855–1929). Его полувекковая деятельность «была столь многогранной, что она неотделима в нашей стране от акушерства и гинекологии, как неотделимы, например, имена С.П. Боткина — от частной патологии и терапии внутренних болезней, Н.И. Пирогова — от отечественной хирургии, И.М. Сеченова и И.П. Павлова — от отечественной физиологии» (Л.И. Бубличенко, А.Э. Мандельштам, 1960). Имя Д.О. Отта, несомненно, знакомо всем отечественным врачам, однако едва ли наши современники с достаточной полнотой представляют себе роль, Д.О. Отта в истории русской гинекологии. Д.О. Отт был талантливым врачом-хирургом, самобытным ученым и выдающимся педагогом; на протяжении многих десятилетий он являлся одной из колоритных фигур в плеяде известных медиков России. В отечественной акушерско-гинекологической науке, на наш взгляд, XVIII век — это век Н.М. Амбодика-Максимовича, XIX век — А.Я. Красовского и В.Ф. Снегирева, XX век — Д.О. Отта.

История Петербурга хранит многие великие имена, составившие славу отечественной науки и медицины, в том числе имена таких гигантов как Н.И. Пирогов, С.П. Боткин, И.М. Сеченов, И.П. Павлов, В.М. Бехтерев. Имя Дмитрия Оскаровича Отта, безусловно, в этом ряду. Воспоминания сотрудников, учеников и последователей Д.О. Отта рисуют облик прекрасного человека, блестящего врача и феноменального хирурга, автора прославленного руководства по оперативной гинекологии, талантливого лектора, крупнейшего идеолога, организатора и реформатора высшего медицинского образования, общественного деятеля-демократа. Он стал основателем научной школы главы, получившей название оттовской.

Дмитрий Оскарович Отт родился 11(24) февраля 1855 года в родовом поместье Плохино Жиздринского уезда Калужской губернии. Это село на 150 дворов, расположенное в живописном

месте по берегам речек Домославна и Гремячка, было приобретено в начале XIX века прадедом Дмитрия Оскаровича — Ионафаном Отто, который родился в Страсбурге в 1761 году. Впоследствии он стал военным и, побывав во многих странах Европы, окончательно обосновался с семьей в Санкт-Петербурге, куда прибыл в конце XVIII века по приглашению Павла I. Иван Иванович Отт — так стал именоваться этот дворянин после принятия российского подданства — и положил начало династии Оттов в России.

Родовой герб Оттов, утвержденный Сенатом в 1862 году, включает изображение рыцарских доспехов, что на языке геральдики означает заслуги представителей рода на военном поприще. Защищать Россию пришлось не только прадеду, но и деду Дмитрия Оскаровича — Федору Ивановичу Отту (1790—1851). В 20-летнем возрасте он стал воспитанником Санкт-Петербургского Института инженеров путей сообщения. Это учреждение в те времена принадлежало военному ведомству, поэтому с началом Отечественной войны 1812 года Федор Иванович Отт был призван в действующую армию. Он отличился в сражениях при Бородино и под Парижем, был награжден орденами, а за особую отвагу — золотой шпагой. Федор Иванович окончил Институт уже после войны, перешел на гражданскую службу и до конца жизни заведовал ремесленными мастерскими при Воспитательном доме в Москве. В его семье было пять сыновей; остановимся подробнее на судьбе одного из них — отца Дмитрия Оскаровича.

Оскар Федорович Отт (1828—1883) получил среднее образование в одном из лучших частных пансионов в Москве, а высшее — в Царскосельском лицее, который закончил с золотой медалью в 1847 году. Оскар Федорович получил выгодное назначение в Министерство финансов, однако, сделать карьеру в столице ему было не суждено: весной 1849 года Оскар Федорович Отт в числе других лиц, был привлечен к следствию за причастность к антимоноархическому кружку, который возглавлял бывший лицеист М.В. Петрашевский. Приговор в отношении Оскара Федоровича в период реакционного режима Николая I был сравнительно мягким: оставить столицу и до особого распоряжения находиться под надзором полиции.

Оскар Федорович уезжает в родовое имение Плохино под Калугой. Он занимается хозяйственными делами, обзаводится семьей. Оскар Федорович женится на Надежде Васильевне Каншиной — дочери помещика-дворянина, чьи владения находились неподалеку. Через неко-

торое время Оскар Федорович получает разрешение вернуться к государственной службе. В 1865 году он с семьей переезжает в Новгород, где до 1874 года занимает должность вице-губернатора. В семье Оскара Федоровича и Надежды Васильевны было четыре сына и две дочери, Дмитрий был старшим. Своего первенца супруги по обоюдному согласию назвали в честь Дмитрия Васильевича Каншина — друга Оскара Федоровича по Лицею и брата Надежды Васильевны, благодаря которому они, собственно, и познакомились. Позже, уже в Петербурге, Дмитрий Оскарович поддерживал самые тесные контакты со своей семьей. Особенно Дмитрий Оскарович был привязан к сестре Надежде, которая была младше его ровно на десять лет. По настоянию старшего брата Надежда Оскаровна получила высшее медицинское образование, длительно работала в Императорском Клиническом Повивальном Институте.

Среднее образование дети в семье Оттов получили в Новгородской гимназии. Дмитрий Отт закончил это учебное заведение в 1874 году. В прилагаемой к аттестату характеристике, подписанной директором Н. Аничковым, подчеркивалось, что поведение юноши «за все время обучения было отличное, прилежание — хорошее, а любознательность по всем предметам — удовлетворительная».

В полной мере способности Дмитрия Оскаровича, его стремление к знаниям и проявившийся интерес к наукам, раскрылись в стенах Медико-хирургической академии (МХА), куда он поступил после окончания гимназии и с отличием закончил ее в 1879 году. Этот период в жизни Д.О. Отта менее известен, хотя значение — огромно. Уже в стенах МХА — первоклассного учебного и научного заведения, Д.О. Отт проявил интерес и склонности к исследовательской работе в области акушерства и гинекологии: работал лаборантом на кафедре гистологии, посещал Санкт-Петербургское родовспомогательное заведение (ныне родильный дом им. В.Ф. Снегирева), по предложению своего учителя проф. К.Ф. Славянского выполнил первую экспериментальную работу: «Дренаж после лапаротомии», удостоенную конференцией академии серебряной медали. Впоследствии один из его коллег — профессор Василий Васильевич Строганов — вспоминал: «Отт поступил в МХА, интересуясь особенно гистологией и физиологией. Талантливый студент был замечен профессорами и уже на 3-м курсе он временно замещал ассистента профессора Заворыкина. На старших курсах Д.О. Отт был увлечен новой эрой хирургической гинекологии, наблюдая лапаротомию проф. А.Я. -

Крассовского, и всецело отдался этой области» (Врачебная газета, 15.08.1929).

С 1879 года начинается 50-летняя деятельность этого выдающегося ученого, блестящего врача, одного из основателей петербургской акушерско-гинекологической школы, видного общественного деятеля и организатора отечественной медицинской науки и здравоохранения. Чтобы понять и оценить деятельность Д.О. Отта необходимо вспомнить, что она началась на заре развития гинекологии и что многие вопросы, которые не вызывают сомнений и не возбуждают дискуссий, в то время были еще не решенными и весьма спорными.

Нельзя не вспомнить и должным образом не оценить его первые самобытные научные поиски, предвидения и исследования. Так уже одна из первых работ Д.О. Отта (1879), посвященная изучению физиологических проявлений половой функции крестьянок Калужской губернии, оказалась не простой статистикой собранных молодым врачом данных, а привела его к интересным выводам, не потерявшим своего значения и в наше время. Проведенное им исследование названо «К учению о проявлениях половой жизни у женщин крестьянок Калужской губернии» (1879 год). На основании опроса 700 женщин и анализа полученных данных, он установил весьма интересные и для настоящего времени сведения. Наступление половой зрелости (первая менструация), по его данным, относится к 16 годам 11 месяцам и 15 дням, начало половой жизни (замужество) — к 18 годам 11 месяцам и 29 дням; прекращение менструаций в среднем отмечено в 44 года 5 месяца и 17 дней. Им было выявлено, что на каждую женщину детородного возраста приходится 7,75 родов (из них 9,18 % — преждевременные); первые роды обычно наступают через 2 года 7 месяцев и 21 день после брака, а последние чаще всего в возрасте 37 лет 6 месяцев и 19 дней; одна беременность двойней наблюдалась на 43,31 обычных родов. Обратим внимание, что «бесплодные женщины составляли 2,68 % всех остальных — процент в высшей степени малый».

Этот труд Д.О. Отта на 26 страницах содержит детальный разбор «условий, в которые поставлены и под влиянием которых формируется организм женщины крестьянки» (географическое положение местности, климат, состав почвы, наличие лесов, промыслов, обрабатываемой промышленности и т. д.), т. е. представляет одно из первых исследований экологической направленности. Оно позволило установить влияние материальных условий жизни и факто-

ров внешней среды на половое развитие крестьянок Калужской губернии и сравнить с данными К. Славянского и В. Смиловича, относящимися к жительницам Рязанской и Тульской губерний. Д.О. Отт пришел к следующим выводам: «Рядом с климатическими является другая группа условий не менее достоверная по своему влиянию на более раннее или позднее развитие женского организма: это материальная обстановка жизни, та среда, которая способствует или задерживает развитие организма, неравномерность разделения и тяжесть скупно оплачиваемого труда, идущая в связи с неравномерным в разных губерниях достатком пашней, лугов и т.п. Мы считаем вправе высказаться за то, что общепринятое мнение, по которому решающим моментом в наступлении половой зрелости у женщин является тот градус Северной или Южной широты, под которыми они рождаются и живут, не может быть признано за абсолютно верное». По глубине содержания, новизне интерпретации и тщательности анализа эти исследования Д.О. Отта представляют собой значимый вклад в науку того времени. Учитывая, что работа написана еще в 1879 году, т. е. в ту эпоху, когда социальная гигиена только еще зарождалась, нельзя не отметить прогрессивность вывода Д.О. Отта: «Не отвергая значения, которое имеет на развитие и отправление женской половой сферы климат, мы вместе с тем полагаем, что жизненные условия, в которые поставлен женский организм, заслуживают, чтобы им придавали несравненно большее значение, чем это до сих пор делалось».

В 1880—1881 гг. Дмитрий Оскарович сдал экзамен на доктора медицины и по направлению министерства финансов, где служил врачом, отправился в длительную научную командировку за границу, имея целью совершенствоваться в физиологии, эмбриологии, акушерстве, гинекологии. Интерес Д.О. Отта к вопросам гинекологии был основным в период усовершенствования его за границей. Однако велико было его удивление и разочарование, специально отправившегося из Медико-хирургической академии во Францию изучать гинекологию, заставившее его написать впоследствии следующие строки: «Собственно гинекологии тогда (1882) во Франции не существовало, и, когда французские врачи, осведомляясь о моей специальности, узнавали, что я приехал изучать гинекологию, мы друг друга не могли понять, и я должен был пояснить, что собственно я понимаю под этой специальностью; нигде во Франции еще тогда не было собственных кафедр, и часть

гинекологических заболеваний требующих хирургического лечения, лечились исключительно хирургом».

За 4 года ему удалось поработать в лучших лабораториях и клиниках Парижа, Лондона, Страсбурга, Мюнхена, Дрездена, Праги, Флоренции, Вены, Йены, Галле, Лейпцига, Фрайбурга, Берлина. В 1884 году профессор Ганденгайн предложил ему место адъюнкт-профессора кафедры физиологии в Бреславле. Это предложение было лестным, но из чувства патриотизма и по убеждению, что наука в России стоит не ниже, чем за границей Дмитрий Оскарович отказался от него.

Начатое им в Германии исследование о влиянии на обескровленный организм раствора поваренной соли Д.О. Отт продолжил и закончил в Военно-медицинской академии в лаборатории известного физиолога и академика Ивана Рамазовича Тарханова (1846–1908). И.В. Тарханов был крупным ученым-физиологом академии (настоящее имя — Тархнишвили Тархан Моурави). На протяжении 20 лет он руководил кафедрой физиологии (1875–1895), которую затем передал своему ученику — профессору Ивану Петровичу Павлову, возглавлявшему кафедру 30 лет. И.Р. Тарханов занимался изучением влияния на человеческий организм тепла, света, холода и музыки. Последнее направление увлекло и Дмитрия Оскаровича Отта. Поэтому не случайно, что именно он предложил и добился установления органа в актовом зале нового Повивального Института, хотя идею ему упорно пришлось отстаивать. Известно, что Дмитрию Оскаровичу неоднократно приходилось объяснять чиновникам из Министерства финансов, что орган — это не предмет роскоши, а наиболее совершенный музыкальный инструмент и его использование станет не развлечением для больных, иногда подолгу вынужденных находиться в постели, а средством лечения и исцеления. Жизнь доказала его правоту: около трех десятков лет орган был украшением великолепного зала Повивального Института, а его величественное звучание было знакомо не только пациентам и сотрудникам Института, но и многим петербуржцам, которые приходили по концертным дням (ныне орган находится в большом зале Санкт-Петербургской академической филармонии им. Д.Д. Шостаковича). Следует заметить, что Д.О. Отт никогда не соглашался с теми, кто упрекал его в якобы излишней роскоши помещений института, поскольку был убежден в необходимости «смягчить эту с виду суровую больничную обстановку, внося в нее все,

что дает возможность забыться страждущему, рассеять его мрачные думы и облегчить душевное настроение».

21 июня 1884 года Д.О. Отт в Военно-медицинской академии защитил докторскую диссертацию «О влиянии на обескровленный организм вливания раствора поваренной соли и сравнение его действия с другими употребляемыми для трансфузии жидкостями». Экспериментальные исследования позволили Д.О. Отту заявить: «Мы не находим ни одного факта, из которого следовало бы, что водный раствор NaCl является менее самостоятельным в борьбе с обыкновенными, встречаемыми в практике кровотечениями, чем другие жидкости, употребляемыми для этой цели, особенно кровяная сыворотка, дефибрированная и цельная кровь. Опасность кровопотерь, не превышающих 2/3 всей массы крови, заключается в наступающем несоответствии между емкостью и самим содержимым кровеносных сосудов. С этой опасностью одинаково успешно можно бороться, вводя в сосуды жидкость в известном количестве, причем безразлично, будет ли она содержать белок и кровяные шарики, лишь бы только она ... не оказывалась вредной для организма. Собственно же восстановление организма и возвращение его к нормальным первоначальным условиям происходят за счет самого же организма, так как вводимые в сосуды органические жидкости или форменные элементы, подвергаясь разрушению, выносятся из организма». Касаясь судьбы перелитой крови, Д.О. Отт выразил следующие положения: «Употребляя кровь для переливания, независимо от того, какая была употреблена кровь, мы не можем рассчитывать, что привьем ее обескровленному животному; напротив того, мы должны на нее смотреть, как на мертвое тело, предназначенное к выделению с течением времени из организма. ... Опираясь на эти опыты, возможно предполагать, что вероятно со временем, удастся подыскать такие условия, при которых переливаемая кровь будет поставлена в условия дальнейшей жизнедеятельности».

Преимуществом применявшегося раствора поваренной соли в сравнении с другими жидкостями Д.О. Отт считал, что «восстановление организма при вливании водного раствора NaCl не только замедляется, но, напротив, совершается скорее и совершеннее, чем при употреблении белок-содержащих жидкостей, особенно крови.

Ничего нет проще, как приготовить соответственный солевой раствор в достаточном ко-

личестве и кипячением подвергнуть его полному обеззараживанию. В противоположность этому, приготовление требующегося для трансфузии количества кровяной сыворотки в известный промежуток времени, сопряжено иногда с большими затруднениями. Также и полного обеззараживания крови навряд ли можно достигнуть... К выгодам к вливания раствора NaCl следует еще причислить легкость исполнения операции вливания, которое можно предпринять в любой поверхностно лежащий сосуд; само собой разумеется, что при употреблении артерии вливание придется сделать в центральный, а не отнюдь не в периферический конец сосуда». Обстоятельные и тщательно проведенные Д.О. Оттом исследования и клинические наблюдения о влиянии солевого раствора носили приоритетный характер. Сколь велико практическое значение этого исследования даже для современной трансфузиологии понятно каждому специалисту.

В декабре 1884 года на заседании Общества Русских врачей Д.О. Отт представил больную через 2,5 месяца после родов и «вливания ей в кровеносную систему раствора поваренной соли вследствие послеродового кровотечения». Поскольку «вопрос о вливании в кровеносную систему раствора поваренной соли при угрожающих смертью послеродовых кровотечениях еще настолько нов, что сообщение каждого отдельного случая, — считал Д.О. Отт, — должно быть признано желательным и своевременным, каков бы ни был исход операции и последующего течения». Из краткого изложения истории болезни следует, что «10 октября в Санкт-Петербургском родовспомогательном учреждении в срок благополучно разрешилась в 9-й раз Ани-сья Н. Детское место вышло через 15 минут после рождения младенца. Почти через 10 минут после окончания родов началось сильное кровотечение, против которого были употреблены обычные средства (массаж матки, спорынья внутрь, тампонация льдом, горячие души и т.д.), под влиянием которых кровотечение по временам останавливалось, но затем возобновлялось вновь. Матка сократилась удовлетворительно. В 1 час дня на другой день у нее развились явления острого малокровия. Питье извергалось рвотой, и общее состояние все ухудшалось. Отыскать источник кровотечения не удавалось ни в наружных половых частях, ни в полости матки. Ввиду того, что состояние больной все ухудшалось, а все испробованные меры не имели успеха, преступлено было к вливанию. Температура тела больной перед операцией упала до 35 °С, пульс 130–140, по временам исчезал,

дыхание было учащено. Путем венесекции через канюлю за 19 минут ее было введено 2,5 литра подогретого до 38,5 °С 0,6% раствора поваренной соли. «Спустя полчаса после операции у больной появился озноб, а затем общее состояние стало улучшаться: пульс стал сильнее, реже, дыхание также и пр., и больная поправилась, не смотря на то, что ей пришлось перенести септический эндометрит, причем температура поднималась до 40 °С».

«Сообщая настоящий случай, — писал Д.О. Отт, — я хочу еще раз обратить внимание на ту незатейливость техники и вообще всех приготовлений, которые нужны для вливания. Находящаяся обычно под руками кружка Esmarch'а или простая воронка вполне удовлетворяют требованиям... Отыскать поверхностно лежащий сосуд и укрепить в нем канюлю так не трудно, что всякой специальной подготовки не требуется. Операция выполнима при всякой обстановке» (Врач, 1884, № 2, С. 3). Впоследствии в своем руководстве по «Оперативной гинекологии» (1914) он отметил: «Из всех мер введения в организм жидкости остановлюсь только на одной, как на наиболее действительной, — на введении 0,7% физиологического солевого раствора непосредственно в сосудистую систему, — рекомендованной в тех случаях, когда нельзя медлить с вмешательством. Вливание указанной жидкости в количестве 1–1,5–2 литра и нагретой на 1–1,5 градуса выше температуры тела мы делаем в одну из поверхностных вен, стараясь, однако, настолько медленно производить вливание, чтобы вливаемый раствор успевал возможно совершеннее смешиваться с поступающей из других сосудов кровью».

15 декабря 1884 года в Конференции Императорской Военно-медицинской академии Д.О. Оттом была прочитана лекция для получения звания приват-доцента по акушерству и гинекологии. Лекция представляла критический обзор по такому «столь сложному и трудному для исследования вопросу», как обмен веществ между плодом и матерью, а также анализ собственных экспериментов с беременными собаками и кроликами. Выбор им именно вопроса о питании зародыша объясняется тем, что «содержащиеся в учебниках акушерства и гинекологии учения не могут удовлетворить», в то время как эта проблема «требует настоящей разработки ... благодаря быстрому прогрессу современной медицины». Отмечая как очевидное явление и непоколебимый факт, что «развитие и увеличение плода со времени зачатия и до рождения на свет совершается при посредстве матери», Д.О. Отт считал,

что «совсем иначе обстоит дело с пониманием и объяснением этого очевидного физиологического закона».

На основании экспериментов и анализа зарубежных и отечественных (М.А. Миропольская, П.И. Кубасов, А. Ваденюк) работ Д.О. Отт пришел к выводу: «Мы вполне имеем право утверждать, что, за исключением кислорода, до сих пор еще никому не удалось доказать непосредственный переход какой-либо из нормальных составных частей материнской крови в организм плода». Переход газов (кислорода, хлороформа, углекислого газа и др.) «несомненно констатирован и к тому же очевидно, что детское место есть специфический орган, служащий для этой цели посредником... Что твердые вещества вряд ли проникают из матери в плод, мы можем при настоящем положении дел считать почти решенным». Касаясь происхождения околоплодной жидкости, ее состава и роли в питании плода, Д.О. Отт писал: «Околоплодная жидкость, и при том в последние месяцы беременности, есть продукт материнского организма. Против такого положения нельзя привести ни одного веского довода; по химическому составу околоплодная жидкость тоже несколько не противоречит возможности быть признанной за продукт материнской крови... Признавая за главный источник для образования околоплодной жидкости материнский организм, мы вместе с тем не хотим отрицать, что в околоплодные воды может иногда попадать и моча плода». По прочтении этой лекции Д.О. Отт был единогласно избран приват-доцентом Академии и на протяжении 42 лет (до 1926 года) читал лекции студентам и слушателям Академии.

В этом же году (1884) Д.О. Отт начал работать в женском отделении кафедры хирургической патологии и терапии у профессора П.П. Пелехина (ныне — кафедра общей хирургии академии), которое вскоре стало преимущественно гинекологическим; здесь он стал читать курс лекций врачам.

Вскоре (в 1886 году) он был приглашен консультантом по женским болезням в Клинический институт Великой Княгини Елены Павловны (ныне МАПО), куда он и перенес свою преподавательскую деятельность. В декабре 1886 года стал заведовать Александро-Невским городским родильным приютом. В 1889 году, когда профессор Э.Ф. Биддер покинул институт, Д.О. Отт получает звание профессора. Тогда он ввел курс акушерских и гинекологических операций на фантомах, организовал применение гинекологического массажа, внедрил

электротерапию, микроскопическую диагностику, открыл прием в акушерской поликлинике.

Особое внимание Д.О. Отт в профилактике септических заболеваний отводил асептике и успехам бактериологии. В работе «О значении так называемых послеродовых очищений при применении противогнилостных мер в акушерстве» (1886) он применил метод бактериологического исследования лохий у лихорадящих и не лихорадящих родильниц и обосновал следующие основные положения: «на рожениц мы должны смотреть как на хирургических больных, имеющих свежее ранение» и что «следует отвергнуть всякий терапевтический прием, имеющий целью удалить или обеззаразить лохии в послеродовом периоде». В последующих работах он выступал против предлагавшегося в те годы (при подготовке операционного поля) протирания кожи живота лимонным соком, так как «не находил научных обоснований у применявших такой способ, с которыми ему приходилось говорить, между тем, как обеззараживающее действие сулемы изучено достаточно и путем опытов поставлено вне всякого сомнения». С позиции бактериологии Д.О. Отт требовал устройства операционных, внедрял методы приготовления материала, обработки инструментов, дезинфекции кожи и влагалища, рекомендовал «операторам на операцию являться в чистом белье и в особо приготовленном платье, иметь при операции только одного помощника».

16 октября 1893 года Д.О. Отт был назначен директором Повивального института, которому оставался верен до своей кончины (17 июня 1929 года), работая в нем в течение 35 лет. Ради него он оставил заведование Александро-Невским родильным приютом, отказался принять участие в конкурсе на освободившуюся престижную кафедру в Военно-медицинской академии (после смерти его учителя — К.Ф. Славянского в 1898 году). «Трудно установить, что руководило им в отказе от этой блестящей перспективы — стать во главе кафедры того учреждения, в котором он сам получил медицинское образование. Нужны были основательные причины, чтобы отказаться заместить такого крупного представителя акушерско-гинекологической науки, каким был профессор К.Ф. Славянский. Возможно, что причиной этого была привязанность к начатому им делу организации высшего акушерско-гинекологического образования России, базой для которого служил Повивальный институт» (Бубличенко Л.Н., Мандельштам А.Э., 1960).

Став директором Д.О. Отт решил превратить Повивальный институт в такое учреждение, ко-



Фото 1. Д.О. Отт (1901 год)

торое не уступало бы лучшим клиникам Европы, предпринял исключительные усилия и свое влияние, чтобы добиться ассигнований и места для постройки нового здания института. Он писал, что «гинекология нисколько не отстает Запада и необходимо построить такое учреждение, которое соответствовало бы всем новейшим достижениям в области гинекологии и служило высшим научным центром в деле развития и изучения акушерства и женских болезней».

Уже в 1897 году на основании программы, составленной Д.О. Оттом, к проектированию института приступил один из лучших архитекторов России Л.Н. Бенуа. 25 мая 1900 года была осуществлена торжественная закладка, а 24 февраля 1904 года состоялось торжественное открытие нового здания Императорского клинического повивального института, строительство которого обошлось в 3 491 310 рублей золотом и было обеспечено трудом 400 000 рабочих. В техническом устройстве и обзаведении клиник участвовали 160 поставщиков и разных фирм. В том, что Д.О. Отту удалось довести до конца это огромное дело, проявились превосходные организаторские способности и стальная воля,

о которой писали и говорили все, кто знал Дмитрия Оскаровича лично. Вот как характеризует Дмитрия Оскаровича один из его учеников профессор В.В. Преображенский: «Великолепная память, кристаллически ясный, смелый критический ум, неограниченная трудоспособность, неиссякаемая энергия и способность заражать окружающих этой энергией; неограниченный запас инициативы, при этом редкое умение не разбрасываться, а идти к намеченной цели неуклонно, не останавливаясь и не сворачивая ни на один шаг; способность быстро разбираться в фактах и обстоятельствах, делать быстрый вывод и немедленно переходить к действию; способность не бояться никаких трудностей и новых путей, наоборот, любить и искать новые, лучшие пути (рис. 1). Вдобавок ко всему этому у Отта была редкая способность объединять людей во имя одной цели, спаять их в одно органическое целое, зарядить трудовым импульсом и энергией и заставить идти по своим следам». Неиссякаемый талант организатора науки позволил Д.С. Отту превратить Институт в крупнейший научный центр мирового значения. Признанием его заслуг и российской науки стало проведение в 1910 году в стенах возглавляемого Д.О. Оттом Института впервые в России V Международного конгресса акушеров-гинекологов. Во многом благодаря деятельности Д.О. Отта достигла международной известности отечественная гинекология. Он настолько поднял ее авторитет, что добился на XII Международном съезде в Берлине признания русского языка равноправным с английским, французским, немецким. Профессор В.С. Груздев назвал Дмитрия Оскаровича человеком, «который заставил уважать русскую гинекологию за пределами нашей Родины, чье славное имя известно во всем культурном мире...» Этому способствовало и его личное обаяние, свободное владение многими европейскими языками («многоязычное красноречие»).

Профессор Д.О. Отт обладал гражданским мужеством и мудростью государственного деятеля. «Помещение денежных богатств страны на цели образовательные, научные и культурные — это лучшее помещение капитала, возвращающееся стране сторицею», — эти слова ученого и гражданина, Д.О. Отта, сказанные им в начале XX века, поражают не только своим провидением, но и предельной актуальностью для наших дней. Дмитрию Оскаровичу Отту удалось превратить Повивальный Институт в настоящий Храм науки (надо иметь в виду, что сам профессор архитектуры Леонтий Николаевич Бенуа

называл Д.О. Отта соавтором грандиозного по тем временам проекта), наполнить Институт духом повседневной кропотливой и нелегкой работы во благо каждой женщины, обратившейся за помощью. Д.О. Отт — человек с широким научным кругозором и эрудицией, педагогическим талантом, врач-гуманист, разносторонний ученый, создатель крупнейшей отечественной акушерско-гинекологической школы.

К основным чертам оттовской научной школы можно отнести следующие особенности:

Концепция Д.О. Отта о тесной зависимости функций женской половой сферы от состояния организма в целом и от условий внешней среды («закон периодичности физиологических функций женского организма»), являлась признанием принципа целостности организма в отличие от господствовавших в тот период органокалистических взглядов. Это относилось и к пониманию беременности как важнейшей функции целостного организма женщины (теснейшая взаимосвязь между плодом и матерью).

Характерным для оттовской школы было строго научное обоснование каждого действия, каждого вмешательства, каждого профилактического мероприятия на основе достижений теоретической медицины (физиологии, бактериологии, патологической анатомии) и смежных клинических дисциплин (хирургии, терапии, неврологии и др.). Дмитрий Оскарович Отт был глубоко убежден, что «врач, не знакомый с началами бактериологии, не может считаться на высоте своего призвания». Отсюда его дальновидная оценка значения детального изучения микрофлоры полового аппарата при нормальных родах и гинекологических заболеваниях, внедрение методов асептики, что привело к небывалому снижению гнойно-воспалительных послеродовых заболеваний и послеоперационных осложнений.

Д.О. Отт разработал новые пути оперативной гинекологии (особенно влагалищного метода); был великолепным хирургом, выполнившим более 10 тысяч операций, успешно выполнял органосохраняющие операции различной сложности. Л.И. Бубличенко и А.Э. Мандельштам писали: «Непревзойденные результаты оперативных вмешательств вагинальным путем выдвинули Д.О. Отта как главу нового оперативного направления в гинекологии на первое место не только в России, но и в Европе, так как по своим достижениям он оставил позади себя всех виднейших зарубежных специалистов того времени» (1960).

Он отличался превосходной оперативной техникой и достиг виртуозного совершенства в тех-

нике влагалищных операций, разработал методику их выполнения, широко внедрил ее в клинику, сделал влагалищный доступ достоянием своих учеников и сотрудников и обучил бесчисленные кадры врачей, стекавшихся в Институт со всех концов России. Вот один из отзывов об Отте-хирурге: «Своих учеников он учил следить во время операции за каждым движением руки, чтобы не было лишних движений, чтобы была строгая методичность и порядок, одно движение быстро переходило в другое; чтобы операция походила на разыгрываемую по нотам пьесу и не затягивалась дольше необходимого времени. Он учил подходить к каждой операции с строго обдуманном планом, принимая в расчет могущие встретиться даже самые редкие осложнения, учил не пренебрегать никакими мелочами ни в операционной, ни в клинике — все должно пойти на пользу больной». Известно, что Дмитрий Оскарович ежедневно, если не был в отъезде, лично проверял подготовку к работе большой операционной. Его рабочий кабинет находился рядом (ныне — это помещение занимает малая операционная). Блестящая техника и тщательно разработанная методика оперативного вмешательства позволяли Д.О. Отту и его сотрудникам производить через влагалище технически чрезвычайно трудные операции, такие как удаление больших фибромиом, межсвязочно расположенных кист яичника и фиброматозных узлов.

Руководящим началом всей оперативной деятельности Д.О. Отта служил метод рационального консерватизма, тесно смыкавшийся с областью восстановительной хирургии. «В тех случаях, где терапевтическое или, так называемое, выжидательное лечение, рассчитанное на силы природы, оказываются несостоятельным, там входит в свои права оперативное вмешательство, руководимое правилами сохраняющей хирургии. Вполне понятно, чем благоприятнее результаты, достигаемые той или иной операцией и чем меньше риск, которому подвергаются больные, тем шире мы имеем возможность ставить показания к хирургическому вмешательству и достигать более частого и совершенного исцеления больных. Развитие методики вообще и в частности оперативной техники в этом случае несомненно играет далеко не последнюю роль; и, благодаря происшедшим в этом направлении усовершенствованиям, операции, которые еще столь недавно считались крайне рискованными, в настоящее время производятся при минимальном проценте смертности» (Д.О. Отт, 1901). Им производились различные сохраняющие



Фото 2. Д.О. Отт (1915 год)

(консервативные) операции на маточной трубе при внематочной беременности (в 21,2%, в том числе и удаление плодного яйца через разрез трубы). Д.О. Отту принадлежит:

1) разработка удаления матки методом «кускования», т. е. постепенным иссечением из увеличенного тела матки клиновидных участков;

2) техника операций восстановления промежности;

3) зашивания мочеполовых свищей (уретропластика).

Основные принципы оперативной техники «оттовской школы» — строгая анатомичность, точное позтажное соединение однородных тканей, избегание «пустых» пространств в области операционного поля, тщательный гемостаз и бережное отношение к тканям. Он был автором ценнейшей монографии «Оперативная гинекология» (1914) (рис. 2, 3).

Можно без преувеличения сказать, что нет ни одного раздела оперативной гинекологии, в котором не сказался бы талант Д.О. Отта. Широко образованный, наблюдательный, смелый и решительный врач, Д.О. Отт не только быстро, последовательно и настойчиво внедрял но-

вые методы лечения болезней женских половых органов, но и разработал несколько оригинальных по замыслу и технике оперативных вмешательств. Как никто до него, он уделял самое пристальное внимание определению показаний и противопоказаний к каждому методу, предельно тщательно обосновывал преимущества, опасности, сложности той или иной операции и критерии выбора хирургического способа лечения в конкретной клинической ситуации, добиваясь результатов, выходящих из ряда обычных, и завоевывая высокую репутацию, которой славились и сам Д.О. Отт, и его институт. «Все непорядки, все мелочи он замечал первый»: — свидетельствовала профессор Р.Г. Лурье. Все, что препятствовало работе, он неукоснительно устранял, усовершенствовал или создавал заново многие инструменты, сконструировал столы для влагалищных и абдоминальных операций, ногодержатель, осветительные зеркала для эндоскопии и кольпотомии, лобный рефлектор и др. Заслугой Отта является создание системы тщательной, продуманной, детализированной до мелочей предоперационной подготовки больных, обработки операционного поля, техники операции и послеоперационного выхаживания, которая не только была разработана, но неукоснительно и последовательно выполнялась всеми причастными к этой деятельности людьми.

Выдающимся достижением следует считать разработку им метода освещения брюшной полости «для целей диагностических и оперативных», что открыло эру эндохирургии в гинекологии. Впервые сообщение о применении этого

Фото 3. Д.О. Отт с дочерьми (1915 год)



метода Д.О. Отт сделал на заседании Санкт-Петербургского акушерско-гинекологического общества 19 апреля 1901 года. Он назвал предложенный метод вентроскопией (*ventroscopia*; лат. *ventro* — живот, греч. *scopeo* — рассматривать). В 1903 году Д.О. Отт писал: «Когда я впервые применил на практике ... способ освещения брюшной полости (что было сделано в присутствии довольно многочисленной аудитории), то должен отметить, что впечатление, полученное от применения столь доступного и крайне простого метода освещения, не только подтвердило возлагавшиеся мною на новый метод надежды, но далеко превзошло наши ожидания». Сущность метода заключалась в разработке Д.О.

Оттом набора специальных инструментов, оснащенных источником света (электрической лампочкой) для осмотра органов малого таза и брюшной полости, а также для освещения полости матки. Он также использовал воздух для пневмоперитонеума, высокое положение Тренделенбурга, оснастил операционный стол специальными приспособлениями для упора ног и плеч больной. «Была достигнута возможность отныне не только гинекологические операции в мельчайших их подробностях производить под контролем глаза, но и большая часть брюшной полости через вскрытый свод влагалища могла быть свободно обозреваема, и большинство ее органов, таким образом, стали доступны нашему непосредственному осмотру и воздействию. Столь отдаленные органы, как печень с желчным пузырем, желудок, поперечная часть ободочной кишки, область мечевидного отростка, не говоря уже про червеобразный отросток и более близко лежащие отделы, хорошо были видны... Было ясно, что проведение в практику нового метода обещало еще более расширить те границы, при которых он первоначально был применен» (Д.О. Отт, 1903). Эти слова Д.О. Отта впоследствии полностью подтвердились.

Профессор Д.О. Отт обладал не только поразительной оперативной техникой, но и творческим хирургическим мышлением, сформировавшимся на основании глубоких знаний анатомии, общей патологии, гистологии, физиологии. Все вместе позволило ему стать одним из основоположников, классиков отечественной и мировой оперативной гинекологии, которая в период его деятельности только начала обособляться от общей хирургии. Сегодня с полным основанием мы можем считать, что с его именем связано внедрение лапароскопии в гинекологию, столь блистательно развивающуюся в последние десятилетия.

Под влиянием Д.О. Отта широкое развитие и применение получили консервативные (главным образом, физические) методы лечения женских болезней (гинекологический массаж, лечебная гимнастика, водо-свето-электролечение, применение лучевой терапии и др.). Значительны заслуги Д.О. Отта во внедрении лучевых методов лечения рака женских половых органов. Он один из первых привез в Россию радий и много усилий приложил для организации радиевой терапии в гинекологической клинике. По его инициативе в 1913 году для лечения гинекологических больных был приобретен и применен мезаторий.

Необычайно велик его вклад в подготовку кадров (врачей и акушеров) для службы родовспоможения в России и повышения их квалификации. Деятельное участие принимал Д.О. Отт в организации и работе съездов. Он добился утверждения устава съездов отечественных акушеров-гинекологов и был председателем организационного комитета первых 7 съездов. Сам Дмитрий Оскарович неоднократно выступал с докладами на всероссийских и международных съездах врачей. Вместе с А.Я. Крассовским, К.Ф. Славянским, И.Ф. Баландиным и другими Д.О. Отт был учредителем Петербургского акушерско-гинекологического общества (1886 год) и 8 лет (в разное время) был председателем его правления. Д.О. Отт был также одним из основателей «Журнала акушерства и женских болезней» в 1887 году и 12 лет состоял его редактором. Преподавательской деятельностью Д.О. Отт посвятил более 40 лет жизни, став непререкаемым авторитетом в педагогике и создании системы усовершенствования врачей. Являясь директором (1899–1905) единственного в России и мире Женского медицинского института (ЖМИ) он в 1904 году добился введения нового Устава и положения, по которому права выпускниц института уравнивались с правами врачей-мужчин. При уходе Д.О. Отта из ЖМИ Педагогический Совет избрал его своим почетным членом и преподнес благодарственный адрес, в котором содержалась оценка трудов Д.О. Отта. «Первые шаги института были трудны, а последующие становились еще труднее, денежные средства иссякли, при всяких осложнениях возникли слухи о возможности закрытия его, так что дальнейшая судьба его вызывала основательные опасения. В этот тяжелый критический момент управление института перешло в Ваши руки. С присущей Вам энергией и непоколебимой настойчивостью взялись Вы за дело, взялись с единственной целью упрочить положение Института, добиться уравнивания его прав с правами медицин-

ских факультетов и обеспечить его денежными средствами. Теперь это достигнуто, и главная роль в этом сыграна Вами».

Д.О. Отт — основатель оригинальной научной акушерско-гинекологической школы, получившей мировую известность. Свидетельством всемирного признания заслуг Д. О. Отта является то, что он был избран почетным членом не только отечественных обществ — Петербургского, Московского, Казанского, Саратовского, Вологодского, но и зарубежных — Берлинского, Лейпцигского, Будапештского, Пражского, Сербского, Итальянского и других обществ акушеров-гинекологов, в том числе и Американской ассоциации гинекологов. Научная отцовская школа стала лучшим воплощением его таланта и творческого потенциала — разностороннего ученого, блестящего теоретика медицины и вдумчивого клинициста. Отцовская школа возникла естественным путем вокруг действительно выдающейся личности-лидера, благодаря необыкновенной способности и умению Д.О. Отта подбирать и воспитывать талантливых учеников и сотрудников, его беспредельному влиянию на умы, мировоззрение и деятельность нескольких поколений ученых и практиков акушерства и гинекологии. Его соратниками были В.В. Строганов, Л.И. Бубличенко, В.В. Преображенский, Р.Г. Лурье, В.А. Полубинский, Р.В. Кипарский, А.Э. Мандельштам и другие. Можно утверждать, что «Д.О. Отт и его ученики произвели, по существу широкую ревизию старых взглядов и установок и проложили новые пути во всех основных разделах акушерства и гинекологии» (Л.И. Бубличенко, А.Э. Мандельштам).

Заслуги Д.О. Отта действительно велики, но выше всех званий и наград — память о нем и по сей день. Такая судьба выпадает человеку в том случае, если он великий Гуманист. Таким и был Дмитрий Оскарович Отт — российский интеллигент, патриот, ученый с мировым именем. В 1989 году в знак признания его вклада в акушерство и гинекологию, преемственности идей и традиций Институту акушерства и гинекологии РАМН присвоено имя Дмитрия Оскаровича Отта.

Литература

1. Айламазян Э.К. Профессор Дмитрий Оскарович Отт // Акуш. и гин. — 1991. — № 6. — С. 70–73.
2. Айламазян Э.К., Кира Е.Ф., Цвелев Ю.В. и др. Методу лапароскопии — 100 лет. // Ж. акуш. жен. болезн. — 2001. — Т. L., Вып. 3 — С. 8–14.

3. Бубличенко Л.И., Мандельштам А.Э. Д.О. Отт (Очерк жизни и деятельности) // Л.: Медгиз, 1960 — 143 с.
4. Данилишина Е.Н. Д.О. Отт (К 125-летию со дня рождения) // Акуш. и гин. — 1980. — № 5 — С. 59–60.
5. Отт Д.О. Дренаж после лапаротомий. Экспериментальные исследования // Мед. вестн. — 1878. — № 51–52.
6. Отт Д.О. К учению о физиологических проявлениях половой жизни у женщин-крестьянок Калужской губернии // Здоровье. — 1879. — № 113, 117–119. Отд. оттиск, СПб., 1879 — 26 с.
7. Отт Д.О. О влиянии на обескровленный организм вливания раствора поваренной соли и сравнения его действия с другими употребляемыми для трансфузии жидкостями // Дисс. на степень доктора медицины. СПб., 1884.
8. Отт Д.О. О вливании в кровеносную систему раствора поваренной соли при остром малокровии, обусловленном предлежанием детского места // Врач. — 1884. — № 12.
9. Отт Д.О. Об обмене веществ между плодом и матерью // Лекция на конф. Военно-медицинской академии для получения звания приват-доцента по акушерству и гинекологии. 15.12.1884. СПб., 1885. Международная клиника № 1 / Сб. тр. проф. Д.О. Отта — Т. I. — С. 24–51
10. Отт Д.О. Вливание в вены солевого раствора при послеродовом кровотечении // Врач. — 1885. — № 2.
11. Отт Д.О. О влиянии мочи на брюшную полость // Врач. — 1885. — № 47.
12. Отт Д.О. О значении так называемых очищений при применении противогнилостных мер в акушерстве // Врач. — 1886. — № 27.
13. Отт Д.О. Оперативная гинекология // Составлена при участии Р.В. Кипарского, В.В. Преображенского, А.А. Сицинского и В.Л. Яковсона. СПб.: 1914.
14. Отт Д.О. Освещение брюшной полости (ventroscopia), как метод при влагалном чревосечении // Ж. акуш. жен. болезн. — Т. XV. — 1901, № 7–8 — С. 1045–1049.
15. Отт Д.О. О непосредственном освещении брюшной полости, пузыря, толстой кишки и матки для целей диагностических и оперативных // (Отд. оттиск из Журнала акушерства и женских болезней, Т. XVII, 1903, июль-август). СПб., 1903 — 24 с.
16. Строганов В. Памяти профессора Дмитрия Оскаровича Отта // Ж. акуш. жен. болезн. — Т. XLI. — 1930, Вып. 4 — С. 403–406.
17. Яковенко Т.Г. Из истории рода Оттов // Ж. акуш. жен. болезн. — Т. XLIX — 2000, Вып. 1 — С. 107–109.

DMITRY OSCAROVICH OTT AND HIS CONTRIBUTION TO OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY (TO 150 BIRTH ANNIVERSARY)

Ailamazyan E.K., Tsvelev U.V., Bejenar V.F., Yakovenko T.G

■ **Summary:** In current article, devoted to 150 birth anniversary of famous russian obstetrician-gynaecologist Dmitry Oscarovich Ott, main directions of his scientific work are described: operative gynaecology (invention of ventoscopy and vaginal surgery), neuroendocrinal regulation of specific female functions, infusion therapy in obstetrics. Based on professor Ott's school representatives are depicted: V.V. Stroganov, L.I. Bublikhenko, V.V. Preobrajensky, R.G. Lurie, V.A. Polubinsky, R.V. Kiparsky, A.E. Mandelshtam and others.

■ **Key words:** D.O. Ott; Ott science school; Ott 150 birth anniversary



К.Н. Мовчан, О.В. Чичков,
А.Л. Левков, Т.Я. Невляев,
Е.В. Зиновьев, И.В. Сергеева,
В.С. Кузьмичев, В.М. Панков,
И.Г. Семенова, Е.В. Паршин

Ленинградская областная
клиническая больница,
Санкт-Петербург

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛОЙ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ У БЕРЕМЕННОЙ С БЛАГОПРИЯТНЫМ ИСХОДОМ ДЛЯ МАТЕРИ И РЕБЕНКА

Удельный вес беременных, госпитализированных в стационары по поводу ожогов, невелик и составляет до 0,5% от числа пациентов ожоговых центров, при этом наиболее часто, до 50% случаев, пациентки получают поверхностные ожоги площадью 10–30% поверхности тела (И.И. Ермолинский, 1998; B.W. Amy et al., 1985). Немногочисленные данные литературы свидетельствуют, что ожоги на площади до 10% поверхности тела не оказывают существенного влияния на течение беременности (W. Rayburn et al., 1984; B.W. Amy et al., 1985; M.L. Jain, 1993; A.R. Mabrouk et al., 1997; S. Guo et al., 2001). Только у некоторых (при самопроизвольном выкидыше в анамнезе) происходит прерывание беременности. Исход беременности при обширных глубоких ожогах в большинстве случаев неблагоприятен, у 85% женщин происходят выкидыши, мертворождения или преждевременные роды (W. Rayburn et al., 1984). Мы располагаем опытом лечения обширных ожогов у беременной женщины с благоприятным исходом для матери и плода.

Пострадавшая П., 19 лет, 02.11.2002 в 23 час 10 мин во время эпилептического припадка опрокинула на себя емкость с горячей жидкостью. Спустя 2 час доставлена в ЦРБ, начата противошоковая терапия. За 12 час перелито 6200 мл глюкозо-солевых растворов, в том числе 800 мл свежзамороженной плазмы. Диурез — 1400 мл. Общее состояние стабилизировалось. Принято решение о переводе в Ожоговый центр Ленинградской областной клинической больницы. Транспортировка больной осуществлена санитарной авиацией в сопровождении реанимационной бригады. 03.11.2002 в 16 час 40 мин после перевязки помещена на аэродинамическую кровать «Сатурн-90».

Общее состояние тяжелое. В сознании, адекватна. Гемодинамика устойчивая: пульс 82 уд./мин, ритмичный. АД 105/65 мм рт. ст. Тоны сердца приглушены. Дыхание жесткое, единичные сухие хрипы. Диагноз: ожог горячей жидкостью 32% (10%)/II–III–б ст. туловища, конечностей, промежности. Ожоговый шок. Беременность 34 недели. Эпилепсия. Хронический пиелонефрит.

04.11.2002 г. — консультация акушера-гинеколога. Отмечено, что беременность протекает на фоне угрозы прерывания (хроническая урогенитальная инфекция). Сердцебиение плода 140 уд./мин, ритмичное. Шевеление плода ощущает. Заключение: учитывая срок беременности (34 нед), незрелость плода, наличие тяжелой терми-

ческой травмы с некупированным ожоговым шоком, прерывание беременности не показано.

Проводилась терапия с использованием глюкозо-солевых растворов, мафусола, альбумина. Медикаментозная терапия включала актовегин, рибоксин, гордокс, ампициллин, нитроксилин, нистатин, витамины группы В, С, Е, гинипрал, бифидумбактерин. Через назо-гастральный зонд начато энтеральное питание смесью нутризон. Выход из шока констатирован на 3-и сутки.

К концу 5-х суток состояние больной ухудшилось: появились жалобы на головную боль, затруднение дыхания. Больная возбуждена, неадекватна. Тахикардия до 140 уд./мин, АД до 170/100 мм рт. ст., тахипноэ до 34–36, в легких жесткое дыхание, температура тела 38,2 °С, SatO₂ 85%. Ухудшение состояния расценено, как развитие у больной раннего ожогового сепсиса. 08.11. в 1 час — состояние крайне тяжелое с отрицательной динамикой, проявляющееся развитием отека легких; тахипноэ до 36–38 в 1 мин, SatO₂ 75–80%, в правом легком влажные хрипы, в левом — жесткое дыхание. Начата терапия отека легких, который был купирован. Состояние больной несколько улучшилось: ЧДД 24–26/мин, SatO₂ 90–92%.

08.11.2003 г. консилиум в составе комбустиологов, акушеров-гинекологов, реаниматологов, в связи с наличием у больной тяжелой термической травмы с ожогом гениталий, беременности 34–35 недель, эпилепсии в стадии декомпенсации, урогенитальной инфекции, развития тяжелых осложнений (раннего ожогового сепсиса, полиорганной недостаточности, острой правосторонней нижнедолевой пневмонии, отека легких, хронической плацентарной недостаточности, гестоза, хронической гипоксии плода) рекомендовал родоразрешение путем операции кесарева сечения через ожоговые раны из-за невозможности проведения родов через естественные ро-

довые пути, с последующим выполнением экстирпации матки с маточными трубами, ввиду наличия раннего ожогового сепсиса. Согласие больной на операцию было получено.

08.11.2002 с 13 час 40 мин до 15 час 15 мин — операция: нижнесрединная лапаротомия, корпоральное кесарево сечение, гистерэктомия с маточными трубами, дренирование малого таза. За головку на 5-й минуте был извлечен живой недоношенный мальчик в состоянии асфиксии, без видимых пороков развития, по Апгар 3/7 баллов, массой тела 2247 г. Диагноз: асфиксия новорожденного тяжелой степени. Респираторный дистресс-синдром новорожденных по недоношенному типу. Через 1 мин произведена интубация трахеи, перевод на ИВЛ. АД 44/28 мм рт. ст., ЧСС 152/мин, SatO₂ до 100%, температура 34,5 °С, FiO₂ — 1,0, P_{in} — 24 см вод. ст., P_{ex} — +2 см вод. ст., T_{in} — 0,5 сек, f — 60/мин. Новорожденный переведен в реанимационное отделение Детской областной больницы. Находился на ИВЛ в течение 15 сут, на 17 сут переведен в отделение патологии новорожденных. Выписан на 46-е сутки в удовлетворительном состоянии.

После операции больная находилась на ИВЛ в течение 5-ти суток. К плановой терапии добавлен преднизолон, максипин, метрогил, амикацин, ранитидин. Проводилась инфузионно-трансфузионная, антибактериальная, кардиотропная, симптоматическая терапия, нутриционная поддержка, вводились витамины и метаболические корректоры. Местное лечение ран проводилось антибактериальными мазями. Оперативное восстановление кожного покрова спустя 24 сут (аутодермопластика гранулирующих ран на площади 750 см² расщепленным перфорированным трансплантатом с коэффициентом пластики 1:3). На 30-е сут переведена в общее отделение. Кожный покров восстановлен полностью. Выписана на 45-е сутки в удовлетворительном состоянии.

Литература

1. Ермолинский И.И. Влияние термической травмы на репродуктивную, менструальную функции и беременность (клинико-экспериментальное исследование): Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1998. — 128 с.
2. Amy B.W., McManus W.F., Goodwin C.W. Thermal injury in pregnant patient // Surg. Gynecol. Obstet. — 1985. — Vol. 161. — P. 209–212.
3. Guo S., Greenspoon J., Kahn A. Management of burn injuries during pregnancy // Burns. — 2001. — Vol. 27, N 4. — P. 394–397.
4. Mabrouk A.R., El-Feky A.E. Burns during pregnancy: a gloomy outcome // Burns. — 1997. — Vol. 23. — P. 596–600.
5. Rayburn W., Smith B., Feller I. Major burns during pregnancy: effects on fetal well-being // Obstet. Gynecol. — 1984. — Vol. 63. — P. 392–395.
6. Jain M.L., Garg A.K. Burn with pregnancy — a review of 25 cases // Burns. 1993. 19. P. 166–167.



Ю.В. Цвелев, И.А. Симчера

Военно-медицинская академия,
кафедра акушерства и гинекологии
им. А.Я. Крассовского,
Санкт-Петербург

150 ЛЕТ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ДМИТРИЯ ОСКАРОВИЧА ОТТА



Фото 1. Открытие торжественного заседания общества, посвященного 150-летию Д.О. Отта — проф. Э.К. Айламазян

Торжественное заседание научного общества акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и Ленинградской области, посвященное 150-летию со дня рождения профессора Дмитрия Оскаровича Отта, «заставившего уважать русскую гинекологию далеко за пределами нашей Родины, чье славное имя известно во всем культурном мире...» (В.С. Груздев), состоялось именно в день его рождения — 24 февраля. Заседание открыл академик РАМН, проф. Э.К. Айламазян, директор НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН.

В докладе проф. Э.К. Айламазяна была раскрыта роль Д.О. Отта в истории отечественной науки как создателя и главы крупнейшей акушерско-гинекологической школы. Было подчеркнуто, что Оттовская школа возникла самым естественным и возможно, единственно плодотворным путем — вокруг действительно крупной и талантливой личности, являвшейся лидером и оказавшей влияние на умы, мировоззрение и деятельность нескольких поколений ученых и практиков в области акушерства и гинекологии. Условиями долгой и плодотворной жизни Оттовской научной школы являются свобода от догматизма, наличие методологии исследовательского поиска, эффективная подготовка специалистов высокой квалификации и передача из поколения в поколение нравственных принципов, моральных и профессиональных ценностей, что и составляет фундамент школы.

Проф. Ю.В. Цвелев представил материалы, связанные с периодом учебы Д.О. Отта в Императорской Медико-хирургической Академии и его учителями (А.Я. Крассовском, К.Ф. Славянском, И.Р. Тарханове), выполнением им первых научных исследований и защитой диссертации на степень доктора медицины. Став в 1884 году приват-доцентом Академии, Д.О. Отт оставался верен alma mater и в течение 40 лет выступал перед её студентами с циклом лекций.

«Д.О. Отт и Еленинский медицинский институт» — тема выступления проф. М.А. Репиной. В докладе было отражено становление Д.О. Отта как самобытного хирурга-гинеколога и заведующего в течение 10 лет (1886–1896 гг.) 1-м Александро-Невским родильным приютом, увлеченного и авторитетного педагога, считавшего аксиомой: «Уча, мы учимся сами».

Заслуги Д.О. Отта в получении женщинами медицинского образования, уравнение выпускниц единственного в России (и в мире) женского института с правами врачей-мужчин убедительно прозвучали в докладе проф. В.П. Бяжиной «Д.О. Отт — директор Женского медицинского института».



Фото 2. Участники заседания — проф. Ю.В. Цвелев и проф. Г.А. Савицкий

Физиологическая основа и экспериментальное направление исследований Д.О. Отта в акушерстве заложили возможность глубокого изучения сотрудниками Института акушерства и гинекологии актуальных проблем перинатологии — рефлекторных реакций во взаимоотношениях между матерью и плодом, универсальных гемо-

динамических закономерностей в функциональной системе мать—плацента—плод. Эти вопросы были раскрыты в выступлении проф. Н.Н. Константиновой.

Современные аспекты хирургического наследия Д.О. Отта были проанализированы проф. Г.А. Савицким. Он выделил следующие позиции, связанные с вкладом Д.О. Отта в развитие русской хирургической школы: обоснование функциональной гинекологической хирургии; малоинвазивность вмешательства как основная доминанта хирургического процесса в гинекологии; необходимость воспитания в хирурге личности. По его мнению, идеи, рекомендации и «строгие положения» хирургической школы Отта в силу своей реальности продолжают оказывать воспитующее, организующее и стимулирующее воздействие на оперативную гинекологию, даже в случаях, когда нынешние «столпы» гинекологической хирургии не всегда их персонифицируют с именем Д.О. Отта.

Развитию идей бактериологии Д.О. Оттом и его учениками был посвящен доклад проф. М.А. Башмаковой. Д.О. Отт был заинтересован в развитии бактериологических исследований



Фото 3. Участники заседания общества



Фото 4. Посещение могилы Д.О. Отта 24 февраля 2004 года

в акушерской клинике, ибо считал, что «врач, не знакомый с началами бактериологии, не может считаться на высоте своего призвания». основополагающие работы по бактериологии влагалищных выделений и роли микроорганизмов в появлении септических осложнений после родов и операций были выполнены его учениками и сподвижниками — врачами-клиницистами В.В. Строгановым, В.А. Таранухиным, Л.И. Бубличенко.

Проф. В.В. Абрамченко подчеркнул значение деятельности Д.О. Отта в области организации родовспоможения в России (повторительные курсы для повивальных бабок, подготовка акушеров, курсы для усовершенствования врачей), обоснование им тактики активного ведения родов для сохранения жизни матери и младенца

(кесарское сечение, обезболивание родов, выполнение перинеотомии). Д.О. Отт (1924) считал необходимым расширять показания к кесарскому сечению при предлежании плаценты, относительном сужении таза, запущенном поперечном положении, неправильных вставлениях головки при условиях, что жизнь роженицы должна ставиться на первое место.

Вся обстановка празднования юбилея Д.О. Отта (возложение цветов на могилу на Новодевичьем кладбище, посещение музея Института, создание стенда с новыми документами, выступление струнного квартета), глубокие и яркие доклады о жизни и деятельности Д.О. Отта — несомненное свидетельство трепетного отношения петербургских акушеров-гинекологов к памяти выдающегося российского Ученого, Врача и Патриота.

МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНЫЙ КОНГРЕСС «ОПЕРАТИВНАЯ ГИНЕКОЛОГИЯ — НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ» 22–24 НОЯБРЯ 2005 ГОДА САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

Глубокоуважаемые коллеги!

Международный научный конгресс «Оперативная гинекология — новые технологии», посвященный 150-летию профессора Дмитрия Оскаровича Отта, состоится в 22–24 ноября 2005 года в Санкт-Петербурге.

Организаторы конференции: Российская Ассоциация акушеров-гинекологов, Общество акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и Ленинградской области, Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН, Северо-Западное отделение Российской академии медицинских наук, «Журнал акушерства и женских болезней».

Основные направления программы конференции:

- ◆ лапароскопия в лечении бесплодия, фертилоскопия;
- ◆ лапароскопическая гистерэктомия;
- ◆ расширенная лапароскопическая гистерэктомия;
- ◆ лапароскопическое лечение пролапса гениталий;
- ◆ лапароскопические методы лечения недержания мочи;
- ◆ вагинальные методы лечения пролапса гениталий и недержания мочи;
- ◆ лапароскопия и гистероскопия в лечении эндометриоза;
- ◆ лапароскопия в лечении доброкачественных опухолей яичников;
- ◆ лапароскопия и гистероскопия в неотложной гинекологии;
- ◆ лапароскопия и гистероскопия в онкогинекологии;
- ◆ гистерорезектоскопия в лечении доброкачественных новообразований матки;
- ◆ особенности анестезиологического обеспечения лапароскопических операций.

В научных сессиях конгресса примут участие ведущие специалисты по лапароскопической и гистероскопической хирургии из России, Франции, Германии и других стран. Наряду с клиническими лекциями и демонстрациями будут проводиться прямые трансляции операций. По окончании участникам конгресса выдается международный диплом-сертификат.

Во время конгресса будет проходить выставка с участием фирм, поставляющих оборудование, инструменты и аппараты для лапароскопии и гистероскопии, а также фармацевтических компаний. Конгресс проводится при технической поддержке генерального спонсора — компании «Карл Шторц ГмбХ и КО» (Германия).

Регистрация участников будет производиться 22 ноября 2005 года в 7.30. в холле 2-го этажа НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН по адресу: Санкт-Петербург, Менделеевская линия Васильевского острова д. 3.

Заявки на участие в конгрессе, выступление с докладом, публикацию тезисов присылайте по факсу +7 (812)328-23-61 и/или e-mail: bez-vitaly@yandex.ru. Продолжительность доклада 15 минут.

Тезисы докладов принимаются только в электронном виде по e-mail: bez-vitaly@yandex.ru до 1 сентября 2005 года. При направлении докладов и тезисов обязательно указывайте тему: «Доклады на конгресс: Оперативная гинекология — новые технологии» и «Тезисы на конгресс: Оперативная гинекология — новые технологии».

Надеемся, что наш конгресс станет событием 2005 года в научной жизни акушерско-гинекологической общественности Северо-Западного региона России.

До скорой встречи!

Президент Общества акушеров-гинекологов
Санкт-Петербурга и Ленинградской области,
академик РАМН, профессор Э.К. Айламазян





В.Е. Радзинский

Российский университет
дружбы народов,
кафедра акушерства и гинекологии
с курсом перинатологии

ОЧЕНЬ НУЖНАЯ КНИГА

Гинекология от пубертата до постменопаузы: Практическое руководство для врачей / Под ред. Э.К. Айламазяна. — М.: МЕДпресс-Информ, 2004. — 448 с.

Своевременность выхода рецензируемого издания обусловлена парадоксальной ситуацией, сложившейся на большом рынке книг по вопросам репродуктологии: несмотря на то, что последние занимают первое место среди медицинских публикаций как по количеству монографий, так и по их тиражам, в последние годы не появилось практического пособия для врачей-гинекологов, в котором были бы отражены современные знания, новые технологии и методы лечения гинекологических заболеваний на всех этапах жизни женщины. Это представляется особенно важным в условиях почти уже перманентного реформирования здравоохранения в стране, когда так называемые «узкие» специалисты в силу удорожания медицинской помощи будут менее востребованы, а врач-гинеколог вновь станет «женским доктором», оздоравливая всех лиц женского пола до и во время пубертата, в фертильном и менопаузном периодах в связи с нарушением специфических функций их организма, включая болезни молочной железы.

«Гинекология — от пубертата до менопаузы» в полной мере отвечает запросам современных и будущих гинекологов в силу всеобъемлющего описания современных подходов к диагностике и лечению гинекологических болезней и нарушений на протяжении всей жизни женщины.

Естественно, отсутствие разделов, посвященных лечению, профилактике рецидивов доброкачественных заболеваний (главы 3, 4) и рака молочной железы (глава 6), рецензент считает существенным упущением авторов и надеется, что в последующих изданиях этот недостаток будет устранен (тем более, что в первой главе достаточно полно представлены методы диагностики болезней молочных желез).

Несмотря на то, что данное пособие — не учебник, а книга для уже практикующих врачей, следует считать оправданным включение в него главы (1), посвященной современным методам исследования в гинекологии, т. е. восполнен значительный пробел в имеющейся литературе систематизированы и доступно изложены комплексы диагностических технологий как широко используемых рутинных, так и новейших, иногда недостаточно используемых в силу многих причин (компьютерная и магнитно-резонансная томография, денситометрия, генетические и иммунологические методы).

Детально описаны микробиологические методы диагностики, хотя излишне часто рекомендуются однотипные приемы забора материала, а отсутствие традиционного в отечественной гинекологии определения такого интегрального показателя как степень «чистоты» влагалища, даже при сознательном игнорировании его, дидактически не оправдано. Не раскрыты перспективы количественной ПЦР, что важно в силу неоправданного назначения антибактериальной терапии после качественного определения ДНК комменсалов и симбионтов, прекрасно представленных в третьей главе.

Последовательно и четко изложен материал второй главы, посвященный физиологии и патологии репродуктивной системы в пубертатном возрасте, особенно нарушению полового развития, ювенильным кровотечениям. Удивляет отсутствие раздела об особенностях воспалительных заболеваний гениталий в указанные возрастные периоды.

Глава 3 — центральная как по назначению, так и по содержанию: она представляет собой квинтэссенцию сведений о современной гинекологии, столь необходимой практическому врачу. Построение каждого раздела основано на традиционном принципе последовательного изложения четко сформулированных и хорошо структурированных сведений об этиологии, патогенезе, диагностике, лечении и профилактике наиболее распространенных гинекологических заболеваний, в предельно концентрированном виде — именно это ждет грамотный врач от современных пособий. Наибольший интерес в главе вызывают разделы 3.2. Гормональная недостаточность функции яичников.

3.3. Нарушение репродуктивной функции, написанные хорошим понятным и профессиональным языком. Эти разделы могли бы быть представлены как главы учебника для вузовского и постдипломного обучения.

Как уже отмечалось, прекрасный раздел — 3.4. Урогенитальные инфекционные заболевания — к сожалению, изобилует рекомендациями конкретных препаратов в ущерб принципам терапии, что несколько снижает восприятие современных подходов к лечению инфекционно-воспалительных заболеваний и последующему восстановлению нормального урогенитального биоценоза. В этом же разделе есть досадные опечатки (стр. 207), как, впрочем, и в других главах (стр. 334).

Несомненной удачей авторов следует считать четвертую главу, посвященную перименопаузальным изменениям и их коррекции. Длительный

почти три года мировой бум в отношении заместительной гормональной терапии весьма затрудняет выработку единых рекомендаций, но авторы, продемонстрировав глубокую эрудицию, не поступившись принципами положениями в объективных подходах к назначению гормонов и альтернативных методов лечения в климактерическом периоде, ответственно и рационально ориентировали врачей в этой до конца не решенной проблеме. В целом, предложенные авторами рекомендации соответствуют Консенсусу по лечению менопаузальных нарушений, выработанных с их же участием Российским обществом акушеров-гинекологов (2003), на что можно было сослаться для большей обоснованности и юридической защищенности врачей, проводящих ЗГТ и альтернативное ей лечение (фитоэстрогены в виде продуктов питания, фитотонизирующих средств и биологически активных добавок).

Подробно и глубоко изложены сведения о постменопаузальном периоде (глава 5). Чрезвычайно удачно систематизированы данные о патологии, которую имеют почти половина женщин в этом периоде жизни — пролапсах гениталий и недержанием мочи. Эта глава восполняет пробел в знаниях подавляющего большинства врачей амбулаторного звена в вопросах перинеологии и урогинекологии. Следует отметить, что этот раздел, как никакой другой требует иллюстративного материала, который бы продемонстрировал зияющую половую щель как показание к оперативному лечению уже в репродуктивном возрасте, поскольку до настоящего времени и почти все пациентки, и большинство врачей считают это нормальным состоянием послеродовой промежности, а не началом большинства перинеальных нарушений пролапсах гениталий и недержании мочи. Эта глава восполняет пробел в знаниях подавляющего большинства врачей амбулаторного звена в вопросах перинесологии и урогинекологии. Следует отметить, что этот раздел, как никакой другой требует иллюстративного материала, который бы продемонстрировал зияющую половую щель как показание к оперативному лечению уже в репродуктивном возрасте, поскольку до настоящего времени и почти все пациентки, и большинство врачей считают это нормальным состоянием послеродовой промежности, а не началом большинства перинеальных нарушений.

В этой же главе хорошо структурированы и систематизированы рекомендации по лечению остеопороза, однако схемы лечения, признанные мировым сообществом как наиболее эф-

фективные (Рим, 2003), должны были бы быть конкретизированы именно в силу недостаточной информировании врачей в этом непростом вопросе, в частности, речь идет об ингибиторах резорбции костной ткани — бифосфонатах и кальцитонине (в отличие от остальных, они тестированы по всем критериям GCP и относятся к медицине, основанной на доказанном — *evidence based medicine*).

Шестая глава, охватившая современные проблемы онкогинекологии, чрезвычайно познавательна, интересна, написана доступно, но, к сожалению, в силу разобщенности онкогинекологии и гинекологии в стране (чего нет в цивилизованных странах Европы), не будет столь востребована врачами-гинекологами. Тем не менее, следует отметить важность изложенных

сведений об онкогинекологическом скрининге, профилактических и ранних лечебно-диагностических мероприятий, особенно у женщин, отнесенных к группе риска развития онкогинекологических заболеваний.

В заключение следует еще раз с удовлетворением отметить, что библиотека грамотного врача-гинеколога, а в будущем — и семейного врача, пополнилась нужным, хорошо и доступно написанным, великолепно структурированным изданием, способным ответить практически на все вопросы о здоровье женщины от пубертата до менопаузы. Это несомненная удача авторского коллектива, представленного ведущими учеными страны и научного редактора — академика РАМН, профессора Э.К. Айламазяна.

Утв. приказом Генерального директора
ООО «Издательство Н-Л» от 01.03.05

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой, в соответствии с п.2 ст.437 Гражданского кодекса Российской Федерации.

Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «Журнал акушерства и женских болезней», зарегистрированной Государственным комитетом Российской Федерации по печати (свидетельство о регистрации номер №016387 от 21 июля 1997 года), именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ООО «Издательство Н-Л», и Автором и/или Авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора.

Автор передает Редакции для издания авторский оригинал, или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Формат и структура статей».

При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals // Ann. Intern. Med. 1997; 126:36-47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала. Множественные и дублирующие публикации — это публикации статьи, материалы которой во многом совпадают с уже однажды опубликованными. Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы. В таком случае в новой статье должны быть ссылки на предыдущую. Копии таких материалов должны прилагаться к представляемой статье, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации.

Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

Автор передает, а Редакция принимает авторский оригинал. Подписанная автором рукопись представляется в двух экземплярах (коллективная рукопись подписывается всеми соавторами) в конверте из плотной бумаги. Фотографии, слайды, негативы и рисунки, выполненные на прозрачной пленке, следует поместить в отдельный конверт из плотной бумаги. Вместе с рукописью на бумаге необходимо представить электронный вариант на дискете. Автор

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

должен записать на дискету конечную версию рукописи и дать файлу название, состоящее из фамилии первого автора и первых 2-3-х сокращенных слов из названия статьи.

Сопроводительные документы

К авторскому оригиналу необходимо приложить: *сопроводительное письмо* (направленное от учреждения, в котором выполнялась работа, подписанное всеми авторами); *экспертное заключение о возможности опубликования в открытой печати*.

Бланки сопроводительных документов можно получить по запросу на адрес nl@n-l.ru.

Сопроводительное письмо должно содержать:

- 1) название статьи, которое должно быть кратким, но информативным;
- 2) сведения об авторах (публикуются): фамилию и инициалы каждого автора с указанием высшей из имеющихся у него ученых степеней (званий) и членства в различных обществах;
- 3) название отдела (отделения) и учреждения, в котором выполнялась данная работа;
- 4) отказы от каких-либо прав, если таковые имеются;
- 5) информацию о предшествовавших или повторных публикациях или о представлении в другой журнал любой части этой работы;
- 6) заявление о финансовых или других взаимоотношениях, которые могут привести к «конфликту интересов» (см. ниже);
- 7) заявления о том, что статья прочитана и одобрена всеми авторами, что все требования к авторству соблюдены (см. «Единые требования...») и что все авторы уверены, что рукопись отражает действительно проделанную работу;
- 8) имя, адрес, телефонный номер и e-mail автора, ответственного за корреспонденцию и за связь с другими авторами по вопросам, касающимся переработки, исправления и окончательного одобрения пробного оттиска;
- 9) письмо должно быть представлена любая другая информация, которая может быть полезна редакции, например, к какому типу публикуемых в данном журнале статей относится представляемая рукопись (см. рубрикатор Журнала), согласен ли автор(ы) оплатить стоимость воспроизведения цветных иллюстраций;

10) к рукописи необходимо прилагать все разрешения на воспроизведение уже опубликованного материала, использование иллюстраций или информацию по которой можно установить личность людей, представленных на фотографиях, а также на указание фамилий лиц, внесших вклад в данную работу.

Рукопись считается поступившей в Редакцию, если она представлена комплектно и оформлена в соответствии с описанными требованиями. Предварительное рассмотрение рукописи, не заказанной Редакцией, не является фактом заключения между сторонами издательского Договора.

АВТОРСКОЕ ПРАВО

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует переданные Авторами материалы.

Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

1) Редакции передается право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНТИ и Базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;

2) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация и сеть Интернет;

3) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает, бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;

4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;

5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала, не нарушит прав третьих лиц;

6) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;

7) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения одного авторского экземпляра из вышедшего тиража печатного издания с публикацией материалов Автора или получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;

8) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна.

9) Редакция вправе издавать Журнал любым тиражом.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «Журнал акушерства и женских болезней», а также/или размещение его текста в сети Интернет.

Заключением Договора со стороны Автора, т.е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является выполнение Автором нижеследующих действий:

1) осуществление Автором передачи авторского материала и сопроводительных документов Редакции лично по каналам почтовой связи;

2) доработка Автором материала по предложению Редакции и/или рецензента и передача Редакции доработанного материала;

3) визирование Автором материала/пробного оттиска после завершения редакционно-издательской подготовки с учетом графика подготовки. Задержка Автором пробного оттиска дает Редакции право выпустить произведение в свет без авторской корректуры или отсрочить опубликование рукописи.

Редакция вправе в одностороннем порядке изменять условия Договора и корректировать его положения, публикуя уведомления об изменениях в Журнале (в Правилах для авторов Журнала), а также на сайте Издательства.

ФОРМАТ И СТРУКТУРА СТАТЕЙ

Заглавие должно быть кратким (не более 120 знаков), точно отражающим содержание статьи. Под заглавием помещаются инициалы и фамилии авторов, затем указываются полное название учреждения, город.

Резюме (до 400 знаков) помещают перед текстом статьи. Резюме не требуется при публикации рецензий, отчетов о конференциях, информационных писем.

Ключевые слова: от 3 до 10 ключевых слов или коротких фраз, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи, помещаются под резюме с подзаголовком «ключевые слова». Используйте термины из списка медицинских предметных заголовков (*Medical Subject Headings*), приведенного в *Index Medicus* (если в этом списке еще отсутствуют подходящие обозначения для недавно введенных терминов, подберите наиболее близкие из имеющихся).

Далее — введение, изложение основного материала, заключение, литература, *summary* и *key words* (англ.). Для оригинальных исследований — введение, методика, результаты исследования, обсуждение результатов, литература, *summary* и *key words* (англ.).

На отдельных страницах представляются таблицы, рисунки и подписи к рисункам.

В разделе «методика» обязательно указываются сведения о статистической обработке экспериментального или клинического материала. Не допускаются сокращения слов, кроме принятых комитетом стандартов. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц — СИ. Фамилии иностранных авторов, цитируемые в тексте рукописи, приводятся в оригинальной транскрипции. На поля следует выносить номера рисунков, таблиц, особые знаки.

Объем рукописей. Объем рукописи обзора не должен превышать 25 стр машинописного текста через два интервала, 12 кеглем (включая таблицы, список литературы, подписи к рисункам и резюме на английском языке), поля не менее 25 мм. Нумеруйте страницы последовательно, начиная с титульной. Объем рукописи статьи экспериментального характера не должен превышать 15 стр машинописного текста; кратких сообщений (писем в редакцию) — 7 стр; отчетов о конференциях — 3 стр; рецензий на книги — 3 стр.

Используйте колонтитул — сокращенный заголовок и нумерация страниц, — содержащий не более 40 знаков (считая буквы и проемы), для помещения сверху или внизу всех страниц статьи в журнале.

Иллюстрации и таблицы. Число рисунков не должно превышать 5. Фотоснимки должны быть отпечатаны на белой глянцево-бумажной, присылаются в двух экземплярах, один из них без надписей и цифр. На обороте рисунков необходимо указать карандашом фамилии авторов и статьи. В подписях под рисунками должны быть сделаны объяснения значений всех кривых, букв, цифр и прочих условных обозначений на русском языке. Все графы в таблицах должны иметь заголовки. Сокращения слов в таблицах не допускаются. Повторять одни и те же данные в тексте, на рисунках и в таблицах не следует. Рисунки, схемы, фотографии должны быть представлены в расчете на печать в черно-белом виде или уровнями серого в точечных форматах *tif* (300–600 dpi), *bmp*, или в векторных форматах *Word for Windows* (*wmf*), *Corel Draw* (*cdr*). При оформлении графических материалов учитывайте размеры печатного поля Журнала. Масштаб 1:1.

Литература. Список литературы должен представлять полное библиографическое описание цитируемых работ в соответствии с ГОСТом 7.1-2000. Если число авторов превышает четыре, приводятся первые три, затем пишется и др. Фамилии и инициалы авторов в приставительном списке приводятся в алфавитном порядке, сначала русского, затем латинского алфавита. Сокращения для обозначения тома — Т., для номера — №, для страниц — С. В англоязычном варианте: том — Vol., номер — N, страницы — P.

Статья: Авторы. Полное название статьи. // Стандартное сокращенное название журнала. Год, том, номер/выпуск, первая и последняя страницы. Например: Айламазян Э.К. Основные проблемы и прикладное значение экологической репродуктологии // Ж. акуш жен болезн. — 2005. — Т. LIV, Вып. 1. — С. 7–14.

Монография, руководство: Авторы. Название книги. Место издания: Издательство, год. Например: Шабанов П.Д. Руководство по наркологии. СПб.: Лань, 1999.

Глава в книге: Авторы. Полное название главы из цитируемой книги. // Автор. Название книги. / Фамилии редакторов. Место издания: Издательство, год, первая и последняя страницы. Например: Лебедев А.А. Поведенческие эффекты алаптида // Эмоциональное поведение / Под ред. Е.С. Петрова. СПб.: Питер, 2000. — С. 56–78.

Цитирование в тексте дается в прямых скобках (вставка — символы []) на номер работы в списке литературы. Цитируемые источники должны соответствовать списку литературы.

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

АВТОРСКИЕ ОРИГИНАЛЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязана выдать Автору 1 экз Журнала с опубликованной рукописью. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский оригинал Журнала непосредственно в Редакции. Иногородним Авторам авторский оригинал Журнала высылается на адрес автора, ответственного за получение пробных оттисков и авторского оригинала Журнала.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

Автовская ул., 17, офис 5А, Санкт-Петербург, 198152.
Тел./факс: (812) 184-97-51. e-mail: nl@n-l.ru

**ПОЛИТИКА ЖУРНАЛА «ЖУРНАЛЪ АКУШЕРСТВА И ЖЕНСКИХЪ БОЛЕЗНЕЙ®»
В ОТНОШЕНИИ ФОРМИРОВАНИЯ ПОРТФЕЛЯ ИЗДАНИЯ И РАЗМЕЩЕНИЯ
ИНФОРМАЦИОННЫХ МАТЕРИАЛОВ**

*Дата введения в действие: 1 февраля 2002 года
Срок действия: постоянно*

УТВЕРЖДАЮ

Главный редактор, академик



Э.К. Айламазян

Генеральный директор ООО «Издательство И-Л»



И.Г. Родин

Настоящая политика определяет правила формирования портфеля «Журнала акушерства и женских болезней». Правила формирования портфеля «Журнала акушерства и женских болезней» должны обеспечивать равноправное отношение ко всем, кого они затрагивают: авторам журнальных публикаций, редакционной коллегии, рецензентам, рекламодателям, сотрудникам редакции.

Данная политика принимается в целях обеспечения устойчивого финансового состояния издания, строгого соблюдения ценовой политики в отношении материалов рекламного характера.

Материалом рекламного характера признается распространяемая в любой форме, с помощью любых средств информация о физическом или юридическом лице, товарах, идеях и начинаниях (реклам-

ная информация), предназначенная для неопределенного круга лиц, формирующая или поддерживающая интерес к этим физическому, юридическому лицу, товарам, идеям и начинаниям и способствующая реализации товаров, идей и начинаний.

Глава 1. Ст. 2 Федерального закона «О рекламе» от 14.06.1995

Материалы рекламного характера могут быть размещены на страницах издания только на платной основе в соответствии с действующим на данный момент прайс-листом.

«Журнал акушерства и женских болезней» гарантирует равные условия всем фирмам-производителям лекарственных препаратов, медицинского оборудования и изделий медицинского назначения в отношении размещения информационных материалов на своих страницах.

ПОДПИСНОЙ КУПОН

Ф.И.О. _____

Место работы _____

Адрес работы (почтовый индекс, адрес) _____

Рабочий телефон (код города, номер) _____

Прошу оформить подписку на следующие издания:

Наименование издания	Цена руб.	Кол-во экз.
Справочник акушера-гинеколога. 3-е издание. Под ред. Э.К. Айламазяна	150,0	
Исследования молочных желез в практике акушера-гинеколога. Пособие для врачей. Под ред. Э.К. Айламазяна	44,0	
Лекции по фундаментальной и клинической онкологии. Под ред. В.М. Моисеенко, К.П. Хансона, А.Ф. Урманчеевой	660,0	
Рак у пожилых. Под ред. В.Н. Аписимова, В.М. Моисеенко, К.П. Хансона	440,0	
Молекулярная фармакология антигипоксантов. И.В. Зарубина, П.Д. Шабанов	440,0	
Методические материалы по диагностике, лечению и профилактике наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем: Науч.-практ. пособие. А.М. Савичева, Е.В. Соколовский, М. Домейка и др.	132,0	
Пренатальная диагностика в акушерстве: современное состояние, методы, перспективы: Метод. пособие. В.С. Баранов, Т.В. Кузнецова, В.Г. Вахарловский	99,0	
Эндометриозная болезнь. В.П. Баскаков, Ю.В. Цвелев, Е.Ф. Кира	220,0	
Внутриматочная искусственная инсеминация. Донорство спермы: Метод. пособие. В.С. Корсак, В.Г. Вахарловский, Э.В. Исакова и др.	44,0	
Гормональная и иммуноориентированная терапия генитального эндометриоза: Метод. пособие. В.С. Корсак, С.А. Сельков, М.А. Тарасова	44,0	
Диагностика и лечение опухолей яичника: Пособие для врачей. А. Ф. Урманчеева, Г. Ф. Кутушева	44,0	
Железодефицитная анемия беременных: Пособие для врачей. А.А. Полянин, М.А. Тарасова, О.Н. Аржанова, и др.	44,0	
Кольпоскопия: Учеб. пособие. Э.К. Айламазян, О.О. Орлова, Е.А. Михнина	44,0	
Невынашивание беременности. Этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение: Учеб. пособие. Н.Г. Кошелева, О.Н. Аржанова, Т.А. Плужникова и др.	66,0	
Оценка кардиотокограммы при беременности и в родах: Пособие для врачей. А.А. Полянин, И.Ю. Коган, Н.Г. Павлова	44,0	
Подготовка пациентов и порядок проведения экстракорпорального оплодотворения. Ведение ранних сроков беременности после ЭКО: Метод. рекомендации. В.С. Корсак, Э.В. Исакова, Б.А. Каменецкий, А.А. Кирсанов	44,0	
Пролапс тазовых органов у женщин. Пособие для врачей. М. Ю. Коршунов, Е. И. Сазыкина	44,0	
Репродуктивное здоровье женщины в спорте: Пособие для врачей. Э.К. Айламазян, Д.А. Ниаури, Т.А. Евдокимова и др.	44,0	
Стрессовое недержание мочи у женщин. Пособие для врачей. М.Ю. Коршунов, И.В. Кузьмин, Е.И. Сазыкина	44,0	
Хламидийная инфекция в акушерстве и гинекологии (диагностика, клиника, лечение): Метод. пособие. А.М. Савичева, М.А. Башмакова, Н.Г. Кошелева и др.	44,0	
Эндотелиальная дисфункция при гестозе. Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика. Метод. пособие. Е.В. Мозговая, О.В. Малышева, Т.Э. Иващенко и др.	44,0	

Оплата заказа произведена почтовым/банковским переводом № _____ от _____ на сумму (прописью) _____

Копию документа об оплате прилагаю.

Порядок подписки на книги

1. Переведите в адрес редакции соответствующую сумму почтовым/банковским переводом: 198152, Санкт-Петербург, Автовская ул., 17 (офис 5А), ООО «Издательство Н-Л».

Назначение перевода: Подписка на книги (Буровой М.В.).

2. Заполните купон и вместе с квитанцией почтового/банковского перевода перешлите в адрес редакции.

Минимальная сумма подписки — 100 руб.

Отдел распространения: (812) 184-97-51(50) e-mail: nl@n-l.ru

**Министерство связи
Российской Федерации**

N _____
(по реестру ф. 10)

N _____
(по реестру ф. 11)

П р и е м

Наименование предприятия к - гербовая печать	Календ. шт. места выдачи	№ по ф. 5	Сумма, вид услуги, подпись оператора
---	-----------------------------	--------------	---

ПОЧТОВЫЙ ПЕРЕВОД на 990 руб. 00 коп.

Девятьсот девяносто рублей 00 копеек
(рубли прописью, копейки цифрами)

Куда 198152, Санкт-Петербург, Автовская ул., 17, оф. 5А

Кому ООО «Издательство Н-Л» ИНН 780 611 8561 КПП 780601001
Р/с 40702810855240160863 в Красносельском ОСБ № 1892
Северо-западного банка Сбербанка РФ в Санкт-Петербурге
К/с 30101810500000000653, БИК 044030653

От кого Иванова Ивана Ивановича

Адрес 149918, Московская обл.,
Петровский р-н, с. Петровка,
ул. Ленина, 52, кв. 1

(шифр и подпись)

ИСПРАВЛЕНИЯ НЕ ДОПУСКАЮТСЯ

Линия отреза

**Министерство связи
Российской Федерации**

ТАЛОН

к почтовому переводу
на 990 руб. 00 коп.

От кого
Иванова
Ивана Ивановича

Адрес
149918, Московская обл.,
Петровский р-н, с. Петровка,
ул. Ленина, 52, кв. 1

**Министерство связи
Российской Федерации**

N _____
(по реестру ф. 10)

ИЗВЕЩЕНИЕ
о почтовом переводе № _____
(по тетр. ф. 5)

На 990 руб. 00 коп.

Куда 198152, Санкт-Петербург,
Автовская ул., 17, оф. 5А

Кому ООО «Издательство Н-Л»
ИНН 780 611 8561 КПП 780601001
Р/с 40702810855240160863
в Красносельском ОСБ № 1892
Северо-западного банка Сбер-
банка РФ в Санкт-Петербурге
К/с 30101810500000000653,
БИК 044030653

От кого Иванова Ивана Ивановича

Линия отреза

Плата за доставку _____ руб.
Подлежит оплате _____
(подпись)

Оплата

Наименование предприятия	Дата	Номер	Сумма
--------------------------	------	-------	-------

Сумма _____
(рубли прописью, копейки цифрами)

Получил « _____ » _____ 20__ г. _____
(дата) (подпись)

Оплатил _____
(подпись оператора)

Отметки (о досылке, возвращении и причинах неоплаты)

(календ. шт. места получен.
или для перечисления)

ВТОРИЧНОЕ ИЗВЕЩЕНИЕ

Линия отреза

Для получения денег предъявите это извещение и документ, удостоверяющий личность. На извещении предварительно укажите сведения об этом документе

Заполняется получателем

Предъявлен _____
(наименование документа)

Серия _____ № _____
выданный « _____ » _____ 19__ г.

ком _____
(наименование учреждения,
выдавшего документ)

Паспорт прописан* _____
(где, когда и по какому адресу)

Получатель _____ (подпись)

*) Сведения о прописке паспорта заполняются только при получении переводов, адресованных «до востребования»

(календ. шт. Оплатил _____ (дата)
места получения) _____ (подпись)

Линия отреза

Для письменного сообщения

Подписка на журнал
«Журнал акушерства
и женских болезней»
на 1 полугодие
2005 года

Контактный телефон
подписчика

Порядок подписки на 1 полугодие 2005 года

1. Переведите в адрес редакции журнала «Журнала акушерства и женских болезней» соответствующую сумму почтовым/банковским переводом:

198152, Санкт-Петербург, Автовская ул., 17 (офис 5А) ООО «Издательство Н-Л»

Назначение перевода: подписка на журнал «Журнала акушерства и женских болезней» на 1 полугодие 2005 года.
(Буровой М.В.).

Отдел распространения: (812) 184-97-51(50); e-mail: nl@n-l.ru

Стоимость подписки на 1 полугодие 2005 года (2 номера) через редакцию:

- 550 рублей для индивидуальных подписчиков РФ;
- 880 рублей для организаций РФ.

Заполните купон и вместе с квитанцией почтового/банковского перевода пришлите в редакцию.

2. Подписка в Украине: подписное агенство «Информационная служба мира», <http://www.ism.com.ua>

Подписка через агенство «Роспечать». Индекс издания по каталогу (красно-синего цвета) 38 497, 83 016

«Журнала акушерства и женских болезней»
Автовская ул., 17, оф. 5А, Санкт-Петербург, 198152
тел./факс: (812) 184-97-51 (50), e-mail: nl@n-l.ru