

ISSN 1684-0461

**ЖУРНАЛЪ АКУШЕРСТВА
И
ЖЕНСКИХЪ БОЛѢЗНЕЙ**



ТОМ LIV
ВЫПУСК 2
2005

2005 том LIV
выпуск 2

ЖУРНАЛЬ 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-гинекологического
общества Санкт-Петербурга
1887–1935

Вновь утвержден в 1997 году
при содействии:

Ассоциации акушеров-гинекологов
Санкт-Петербурга

и Ленинградской обл.

НИИ акушерства и гинекологии
им. Д.О. Отта РАМН,

Российской Военно-медицинской
академии МО РФ;

Северо-Западного отделения Российской
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
основные содержание докторских
диссертаций

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

Ссылка на ЖУРНАЛЬ АКУШЕРСТВА

«ЖЕНСКИХ БОЛЕЗНЕЙ» обязательна.

Свидетельство № 227388 от 30.02.2002

ФНПС Роспатента

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 Праксителя.

Рим. Национальный музей.

© ООО «Издательство Н-Л»

■ АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

- Айламазян Э.К., Лапина Е.А., Кветной И.М.
**Иммуногистохимические критерии оценки
функциональной зрелости плаценты** 3
- Зайнулина М.С.
**Маркеры дисфункции эндотелия и тромбофилии в диагностике
преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты** 9

■ ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Савицкий А.Г.
**Структура аномалий родовой деятельности в современном
акушерстве: клиничко-статистические аспекты** 17
- Зазерская И.Е., Асеев М.В., Кузнецова Л.В.,
Москаленко М.В., Иващенко Т.Э., Баранов В.С.
**Влияние аллельных вариантов гена VDR3 на скорость потери
минеральной плотности костной ткани у женщин в ранней
постменопаузе** 23
- Чепур С.В., Ниаури Д.А., Попов Э.Н., Харитонов К.П., Кузнецова И.В.
**Участие свободнорадикальных процессов в возможных
механизмах развития сочетанных гиперпластических
процессов органов репродуктивной системы женщин** 31
- Гросс Е.В., Назарова А.О., Никаноров В.Н., Моторная Г.В.,
Димитриенко Т.А.
**Опыт применения семантического дифференциала
для исследования внутренних психологических конфликтов
при невынашивании беременности** 36
- Гринвальд Д.В., Кирсанов А.А., Касумова А.Р., Бондаренко М.В.
**Негативный опыт использования синтетического аналога
соматостатина в терапии синдрома гиперстимуляции яичников** 40
- Флоренсов В.В., Протопопова Н.В., Колесникова Л.И.
**Состояние перекисного окисления липидов и антиокислительной
системы у беременных с неосложненным течением беременности
и плацентарной недостаточностью** 44
- Суворов А.Н., Савичева А.М., Глушанова А.В., Оганян К.А.,
Грабовская К.Б., Алайцева О.В., Зацюрская С.Л., Ферретти Д.,
Аржанова О.Н.
**Анализ клинических штаммов стрептококков группы В
на наличие генов потенциальных адгезинов,
локализованных на «островах патогенности»** 50
- Уральскова М.В., Сафронова М.М., Шарова Л.Е.
Варикозное расширение вен матки: клиника и диагностика 56
- Шаповалова К.А., Тарасова М.А.
**Сравнение эффективности двух- и трехфазного режима
заместительной гормональной терапии при климактерическом
синдроме в перименопаузе** 61
- Chetrite G.S., Thole H.H., Philippe J.-C., Pasqualini J.R.
**Дидрогестерон (дюфастон) и его 20-дигидро-метаболит
как селективные модуляторы эстрогенных рецепторов в клетках
молочной железы у человека. Влияние на экспрессию генов
и 17 β -гидростероид-дегидрогеназы.**



КЛИНИЧЕСКИЕ ЛЕКЦИИ

- Златина Е.А., Потин В.В., Соболева Е.Л., Тарасова М.А.
Принципы лечения синдрома поликистозных яичников 73
- Вахарловский В.Г., Корюков А.А., Беляк Н.В., Шихмагомедов А.А.
Синдром амниотических перетяжек: этиология, клиника, диагностика 79

ОБЗОРЫ

- Шипицына Е.В., Будиловская О.В., Савичева А.М.
Метод амплификации нуклеиновых кислот NASBA (Nucleic Acid Sequence-Based Amplification) и возможности его применения в акушерско-гинекологической практике 83
- Бондаренко М.В.
Отдаленные результаты медикаментозного, хирургического и лучевого лечения пролактинсекретирующих аденом гипофиза 90

ДИСКУССИИ

- Радзинский В.Е., Костин И.Н.
Акушерская агрессия как причина снижения качества родовспоможения 95

ИЗ ИСТОРИИ МЕДИЦИНЫ

- Яковенко Т.Г.
Сеть родовспомогательных учреждений в Петрограде к 1917 году 99

КАЗУИСТИКА

- Новиков Б.Н., Вахарловский В.Г., Соколов К.А., Смолина М.С.
Беременность и роды у больной спинальной мышечной атрофией 104
- Корсак В.С., Щербина Л.А., Шелаева Е.В.
Полный разрыв матки во время беременности после лапароскопической миомэктомии (описание случая) 108

НАУЧНАЯ ЖИЗНЬ

- Протокол № 1 общего собрания Общества акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного региона** 113
- Протокол № 2 заседания правления Общества акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного региона** 115
- Международный научный конгресс «Оперативная гинекология — новые технологии». 22–24 ноября 2005 года Санкт-Петербург. Второе информационное письмо** 116

РЕЦЕНЗИИ

- Гайдуков С.Н.
Гинекология: учебник для вузов. Под редакцией Г.М. Савельевой, В.Г. Бреусенко. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2004. — 480 с. 119

НЕКРОЛОГ

- Профессор Евгения Владимировна Омелянюк: 03.09.1941 – 01.01.2005** 122

ВЫ СПРАШИВАЕТЕ

- Правила для авторов (издательский договор)** 124

Редакционная коллегия

акад. РАМН, засл. деят. науки РФ, проф. Э.К. Айламаjian (гл. редактор);
засл. деят. науки РФ, проф. Ю.А. Репин (зам. гл. редактора);
проф. Ю.В. Щедер (зам. гл. редактора);
д-р мед. наук В.Ф. Беженарь (отв. секретарь);
д-р мед. наук В.М. Бобков (отв. секретарь);
проф. Т.В. Белкина;
проф. Ю.А. Туркин;
проф. И.Н. Еськова;
проф. Е.Ф. Кири;
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. Савельев;
проф. Г.А. Савицкий;
проф. М.А. Тарасова

Редакционный совет

Абаши В.Г. (С-Петербург)
Абрамченко В.В. (С-Петербург)
Аракина О.И. (С-Петербург)
Баранов А.И. (Архангельск)
Гайдуков С.Н. (С-Петербург)
Константинова Н.И. (С-Петербург)
Костючек Д.Ф. (С-Петербург)
Низурн Д.А. (С-Петербург)
Новиков Б.Н. (С-Петербург)
Паллова Н.Г. (С-Петербург)
Радзинский В.Е. (Москва)
Савичева А.М. (С-Петербург)
Сельков С.А. (С-Петербург)
Серов В.И. (Москва)
Сметник В.П. (Москва)
Урманцева А.Ф. (С-Петербург)
Ярославский В.К. (С-Петербург)

Редакция

Родина Н.Г. (ген. директор)
Бузова М.В. (руководитель РНО)
Родина А.В. (ведущий редактор)

Издательский оригинал ООО «Издательство Н-Л»

Адрес редакции

Антоновская ул., 17, офис 5А
Санкт-Петербург, Россия, 198152
тел.: +7 (812) 784-97-50
факс: +7 (812) 784-97-51
e-mail: nl@n-l.ru
http://www.jbmw.ru
(ISSN 1683-9366, Online)

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

Распространяется по подписке

Ндекс издания
по каталогу агентства «Роспечать»
38 497, 83 016

Интернет-магазин
<http://www.setbook.ru>

Формат 60×90^{1/8}

Уч. лис. л. 16,25

Тираж 999 экз. Цена свободная

Отпечатано в типографии
ООО «Издательство Н-Л» в типографии
ООО «Светлица»

Специальный номер (2005) — Т. LIV, Вып. 3)
выходит в октябре 2005 года



© Э.К. Айламазян,
Е.А. Лапина, И.М. Кветной

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

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ЗРЕЛОСТИ ПЛАЦЕНТЫ

■ Впервые получены данные по оценке степени экспрессии гормонов и сигнальных молекул в плацентах у женщин разных возрастных групп, а также при доношенной и переношенной беременности. Установлено влияние возраста беременной женщины на экспрессию гормонов пролактина, мелатонина, а также сигнальных молекул: CD34, NO-синтазы, HLA-DR, CD35, p53, Mcl-1 в ворсинчатом хорионе зрелой плаценты человека. При проведении количественного и качественного анализа экспрессии пролактина, мелатонина, CD34, NO-синтазы, CD35, p53 и Mcl-1 не выявлено отличий в степени экспрессии этих гормонов в ворсинчатом хорионе при доношенной и переношенной беременности, что свидетельствует о функциональной зрелости, а не «старении» плаценты.

■ **Ключевые слова:** плацента; ворсинчатый хорион; сигнальные молекулы; гормоны; иммуногистохимия

Введение

Здоровье новорожденного ребенка в значительной степени определяется течением антенатального периода. Нарушение функций плаценты — одна из основных причин перинатальной заболеваемости и смертности [3]. Еще в середине XX века известный классик отечественной плацентологии А.И. Брусилковский писал: «...мы постепенно приближаемся к прочтению плаценты как визитной карточки плода...» [2].

Важнейшей функцией плаценты является синтез и секреция широкого спектра биологически активных веществ. Многочисленные плацентарные пептиды (их верифицировано уже более 100) выполняют роль гормонов, ферментов, проферментов, ингибиторов, рецепторов, факторов роста, иммунорегуляторных агентов, транспортных и связывающих белков. Уникальность этого органа в плане механизмов интеграции выполняемых функций и присутствия в нем основных регуляторных нейропептидов позволяют считать плаценту одним из важных отделов диффузной нейроэндокринной системы, впервые описанной А.С. Pearse в конце 60-х годов XX века [7].

Объектом нашего исследования был выбран ворсинчатый хорион, так как в силу особенностей строения он играет наиболее важную роль в осуществлении обменных процессов между кровью матери и плода. Доказано, что наиболее активной тканью плаценты в метаболическом и функциональном плане является эпителий ворсинчатого хориона.

Широкие возможности в изучении гормонального статуса плаценты связаны с появлением методов, позволяющих не только изучить особенности гистологического строения и состояния обменных процессов, но и количественно оценить функциональное состояние различных структурных компонентов плаценты.

Расширению знаний способствует бурное развитие молекулярной микроскопии с помощью иммуноморфологических реакций на срезах на тканевом, клеточном и ультраструктурном уровнях исследования, позволяющих визуализировать макромолекулы гормонов, отдельных ферментов, рецепторов, коллагенов различных типов и т.п. Среди иммуногистохимических методов, широко применяемых как в клинической практике, так и в научно-исследовательской работе, одним из наиболее перспективных и высокочувствительных является авидин (или стрептавидин)-биотиновый (АВС) иммунопероксидазный метод.

Анализ современной литературы показал, что большинство исследователей изучали развитие адаптационных механизмов при патологическом состоянии плаценты. Вместе с тем, необходимо отметить

недостаточное внимание к вопросам развития компенсаторно-приспособительных реакций, степени их мобилизации в плацентах у женщин с нормальной физиологической беременностью в зависимости от их возраста. Имеются сведения, касающиеся степени структурных и функциональных сдвигов в плацентах у женщин различного возраста с нормальной физиологической беременностью [4, 5], тогда как исследование нормальной плаценты ограничивалось лишь констатацией процессов, свидетельствующих о функциональном старении органа. Между тем, от степени выраженности этих изменений зависит выключение больших или меньших участков из обменной поверхности плацентарной ткани.

Плацента уникальна и как объект для геронтологических исследований, поскольку ее онтогенез четко очерчен по времени гестации, а плацентарная ткань удобна для поиска четких, согласованных критериев старения на органном, тканевом, клеточном и субклеточном уровнях. В настоящее время убедительные морфологические доказательства истинного старения плаценты отсутствуют, и вопрос «старения» плаценты остается дискуссионным. В литературе нами не найдено работ, касающихся изучения гормональной функции плаценты в связи со старением этого органа.

В основу клинической концепции «старения» плаценты положены исследования перенесенной беременности. В связи с этим исследование экспрессии гормонов при доношенной и перенесенной беременности также представляется актуальной темой для исследования.

Материалы и методы

Объектом для морфо-функционального исследования был избран ворсинчатый хорион 57 доношенных и 14 перенесенных плацент, полученных при родах в родильном отделении НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН. При анализе морфо-функционального состояния исследуемых плацент использованы заключения патогистологи-

ческих исследований последов, проведенных в лаборатории патоморфологии института.

Изучение функциональной активности ворсинчатого хориона в зависимости от возраста беременной проводили на иммуногистохимических препаратах, приготовленных из образцов доношенных плацент женщин различного возраста. Были отобраны плаценты первородящих женщин со срочными родами без осложнений. В ходе проведения исследования материал был распределен на 5 групп в зависимости от возраста женщин (табл.). В качестве группы сравнения нами была выбрана группа 2 — плаценты женщин нормального репродуктивного возраста (от 18 до 28 лет).

Для оценки функциональной активности плацент были использованы антитела к следующим иммуногистохимическим маркерам:

- мелатонину и пролактину — для оценки гормонального статуса плаценты;
- CD34-маркеру эндотелия — для оценки степени васкуляризации ворсин;
- эндотелиальной NO-синтазе как антиоксиданту и регулятору сосудистого тонуса, кровотока и артериального давления;
- HLA-DR и CD35 — для оценки иммунологического статуса плаценты;
- Mcl-1 (антиапоптозному) и p53 (апоптозному) маркерам — для оценки пролиферативной активности плаценты.

Кусочки плаценты объемом 1 см³ фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине (рН 7,2), обезвоживали и заливали в парафин согласно общепринятой схеме. Для обзорной окраски использовали гематоксилин и эозин.

Имуногистохимическое исследование проводили с использованием моноклональных мышиных антител к пролактину человека (1:200, Novocastra), эндотелиальной NO-синтазе (1:150, Novocastra), маркеру дендритных клеток CD35 (1:100, Novocastra), антигену главного комплекса гистосовместимости II класса HLA-DR (1:100, Novocastra), маркеру эндотелиальных клеток CD34 (1:100, Novocastra) человека, антиапоптозному белку Mcl-1 (1:100, Novocastra), проапоптозному белку p53 (1:75, Novocastra). Для визуализации экс-

Таблица

Распределение плацент по группам в зависимости от возраста женщины

№ группы	Возраст женщин, лет	Число обследованных женщин	Процент от числа обследованных женщин в каждой группе
I группа	до 18	8	14
II группа	18–28	22	38,5
III группа	29–35	13	22,5
IV группа	36–40	9	16
V группа	Старше 40	5	9

прессии мелатонина использовали ультраспецифичные кроличьи антитела к мелатонину (1:100, CIDtech Res. Comp.) В качестве вторых антител использовали универсальный набор, содержащий биотинилированные антимышиные и антикроличьи иммуноглобулины. Визуализацию окрасок проводили с применением комплекса авидина с биотинилированной пероксидазой (ABC-kit), с последующим проявлением пероксидазы хрена диаминобензидином (все реагенты от Novocastra).

Морфометрическое исследование проводили с использованием системы компьютерного анализа микроскопических изображений, состоящей из микроскопа Nikon Eclipse E400, цифровой камеры Nikon DXM1200, ПК на базе Intel Pentium 4 и программного обеспечения «Видеотест-Морфология 4.0». В каждом случае измерение проводили в 10 полях зрения при 400-кратном увеличении. Оптическую плотность экспрессии выявленных продуктов измеряли в условных единицах. Также определяли площадь их экспрессии (которая представляла собой отношение площади, занимаемой иммунопозитивными клетками, к общей площади клеток в поле зрения), выражаемую в процентах. Указанные параметры отражают интенсивность синтеза или накопления исследуемых гормонов и сигнальных молекул.

Результаты исследований обрабатывали с помощью компьютерных программ Excel и Statistica 5.0 (Statsoft).

Результаты исследования

Иммуногистохимическое исследование доношенных плацент

На всех иммуногистохимических препаратах была отмечена выраженная экспрессия исследуемых маркеров: мелатонина, пролактина, CD34, NO-синтазы, HLA-DR, CD35, Mcl-1, p53.

Экспрессия мелатонина была выявлена во всех структурных элементах ворсинчатого хориона: синцитиотрофобласте, синцитиокапиллярных мембранах, синцитиальных почках и узлах, единичных клетках стромы и эндотелии сосудов.

Площадь экспрессии мелатонина в 1, 3, 4 и 5-й группах была достоверно меньше, чем в группе 2 — группе сравнения ($p < 0,05$) (рис. 1). Между возрастом матери и значениями площади экспрессии мелатонина выявлена положительная корреляция ($k = 0,06$).

Оптическая плотность мелатонина достигает максимального значения во 2-й группе ($0,34 \pm 0,01$ у.е.), у женщин старше 36 лет (4 и 5-я группы) наблюдается достоверное снижение этого показателя ($p < 0,05$) (рис. 2).

Пролактин-иммунопозитивные клетки обнаружены в синцитиотрофобласте, в том числе и в синцитиокапиллярных мембранах, а также в эндотелии сосудов. Оптическая плотность в 1, 2, 3 и 4-й группах достоверно не отличается; достоверно меньшая величина оптической плотности наблюдалась в плацентах у женщин старше 40 лет ($p < 0,05$) (рис. 3). Площадь экспрессии пролактина в плаценте у женщин старше 29 лет достоверно уменьшается ($p < 0,05$) (рис. 4), что свидетельствует о сокращении числа иммунопозитивных клеток к пролактину.

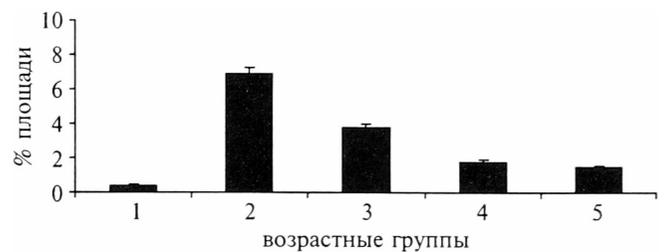


Рис. 1. Площадь экспрессии мелатонина в плацентах беременных различных возрастных групп

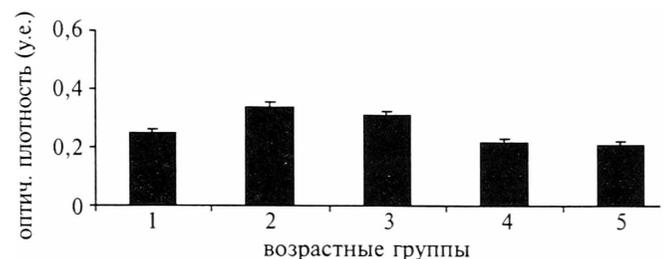


Рис. 2. Оптическая плотность экспрессии мелатонина в плацентах беременных различных возрастных групп

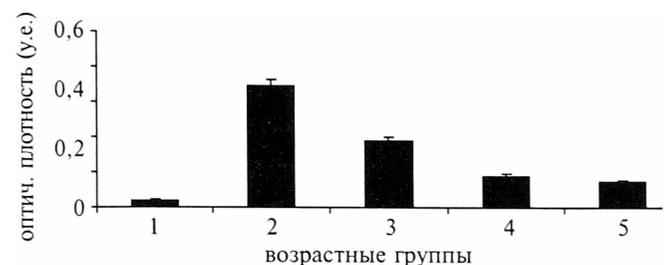


Рис. 3. Оптическая плотность экспрессии пролактина в плацентах беременных различных возрастных групп

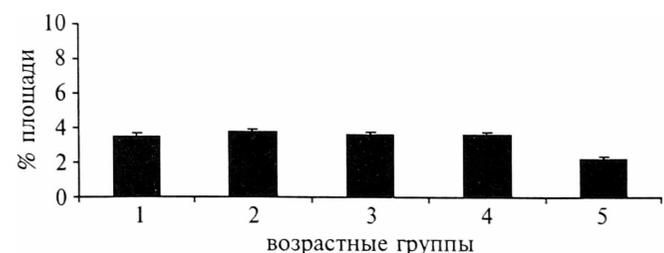


Рис. 4. Площадь экспрессии пролактина в плацентах беременных различных возрастных групп

Полученные данные свидетельствуют о снижении гормональной активности в плодовой части плаценты с увеличением возраста беременной.

Положительная иммуногистохимическая реакция с антителами к CD34 наблюдалась на всех препаратах в эндотелии капилляров ворсин хориона. Степень экспрессии CD34 у женщин нормального репродуктивного возраста (2-я группа) значительно превышает уровень экспрессии этого маркера в остальных возрастных группах как по площади экспрессии, так и по показателям оптической плотности (рис. 5, 6). Между показате-

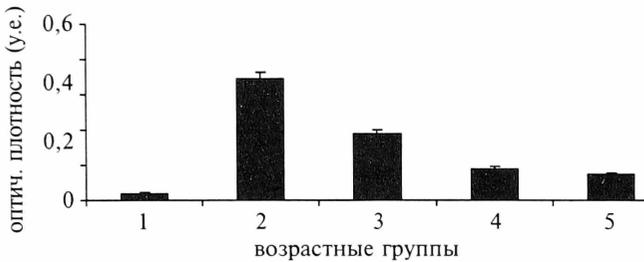


Рис. 5. Оптическая плотность экспрессии CD34 в плацентах беременных различных возрастных групп

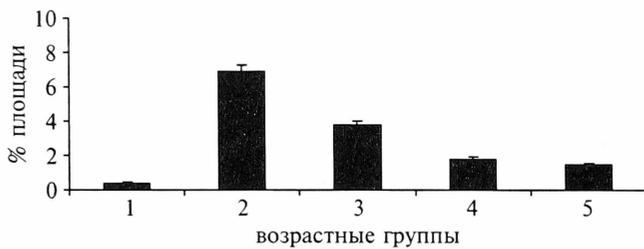


Рис. 6. Площадь экспрессии CD34 в плацентах беременных различных возрастных групп

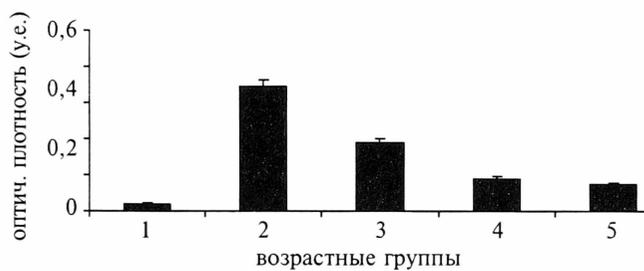


Рис. 7. Оптическая плотность экспрессии NO-синтазы в плацентах беременных различных возрастных групп

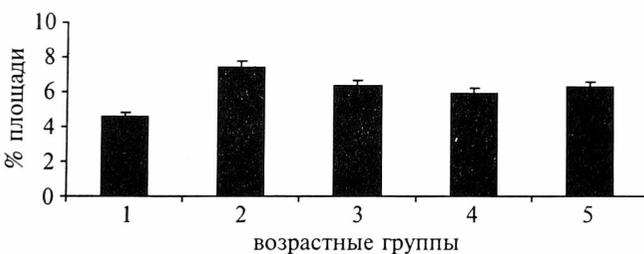


Рис. 8. Площадь экспрессии NO-синтазы в плацентах беременных различных возрастных групп

лями оптической плотности и возрастом женщин выявлена корреляционная связь ($k = 0,23$).

Полученные результаты свидетельствуют о прямом влиянии возраста матери на степень васкуляризации ворсинчатого хориона.

Среди местных плацентарных вазодилататоров наибольшая роль отводится эндотелиальной NO-синтазе. Проведенные иммуно-гистохимические исследования показали, что синцитиотрофобласт, синцитиокапиллярные мембраны, эндотелий капилляров ворсин давали иммунопозитивную реакцию с антителами к эндотелиальной NO-синтазе. Оптическая плотность и площадь экспрессии eNOS достоверно меньше у женщин моложе 18 и старше 28 лет ($p < 0,05$) (рис. 7, 8).

Для оценки состояния иммунной системы плаценты в связи с различным возрастом беременных использовали маркер фолликулярных дендритных клеток CD35 и антиген II класса главного комплекса гистосовместимости HLA-DR.

Единичные CD35-содержащие клетки локализируются преимущественно в строме створочных и промежуточных ворсин, а также в просветах стромальных каналов. При оценке площади экспрессии данного маркера выявлены достоверные отличия между 4 и 2, а также 5 и 2 группами ($p < 0,05$) (рис. 10), в то время как в значениях оптической плотности не найдено статистически достоверных отличий между группами (рис. 9). Проведенный анализ показал наличие корреляции между возрастом беременных и значениями площади экспрессии CD35 ($k = 0,37$), что указывает на увеличение активности CD35-презенти-

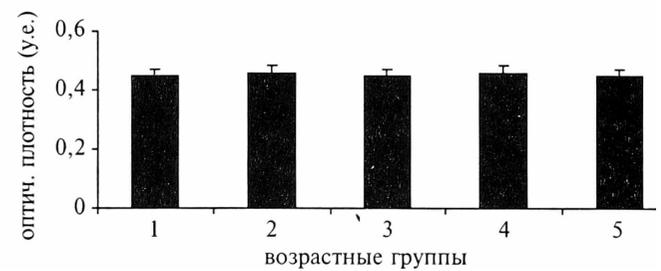


Рис. 9. Оптическая плотность экспрессии CD35 в плацентах беременных различных возрастных групп



Рис. 10. Площадь экспрессии CD35 в плацентах беременных различных возрастных групп

рующих клеток в связи с возрастом беременной женщины.

Экспрессия антигена главного комплекса гистосовместимости II класса HLA-DR наблюдалась в строме, капиллярах ворсин, а также в синцитии. Обнаружена положительная корреляция между значениями площади экспрессии HLA-DR и возрастом беременных ($k = 0,39$) (рис. 12). Достоверных отличий в значениях оптической плотности не было обнаружено (рис. 11).

Таким образом, нами выявлены неоднозначные отличия в экспрессии иммунокомпетентных антиген-презентирующих молекул в плацентах у женщин разного возраста. Обнаружена тенденция к увеличению экспрессии CD35 и уменьшению экспрессии HLA-DR с увеличением возраста беременной.

Иммунопозитивное окрашивание к Mcl-1 наблюдалось практически во всех структурах ворсинчатого хориона: синцитиальном трофобласте, синцитиокапиллярных мембранах, клетках стромы, эндотелии сосудов, что свидетельствует о высокой пролиферативной активности этих элементов даже на поздних сроках беременности.

Межгрупповых различий в значениях оптической плотности Mcl-1 нами не выявлено (рис. 13), однако была показана положительная корреляция между значениями оптической плотности и возрастом беременных ($k = 0,27$).

Площадь экспрессии Mcl-1 максимальна в плацентах женщин нормального репродуктивного возраста ($7,81 \pm 0,07\%$). У женщин 1 группы площадь экспрессии составляет $6,9 \pm 0,03\%$, между этими величинами обнаружены достоверные отличия ($p < 0,05$). Площадь иммунопозитивно окрашенных клеток в 3, 4 и 5-й группах достоверно ниже, чем в группе 2 (рис. 14).

Единичные клетки, вступившие в апоптоз и экспрессирующие протеин p53, встречаются в синцитиотрофобласте и в строме ворсин хориона.

Значения оптической плотности и площади экспрессии этого белка прогрессивно увеличиваются с возрастом беременной (рис. 15, 16). Возраст беременной положительно коррелирует с площадью экспрессии белка p53 ($k = 0,43$) и оптической плотностью ($k = 0,25$).

Полученные результаты позволяют сделать вывод о снижении пролиферативной активности плаценты и увеличении числа клеток, вступивших в апоптоз в связи с увеличением возраста беременной.

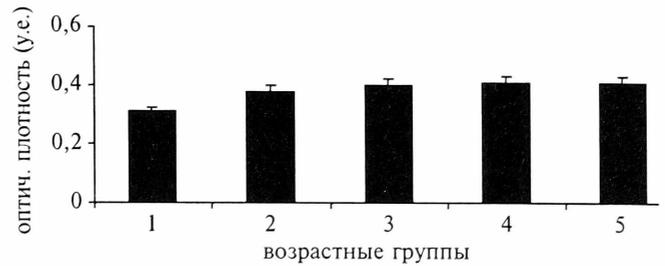


Рис. 11. Оптическая плотность экспрессии HLA-DR в плацентах беременных различных возрастных групп

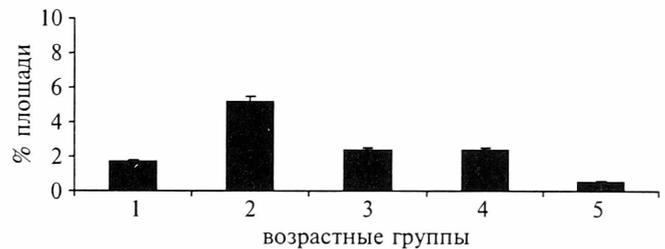


Рис. 12. Площадь экспрессии HLA-DR в плацентах беременных различных возрастных групп

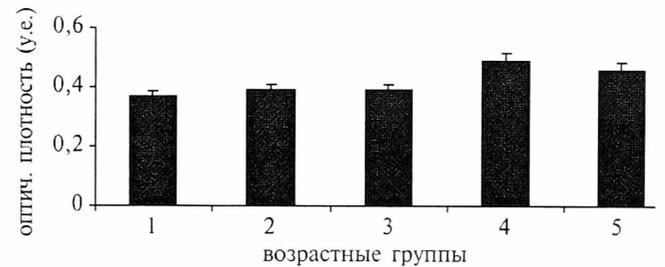


Рис. 13. Оптическая плотность экспрессии Mcl-1 в плацентах беременных различных возрастных групп

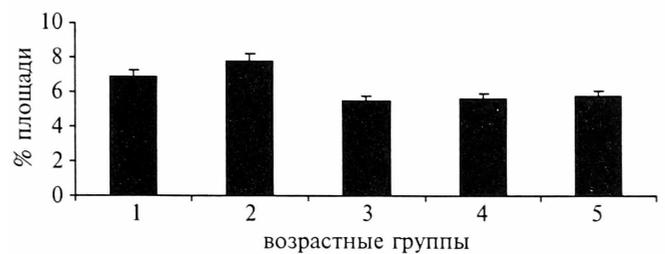


Рис. 14. Площадь экспрессии Mcl-1 в плацентах беременных различных возрастных групп

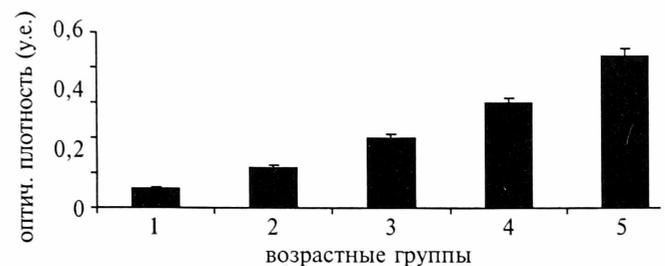


Рис. 15. Площадь экспрессии p53 в плацентах женщин различных возрастных групп

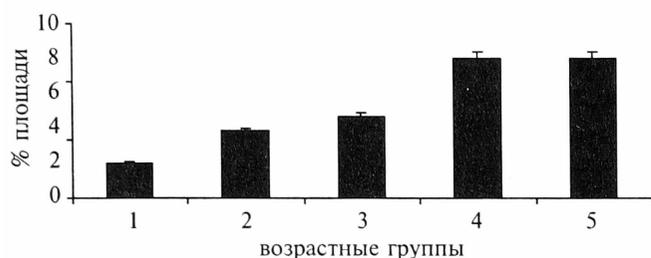


Рис. 16. Оптическая плотность экспрессии p53 в плацентах беременных различных возрастных групп

Иммуногистохимическое исследование «старения» плаценты

В основу клинической концепции «старения» плаценты положены исследования перенесенной беременности [6]. В связи с этим для изучения феномена «старения» плаценты были исследованы 14 плацент, полученных при перенесенной беременности у женщин 18–28 лет и проведен сравнительный анализ экспрессии исследуемых маркеров в зрелой и перенесенной плаценте.

Экспрессия пролактина, мелатонина, CD34, NO-синтазы, CD35, Mcl-1 и p53 были выявлены на всех препаратах при перенесенной беременности.

Все исследуемые маркеры были визуализированы в плаценте при перенесенной беременности в тех же структурах ворсинчатого хориона, что и при срочной беременности. Статистический анализ данных не выявил значимых отличий в показателях оптической плотности и площади экспрессии всех иммуногистохимических маркеров в плацентах при доношенной и перенесенной беременности.

Обсуждение результатов

Исследование гормональной активности ворсинчатого хориона на поздних сроках беременности показало, что все структурные элементы ворсинчатого хориона принимают активное участие в синтезе, депонировании и секреции гормонов и биологически активных веществ.

Анализ макро- и микроскопического строения плацент выявил структурно-функциональные изменения этого органа в связи с возрастом беременной — чем старше женщина, тем выше степень повреждения плаценты. Если в возрасте 18–23 лет межворсинчатое пространство почти свободно от крови, тромбов и фибрина, то уже в возрасте 24–29 лет появляются нарушения фетального и материнского кровообращения. В межворсинчатом пространстве выявляются обширные кровоизлияния, выпадение фибрина и образование фибриноида. В строме конечных

ворсин отмечаются дистрофические процессы в виде отека, который чаще встречается и в большей степени выражен (иногда — с образованием конечных полостей и отслойкой симпласта) у женщин до 30 лет. В строме ряда ворсин обнаруживаются некротические изменения [1].

Таким образом, возрастные процессы в плаценте проявляются комплексом изменений, захватывающих все структурные единицы плаценты: соединительную ткань и трофобласт, клеточные мембраны и систему кровообращения. Важнейшую роль в развитии возрастных изменений играет недостаточная васкуляризация [2].

Результаты данного исследования свидетельствуют о сохранении функциональной зрелости плаценты при перенесенной беременности. По-видимому, «старение» плаценты обусловлено в большей степени общим состоянием организма беременной, нежели сроком гестации, иными словами, «старение» плаценты, как и любого органа в организме беременной женщины, происходит соответственно ее биологическому возрасту.

Литература

1. Багдасарян А.А. Морфо-функциональные изменения в плаценте и адаптационные ее возможности при нормальной и осложненной беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Тбилиси, 1982. — 33 с.
2. Брусиловский А.И. Функциональная морфология плацентарного барьера человека. — Киев. Здоровье, 1976. — 129 с.
3. Савельева Г.М., Федорова М.В., Клименко И.А., Сичинава Л.Г. Плацентарная недостаточность. — М.: Медицина, 1991. — 276 с.
4. Степанов С.А. и др. Введение в клиническую морфологию плаценты человека. — Саратов, 1991. — 168 с.
5. Шорлуян А.П. / Акт. вопр. практ. здравоохран. — Ставрополь, 1984. — С. 43–44.
6. Fox H. Pathology of the placenta. // London, Philadelphia, Toronto, 1978. — 109 p.
7. Pearse A.G. // Med. Biol. — 1977. — Vol. 55, N 3. — P. 115–125.

IMMUNOHISTOCHEMICAL CRITERIA OF THE FUNCTIONAL PLACENTAL MATURITY ESTIMATION

Aylamazyan E.K., Lapina E.A., Kvetnoy I.M.

■ **Summary:** Placental tissue produces more than 100 biologically active molecules: hormones, cytokines, growth factors, enzymes, and others. The correlations between pregnant women age and expression of melatonin, prolactin, CD34, NO-synthase, HLA-DR, CD35, Mcl-1, p53 expression in villous chorion of human mature placenta have been shown. Computer image analysis is not recognized the differences in optical density and expression square values of above immunohistochemical markers either in mature and overmature pregnancy. These data demonstrate high functional activity of overmature placenta. Thus, it may be postulated that the «aging» of placenta is not connected with pregnancy duration but it is determined by the biological age of pregnant women.

■ **Key words:** placenta; villous chorion; signaling molecules; hormones; immunohistochemistry

© М.С. Зайнулина

Государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра акушерства и гинекологии и кафедра патологической физиологии, Санкт-Петербург

МАРКЕРЫ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ И ТРОМБОФИЛИИ В ДИАГНОСТИКЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ ОТСЛОЙКИ НОРМАЛЬНО РАСПОЛОЖЕННОЙ ПЛАЦЕНТЫ

■ **Обследованы 72 женщины с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, 187 беременных с гестозом и 81 женщина с физиологическим течением беременности. Выявлена прогностическая и диагностическая значимость определения содержания в крови тромбомодулина, фибронектина, D-димера и маркеров врожденных дефектов системы гемостаза при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты.**

■ **Ключевые слова:** преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты; дисфункция эндотелия; тромбофилия; маркер; тромбомодулин; фибронектин

Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты остается важной акушерской проблемой, несмотря на то что ее частота не превышает 0,52–1,21 % от всех беременностей. Преждевременная отслойка плаценты в 30 % случаев является причиной массивных кровотечений, приводящих к материнской смертности, а также является основной причиной антенатальной гибели плода.

К факторам риска преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты традиционно относят сосудистые и гемодинамические нарушения у матери, которые наблюдаются при гипертонической болезни, сахарном диабете, хроническом пиелонефрите и гломерулонефрите, васкулитах [1]. В основе нарушения гемодинамики и микроциркуляции, в том числе в маточно-плацентарном бассейне, развивающихся при гестозе и различной соматической патологии, лежит генерализованная дисфункция эндотелия [2, 3].

Существуют несколько гипотез, объясняющих развитие дисфункции эндотелия при патологическом течении беременности [6, 7]. Наибольшие доказательства получила теория плацентарной ишемии. Абсолютная или относительная плацентарная ишемия может развиваться первично в результате недостаточной инвазии трофобласта в спиральные артерии децидуальной оболочки, либо вторично — на фоне диффузной патологии эндотелия, наблюдающейся у пациенток с соматической патологией. В результате ишемии плаценты в кровоток поступают повреждающие эндотелий субстанции, возникает дисбаланс между вазоконстрикторами и вазодилататорами, между тромбогенным потенциалом сосудистой стенки и ее тромборезистентностью, нарушается региональный кровоток, возникают прогрессирующие нарушения жизненно важных органов и функций плаценты [11, 13].

Все шире обсуждается роль нарушений в системе гемостаза в генезе преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. Обычно внутрисосудистое свертывание крови при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты связывается с поступлением тромбопластических субстанций из матки в материнский кровоток. Частота сочетаний преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты с гестозом, экстрагенитальной патологией, зависимость ее клиники от длительности и тяжести гестоза, возникновение одновременно с нарушением функции паренхиматозных органов позволили сформулировать точку зрения, что сама отслойка плаценты является результатом внутрисосудистого свертывания крови при гестозе.

В последние годы получены данные о связи преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты с приобретенной и врожденной тромбофилией. Самой частой причиной приобретенной тромбофилии при беременности является антифосфолипидный синдром. Врожденные нарушения тромбообразования впервые привлекли внимание исследователей в 1965 году, когда появилось сообщение о случае венозного тромбоза в результате недостаточности антитромбина III. Известно 80 мутаций

в детерминирующих генах, которые наследуются по аутосомно-доминантному типу. В 1980-е годы установлено, что дефицит протеинов С и S (витамины К-зависимых гликопротеинов плазмы) является важным фактором развития тромбофилии. Известно более 100 специфических генетических мутаций, которые ведут к недостаточности протеина С, наследуемых по аутосомно-доминантному типу. Наследственный дефицит протеина S описан в 1984 году. Недостаточность протеина S вызывает 32 мутации генов и имеет аутосомно-доминантный тип наследования. Для гетерозиготных носителей характерны тромбозы глубоких вен, ТЭЛА, артериальные тромбозы, гомозиготный дефект несовместим с жизнью.

Мутация фV Leiden (открыта в 1993 году) является наиболее частой причиной высокого генетически обусловленного риска тромбоза и вызывает развитие резистентности фактора V к активированному протеину С. APC-резистентность обнаруживается у 78 % женщин с венозными тромбозами при беременности, при этом генотип фV Leiden встречается приблизительно в 46 % случаев.

Мутация протромбина G20210 А впервые описана в 1996 году у больных с семейным анамнезом венозных тромбозов, наследуется аутосомно-доминантно. Наличие этой мутации повышает риск тромбозомболии в 3 раза. Мутация в гене протромбина выявлена у 16,9 % женщин с тромбозомболическими осложнениями (у женщин с физиологическим течением беременности 1,3 %).

Частота комбинации дефектов фV Leiden и мутации гена протромбина у женщин с тромбозомболическими осложнениями встречается в 9,3 %. У женщин с физиологическим течением беременности сочетаний подобных дефектов не наблюдается. Наличие двух и более мутаций повышает риск тромбоза почти в 100 раз.

Гипергомоцистеинемия встречается у 8–20 % здорового населения. Наиболее частая форма врожденной гипергомоцистеинемии — гомозиготная форма дефицита цистатион-β-синтетазы (CBS), ее частота составляет 1:250 000–1:335 000 в популяции. Реже наблюдается гомозиготный и гетерозиготный дефицит метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR). Тромбофилия при гипергомоцистеинемии развивается в результате повреждения сосудистой стенки со снижением активности NO, активации и гиперагрегации тромбоцитов в результате повышения уровня ТхА2, а также гиперкоагуляции (активация фXII, фV и тканевого фактора, снижение экспрессии гепаран-сульфата, уменьшение активности t-РА, снижение функции тромбомодулина и активности протеина С).

По данным Г.М. Савельевой [4] у 17 % пациенток с гестозом выявлена гипергомоцистеинемия, у 24,7 % — дефицит протеина S, у 16 % — APC-резистентность и 29,4 % беременных имели антикардиолипидные антитела. Врожденные нарушения ферментов, регулирующих метионингомоцистеиновый метаболизм, приводили к привычному раннему выкидышу, тромбозам в межворсинчатом пространстве, что способствовало преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, инфарктам плаценты, задержке развития плода.

Классическими симптомами преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты являются боли (в 70 % случаев по данным В.Н. Серова и А.Д. Макария [5]), признаки внутреннего или наружно-внутреннего кровотечения; локальная болезненность матки и прогрессирующая гипоксия плода.

Из дополнительных методов на первом месте стоит ультразвуковое исследование. Оно может быть использовано в диагностике больших гематом и тех, которые кальцифицированы, но не значимо в диагностике острого кровотечения.

К дополнительным методам диагностики относят определение в материнской крови фетального гемоглобина, однако этот метод недостаточно чувствителен и специфичен [8]. Увеличение в сыворотке матери альфа-фетопротеина, которое во II триместре ассоциируется с 10-кратным увеличением риска преждевременной отслойки плаценты, в III триместре дает большие колебания значений и не является достоверным [9].

Сывороточный СА 125, источником которого является децидуальная ткань, также увеличивающийся в некоторых случаях преждевременной отслойки плаценты, не является чувствительным маркером [16].

Важным показателем является определение ПДФи и ПДФг как маркеров внутрисосудистого расщепления факторов свертывания крови при данной патологии. Даже при незначительной преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты наблюдается попадание тромбопластических субстанций тканевого и клеточного происхождения в материнский кровоток, в результате чего развивается гипертромбинемия и внутрисосудистое свертывание крови.

Целью настоящего исследования явилось изучение диагностической ценности определения в крови ряда маркеров функционального состояния эндотелия и тромбофилии у женщин с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты.

Материалы и методы

Для выполнения поставленных задач обследовано 340 женщин. В основную группу были включены 72 женщины с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты. Группы сравнения составили 81 беременная в III триместре физиологически протекающей беременности и 187 беременных в III триместре с гестозом различной степени тяжести.

У 56 женщин (77,8 %) преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты развилась в III триместре беременности, у 14 женщин (19,4 %) — в начале I периода родов, причем средняя продолжительность родов составила около 1 часа, и у 2 женщин (2,8 %) — в конце II периода родов.

У 59 женщин (81,9 %) преждевременная отслойка плаценты развилась на фоне гестоза, из них у 45 (62,4 %) на фоне легкого течения гестоза-отеков беременных и нефропатии I степени, у 14 (19,5 %) — на фоне тяжелого течения гестоза (нефропатии II, III степени, преэклампсии и эклампсии), у 13 женщин (18,1 %) гестоза не было. У 37 женщин (51,3 %) наблюдалась легкая степень тяжести отслойки плаценты (до 1/6 площади плаценты), у 27 (37,5 %) — средняя степень тяжести (отслойка от 1/6 до 2/3 площади плаценты) и у 8 (11,2 %) — тотальная отслойка плаценты.

Для выполнения поставленной цели проводилось исследование крови на содержание маркеров дисфункции эндотелия: тромбомодулина, растворимых молекул адгезии (sICAM-1 и sVCAM-1), фактора Виллебранда, фибронектина.

Гемостазиологическое обследование: коагулограмма, скрининг нарушений в системе протеина С, определение APC-резистентности, содержание антитромбина III и D-димера проведено у 72 женщин с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, 187 женщин с гестозом и 81 женщины с физиологическим течением беременности. Обследование на врожденные дефекты системы гемостаза: мутацию фV Leiden, полиморфизм G/A-455 в гене фибриногена, полиморфизм 4G/5G в гене PAI-1, полиморфизм C677-T в гене MTHFR, полиморфизм P1 A1/A2 в гене GrIIIa, мутацию G20210-A в гене протромбина методом ПЦР было проведено у 61 женщины с отслойкой плаценты, 21 женщины с физиологическим течением беременности, и у 54 — с гестозом различной степени тяжести.

Кровь для исследования забирали из локтевой вены в пластиковую или силиконированную пробирку, содержащую 3,8 %-й раствор натрия лимоннокислого 3-х замещенного (цитрата натрия), соот-

ношение объемов крови и цитрата натрия — 9:1. Кровь центрифугировали при 3000–4000 об/мин (1200 g) в течение 15 минут. В результате получали бедную тромбоцитами плазму, которую переносили в другую пробирку, где хранили до проведения исследования. Не допускался анализ плазмы, имеющей сгустки, гемолиз, избыток цитрата натрия и полученной более 2-х часов назад. Замороженные образцы плазмы хранились при температуре от -20 до -16°C не более 1 месяца.

Для определения содержания в крови sVCAM-1, sICAM-1 и тромбомодулина использовались реактивы «human sVCAM ELISA», «human sICAM ELISA» и «human sCD141 ELISA» производства Diaclon (Франция). Иммуноферментное определение содержания антигена фактора Виллебранда проведено двухступенчатым «сэндвич-Elisa» методом с использованием набора «КлиниТест-ФВ». Для определения фибронектина использовался набор «ИФА-Фн» производства ЗАО «НВО Иммунотекс». Для определения сочетанного или изолированного дефицита протеинов С и S, а также резистентности фактора V к протеину С использовался набор «Парус-тест» производства «Технология-Стандарт». Для определения резистентности фактора Va к активированному протеину С использовался набор «Фактор V-PC-тест» производства «Технология-Стандарт». Исследование антитромбина-III проводилось методом жидкофазной иммунопреципитации с нефелометрической конечной точкой определения с использованием реактива производства «Орион-Диагностика». Специфичное полуколичественное определение в плазме перекрестных дериватов фибрина, содержащих D-димер домен, проведено путем латексного агглютинационного иммуноанализа. Для определения использовался набор «Фибриностикон».

Полученные в процессе исследования медико-биологические данные обрабатывались на ЭВМ типа IBM-PC с помощью программы Statistica for Windows 5.11. Сравнение количественных показателей в исследуемых группах проводилось с использованием критериев Манна-Уитни и модуля ANOVA. Критерием статистической достоверности получаемых выводов считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Одним из важнейших методов диагностики дисфункции эндотелия является оценка содержания в крови различных веществ, образующихся в эндотелии. Не все показатели имеют одинаковую диагностическую ценность, поскольку значитель-

ная часть маркеров функционального состояния эндотелия, кроме эндотелиоцитов, образуются и в других клетках. К высокоспецифичным маркерам дисфункции эндотелия относятся тромбомодулин и растворимые молекулы адгезии — ICAM-1 и VCAM-1. Тромбомодулин является гликопротеином в составе мембраны эндотелия и клеточным рецептором для тромбина. Он превращает протеин С в активную форму, выполняя антикоагулянтную функцию. Содержание тромбомодулина в крови повышается при повреждении эндотелия.

Молекулы адгезии, ICAM-1 и VCAM-1, относятся к суперсемейству иммуноглобулинов и связываются с интегринами мембран лейкоцитов. Они экспрессируются эндотелиоцитами и частично переходят в кровь при активации эндотелия. Повышение содержания растворимых молекул адгезии в крови является высокоспецифичным маркером дисфункции эндотелия. Повышенная адгезивность эндотелия имеет большое значение в патогенезе атеросклероза, синдрома системной воспалительной реакции и других патологических состояний.

Высокоспецифичным маркером функционального состояния эндотелия является также фактор Виллебранда, способствующий адгезии тромбоцитов к поврежденному эндотелию. Другим источником фактора Виллебранда являются тромбоциты. Фибронектин является субэндотелиальным внеклеточным гликопротеином, который обнаруживается также в тромбоцитах и плазме, и является важным фактором адгезии тромбоцитов в месте повреждения сосуда. В отличие от вышеприведенных маркеров, фибронектин не является строго специфичным маркером дисфункции эндотелия, поскольку синтезируется не только эндотелиоцитами, однако его содержание в крови возрастает при патологии, сопровождающейся повреждением сосудистой стенки.

Результаты нашего исследования показали увеличение содержания тромбомодулина, sICAM-1, фактора Виллебранда, фибронектина в материнском кровотоке при гестозе соответственно степени его тяжести, что свидетельствует об активации и стимуляции эндотелиоцитов при гестозе, максимально выраженном при тяжелом его течении (табл. 1).

Важным для понимания роли дисфункции эндотелия в патогенезе преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты является изучение динамики маркеров дисфункции эндотелия у женщин с отслойкой плаценты, развившейся как на фоне гестоза, так и без явлений гестоза.

Как видно из табл. 2, содержание таких маркеров дисфункции эндотелия, как тромбомодулин, растворимые молекулы адгезии, фактор Виллебранда и фибронектин, при гестозе и при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты на фоне гестоза аналогичной степени тяжести статистически достоверно не отличалось, что свидетельствует в пользу того, что системная дисфункция эндотелия у женщин с отслойкой плаценты в этих группах обследованных обусловлена гестозом.

Особый интерес представляет изучение содержания маркеров дисфункции эндотелия у женщин, у которых преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты развивалась без очевидного преморбидного фона. У этой группы обследованных женщин не наблюдалось никаких до- и клинических проявлений гестоза. Кроме того, по возрасту, паритету, данным анамнеза, особенностям течения настоящей беременности эти женщины статистически достоверно не отличались от тех обследованных, у которых беременность протекала физиологически, поэтому сравнение содержания маркеров дисфункции эндотелия в крови проводилось между женщина-

Таблица 1

Содержание маркеров дисфункции эндотелия в крови женщин с гестозом различной степени тяжести

Группа обследованных	Показатель				
	Тромбомодулин, нг/мл	sICAM-1, нг/мл	sVCAM-1, нг/мл	Фактор Виллебранда, нг/мл	Фибронектин, нг/мл
Физиологическое течение	6,86 ± 0,24	1002,92 ± 28,6	736,34 ± 22,18	115,45 ± 4,38	234,98 ± 9,12
Легкое течение гестоза	7,37 ± 0,13*	1095,82 ± 26,98	786,52 ± 11,86	122,53 ± 2,82*	367,27 ± 12,5**
Тяжелое течение гестоза	8,88 ± 0,35**	1289,12 ± 48,63**	766,65 ± 30,46	150,16 ± 7,08**	493,18 ± 28,21**

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$

Таблица 2

Содержание маркеров дисфункции эндотелия в крови женщин с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты на фоне гестоза различной степени тяжести

Группа обследованных	Показатель				
	Тромбомодулин, нг/мл	sICAM-1, нг/мл	sVCAM-1, нг/мл	Фактор Виллебранда, нг/мл	Фибронектин, нг/мл
Легкое течение гестоза без отслойки плаценты	7,37 ± 0,13	1095,82 ± 26,08	786,52 ± 11,86	112,53 ± 2,82	367,27 ± 12,5
Легкое течение гестоза с отслойкой плаценты	7,59 ± 0,28	1027,61 ± 41,69	746,22 ± 25,43	122,74 ± 4,16	421,53 ± 31,25
Тяжелое течение гестоза без отслойки плаценты	8,88 ± 0,35	1289,12 ± 48,63	766,65 ± 30,46	150,16 ± 7,08	493,18 ± 28,21
Тяжелое течение гестоза с отслойкой плаценты	8,61 ± 0,64	1301,68 ± 84,96	785,02 ± 42,35	157,5 ± 7,76	496,46 ± 58,19

Таблица 3

Содержание маркеров дисфункции эндотелия в крови женщин с отслойкой плаценты без гестоза

Группа обследованных	Показатель				
	Тромбомодулин, нг/мл	sICAM-1, нг/мл	sVCAM-1, нг/мл	Фактор Виллебранда, нг/мл	Фибронектин, нг/мл
Без гестоза без отслойки плаценты	6,86 ± 0,24	1002,92 ± 28,6	736,34 ± 22,18	115,45 ± 4,38	234,98 ± 9,12
Без гестоза с отслойкой плаценты	7,51 ± 0,23	900,03 ± 45,89	675,41 ± 33,36	114,45 ± 6,02	321,46 ± 32,69*

* — p < 0,01

ми с отслойкой плаценты без гестоза и практически здоровыми беременными.

Как следует из табл. 3, содержание подавляющего большинства маркеров дисфункции эндотелия, таких, как тромбомодулин, растворимые молекулы адгезии, фактор Виллебранда, статистически достоверно не изменялось. Кроме того, у женщин с отслойкой плаценты без гестоза наблюдалось статистически достоверное увеличение содержания растворимого фибронектина в крови, что, по-видимому, связано с повреждением трофобласта (табл. 3). Содержание тромбомодулина у женщин без гестоза с отслойкой плаценты также имело тенденцию к повышению, однако это повышение не было статистически достоверным (см. табл. 3). Источником повышения содержания тромбомодулина в крови у этих женщин, также, по-видимому, является трофобласт.

Важная роль тромбофилии в генезе преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты в настоящее время не подвергается сомнению. Однако стандартное исследование свертывающей системы крови, проводимое рутинно в клинической практике и включающее определе-

ние времени свертывания крови, содержания фибриногена, протромбиновый индекс, активированное время рекальцификации, подсчет количества тромбоцитов в венозной крови и плазме, индуцированную АДФ, ристомицином и коллагеном агрегацию тромбоцитов, а также время лизиса эуглобулинового сгустка и цельной крови, не выявило каких-либо отклонений от нормы у женщин с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты как на фоне гестоза, так и без него.

Чрезвычайно важным является изучение содержания в крови женщин с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты и гестозом показателей антикоагуляционного потенциала крови, и, в частности, содержания основного антикоагулянта — антитромбина III. При преждевременной отслойке плаценты у женщин без гестоза его количество составило 135,15 ± 11,5 мг/л, что достоверно ниже, чем у женщин без гестоза без отслойки плаценты (236,69 ± 7,3 мг/л, p < 0,001). При отслойке плаценты на фоне легкого течения гестоза также наблюдалось достоверное снижение содержания антитромбина III (156,58 ± 8,9 мг/л) по сравнению с его

содержанием у женщин с легким течением гестоза без отслойки плаценты ($196,96 \pm 4,54$ мг/л, $p < 0,001$). У женщин с отслойкой плаценты на фоне тяжелого течения гестоза не отмечено достоверных различий содержания исследуемого показателя по сравнению с тяжелым течением гестоза без отслойки плаценты ($132 \pm 7,02$ мг/л и $143,45 \pm 7,3$ мг/л соответственно). Во всех группах женщин с отслойкой плаценты и в группе женщин с тяжелым течением гестоза содержание антитромбина III было ниже границы нормы, характерной для физиологических колебаний этого показателя, что свидетельствует о важной роли дефицита антитромбина III в развитии этих грозных осложнений беременности.

Нами также был проведен скрининг нарушений в системе протеина С у женщин с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, который не выявил статистически достоверного увеличения количества женщины с APC-резистентностью.

Таким образом, при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты как на фоне гестоза, так и без гестоза, выявляется снижение содержания антитромбина III, в то время как достоверного увеличения частоты нарушений в системе протеина С и APC-резистентности в этих группах обследованных не выявлено.

С целью выявления активации внутрисосудистой коагуляции женщины с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты и гестозом были обследованы на

содержание в крови D-димера. У 30,8 % женщин с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты без гестоза, 17,8 % женщин с отслойкой плаценты на фоне легкого течения гестоза и у 35,8 % женщин с отслойкой плаценты на фоне тяжелого течения гестоза выявлено повышение содержания D-димера в крови выше 500 нг/мл. В группах сравнения повышение количества D-димера в крови наблюдалось в статистически достоверно более низком проценте случаев: у 3,7 % женщин без гестоза без отслойки плаценты, у 2,1 % женщин с легким течением гестоза без отслойки плаценты и у 18,5 % обследованных с тяжелым течением гестоза без отслойки плаценты ($p < 0,001$). Это свидетельствует о процессах перекрестной полимеризации фибрина в процессе внутрисосудистого свертывания крови, наблюдающегося в момент развернутой клинической картины преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. Следовательно, при отслойке плаценты как на фоне гестоза, так и без клинической картины гестоза, наблюдается дефицит естественных антикоагулянтов (антитромбина III) и активация внутрисосудистой коагуляции (повышение содержания D-димера).

Важным патогенетическим фактором преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты может служить наличие врожденных дефектов системы гемостаза, которые создают неблагоприятный преморбидный фон и способствуют проявлению гиперкоагуляции в межворсинчатом пространстве. Как видно из таблицы 4, у женщин

Таблица 4

Частота врожденных дефектов системы гемостаза у женщин без отслойки плаценты и с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты

Показатель	Группа		
	Обследованные без отслойки плаценты n = 75	Обследованные с отслойкой плаценты n = 61	Всего N = 136
Мутация фактора V Leiden	8 (10,7 %)	3 (5 %)	11 (8,1 %)
Полиморфизм G/A-455 в гене фибриногена	20 (26,7 %)	12 (19,7 %)	32 (23,6 %)
Полиморфизм C677-T в гене MTHFR	22 (29,4 %)	38** (62,3 %)	60 (44,2 %)
Полиморфизм 4G/5G в гене PAI-1	17 (22,7 %)	15 (24,6 %)	32 (23,6 %)
Полиморфизм PI A1/A2 в гене GrpIIIa	8 (10,7 %)	18* (29,5 %)	26 (19,2 %)
Мутация G20210-A в гене протромбина	1 (1,4 %)	2 (3,3 %)	3 (2,2 %)

* — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$

с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты наблюдалась достоверно более высокая частота встречаемости полиморфизма C677-T в гене MTHFR (62,3 % по сравнению с 29,4 % у женщин без отслойки плаценты) и частоты полиморфизма P1 A1/A2 в гене Gr IIIa (29,5 % по сравнению с 10,7 % у обследованных без отслойки плаценты).

Мы не выявили гомозиготных мутаций фактора V. Гомозиготный полиморфизм MTHFR наблюдался у 4 женщин с отслойкой плаценты (6,6 %), гомозиготный полиморфизм в гене фибриногена — у 2 женщин с отслойкой (3,3 %) и 4 женщин с гестозом (9,1 %), гомозиготный полиморфизм рецепторов тромбоцитов — у 2 женщин с отслойкой (3,3 %). Все обследованные с полиморфизмом PAI-1 были гомозиготны.

У женщин с преждевременной отслойкой плаценты выявлено достоверное увеличение процента сочетания двух и более полиморфизмов генов факторов, регулирующих гемостаз и достоверно меньшее число женщин, не имеющих врожденных дефектов системы гемостаза. Так, сочетание трех дефектов наблюдалось в 18,1 % случаев, сочетание двух дефектов — в 26,3 % случаев и отсутствие дефектов — в 14,8 % случаев, в то время как при физиологическом течении беременности сочетание трех дефектов не наблюдалось, сочетание двух дефектов было в 4,8 % и отсутствие врожденных дефектов системы гемостаза — у 64 % обследованных ($p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ соответственно).

Попытки обнаружить высокоспецифичные маркеры преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты предпринимались неоднократно, однако подтверждения своей специфичности в процессе дальнейших исследований не получали.

Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты имеет характерную клиническую картину и патогномичные симптомы, в связи с чем часто не требует дополнительных методов диагностики. Кроме того, отслойка плаценты является urgentной акушерской ситуацией, угрожающей жизни плода и матери, а также способствующей развитию необратимых изменений в матке, приводящих к необходимости удаления детородного органа, поэтому в подавляющем большинстве случаев требует экстренного родоразрешения, что исключает применение диагностических вмешательств, требующих длительного времени.

Тем не менее, поиск специфических маркеров отслойки плаценты продолжается, что связано с попыткой найти показатели, обладающие высокой прогностической ценностью.

U. Magriples и соавт. [10] полагают, что исследование содержания в крови тромбомодулина является более специфическим маркером преждевременной отслойки плаценты, чем определение фетального гемоглобина, CA125 и ультразвуковое исследование. При содержании в плазме крови свыше 6,0 нг/мл чувствительность его и специфичность составила 87,5 % и 76,5 % соответственно. Однако необходимо отметить, что авторы исключили из исследования женщин с гестозом, поскольку при гестозе тромбомодулин повышен. То есть тромбомодулин был предложен как диагностический маркер отслойки плаценты, развившейся без клинической картины гестоза. На наш взгляд, такое деление нецелесообразно.

Представляет интерес сообщение о диагностической ценности определения фибронектина в крови матери с целью прогнозирования ВЗРП. Так, X. Wang и соавт. [15] определяли фибронектин в сроках 24–34 недели. У тех женщин, у которых развился в последующем ВЗРП, уровень фибронектина был достоверно выше. При содержании фибронектина 472 нг/мл чувствительность, специфичность и положительная прогностичность были: 57,14 %, 95,69 % и 61,54 % соответственно.

Мы не выявили достоверных изменений содержания тромбомодулина у женщин с отслойкой плаценты без гестоза по сравнению со здоровыми беременными, в то время как фибронектин был статистически достоверно повышен в этой группе обследованных. При отслойке плаценты, сопровождающей развернутую клиническую картину гестоза, тромбомодулин и фибронектин были в равной степени повышены и в основной группе, и в группе сравнения. Таким образом, эти показатели являются важными маркерами дисфункции эндотелия, сопровождающей как развернутую клиническую картину гестоза, так и тех осложнений, которые на его фоне развиваются.

Общеизвестно, что отслойка плаценты сопровождается активацией внутрисосудистой коагуляции. Однако является ли гиперкоагуляционный синдром состоянием, предшествующим отслойке плаценты? Коагулограммы тех беременных, у которых в последующем развилась отслойка плаценты, показали, что гиперкоагуляционный статус для этой группы женщин не характерен. По данным литературы, при начавшейся отслойке плаценты и живом плоде коагулопатия встречается реже, чем при мертвом плоде, когда она наблюдается в 30–35 % случаев [13]. Тромбоцитопения, увеличение протромбинового времени и гипофибриногенемия имеют чувствительность до 20 %. Определение D-димера



© А.Г. Савицкий

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

СТРУКТУРА АНОМАЛИЙ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В СОВРЕМЕННОМ АКУШЕРСТВЕ: КЛИНИКО-СТАТИСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

■ Комплексный клинико-статистический анализ особенностей течения родов в период с 1994 по 2003 годы показал, что в структуре аномалий родовой деятельности происходят достоверные изменения. Наряду со значительным снижением частоты выявления слабости родовой деятельности и тенденции к снижению частоты выявления дискоординированной родовой деятельности существенно возросла частота выявления быстрых и стремительных родов. Диагностика дискоординации родовой деятельности в наибольшей степени связана с предпочтениями, эрудицией и опытом врача, чем с реальным соотношением выявляемых признаков и симптомов патогномичных этой патологии родов. Точно те же признаки и симптомы часто диагностируются и при постановке диагноза слабости родовой деятельности, что дает основание отнести оба этих диагностических вида патологии родов к одному состоянию — гипертонической дисфункции матки, в основе развития которой лежит корпорально-цервикальная диссинергия, а не патология «лейсмекера», как это считалось ранее.

■ **Ключевые слова:** аномалии родовой деятельности; слабость и дискоординация родовой деятельности; гипертоническая дисфункция матки; маточно-цервикальная диссинергия

Вокруг проблемы «дискоординации родовой деятельности» (ДРД) в последние 10–15 лет складывается довольно сложная, прежде всего в своей противоречивости и неопределенности, ситуация. Хорошо известно, например, что используемая и в нашей стране МКБ ВОЗ X пересмотра (Женева, 1995) предусматривает и возможность, и необходимость выделения из массы аномалий родовой деятельности не только ДРД, но даже ее видовых вариантов. Здесь, говоря о ДРД, мы имеем в виду то представление о патологии, которое дается ведущими учеными, изучающими эту проблему [1–5, 13, 14]. В существующей сейчас клинической практике считается возможным реальное выявление вариантов ДРД и их классификации в родах, о чем говорится во всех новейших руководствах и учебниках акушерства [1–5, 13, 14]. При этом основой этого выявления остается концепция Reynolds, Alvarez и Caldeyro-Barcia [15–18, 21–23], сформулированная в конце 40-х — начале 50-х годов прошлого века. В то же самое время в англоязычной учебно-методической литературе терминологическое понятие ДРД в последние годы практически не используется, а если и упоминается, то вне связи с реальными практическими проблемами акушерства сегодняшнего дня [11, 19, 20, 24 и др.]. В специализированных журналах, издающихся за рубежом, статей, посвященных ДРД, в последние 5–7 лет мы не нашли. Более того, эта тематика постепенно исчезает и со страниц отечественной периодики. Например, за все годы публикаций материалов такого представительного форума, как «Мать и дитя», была помещена только одна работа [10], посвященная вопросам прогноза ДРД. Возможность выявления ДРД ведущим роды врачом предусматривает обязательное использование либо многоканальной наружной гистерографии, либо изучение внутриматочного давления. Таково было положение создателей гипотезы о функциональной гетерогенности миометрия рожавшей матки человека и возможной миграции и дезинтеграции пейсмекера — водителя ритма [15–18, 21–23]. Во главе угла учения о координированной и дискоординированной родовой схватке лежало представление о «тройном нисходящем градиенте». Выявить и документировать наличие или извращение «тройного нисходящего градиента», по мнению создателей этой гипотезы, можно было только с использованием вышеупомянутых способов гистерографии. Хорошо известно, что и многоканальная наружная гистерография, и способы измерения внутриматочного давления в современном акушерстве не используются, поскольку практическими врачами они считаются малоинформативными и вовсе не отражающими те физические явления, которые должны быть проанализированы с их помощью [6–9, 12]. Таким образом, диагностика ДРД в современных



условиях основана на анализе и интерпретации клинических проявлений патологии, которые по общепринятым положениям присущи именно ей. Подобной точки зрения в основном придерживаются отечественные акушеры [1–5, 13, 14].

В связи с изложенным мы считали целесообразным проанализировать современные представления о ДРД как наиболее неоднозначной в диагностическом плане формы аномалий родовой деятельности, основываясь на изучении клинико-статистических аспектов проблемы. В основном, нас интересовало следующее:

1. С какой частотой современный акушер, не использующий специальных инструментальных методов диагностики ДРД, а именно многоканальной наружной гистерографии, и опирающийся, главным образом, на рекомендуемые общепринятые способы клинической диагностики, выявляет этот вид аномалий родовой деятельности?

2. Какое место в структуре аномалий родовой деятельности, выявляемых в современном родильном зале при современных методах ведения беременных, занимает ДРД?

3. Насколько патогномоничны общепринятые клинические маркеры ДРД, которые позволяют дифференцировать ее от других аномалий родовой деятельности?

В настоящее время среди всех видов аномалий выделяются четыре вида аномалий родовой деятельности, принципиально отличающихся

по своим параметрическим характеристикам. Первые два вида — стремительные и быстрые роды, характеризуются ускоренным раскрытием маточного зева и продвижением предлежащей части плода через костный таз и мягкие родовые пути. С биомеханической точки зрения это гиперэргический вариант, при котором напряжение миометрия максимально полно конвертируется во внешнюю работу по деформации тканей шейки из-за их крайне низкой резистентности к растяжению [12]. То есть речь идет о том, что матка, не встречая сопротивления со стороны шейки матки, совершает работу по раскрытию в более короткие сроки. Это отнюдь не всегда гипертонический вариант сократительной деятельности миометрия, как считают некоторые акушеры [13]. Сегодня в этом можно убедиться при анализе течения «программированных» родов. Идеальная предварительная подготовка шейки матки (оптимальная зрелость) позволяет после амниотомии и активации сократительной деятельности миометрия закончить роды за 4–6 часов. При этом непосредственно после родов не отмечается серьезной травматизации мягких родовых путей матери, и состояние родившихся детей оценивается удовлетворительно. При гипертонических вариантах как спонтанных, так и индуцированных стремительных и быстрых родов укорочение первого периода связано, прежде всего, с «силовым» преодолением резистентности тканей шейки матки, что может сопровождаться ее глубокими разрывами, и «штормовыми» характеристиками прохождения предлежащей части плода по родовому каналу. Плод при этом нередко тяжело травмируется.

Вторые два вида аномалий родовой деятельности — слабость и дискоординация, наоборот, характеризуются крайне замедленным раскрытием маточного зева и продвижением предлежащей части плода.

При анализе материалов НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта за период с 1994 по 2003 год стремительные роды были выявлены у 0,8 % рожениц, быстрые — у 3,9 %, роды, протекавшие со слабостью родовой деятельности — у 4,8 %, рожениц с признаками ДРД было в среднем 0,5 %. Однако при анализе частоты распределения этих видов аномалий родовой деятельности выявлен ряд интересных и, как представляется, отнюдь не случайных тенденций (рис. 1). Например, в период с 1994 по 1997 год отмечалось прогрессивное снижение частоты выявления слабости родовой деятельности, быстрых и стремительных родов на фоне незначительных колебаний частоты выявления ДРД, но в период с 1998 по 2003 год выявлена иная

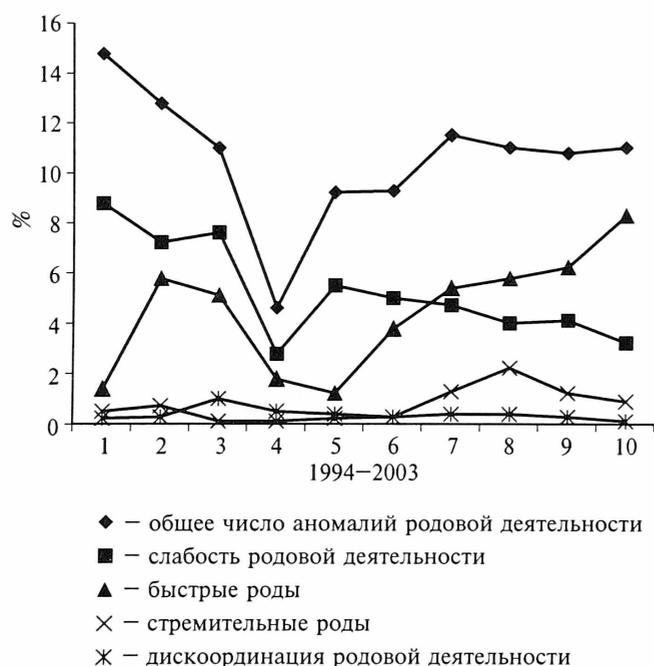


Рис. 1. Динамика некоторых показателей, характеризующих частоту выявления аномалий родовой деятельности (% к общему числу родов)

картина. На фоне возрастания общего числа всех аномалий родовой деятельности, обусловленного быстро возрастающим числом быстрых и стремительных родов, отмечалось прогрессирующее снижение частоты выявляемости слабости родовой деятельности и ДРД. На рис. 2 демонстрируется динамика отношения гиперэргических вариантов аномалий родовой деятельности к гипоэргическим (быстрые и стремительные роды/слабость и ДРД). Возрастание величины этого отношения в пользу гиперэргических вариантов буквально по экспоненте не может быть случайным явлением, а, скорее всего, связано с внедрением «активных» методов ведения родов. Если снижение частоты выявления ДРД до 0,12 % в 2003 году как-то можно связать с трудностями диагностики, с реальным пониманием неопределенности представления о патогенетической сути ДРД, то прогрессирующее снижение частоты выявления слабости родовой деятельности можно связать только с ятрогенными причинами. Связь динамики изучаемых показателей с некоторыми параметрами, характеризующими исходы родов, отражена в таблице. Если судить по среднестатистическим данным, характерным для пятилетних периодов (1994–1998 и 1999–2003 годы), то инверсия частоты выявляемости видов аномалий никак не отразилась на частоте абдоминального родоразрешения и несколько снизила частоту нередуцированной перинатальной смертности. Однако при углубленном анализе исхода родов в группе аномалий родовой деятельности, связанных с замедлением раскрытия шейки матки (слабость, ДРД), установлено, что при тенденции к достоверному снижению частоты выявления этих видов аномалий частота абдоминального родоразрешения остается высокой (рис. 3). Например, при ДРД за весь период (с 1994 по 2003 год) перинатальная смертность составила 2,6 %, частота рождения детей в состоянии гипоксии (оценка по Апгар менее 6 баллов) — 14 %, а частота кесарева сечения — 44 %. При этом у рожениц с диагностированной в родах ДРД

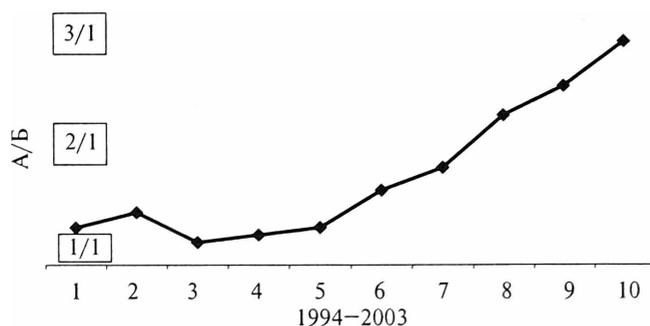


Рис. 2. Отношение числа аномалий родовой деятельности с ускоренным раскрытием шейки матки (А — быстрые и стремительные роды) к числу аномалий с замедленным раскрытием шейки матки (Б — слабость и ДРД)

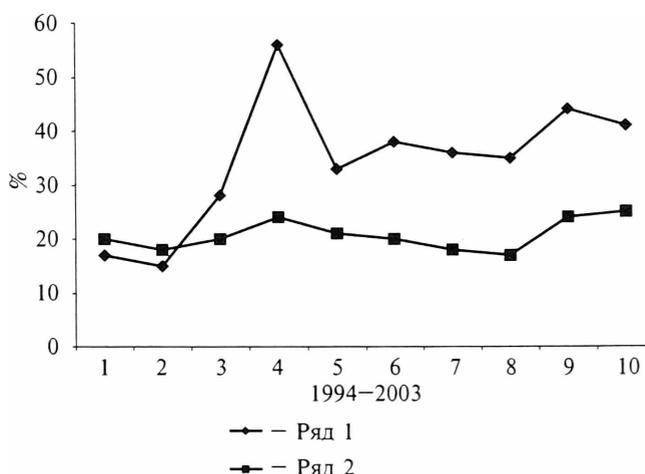


Рис. 3. Частота кесарева сечения в % по отношению ко всем родам (2) и в группе аномалий родовой деятельности, при которых имеется замедленное раскрытие шейки матки (слабость и дискоординация родовой деятельности) (1)

было выявлено: все они были первородящими с доношенной беременностью; у всех рожениц в связи с резкой болезненностью схваток использованы различные способы обезболивания (медикаментозные, эпидуральная аналгезия); у всех рожениц к началу схваток имелась незрелая или недостаточно зрелая шейка матки; около 2/3 рожениц готовились к родам (эстро-

Таблица

Изучаемый показатель в % к общему числу родов	Период в годах	
	1994–1998	1999–2003
Перинатальная смертность (не редуцированная)	1,6 (16 на 1000 родов)	0,67 (6,7 на 1000 родов)
Всего аномалий родовой деятельности	9,5 ± 0,03	10,6 ± 0,03, p < 0,001
Слабость родовой деятельности	5,3 ± 0,04	3,7 ± 0,06, p < 0,001
Быстрые роды	3,2 ± 0,05	5,2 ± 0,05, p < 0,001
Стремительные роды	0,38 ± 0,16	1,26 ± 0,1, p < 0,001
Дискоординация родовой деятельности	0,58 ± 0,13	0,4 ± 0,18
Кесарево сечение	20,32	20,53

гены, спазмолитики, β -миметики, антагонисты кальция, простагландины группы E); у 2/3 рожениц имелось преждевременное излитие вод; у всех рожениц на том или ином этапе первого периода родов регистрировались по КТГ нарушения сердечной деятельности плода; почти у половины из них кесарево сечение предпринято в связи с развившимся дистрессом плода; почти у половины рожениц после родообезболивания развилась «слабость родовой деятельности», потребовавшая родостимуляции, — именно в этой группе кесарево сечение производилось по поводу тяжелой гипоксии плода, развившейся на фоне применения окситоцина.

На основании каких клинических признаков врач, ведущий роды, ставил диагноз ДРД? Беспокойное поведение роженицы, болезненность схваток, нередко сопровождающаяся болями внизу живота в паузе между схватками, замедленное или вовсе отсутствующее раскрытие шейки матки, слабо прижатая или подвижная над входом в малый таз головка плода. Схватки были либо частыми, либо неритмичными с небольшой амплитудой. Ни в одном из анализируемых случаев врач не пытался расшифровать клинические варианты ДРД согласно рекомендаций учебно-методической литературы [1–5, 13, 14].

Другой вопрос — насколько описание особенностей течения родов укладывается в характеристики именно ДРД, насколько они патогномичны? Как бы ни были привлекательны патогенетические конструкции Reynolds, Alvarez et Caldeyro-Barcia [15–18, 21–23], и какими бы ни казались достоверными современные дополнения и уточнения к ним других исследователей [1–5, 13, 14], связать клиническую картину, которая сегодня считается характерной для ДРД, с патологией «пейсмекера» и функциональной гетерогенностью миометрии не удастся. Это можно сделать только предположительно [12]. Для доказательства последнего утверждения мы отобрали для специального анализа 74 истории родов первородящих женщин, демонстрировавших слабость родовой деятельности, которые были родоразрешены операцией кесарева сечения в период с 1994 по 2003 год. Обязательным условием отбора явилась необходимость экстренной операции в связи с тяжелой гипоксией плода, которая возникла на фоне применения родостимуляции (которая в ряде случаев была продолжением родообезболивания) и родообезболивания. Почти половина рожениц этой группы имела «первичную» слабость родовой деятельности, проявившуюся в начале или в середине латентной фазы первого периода родов (37); у второй половины рожениц (37) выявлена «вторичная» слабость

родовой деятельности, проявившаяся в конце латентной — начале активной фазы первого периода родов. Причем средняя продолжительность родов до момента производства операции в первой группе составила $5,3 \pm 1,2$ ч, во второй — $6,7 \pm 2,1$ ч. Интересно, что при анализе историй родов выявляется четкий алгоритм врачебных действий, который предшествует абдоминальному родоразрешению: диагностика «слабости» родовой деятельности → принятие решения о родостимуляции → появление болезненных схваток → родообезболивание → «ослабление» схваток → продолжение родостимуляции (чаще всего окситоцином) → появление признаков гипоксии плода → кесарево сечение в экстренном порядке.

Обращает на себя внимание один важный факт: и при «первичной», и при «вторичной» слабости родовой деятельности родостимулирующая (родовозбуждающая) терапия начала применяться при наличии признаков недостаточной зрелости шейки матки (не полностью созревшая шейка, плотный внутренний зев при не полностью сглаженной мягкой шейке, плотный зев при сглаженной шейке на фоне недостаточно «развернутого» нижнего сегмента). Динамика раскрытия зева была либо резко замедлена, либо совсем отсутствовала. Почти полное соответствие течения родов в анализируемых группах с картиной, характерной для ДРД, позволяет предположить, что постановка диагноза в данных случаях связана с предпочтениями, эрудицией и опытом врача, ведущего роды, даже при выявлении клинических признаков, характерных для ДРД.

Сегодня, основываясь как на личном опыте, так и на формирующихся в современном акушерстве представлениях о патобиомеханике родовых схваток, можно с достаточной степенью уверенности полагать, что в обеих анализируемых группах аномалий родовой деятельности непосредственной причиной развития дистресса плода явилась гипертоническая дисфункция матки [2–4, 12, 13, 19, 20, 24]. Под гипертоническими дисфункциями следует понимать не просто увеличение базального тонуса миометрии, которое может носить постоянный и периодический характер, но и учащение и усиление схваток, превышающее физиологические границы. В свое время мы детально проанализировали причины развития гипертонических дисфункций матки в родах, которые в силу особенностей своей биомеханики неизбежно приводили к прогрессирующему нарушению маточно-плацентарного кровотока и дистрессу плода [12]. Если исключить эксквизитную причину, которая приводит

к развитию тяжелого гипертонуса миометрия, — передозировку стимулирующих препаратов, то основной причиной развития гипертонических дисфункций матки является *недостаточно готовая к родам шейка матки*. При этом ее ткани сохраняют высокую резистентность к деформации, что является основным фактором, «вынуждающим» мускулатуру матки сокращаться в гипертоническом режиме [12]. Наоборот, оптимально «созревшая» шейка матки является фактором, предупреждающим развитие схватки по гипертоническому варианту даже при использовании экзогенных стимуляторов маточного сокращения.

Следовательно, проведенный нами клинико-статистический анализ позволяет предположить, что ДРД в современной клинической интерпретации, также как и некоторые виды «слабости» родовой деятельности, относятся к аномалиям родовой деятельности, которые объединяются общим понятием — «гипертонические дисфункции матки». Для них характерны следующие, в большинстве обязательные признаки:

1. Наличие к началу спонтанной или индуцированной родовой деятельности «недостаточно зрелой» шейки матки.

2. Развитие на фоне спонтанного или индуцированного усиления родовой деятельности своеобразного болевого синдрома, который включает болезненные схватки с локализацией боли в низу живота и в крестце, а, также, распирающие боли в низу живота разной интенсивности (в области нижнего сегмента) и в крестце вне схватки на фоне беспокойного поведения роженицы.

3. Эффективное родообезболивание при наличии признаков недостаточной зрелости тканей шейки матки не приводит к реальному прогрессу в ее раскрытии, не ликвидирует гипертонический характер маточных сокращений и не предупреждает развитие дистресса плода.

4. Отсутствие эффекта в раскрытии шейки на фоне родообезболивания как одного из мощных средств, гармонизирующего и ускоряющего роды, становится частой причиной продолжения или усиления родостимулирующей терапии, что неизбежно приводит к усугублению гипертонуса матки, гипоксии плода и, как следствие, к кесареву сечению.

Нам представляется, что данные клинико-статистического анализа, отраженные на рис. 3, подтверждают это предположение.

Данный анализ особенностей течения родов в современных условиях позволяет сделать следующие выводы:

1. В последнее время на фоне относительной стабилизации общего числа родов, осложненных

аномалиями родовой деятельности (10–12%), происходит изменение структуры выявленной патологии. Так, в частности, на фоне некоторого снижения частоты выявления видов аномалий родовой деятельности, при которых наблюдается замедленное продвижение предлежащей части плода и раскрытие шейки матки, достоверно в процентном отношении возрастает число аномалий, для которых характерно ускорение раскрытия шейки матки и быстрое продвижение плода по родовому каналу.

2. Проведенные исследования позволяют утверждать, что диагностика ДРД врачами, ведущими роды, в настоящее время основывается исключительно на его индивидуальной интерпретации значимости тех или иных признаков и симптомов, которые рекомендуется расценивать как «классические» признаки ДРД (по трактовке Reynolds, Alvarez et Caldeyro-Barcia). Часто данная трактовка не имеет никакой доказательной патогенетической связи с этими признаками.

3. Набор признаков и симптомов, по мнению врача, характерных для ДРД, с той же частотой и в тех же комбинациях часто встречается и при вариантах, когда устанавливается диагноз «слабости» родовой деятельности. Это дает основания считать оба диагностических вида этой патологии сократительной деятельности матки одним — гипертонической дисфункцией матки.

4. Есть все основания считать, что в основе развития гипертонических дисфункций матки лежит корпорально-цервикальная диссинергия, сущность которой связана со следующим:

а) неготовностью к родам шейки матки, ткани которой сохраняют высокую резистентность к растяжению;

б) спонтанной или ятрогенной активацией сократительной деятельности миометрия (как фазной, так и тонической), который при наличии высокой резистентности тканей шейки матки к растяжению может функционировать только в гипертоническом режиме.

Литература

1. *Абрамченко В.В.* Активное ведение родов. Руководство для врачей. — СПб.: Спец. лит., 1999. — 668 с.
2. *Айламазян Э.К.* Акушерство: Учебник для медицинских вузов. — СПб.: Спец. лит., 2002. — 536 с.
3. *Айламазян Э.К. и др.* Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике. Руководство. — 3-е изд. перераб. и доп. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2002. — 432 с.
4. *Савельева Г.М., Кулаков В.И., Стрижаков А.Н. и др.* Акушерство: Учебник / Под ред. Г.М. Савельевой. — М.: Медицина, 2002. — 816 с.
5. Акушерско-гинекологическая помощь: Руководство для врачей / Под ред. В.И. Кулакова. — М.: Медицина — 2000. — 512 с.

6. *Кременцов Ю.Г.* О частоте схваток, определяемой наружной гистерографией, при различном течении родов // Казанский мед. журнал. — 1965. — № 1. — С. 52–53.
7. *Кременцов Ю.Г.* О координации сокращений различных отделов матки в первом периоде родов // Вопр. охраны материнства и детства. — 1965. — № 2. — С. 73–75.
8. *Кременцов Ю.Г.* Значение активности нижнего сегмента для течения родов // Акуш. и гин. — 1965. — № 2. — С. 13–16.
9. *Кременцов Ю.Г.* Материалы к изучению влияния координации сокращений различных отделов матки на течение родов: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Л., 1965. — 16 с.
10. *Иодтетнев А.Д., Братчикова Т.В., Голикова Т.И. и др.* Прогнозирование дискоординированной родовой деятельности на основании клинических и анамнестических данных // Мат. V Росс. форума «Мать и дитя»: Тез. докл. — М., 2003. — С. 172–173.
11. Руководство по эффективной помощи при беременности и в родах / Под ред. М. Энкин и др. — СПб., 1999. — 484 с.
12. *Савицкий Г.А., Савицкий А.Г.* Биомеханика физиологической и патологической родовой схватки. — СПб.: Элби, 2003. — 287 с.
13. *Сидорова И.С.* Физиология и патология родовой деятельности. — М.: МедПресс, 2000. — 320 с.
14. *Чернуха Е.А.* Родовой блок. — М.: Триада-Х. 1999. — 533 с.
15. *Alvarez H., Caldeyro-Barcia R.* The normal and abnormal contractile waves of the uterus during labor // Gynecologia. — Basel, 1954. — Vol. 139, N 2. — P. 190–212.
16. *Alvarez H., Caldeyro-Barcia R.* Contractility of the human uterus recorded by new methods // Surg. Gynec. Obstet. — 1950. — Vol. 91, N 1. — P. 1–3.
17. *Caldeyro-Barcia R., Alvarez H., Reynolds S.* A better understanding of uterine contractility through simultaneous recording with internal and seven-channel external method // Surg. Obstet. Gynecol. — 1950. — Vol. 91, N 3. — P. 641–652.
18. *Caldeyro-Barcia R., Alvarez H.* // J. Obstet. Gynecol. Brit. Emp. — 1952. — Vol. 59, N 5. — P. 646–656.
19. Manual of Obstetrics. / Ed. K. Niswander. / A. Evans. Little, Brown and Comp. Boston, New York, Toronto, London, 1996. — 681 p.
20. Obstetrics and Gynecology. / Ed. W.W. Beck. Williams and Wilkins. — 1997. — 848 p.
21. *Reynolds S., Hearn O., Bruns P., Hellmans L.* If multichannel strain-gauge tokodynamometry as instrument for studying patterns of uterine contractions in pregnant women // Bull. Johns Hopkins Hosp. — 1948. — Vol. 82, N 2. — P. 446–452.
22. *Reynolds S.* Physiology of the uterus: with clinical correlations. 2 ed. / Ed. New York, Harbes, 1949. — 186 p.
23. *Reynolds S., Harris J., Kauser I.* Clinical measurement of uterine forces in pregnancy and labour. / Charles Thomas (ed). — Springfield, USA, 1954. — 118 p.
24. Williams Obstetrics. Appleton and Lange. Norwall, Connecticut / San Mateo, California, 1989. — 984 p.

THE STRUCTURE OF UTERINE CONTRACTIONS ANOMALIES IN CONTEMPORARY OBSTETRICS: CLINICAL AND STATISTICAL ASPECTS

Savitskiy A.G.

■ **Summary:** The complex clinical and statistical analysis of features of current of labors in the period with 1994 for 2003 has shown, that in structure of anomalies of patrimonial activity there are authentic changes. Along with significant decrease of frequency of revealing of weakness of patrimonial activity and tendency to decrease of frequency of revealing not-coordinated of patrimonial activity frequency of revealing of fast and prompt labors essentially has increased. Diagnostics not-coordinated of patrimonial activity in the greatest degree is connected to preferences, erudition and experience of the doctor, than with real correlation of revealed attributes and symptoms specific of this pathology of labors. The precisely same attributes and symptoms are characteristic for some variants of weakness of patrimonial activity, that gives the basis to attribute both kinds of this pathology of labors to hypertonic dysfunction of uterus, in a basis of which development lays corporal-cervical dyssinergia, instead of the pathology the driver of a rhythm, as it was considered earlier.

■ **Key words:** anomalies of patrimonial activity; not-coordinated of patrimonial activity; hypertonic dysfunction of uterus; corporal-cervical dyssinergia

© И.Е. Зазерская, М.В. Асеев,
Л.В. Кузнецова,
М.В. Москаленко,
Т.Э. Иващенко, В.С. Баранов

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

ВЛИЯНИЕ АЛЛЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА VDR3 НА СКОРОСТЬ ПОТЕРИ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У ЖЕНЩИН В РАННЕЙ ПОСТМЕНОПАУЗЕ

■ В статье представлены данные, касающиеся влияния аллелей и генотипов гена VDR3 на риск развития остеопороза в ранней постменопаузе. В исследование включены 177 пациенток в ранней постменопаузе, из них 108 в естественной и 69 в хирургической с разной степенью потери костной массы по данным DEXA. Группой сравнения являлась популяционная группа ($n = 138$). Оценена степень снижения МПКТ у обследованных по данным DEXA в динамике и по биохимическому маркеру DPD. Выявлено, что генотип tt достоверно чаще встречается у женщин с низкой МПКТ в постменопаузе. По данным DPD-теста женщины с генотипом tt имеют абсолютный риск попадания в группу с высокой скоростью потери костной массы. По данным МПКТ в динамике каждая третья женщина с генотипом tt имеет риск развития остеопороза в ранней постменопаузе по причине быстрой скорости снижения костной массы.

■ **Ключевые слова:** ген рецептора витамина D, VDR3; аллель; генотип; естественная; хирургическая менопауза; костный обмен; минеральная плотность костной ткани; МПКТ; биохимический маркер костного обмена

В структуре первичного остеопороза ведущее место занимает постменопаузальный остеопороз (ПО). Под остеопорозом следует понимать заболевание скелета, характеризующееся не только потерей костной массы, но и изменением микроархитектоники его строения, процессов минерализации, соотношением резорбции и ремоделирования, состоянием органического матрикса. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные остеопорозу, патогенез ПО остается недостаточно понятным [2, 4, 6, 30, 33]. Хорошо известно, что с наступлением менопаузы происходит существенное увеличение скорости ремоделирования с преобладанием остеорезорбции. Главной причиной быстрой потери костной ткани является дефицит эстрогенов, снижение которого в постменопаузе достигает 90%. При увеличении длительности постменопаузы женщины могут потерять 50% губчатой ткани [26, 29]. D.R. Mundy (2000) полагает, что лишь половина этой потери обусловлена гипоэстрогемией. Ряд клинических исследований также подтверждает, что лишь 40–60% женщин в постменопаузе подвержены остеопорозу и имеют патогномичные для него переломы. Кроме того, многие авторы на основании эпидемиологических и когортных исследований подразделяют женщин в постменопаузе на быстро- и медленно теряющих костную массу. Последняя определяется как индивидуальными генетическими особенностями [24, 31], так и различными экзогенными факторами, такими как питание [23, 32], физическая активность [7], курение [25], злоупотребление алкоголем [14] и др. К бесспорно генетическим факторам относятся половая и расовая принадлежность: женщины по сравнению с мужчинами и представители белой и желтой расы по сравнению с представителями черной расы в среднем имеют более низкую прочность кости и предрасположенность к остеопорозу [2]. Прослеживается и наследственная предрасположенность к остеопорозу. Наличие переломов у матери является значимым фактором развития остеопороза, передающимся по наследству [21, 35]. Более того, в исследовании К.М. Fox и соавт., 1998, было показано, что риск переломов бедра повышен у лиц с наличием переломов бедра у матери, сестер или братьев, а риск переломов запястья повышен при наличии таких переломов у матери или отца, т.е. наличие в семье переломов является не общим, а скорее достаточно строго локально-специфичным фактором риска перелома. Наиболее изучено влияние генетических факторов на формирование пика костной массы. Так, в исследованиях на близнецах было показано, что монозиготные близнецы имеют меньшие различия в минеральной плотности костной ткани (МПКТ), чем дизиготные [10]. По мнению С.В. Slemenda и соавт., 1991, разнообразие по МПКТ среди взрослых молодых женщин на 60–80% связано с генетическими факторами.

Существенным вкладом в изучение генетической детерминации остеопороза являются работы, посвященные поиску конкретно вовлеченных генов. Среди генов-кандидатов, участвующих в регуля-

ции содержания кальция в кости и метаболизме костной ткани, указывается ген рецептора витамина D (VDR3) [5, 13, 31]. Ассоциации МПКТ с различными аллельными вариантами гена рецептора витамина D посвящены многочисленные исследования последних лет [3, 8, 9, 11, 12]. В этих работах получены неоднозначные результаты по влиянию генотипов гена VDR3 на риск переломов в постменопаузе. Разнообразие результатов, по-видимому, связано с тем, что работы проводились на больных разной этнической принадлежности. Однако большинство авторов приходит к заключению о наличии определенной зависимости между остеопорозом, снижением МПКТ и функционально неполноценными аллелями гена VDR3.

Подобных молекулярно-генетических исследований ПО в России, насколько нам известно, не проводилось. Задачей данной работы явилось изучение влияния различных аллелей и генотипов гена VDR3 на МПКТ у женщин в естественной и хирургической постменопаузах.

Материалы и методы

В исследование включены 177 женщин с гипострогенемией, среди них 108 пациенток в естественной (I группа) и 69 пациенток в хирургической (II группа) постменопаузах. Данные

генетического обследования пациенток с гипострогенемией сравнивали с группой популяции ($n = 138$) Северо-Западного региона России. Клинико-лабораторная характеристика обследованных представлена в табл. 1. II группу составили женщины после билатеральной овариэктомии с или без гистерэктомии по поводу доброкачественных опухолей яичников и заболеваний матки.

У обследованных с эстрогендефицитным состоянием среди дополнительных факторов риска развития остеопороза выявлены факторы, связанные с образом жизни, причем встречаемость их в обеих группах была сходной. Так, количество пациенток, крайне редко употреблявших молочные продукты в I группе составило 18 человек (16,7%), во II — 19 (27,5%); вегетарианок соответственно 5 (4,6%) и 2 (2,9%) человек; курящих более 1 пачки сигарет в день — 8 (7,7%) и 14 (20,2%); злоупотребляющих алкоголем 0 и 1 (1,4%) человек; имеющих крайне малую физическую активность — 3 (2,8%) и 6 (8,7%) человек. Пациентки, имеющие соответствующие заболевания, которые могли бы вызвать вторичную остеопению, в частности эндокринную патологию, были исключены из исследования.

При оценке анамнеза обследованных выделены заболевания, которые в какой-то степени могли снижать резорбцию кальция в кишечнике или нарушать синтез активных метаболитов ви-

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика групп обследованных

Параметры	Хирургическая менопауза, n = 69 чел.	Естественная менопауза, n = 108 чел.
Средний возраст, лет	46,7 ± 4,9	54,3 ± 3,4
Средний возраст вступления в менопаузу, лет	40,1 ± 0,9	48,6 ± 1,9
ИМТ, кг/м ²	23,35 ± 0,65	24,72 ± 0,54
Эстрадиол, нмоль/л	32,4 ± 2,67	85,2 ± 2,85
ФСГ, МЕ/л	80,2 ± 2,36	69,7 ± 1,47
ЛГ, МЕ/л	31,4 ± 2,19	36,12 ± 1,89
Паратгормон, нг/мл (N = 15,0–65,0)	50,2 ± 2,2	46,3 ± 3,42
Ca ²⁺ сыворотки крови, ммоль/л (N = 0,9–1,26)	1,21 ± 0,01	0,99 ± 0,01
Ca общий сыворотки крови, ммоль/л (N = 2,02–2,60)	2,43 ± 0,02	2,41 ± 0,02
P неорганический сыворотки крови, ммоль/л (N = 0,81–1,62)	1,03 ± 0,02	1,14 ± 0,02
Щелочная фосфатаза, МЕ/л (N = 64–306)	167,5 ± 13,26	172,0 ± 12,71
Ca общий мочи, ммоль/сут (N = 2,5–7,5)	4,65 ± 0,18	5,1 ± 0,31
P неорганический мочи, ммоль/сут (N = 11,0–32,0)	18,8 ± 0,44	20,8 ± 0,51
Mg мочи, ммоль/сут (N = 2,0–6,2)	4,7 ± 0,02	3,6 ± 0,06
Пирилинкс D (DPD) (моча), нмоль DPD/нмоль креатинина (N = 3,0–7,4)	14,9 ± 2,1	10,4 ± 1,8
МПКТ L1–L4, г/см ²	0,817 ± 0,02	0,862 ± 0,02
МПКТ L1–L4, T-критерий, SD	-2,09 ± 0,13	-1,73 ± 0,12
Наличие климактерических симптомов, %	62	24
Количество переломов, %	13	9

тамина D. Язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки вне обострения в I группе страдали 7 (6,5%), во II группе 5 (7,2%) человек, желчнокаменной болезнью 1 (0,9%) и 9 (13,0%) соответственно, хроническим пиелонефритом — 4 (3,7%) и 6 (8,7%), псориазом 1 (0,9%) и 4 (5,8%). Интересно, что переломы шейки бедра у родителей отмечены у 20 и 18% женщин в обеих группах. Индекс массы тела (ИМТ) составил в группе хирургической менопаузы — $23,35 \pm 4,9$ кг/м², естественной — $24,72 \pm 0,54$ кг/м².

Содержание гормонов в крови определяли методами радиоиммунного и иммуноферментного анализа с использованием стандартных коммерческих наборов фирмы «Hofman La Roche» или наборов к анализатору Imulite. Уровень эстрадиола оказался достоверно ниже в группе хирургической менопаузы ($p < 0,001$). Концентрация фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов соответствовали среднестатистическим для постменопаузы и значительно не отличались между группами (табл. 1). Содержание паратгормона в сыворотке находилось на верхней границе нормы в обеих группах. У всех пациенток отмечалась нормокальциемия, хотя показатели находились ближе к верхней границе нормы. Экскреция кальция, фосфора и магния находилась в пределах нормальных значений.

Минеральную плотность костной ткани определяли методом двухэнергетической рентгеновской остеоденситометрии (DEXA) на аппарате QDR 4500C фирмы Hologic, США на базе МСЧ №122. Диагностика остеопороза осуществлялась согласно критериям ВОЗ (1994) по Т-критерию, т.е. в стандартных отклонениях (SD) от нормативных показателей пиковой костной массы здоровых женщин. Величина SD до 1 расценивалась как норма, от 1 до 2,5 — остеопения, ниже 2,5 — остеопороз. Т-критерий в зоне L1–L4 поясничной области позвоночника у пациенток с хирургической менопаузой составил $2,09 \pm 0,13$ SD, а у женщин с естественной менопаузой — $1,73 \pm 0,12$ SD. Для статистических расчетов использовали абсолютные значения МПКТ в г/см³.

Анализ частот аллелей и генотипов Taq I полиморфизма 9 экзона гена VDR3 (генотипы TT, Tt и tt) проводился методом ПДРФ. Геномная ДНК выделялась из лимфоцитов периферической крови стандартным методом фенол-хлороформной экстракции с использованием протеиназы К. С помощью метода ПЦР с последующей рестрикцией эндонуклеазой Taq I (VDR) идентифицированы аллели T и t полиморфизма гена VDR. Аллель t соответствовала наличию сайта рестрикции соответствующей эндонуклеазы. Использован стандартный метод статистической обработки.

Результаты и их обсуждение

Анализ распределения генотипов и аллелей гена VDR3 производился прежде всего в зависимости от причины наступления менопаузы (табл. 2). Частота аллеля T в I группе составила 69,6%, аллеля t — 30,4%. Частота аллеля T во II группе составила 60,3%, t — 39,7%. В популяции соответственно 67,4 и 32,6%. Частота определения того или иного генотипа гена VDR3 для пациенток с естественной постменопаузой следующая: генотип TT имеет место у 42 женщин (38,9%), Tt у 50 пациенток (46,2%), tt — у 8 (7,4%) обследованных. Встречаемость генотипов для пациенток в хирургической постменопаузе составила: TT — у 23 (33,3%), Tt — у 36 (52,2%), tt — у 10 (14,5%) женщин. Распространенность в популяционной группе генотипа TT составила 45,6%, Tt — 43,5%, tt — 10,9% (табл. 2).

Таким образом, частота встречаемости аллелей гена VDR3 в обеих группах достоверно не отличалась друг от друга и от популяции. Характер распределения генотипов также сходен у женщин в обеих постменопаузах, хотя генотип tt (функционально неполноценная аллель гена VDR3 в гомозиготном состоянии) в 1,8 раза чаще встречалась у пациенток с остеопенией после билатеральной овариэктомии, чем в естественной постменопаузе.

Также был проведен анализ частоты встречаемости генотипов и аллелей в зависимости от степени снижения МПКТ на момент включения пациенток в исследование. В табл. 3 отражены

Таблица 2

Распределение генотипов и аллелей гена VDR3 в группах наблюдения

Группы	Генотипы			Аллели	
	TT	Tt	tt	T	t
Естественная постменопауза, n = 108	42 (38,9%)	50 (46,2%)	8 (7,4%)	69,6%	30,4%
Хирургическая постменопауза, n = 69	23 (33,3%)	36 (52,2%)	10 (14,5%)	60,3%	39,7%
Популяционная группа, n = 138	63 (45,6%)	60 (43,5%)	15 (10,9%)	67,4%	32,6%

показатели МПКТ у женщин в хирургической и физиологической постменопаузах и соответствующие им генотипы гена VDR3. Обращает на себя внимание тот факт, что у обследованных с МПКТ, соответствующей норме в обеих группах, не встретился генотип tt. В подгруппах с остеопенией генотип tt обнаружен у 29,3% женщин в I и у 51,6% во II группе. В подгруппах с остеопорозом встречаемость данного генотипа превалировала среди других: он обнаружен у 65,3% женщин с низкой МПКТ в естественной постменопаузе и у 48,0% — в хирургической (см. табл. 3).

Учитывая тот факт, что обследованные женщины вступали в менопаузу, не имея дополнительных причин для преждевременного снижения МПКТ, можно считать, что генотип tt участвует в обеспечении высоких потерь костной массы в постменопаузе. В группе естественной постменопаузы генотип TT в подгруппе с нормальной МПКТ встретился в 1,8 раз чаще, чем при остеопении, и в 5,4 раза чаще, чем при остеопорозе. В группе хирургической постменопаузы наблюдалась такая же закономерность: генотип TT обнаружен у женщин с нормальной МПКТ в 1,9 раз чаще, чем при остеопении, и в 1,4 раза — чем при остеопорозе. В I группе генотип Tt в подгруппах представлен достаточно равномерно. Во II группе данный генотип встретился в 2,4 раза чаще у женщин с нормальной МПКТ, чем у женщин с остеопоро-

зом. Распространенность аллеля T у женщин с нормальной МПКТ оказалась достоверно выше, чем у пациенток с остеопорозом: в 3 раза чаще в I группе и в 1,7 раза — во II (см. табл. 3). В свою очередь, аллель t у женщин с остеопорозом встречается в 5 раз чаще, чем у пациенток с МПКТ, соответствующей норме, в I группе и в 2 раза чаще во II группе. Кроме того, достоверные различия получены между подгруппами с нормальной МПКТ в естественной и хирургической постменопаузах ($p < 0,05$). Таким образом, при вступлении в естественную менопаузу каждая вторая женщина с генотипом tt имеет риск попадания в группу с остеопорозом ($OR = 1,47$), а после билатеральной овариэктомии — каждая четвертая ($OR = 0,73$).

Скорость снижения МПКТ в постменопаузе можно оценить на основании параметров DEXA в динамике или по уровню биохимических маркеров. Большинству больных удалось выполнить остеоденситометрию в динамике (через 6 месяцев). Часть больных не соглашалась сразу после обследования на рекомендуемое лечение. Таким пациенткам DEXA выполнялась через 6 и 12 месяцев, что убедительно демонстрировало неуклонные потери МПКТ с возрастом без лечения. В зависимости от динамики изменения МПКТ за 12 месяцев при одинаковой продолжительности эстрогендефицитного состояния все постменопаузальные пациентки были разделены на две группы. Группу с минимальной скоростью потери МПКТ (до

Таблица 3

Распространенность генотипов и аллелей гена VDR3 в зависимости от уровня МПКТ по данным DEXA в динамике у женщин в естественной и хирургической постменопаузах

МПКТ в L1-L4, DEXA	Генотипы			Аллели	
	TT	Tt	tt	T	t
Естественная постменопауза, n = 108					
Норма, n = 271,08 ± 0,11 г/см ²	19 (70,4 %)	8 (29,6 %)	0 (0 %)	73,4 %	26,6 %
Остеопения, n = 580,861 ± 0,14 г/см ²	23 (39,7 %)	18 (31,0 %)	17 (29,3 %)	55,2 %	44,8 %
Остеопороз, n = 230,794 ± 0,07 г/см ²	3 (13,0 %)	5 (21,7 %)	15 (65,3 %)	23,9 %	76,1 %
Хирургическая постменопауза, n = 69					
Норма, n = 110,986 ± 0,08 г/см ²	4 (36,4 %)	7 (63,6 %)	0 (0 %)	68,2 %	31,8 %
Остеопения, n = 310,853 ± 0,04 г/см ²	6 (19,4 %)	9 (29,0 %)	16 (51,6 %)	33,9 %	66,1 %
Остеопороз, n = 270,706 ± 0,06 г/см ²	7 (26,0 %)	7 (26,0 %)	13 (48,0 %)	39,0 %	61,0 %

Таблица 4

Частота встречаемости генотипов и аллелей гена VDR3 в зависимости от скорости снижения МПКТ в постменопаузе по данным DEXA в динамике

Группы	Генотипы			Аллели	
	TT	Tt	tt	T	t
С низкой скоростью снижения МПКТ, n = 41	31 (75,6 %)	8 (19,5 %)	2 (4,9 %)	85,4 %	14,6 %
С высокой скоростью снижения МПКТ, n = 78	15 (19,2 %)	53 (67,9 %)	10 (12,9 %)	53,2 %	46,8 %

3% в зоне L1–L4 за 12 месяцев, в среднем — $2,35 \pm 0,47\%$), составила 41 женщина (9 в хирургической и 32 в естественной постменопаузах), с высокой скоростью потери МПКТ ($>3\%$, в среднем — $5,16 \pm 0,76\%$) — 78 женщин (35 в хирургической и 38 в естественной постменопаузах). У пациенток с низкой скоростью потери МПКТ за 12 месяцев показатели DEXA снизились в среднем в зоне L1 на $2,8 \pm 0,4\%$, L2 — на $1,9 \pm 0,7\%$, L3 — $2,1 \pm 0,3\%$, L4 — $2,6 \pm 0,4\%$, L1–L4 — $2,35 \pm 0,47\%$. Пациентки, входящие в группу с высокой скоростью потери, в среднем уменьшили МПКТ в зоне L1 на $4,9 \pm 0,93\%$, L2 — $4,6 \pm 0,66\%$, L3 — $5,0 \pm 0,96\%$, L4 — на $5,2 \pm 0,72\%$, в целом L1–L4 на $5,16 \pm 0,76\%$. Расчет снижения МПКТ проводился на основании анализа минеральной плотности в $г/см^2$, когда изначальная МПКТ принималась за 100% (табл. 4).

Число женщин с медленной потерей МПКТ, имеющих генотип tt, составило 4,9% и было заметно меньше таковых в популяции (7,7%), в то время как частота функционально неполноценного генотипа tt среди женщин с быстрой потерей МПКТ достигала 12,9% (рис. 1). Частоты встречаемости гетерозигот и гомозигот по функционально-полноценному аллелю T у пациенток с остеопорозом и в популяции представлены на рис. 1. Частота гетерозигот (генотип Tt) среди женщин с быстрой потерей МПКТ составила 67,9% и была достоверно выше таковой в популяции (50%) и у женщин с медленной потерей МПКТ (19,5%). Частота TT гомозигот в этой группе составила всего 19,2% по сравнению с 42,3% в популяции и 75,6% гомозигот среди женщин с медленной потерей МПКТ. Частота функционально неполноценного аллеля t у женщин с быстрой потерей МПКТ составила 46,8% и была достоверно выше популяционной (32,7%) и частоты этого аллеля в группе с медленной потерей МПКТ в постменопаузе (14,6%) (рис. 2).

На основании проведенного анализа можно сделать заключение, что женщины с высокой скоростью потери МПКТ имеют генотип tt в 2,6 раза чаще, чем пациентки, медленно теряющие костную массу в постменопаузе. В свою очередь, генотип TT встречается в 4 раза чаще у женщин с невысоким снижением МПКТ. Таким образом, каждая третья женщина с генотипом tt имеет риск развития остеопороза в ранней постменопаузе по причине быстрой скорости снижения МПКТ ($\chi^2 = 0,90$; OR = 1,5).

Также проведен анализ встречаемости того или иного генотипа гена VDR3 в зависимости от лабораторных показателей, характеризующих мине-

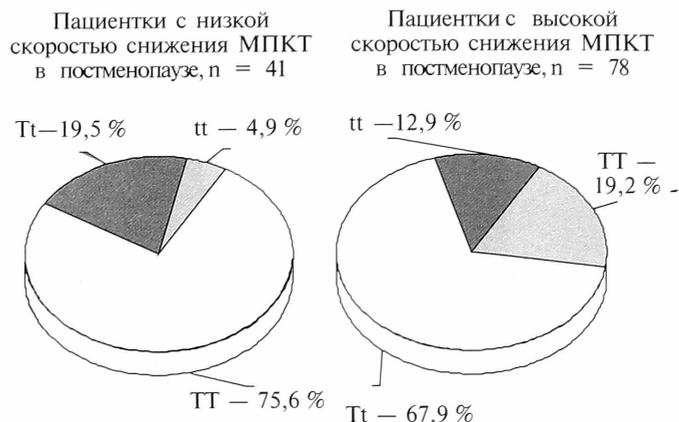


Рис. 1. Распределение генотипов VDR3 в зависимости от скорости снижения МПКТ по данным DEXA в динамике у женщин в естественной и хирургической постменопаузах

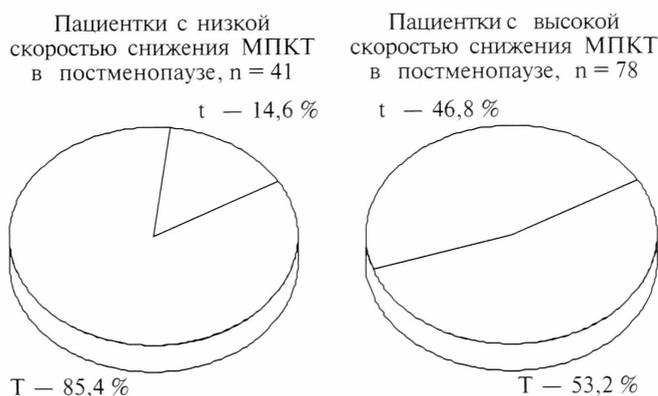


Рис. 2. Распределение аллелей гена VDR3 в зависимости от скорости снижения МПКТ по данным DEXA в динамике у женщин в естественной и хирургической постменопаузах

ральный и костный обмена. Взаимосвязи между частотой встречаемости генотипов и уровнем содержания в плазме кальция, фосфора, магния, эстрадиола и паратгормона не выявлено. Также не установлено зависимости генотипов от степени экскреции микроэлементов. Однако среди маркеров костного обмена выделяется пирилинкс-D (DPD-тест) но достоверности различий его концентрации не только в зависимости от МПКТ, но и от вида генотипа. Дезоксипиридинолин (DPD) является высокоспецифичным биохимическим маркером костной резорбции [2]. К биохимическим маркерам резорбции кости относят прежде всего фрагменты коллагена I типа, попадающие в кровоток из зоны резорбции костного матрикса. Среди продуктов деградации коллагена I типа особого внимания заслуживают те его фрагменты, в состав которых входят поперечные сшивки, соединяющие молекулы зрелого коллагена. Сшивки являются по своей химической структуре преимущественно пиридинолинами и дезоксипи-

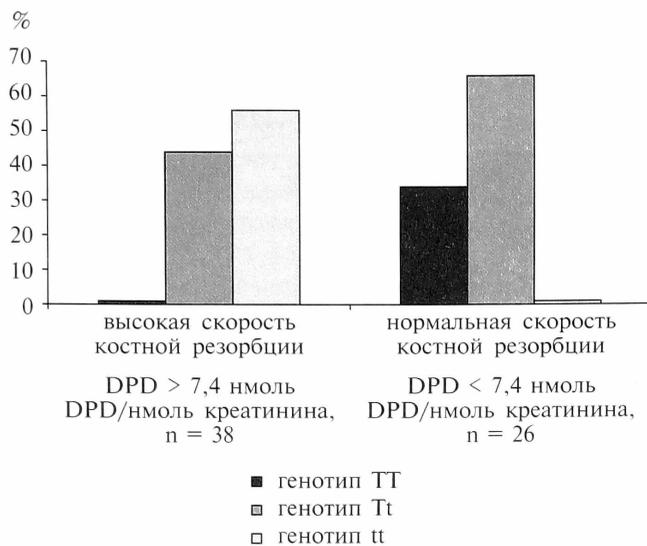


Рис. 3. Распределение генотипов гена VDR3 у женщин в естественной и хирургической постменопаузе в зависимости от уровня скорости резорбции костной ткани

ридинолинами. Оценка уровня экскреции DPD характеризует количество продуктов деградации зрелого коллагена. У пациенток с уровнем DPD, не превышающим норму, гомозигот по функционально неполноценному аллелю *t* не было выявлено (рис. 3). В то же время, встречаемость генотипа *tt* определена у 56 % женщин с высокой скоростью снижения МПКТ по ДПД. Частота встречаемости гетерозигот (генотип *Tt*) среди женщин с высокими значениями ДПД оказалась у 24 %, а гомозигот по аллелю *T* — у 20 % обследованных. У пациенток с нормальными значениями ДПД генотип *Tt* встретился в 44 %, а гомозиготы по функционально полноценной аллели *T* — в 66 % случаев.

Таким образом, женщины с генотипом *tt* имеют абсолютный риск попадания в группу с высокой скоростью потери костной массы по данным DPD-теста.

Полученные результаты доказывают наличие ассоциации функционально неполноценной аллели *t* гена VDR3 с низкой МПКТ в постменопаузе. Вместе с тем, взаимоотношение этого гена с остеопорозом не столь однозначное и заслуживает обсуждения. В настоящее время признано, что витамин D и его активные метаболиты являются одними из главных компонентов системы, регулирующей фосфорно-кальциевый обмен. Они участвуют в минерализации костной ткани, в поддержании гомеостаза кальция и через ядерные рецепторы витамина D могут оказывать влияние на процессы ремоделирования костей. Как ядерный рецептор, VDR3 играет роль посредника в передаче биологического действия $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -кальцитриола — 1,25-дигидрокси-

витамина D3, влияя на экспрессию различных генов-мишеней. Изучаемый нами полиморфизм приводит к замене кодона изолейцина на метионин в белке ядерного рецептора витамина D3, следствием чего является образование функционально неполноценного аллеля *t*, приводящего к нарушению гомеостаза кальция в организме [31].

Существенным вкладом в изучение генетической детерминации остеопороза и выявления конкретных вовлеченных генов явилась работа N.A. Morrison и соавт., 1994, в которой было показано, что наблюдаемые различия индивидумов по МПКТ связаны с существованием разных аллельных вариантов гена VDR3. Однако она касалась МПКТ проксимального отдела бедра, лучевой кости, но не поясничного отдела позвоночника. J.M. Fleet и соавт., 1995, подтвердили влияние генотипов гена VDR3 на формирование низкой МПКТ у женщин белой и черной расы в постменопаузе. Противоречивые результаты принесли и вскоре выполненные работы на различного рода выборках лиц, не состоящих в родстве. Так, при исследовании МПКТ шейки бедра B.L. Riggs и соавт., 1995, нашли различия по МПКТ между обладателями разных VDR-генотипов в более молодой группе, но они не обнаружались у лиц старше 70 лет. P. Garnero и соавт., 1995, 1996, не обнаружили эффекта гена VDR на МПКТ при обследовании женщин в пре- и постменопаузе. Разнообразие данных по взаимоотношению аллелей гена VDR с МПКТ нашло свое отражение в двух мета-анализах [8, 20]. Авторы объясняют различия данных этническими причинами и возможным индивидуальным влиянием факторов внешней среды на экспрессию генов в той или иной популяции. В результате нашего исследования при сравнении частоты встречаемости генотипа *tt* (гомозигот по функционально неполноценной аллели *t*) у женщин в постменопаузе в целом в группе со сниженной МПКТ достоверных различий с популяционной группой получено не было. Однако проведенный нами прямой анализ аллельных частот гена VDR3 у пациенток в постменопаузе с различными степенями снижения МПКТ позволил выявить достоверное повышение встречаемости аллели *t* и генотипа *tt* у женщин с остеопорозом. Таким образом, при вступлении в естественную менопаузу каждая вторая женщина с генотипом *tt* имеет риск попадания в группу с остеопорозом (OR = 1,47), а после билатеральной овариэктомии — каждая четвертая (OR = 0,73).

Полученные нами результаты хорошо согласуются с данными исследований, которые показа-

ли влияние функциональной неполноценной аллели гена VDR3 на потерю МПКТ в раннем постменопаузальном периоде [37,38]. Причем это влияние не зависело от значения МПКТ в пике костной массы, но коррелировало с уровнем потери МПКТ [16]. А.Е. Well и соавт., 1998 продемонстрировали, что в группе с низкой МПКТ наблюдается более высокая скорость костного обмена, которая зависит от генотипа VDR. J.M. Zmuda и соавт., 1997, обнаружили, что женщины с tt генотипом имели значительно большую потерю кости, чем женщины с Tt генотипом. По нашим данным, почти у 100% женщин с генотипом tt отмечена высокая скорость костного обмена по DPD-тесту и динамике изменений DEXA. По нашим данным, каждая третья женщина с генотипом tt имеет риск развития остеопороза в ранней постменопаузе по причине быстрой скорости снижения МПКТ ($\chi^2 = 0,90$; OR = 1,5).

В заключение уместно заметить, что выяснение генетических механизмов и их факторов, влияющих на МПКТ, имеют большое значение в понимании патофизиологических процессов, ведущих к остеопорозу. Невозможно ожидать у такого мультифакториального заболевания, как остеопороз, что один единственный ген был бы ответственен за значительную часть вариации в любом фенотипическом представлении заболевания, будь то МПКТ или переломы. Кроме того, имеет смысл стараться найти гены, влияющие на риск возникновения остеопороза, чье действие является достаточно существенным, чтобы быть распознаваемым, несмотря на индивидуальные различия, влияние других генов и воздействия среды.

Литература

- Беневоленская Л.И., Финогенова С.А. Генетика остеопороза // Остеопороз и остеопении. — 1999. — № 3. — С. 28–32.
- Руководство по остеопорозу / Под ред. Л.И. Беневоленской. — М.: БИНОМ. — 2003. — 524 с. — (Лаборатория знаний).
- Arai H., Miyamoto K.L. et al. A vitamin D receptor gene polymorphism in the translation initiation codon: Effect on protein activity and relation to bone mineral density in Japanese women // J. Bone Miner. Res. — 1997. — Vol. 12, N 6. — P. 915–921.
- Aubin J.E., Bonnelue E.D. Osteoprotegerin and its ligand: a new paradigm for regulation of osteoclastogenesis and bone resorption // Women Health. — 2000. — Vol. 5, N 2. — P. 1–14.
- Beavan S. Differences in vitamin D receptor genotype and geographical variation in osteoporosis // The Lancet. — 1996. — Vol. 348. — P. 136–137.
- Center J., Eisman J. The epidemiology and pathogenesis of osteoporosis // Baillieres Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 11. — P. 23–62.
- Cooper C., Barker D.J.P., Wickham C. Physical activity, muscle strength and calcium intake in fracture of the proximal femur in Britain // Br. Med. J. — 1988. — Vol. 297. — P. 1443–1446.
- Cooper G.S., Umbach D.M. Are vitamin D receptor polymorphisms associated with bone mineral density? A meta-analysis // J. Bone Miner. Res. — 1996. — Vol. 11. — P. 1841–1849.
- Davis P.J., Nelson D. et al. Ethnic variations influence the association of polymorphism in the vitamin D receptor gene and bone mass in adults // Arthritis & Rheumatism. — 1996. — Vol. 39, N 9. — P. 123.
- Dequeker S., Nijs S. et al. Genetic determinants of bone mineral content at the spine and radius: a twin study // Bone. — 1987. — Vol. 8. — P. 207–209.
- Devine A., Dick I.M. et al. Vitamin D receptor alleles, bone density and calcium intake in postmenopausal women // Bone. — 1998. — Vol. 23, N 5. — P. 271.
- Eccleshall T.R., Garnero P. et al. Lack of correlation between start codon polymorphism of the vitamin D receptor gene and bone mineral density in premenopausal french women. the OFELY study // J. Bone Miner. Res. — 1998. — Vol. 13, N 1. — P. 31–35.
- Eisman J.A. Genetics of osteoporosis. In: Osteoporosis 1996 Proceed // Of the 1996 World Congr. on Osteoporosis / Ed. by S.E. Papapoulos et al. — Elsevier, 1996. — P. 131–135.
- Feitelberg S., Epstein S., Ismail F.D., Amanda C. Deranged bone mineral metabolism in chronic alcoholism // Metabolism. — 1987. — Vol. 36. — P. 322–326.
- Ferrari S., Rizzoli R. et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and change in lumbar bone mineral density // Lancet. — 1995. — Vol. 345. — P. 423–424.
- Fleet J.M., Harris S.S. et al. The Bsm1 vitamin D receptor restriction fragment length polymorphism (BB) predicts low density in premenopausal black and white women // J. Bone Miner. Res. — 1995. — Vol. 10. — P. 985–990.
- Fox K.M., Cummings S.R. et al. Family History and Risk of Osteoporotic Fracture // Osteoporosis Int. — 1998. — Vol. 8, N 6. — P. 557–562.
- Garnero P., Borel O. et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms do not predict bone turnover and bone mass in healthy premenopausal women // J. Bone Miner. Res. — 1995. — Vol. 10. — P. 1283–1288.
- Garnero P., Borel O. et al. Vitamin D Receptor Gene Polymorphism Are Not Related to Bone Turnover, Rate of Bone Loss, and Bone Mass in Postmenopausal Women: The OFELY Study // J. Bone Miner. Res. — 1996. — Vol. 11, N 6. — P. 827–834.
- Gong G., Stern H.S., Cheng S.C. et al. The association of bone mineral density with vitamin D receptor gene polymorphisms // Osteoporosis Int. — 1999. — Vol. 9. — P. 55–64.
- Grainge M.J., Coupland C.A.C., Cliffe S.J. et al. Association between a family of fractures and bone mineral density in early postmenopausal women // Bone. — 1999. — Vol. 24. — P. 507–512.
- Harris S.S., Patel M.S., Cole D.E.C. et al. Association of collagen type Ia1 SspI polymorphism with five-year rates of bone loss in older adults // Calcif Tissue Int. — 2000. — Vol. 66. — P. 268–271.
- Holbrook T.L., Barrett-Connor E., Wingard D.L. Dietary calcium and risk of hip fracture: 14 year prospective population study // Lancet. — 1988. — Vol. 11. — P. 1046–1049.
- Jones G., Nguyen T., Sambrook P. et al. Progressive loss of bone in the femoral neck in elderly people: longitudinal findings from the Dubbo osteoporosis epidemiology study // BMJ. — 1994. — Vol. 309. — P. 691–695.
- Law M.R., Hackshaw A.K. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture. Recognition of a major effect // Br. Med. J. — 1997. — Vol. 315. — P. 841–846.

26. *Manolagos S.C., Jilka R.Z.* Bone marrow, cytokines and bone remodeling: emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 332. — P. 305–311.
27. *Morrison N.A., Qi J.C., Tokita A. et al.* Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles // *Natur.* — 1994. — Vol. 367. — P. 284–287.
28. *Mundy D.R.* Pathogenesis of osteoporosis and challenges for drug delivery // *Advanced Drug Delivery Reviews.* — 2000. — Vol. 42. — P. 165–173.
29. *Pacifici R.* // *Endocrinology.* — 1998. — Vol. 139. — P. 2659–2661.
30. *Raisz L.G.* The osteoporosis revolution // *Ann. Intern. Med.* — 1997. — Vol. 126. — P. 458–462.
31. *Ralston S.H.* The genetics of osteoporosis // *Bone.* — 1999. — Vol. 25, N 1. — P. 85–86.
32. *Recker R.R., Hinders S., Davies K.M. et al.* Correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fracture in elderly women // *J. Bone Miner. Res.* — 1996. — Vol. 11. — P. 1961–1966.
33. *Riggs B.* // *J. Clin. Invest.* — 2000. — Vol. 106. — P. 1203–1204.
34. *Riggs B.L., Nguyen T.V. et al.* The contribution of vitamin D receptor gene alleles to the determination of bone mineral density in normal and osteoporotic women // *J. Bone Miner. Res.* — 1995. — Vol. 10. — P. 991–996.
35. *Slemenda C.W., Lips P.* Risk factors for osteoporosis // *Osteoporosis. 1996. / Proceed of the 1996 World Congr. On Osteoporosis / Ed. S.E. Papapoulos et al. — Elsevier, 1996. — P. 127–129.*
36. *Watts W.B.* // *Clin. Chem.* — 1999. — Vol. 45. — P. 1359–1368.
37. *Weel A.E., Colin E.M. et al.* Vitamin D receptor alleles are associated with the rate of bone turnover only in women with low bone mineral density // *Bone.* — 1998. — Vol. 23, N 5 (Suppl.). — P. 372.
38. *Zmuda J.M., Cauley J.A. et al.* Vitamin D receptor gene polymorphisms, bone turnover, and rates of bone loss in older african-american women // *J. Bone Miner. Res.* — 1997. — Vol. 12, N 9. — P. 1446–1452.

INFLUENCE GENE VDR3 GENOTYPES AND ALLELES ON BONE TURNOVER IN EARLY POSTMENOPAUSAE

Zazerskaya I.E., Aseev M.V., Kuznetsova L.V., Moskalenko M.V., Ivashenko T.E., Baranov V.S.

■ **Summary:** Studies on the genetics have focused on the regulation of bone mineral density (BMD) a major predictor of osteoporotic fracture risk. Evidence for a genetic contribution to BMD regulation comes primarily from twin studies — that's hawed that between 50–70 % of variance in BMD is caused by genetic factors. A great deal of research has been done on gene candidate VDR3 on 176 postmenopausal women (108 natural menopause and 69 surgical menopause). Polymorphisms of vitamin D receptor have been associated in our group with the speed of bone turnover, registries by DEXA with interval 12 months and DDR test. The every second patient with genotype tt has chance to accompany group with osteoporosis in postmenopausae. In group of women with highs speed of bone turnover frequency t allele in 3 time more than in group with slow bone turnover.

■ **Key words:** gene VDR3; alleles; genotypes; natural; surgical postmenopausae; bone turnover

© Д.А. Ниаури, С.В. Чепур,
Э.Н. Попов, К.П. Харитонов,
И.В. Кузнецова

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

УЧАСТИЕ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В ВОЗМОЖНЫХ МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ СОЧЕТАННЫХ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ОРГАНОВ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ ЖЕНЩИН

■ Обследован интактный миометрий, полученный у 56 женщин репродуктивного возраста в процессе хирургического лечения. У 30 женщин имели место сочетанные гиперпластические процессы органов репродуктивной системы (миома матки, гиперплазия эндометрия, аденомиоз, доброкачественные опухоли яичников, мастопатия, фоновые заболевания шейки матки), и у 26 женщин на момент обследования обнаружена солитарная миома матки. При инфракрасной спектроскопии лиофилизированного миометрия пациенток с сочетанными очагами пролиферации определяется стойкий пик с волновым числом 3500 см^{-1} , отражающий накопление молекул с окисленными с ОН-фрагментами и изменение их соотношения с NH-содержащими соединениями. При исследовании миометрия женщин с единичным миоматозным узлом подобный пик отсутствовал. Полученные данные дают основание предположить, что сочетанные доброкачественные гиперплазии органов репродуктивной системы сопровождаются развитием каскадных реакций оксидативного стресса в тканях, характеризующегося неконтролируемой продукцией свободных радикалов и/или несостоятельностью антирадикальной защиты.

■ **Ключевые слова:** оксидативный стресс; множественные гиперплазии

В гинекологической практике достаточно часто встречаются случаи сочетания нескольких доброкачественных гиперпластических процессов различной локализации. Так, по данным различных авторов, сочетание миомы матки с гиперпластическими процессами в эндометрии встречается в 23–42 % случаев, с доброкачественными опухолями яичников в 8–12 %, с внутренним эндометриозом в 11–18 %. Синдром поликистозных яичников в 24–74 % случаев сопровождается железистой гиперплазией эндометрия и в 3 % — его атипической гиперплазией. При аденомиозе патологические процессы эндометрия определяются у 31,4 % больных, а различные патологические процессы яичников обнаруживаются у 72,7 %, чаще всего по типу очаговой стромальной гиперплазии. При гиперпластических процессах эндометрия в 36,8 % наблюдений обнаружена мастопатия.

Особенную актуальность проблема сочетанных гиперпластических процессов приобрела в последнее время в связи с развитием профилактического направления медицины. Широкое внедрение в повседневную клиническую практику органосохраняющих, консервативно-пластических оперативных вмешательств определяет необходимость раннего выявления множественности патологии, надежного прогнозирования благоприятных исходов при лечении локальных доброкачественных гиперплазий в органах репродуктивной системы, прогнозирование риска развития гиперпластических процессов в других органах, определение маркеров, являющихся предикторами развития патологической пролиферации.

Несомненно, развитие сочетанных гиперпластических процессов в органах репродуктивной системы гетерогенно по этиологии. В настоящее время рассматривается две основные теории, объясняющие развитие множественных повреждений органов репродуктивной системы у женщин. Эти теории к числу факторов, синхронизирующих развитие гиперплазий, относят гормональный дисбаланс и наличие хронической инфекции, прежде всего вирусной. Кроме того, определенное место занимают исследования, демонстрирующие наследственную предрасположенность индивидов.

Признавая многофакторность развития опухолей, целесообразно представить этот процесс в виде воронки Шерингтона, горловину которой составляют метаболические реакции, универсальные для развития различных деструктивных и гиперпластических процессов в тканях. К числу таких процессов относятся свободнорадикальные реакции, которые в условиях нормального функционирования организма выступают в качестве регуляторных факторов, регулирующих структурную кинетику тканей, а в патологических условиях способны определять повреждение тканей [2–4, 7, 9–11].

Классификация свободных радикалов и активных кислородных метаболитов в настоящее время достаточно разработана [3]. Сформировалось понимание того, что субстратами свободнора-

дикального окисления могут быть не только липиды клеточных мембран, но и белковые ферментные системы, факторы транскрипции и свободные от гистонов участки молекулы ДНК.

Таким образом, признавая за свободнорадикальным неферментативным окислением способность повреждать метаболические системы клеток и геном (что может быть инициирующим моментом в развитии доброкачественных и злокачественных опухолей), остается выяснить — могут ли свободнорадикальные реакции определять мультифокальность патологических изменений.

Материалы и методы

Исследования выполнены на операционном материале, полученном при хирургическом лечении 56 женщин репродуктивного возраста с гиперпластическими процессами органов репродуктивной системы. У 30 женщин определены множественные очаги пролиферации, у 26 — диагностирована только миома матки. Из 30 пациенток с первично множественными гиперпластическими процессами у 14 (46,7 %) обнаружено сочетание миомы матки с доброкачественной гиперплазией эндометрия и фоновыми заболеваниями шейки матки, у 9 (30 %) пациенток — сочетание миомы матки с аденомиозом и гиперпластическими процессами эндометрия, у 7 (23,3 %) пациенток — сочетание миомы матки с генитальным эндометриозом (эндометриоидные кисты яичников) и фоновыми заболеваниями шейки матки. Во всех случаях диагноз подтвержден при гистологическом исследовании. Для анализа использованы ткани из очагов доброкачественного опухолевого роста на границе с неизмененными структурами и плазма крови.

Ткани замораживали жидким азотом и готовили криостатные срезы толщиной до 7 мкм. Один из срезов после монтирования на стекло и фиксации этанолом окрашивали гематоксилин-эозином для верификации структур. Остальные срезы кисточкой переносили в соответствующие среды для инкубации. Погружая срезы в 0,2 %-й водный раствор нитросинего тетразолия, в тканях оценивали нестимулированный НСТ-тест, позволяющий косвенно оценить продукцию свободных радикалов. Для определения источников образования радикалов срезы перед проведением НСТ-теста инкубировали в течение 15 минут в следующих растворах:

- хлорид кобальта (0,004 мг/мл), использован для разрушения гемсодержащих структур;
- нифедипин (0,01 мг/мл) — блокатор медленных кальциевых каналов;
- цианид калия (0,002 мг/мл) — необратимый ингибитор цитохромоксидазы;

- аллопуринол (0,01 мг/мл) — ингибитор ксантиноксидазы;

- диклофенак натрия (0,004 мг/мл) — ингибитор циклооксигеназы.

Фотометрию срезов осуществляли точечным методом при помощи приставки ФМЭЛ-1 при длине волны $\lambda = 540$ нм.

Для определения изменений метаболизма у больных с множественными и одиночными очагами гиперплазий выполняли инфракрасное (ИК) спектроскопическое исследование¹. Для его выполнения навеску лиофильно высушенных тканей перетирали в агатовой ступке с 250 мг монокристалла КВг и прессовали в таблетки. ИК-спектры поглощения записывали относительно стандартной таблетки КВг в канале сравнения в спектральном диапазоне 400–4000 см⁻¹.

Результаты исследования и их обсуждение

Для доказательства роли свободнорадикальных реакций в развитии множественных гиперплазий органов репродуктивной системы у женщин можно привести данные биохимических исследований у пациенток с одиночными и множественными гиперпластическими процессами. Инфракрасная спектроскопия лиофилизированных тканей и плазмы больных (при сочетанных гиперплазиях органов репродуктивной системы) во всех наблюдениях выявляла наличие стойкого пика с волновым числом более 3500 см⁻¹, отражающего накопление молекул с окисленными ОН-фрагментами и изменение их соотношения с NH-содержащими соединениями. Сравнение данных инфракрасной спектрометрии интактного миометрия при множественных гиперплазиях и солитарном миоматозном узле подтвердило отсутствие этого пика, характеризующего накопление продуктов деградации длинноцепочечных алифатических соединений и изменение соотношения между альдегидным и кислотным пиками в пользу более окисленных соединений при одиночной миоме матки (рис. 1). Все это указывало на то, что в тканях органов репродуктивной системы женщин с множественными гиперпластическими процессами развиваются каскадные реакции оксидативного стресса, характеризующегося неконтролируемой продукцией свободных радикалов и/или несостоятельностью антирадикальной защиты. Эти наблюдения позволили предположить, что активные формы кислорода имеют значение в инициации множественных очагов ги-

¹ Авторы выражают искреннюю признательность А.В. Кокушкиной за помощь в регистрации данных спектроскопии.

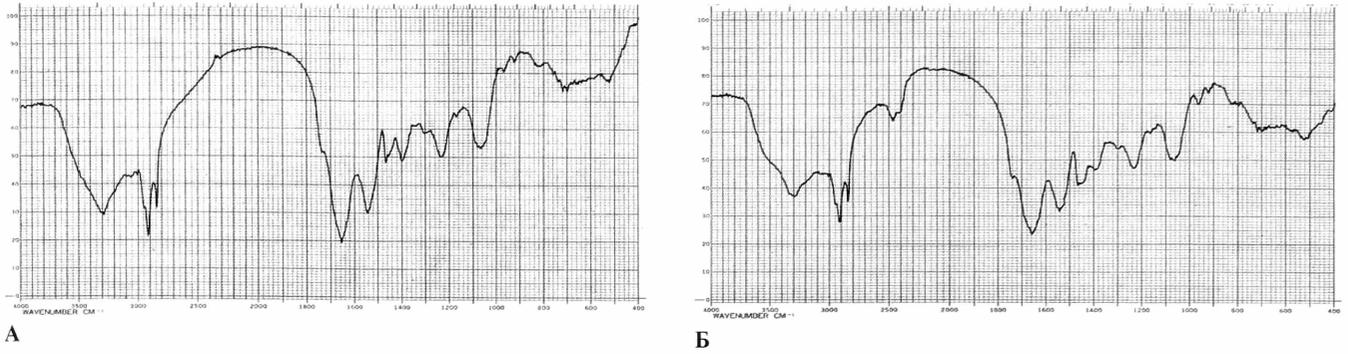


Рис. 1. Различия в ИК-спектре лиофильно высушенных тканей миометрия большой с одиночным миоматозным узлом (А) и большой с сочетанием миомы матки с наружным генитальным эндометриозом и эндометриозной кистой яичника (Б). Изменение спектра отражает накопление ОН-групп и фрагментов деструкции длинноцепочечных алифатических молекул, а также снижение относительного количества менее окисленных альдегидных фрагментов по сравнению с кислотными группами — СООН. ИК-спектрофотометр Hitachi-300

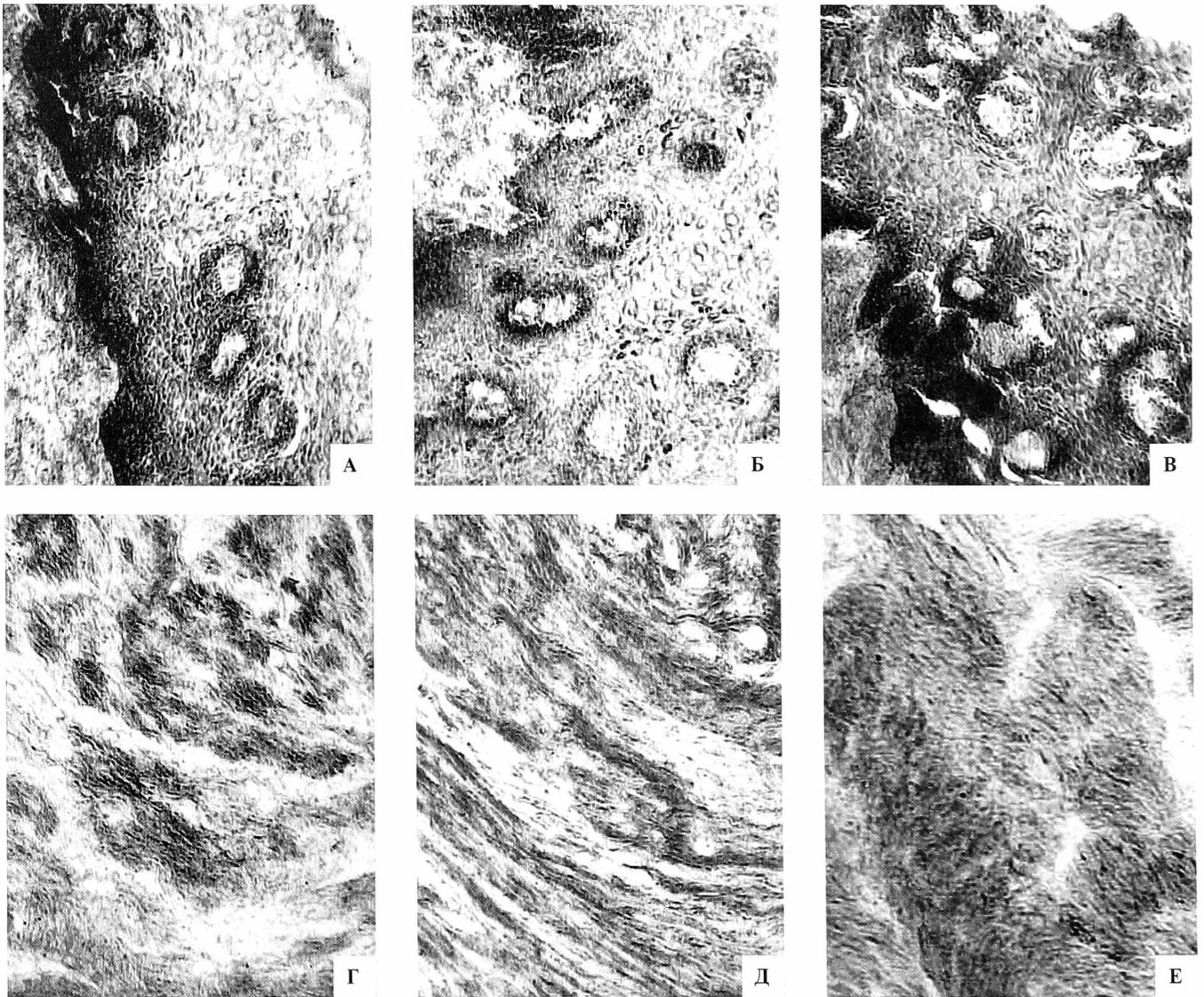


Рис. 2. Изменение интенсивности окрашивания тканей при проведении НСТ-теста на срезах слизистой цервикального канала (А–В) и миометрия (Г–Е) у больной с сочетанием миомы матки и эндометриоза слизистой цервикального канала. Показано снижение окрашивания тканей по сравнению с контролем (изотонический раствор NaCl — А, Г) при предварительной обработке срезов — ингибитором ксантиноксидазы алопуринолом (Б), ингибитором цитохромоксидазы тианисным калием (Д), блокатором медленных кальциевых каналов нифедипином (Е), — тогда как при обработке срезов хлоридом кобальта (В) интенсивность окрашивания не снижалась. Polyvar, ув. $\times 150$

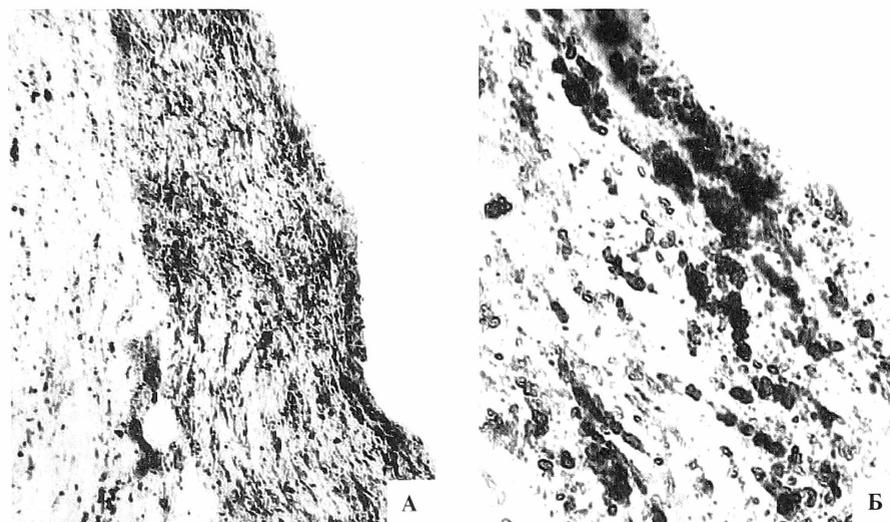


Рис. 3. Отложение продуктов реакции диазосочетания нитритов с реактивом Грисса в стенке эндометриоидной кисты яичника. Прослежена гиперпродукция конечных метаболитов оксида азота как в паравазально расположенных клетках инфильтрата, так и в измененных клетках эпителия. Polyvar, ув. $\times 150$ (А) и $\times 375$ (Б)

перплазий органов репродуктивной системы у женщин.

Высказанное предположение было подтверждено в ходе проведения ингибиторного анализа на срезах тканей, иссеченных во время операций у больных с множественными доброкачественными гиперплазиями. Для косвенной оценки продукции свободных радикалов, в первую очередь супероксидного аниона-радикала, был применен нестимулированный НСТ-тест. Степень окрашивания срезов диформазанами указывала на содержание в них прооксидантов. Для выявления источников свободных радикалов срезы предварительно обрабатывали фармакологическими агентами — ингибиторами метаболических реакций, в которых продуцируются свободные радикалы. Результаты исследований приведены на рис. 2.

Установлено, что при обработке срезов тканей ингибитором ксантиноксидазы — аллопуринолом — степень накопления диформазанов в клетках слизистой шейки матки канала снижается, тогда как разрушение гемсодержащих структур хлоридом кобальта достоверно не изменяет интенсивность окраски. Продукция прооксидантов, по-видимому, связана с нарушениями функционирования дыхательной цепи, длительное блокирование которой высокими концентрациями цианидов приводит к снижению накопления прооксидантов в тканях. Вероятно, эти свободнорадикальные процессы в гиперплазированной миометрии являются Ca^{2+} -зависимыми, что определяет антиоксидантный эффект нифедипина.

Особую роль в формировании повреждений структур клеток имеет оксид азота (NO). В услови-

ях его повышенной продукции на фоне развивающихся реакций окислительного стресса он может терять свои физиологические регулирующие свойства в результате конъюгации с супероксидным анион-радикалом в пероксинитрит. NOOO^- обладает большой проникающей способностью и достаточной стабильностью по сравнению с другими свободными радикалами, но в кислой среде (условия метаболического ацидоза, межмембранное пространство митохондрий, кардиомиоциты) способна вступать в реакции образования самого сильного биологического окислителя — OH^- -радикала [6]. Вследствие этого, метаболизм оксида азота, продуцируемого как клетками доброкачественных опухолей, так и клетками воспалительного инфильтрата, стал предметом особого анализа в ходе проведения данного исследования (рис. 3).

Было показано, что содержание нитритов — конечных метаболитов оксида азота как в паравазально расположенных клетках инфильтрата, так и в измененных клетках эпителия эндометриоидных кист яичников резко увеличено по сравнению с прилежащей соединительной тканью, что позволяет предположить большое значение оксида азота в развитии повреждений клеточных структур.

Приведенные наблюдения позволяют считать, что свободнорадикальные реакции имеют существенное значение в развитии полифокальных гиперплазий.

По-видимому, решающее значение имеет способность свободных радикалов изменять окислительно-восстановительный потенциал тканей и крови [4], что приводит посредством окислительно-восстановительных модификаций, сенсорами которых являются обратимые из-

менения тиол-дисульфидного равновесия [4, 7, 11, 12], к активации факторов транскрипции (NF- κ B и AP-1) [5, 10, 13–15] с последующей активацией генома [7]. Именно в таком варианте свободные радикалы можно представить себе не только как повреждающие агенты, определяющие развитие локальных воспалительных реакций, но и как факторы регуляции, определяющие многоочаговые эффекты локальных повреждений в виде развития пролиферативного процесса. Немаловажную роль, вероятно, имеют особенности кровоснабжения органов репродуктивной системы, обуславливающие за счет множества анастомозов возможность осуществления эффектов свободных радикалов.

Данные суждения не являются бесспорными и не ограничивают возможность исследования патогенетических факторов, индуцирующих развитие сочетанных гиперпластических процессов в органах репродуктивной системы женщин. Вместе с тем, анализ свободнорадикальных реакций позволяет прогнозировать развитие множественных гиперплазий и может служить надежным лабораторным критерием для определения адекватности объемов хирургических вмешательств.

Литература

1. *Ванин А.Ф.* Оксид азота: регуляция клеточного метаболизма без участия системы клеточных рецепторов // *Биофизика*. – 2001. – Т. 46, Вып. 4. – С. 631–641.
2. *Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Реутов В.П.* Оксид азота и NO-синтазы в организме млекопитающих при различных функциональных состояниях // *Биохимия*. – 2000. – Т. 65, Вып. 4. – С. 485–503.
3. *Илужников Н.Н., Чиж С.И., Юзвинкевич Л.С. и др.* Оксидативный стресс. Фундаментальные и прикладные проблемы // *Актуальные проблемы и перспективы развития военной медицины: науч. тр. / НИИЦ (МБЗ) ГНИИИВМ МО РФ*. – СПб., 2000. – Т. 2. – С. 193–223.
4. *Плужников Н.Н., Гайдар Б.В., Ченур С.В.* Редокс-регуляция: фундаментальные и прикладные проблемы // *Актуальные проблемы и перспективы развития военной медицины: науч. тр. / НИИЦ (МБЗ) ГНИИИВМ МО РФ*. – СПб., 2003. – Т. 4. – С. 139–173.
5. *Adler V., Yin Z., Funch S.Y. et al.* Regulation of JNK signaling by GSTp // *EMBO J.* – 1999. – Vol. 18, N 5. – P. 1321–1334.
6. *Beckman J.S., Beckman K.M., Chen J., Marshall P.A.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1990. – Vol. 87. – P. 1620–1624.
7. *Dalton T.P., Shertzer H.G., Puga A.* // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 1999. – Vol. 39. – P. 67–101.
8. *Dery O., Corvesa C.U., Steinoff M., Bunnett N.W.* Proteinase-activated receptors: novel mechanism of signaling by serine proteases // *Am. J. Physiol.* – 1998. – Vol. 274, N 6. – P. 1429–1452.
9. *Flohe L., Brigelius-Flohe R., Saliou C. et al.* Redox regulation of NF- κ B activation // *Free Radic. Biol. Med.* – 1997. – Vol. 22. – P. 1115–1126.
10. *Guis D., Botero A., Shah S., Curry H.A.* // *Toxicol. Lett.* – 1999. – Vol. 106. – P. 93–106.
11. *Kamata H., Hirata H.* Redox regulation of cellular signaling // *Cell. Signal.* – 1999. – Vol. 11. – P. 1–14.
12. *Lander H.M.* An essential role for free radicals and derived species in signal transduction // *FASEB J.* – 1997. – Vol. 11. – P. 118–124.
13. *Lee F.S., Hagler J., Chen Z.J., Maniatis T.* Activation of the I- κ B kinase complex by MEKK1, a kinase of the JNK pathway // *Cell*. – 1997. – Vol. 88. – P. 213–222.
14. *Muller J., Rupee R.A., Baeuerle P.A.* Study of the gene regulation by NF- κ B and AP-1 in response to reactive oxygen intermediates // *Methods*. – 1997. – Vol. 11. – P. 301–312.
15. *Xanthoudakis S., Curran T.* Redox regulation of AP-1: a link between transcription factor signaling and DNA repair // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 1996. – Vol. 387. – P. 69–75.

FREE RADICAL REACTIONS IN THE DEVELOPMENT OF COMBINED HYPERPLASTIC PROCESSES IN FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM ORGANS

Niauri D.A., Chepur S.V., Popov E.N., Charitonov K.P., Kuznetsova I.V.

■ **Summary:** Intact myometrium specimen, received from 56 women of reproductive age during surgical interventions. There were 30 women with combined hyperplastic processes in the reproductive system organs (uterine myoma, endometrium hyperplasia, adenomyosis, benign ovarian tumors, mastopathy, background cervical pathology), and in 26 cases solitary uterine myoma was found. At infrared spectrometry of the lyophilized myometrium, taken from patients with combined proliferation foci, a stable peak with wave number 3500 cm^{-1} was found, which reflects the accumulation of molecules with oxidized OH-groups and a change in proportion of OH-/NH-containing molecules. At the study of the myometrium of patients with single myoma focus the described peak was absent. The acquired data suggests, that combined benign hyperplasias in the reproductive system organs are accompanied by the oxidative stress cascade reactions, characterized by uncontrollable production of free radicals and/or insufficiency of antiradical protection mechanisms.

■ **Key words:** oxidative stress; combined hyperplastic processes

© Е.В. Гросс¹, А.О. Назарова²,
В.Н. Никаноров³,
Г.В. Моторная³,
Т.А. Димитриенко⁴

Государственная медицинская академия, г. Иваново:
кафедра психиатрии, психологии и наркологии¹;
кафедра акушерства и гинекологии, медицинской генетики²;
педиатрический факультет VI курс³;
лечебный факультет V курс⁴.
НИИ Материнства и детства им. В.Н. Городкова, г. Иваново⁵

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СЕМАНТИЧЕСКОГО ДИФФЕРЕНЦИАЛА ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ВНУТРЕННИХ ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ КОНФЛИКТОВ ПРИ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

■ С целью исследования психологических конфликтов, представленных во «внутренней картине» беременности у женщин с угрозой невынашивания во II триместре впервые применен психодиагностический метод «семантический дифференциал». Данный подход позволил объективно оценить психологический статус будущих матерей с патологией беременности.

■ **Ключевые слова:** «семантический дифференциал»; уровень тревоги; психологический конфликт; «проблемная зона»; угроза невынашивания; «внутренняя картина беременности»; перинатальная патология

В последние годы наблюдается снижение рождаемости и увеличение патологии в репродуктивной системе человека. Особым разделом в репродуктивном здоровье стоит проблема невынашивания беременности. Учитывая достаточно высокую частоту встречаемости данной патологии в Российской Федерации (каждая пятая желанная беременность прерывается до срока, причем в 80 % случаев — в первые 12 недель), в настоящее время изучение новых патогенетических механизмов невынашивания является актуальным [4, 5, 8]. Ряд исследователей указывают на то, что психические и социальные нагрузки могут явиться причиной спонтанного аборта или преждевременных родов [1, 6, 7]. Наличие сопутствующей экстрагенитальной патологии, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, первородящие старшего возраста, поздний гестоз являются дополнительными стрессорными факторами, неблагоприятно влияющими на течение беременности и родов [2, 4, 6]. В связи с этим встает задача изучения закономерных связей психических и соматических факторов в формировании психического состояния у беременной женщины и их влиянии на процесс беременности и родов.

Цель настоящей работы заключается в исследовании наиболее важных психологических конфликтов у женщин с угрозой невынашивания беременности во II триместре. В связи с этим были поставлены следующие задачи:

- определить уровень тревожности у женщин с угрозой невынашивания беременности во II триместре;
- оценить разницу между идеальными представлениями беременной женщины и ее реальной самооценкой следующих параметров: «я как женщина», «я как мать», «мой ребенок», «отец ребенка»;
- изучить связь между выраженностью внутренних конфликтов и уровнем тревожности у женщин с угрозой невынашивания беременности;
- установить связь риска перинатальной патологии с уровнем тревожности;
- определить терапевтические мишени для психологической коррекции.

Нами было обследовано 30 беременных женщин с угрозой прерывания (основная группа), находящихся на лечении в отделении патологии беременности Ивановского НИИ Материнства и детства им. В.Н. Городкова. Контрольную группу составили 10 женщин с нормально протекающей беременностью, посещающих жен-

скую консультацию № 3 Иванова. Впервые для изучения «внутренней картины беременности» и раскрытия психологических конфликтов у женщин с угрозой невынашивания был применен психодиагностический метод «семантический дифференциал» (С. Osgood, 1957). Он позволяет количественно и качественно оценить эмоциональное отношение личности к разнообразным объектам, анализировать социальные установки, ценностные ориентации, субъективно-личностные смыслы, различить аспекты самооценки. Данный метод помогает выявить проблемы на подсознательном уровне. Испытуемый объект (стимул), в качестве которого может выступить слово, понятие, символ в вербальной и невербальной форме, оценивают по специальной шкале. Шкала представляет собой совокупность противоположных по смыслу характеристик исследуемого объекта, признака или понятия. Центр шкалы занимает нулевой уровень выраженности признака. С приближением по отношению к тому или иному признаку балл выраженности нарастает в положительной или отрицательной степени. Таким образом, испытание по тестовой методике представляет собой процедуру шкалирования значений (см. таблицу).

Женщинам предлагалось оценить следующие установки: «я как женщина до беременности», «я как женщина в настоящий момент», «я как женщина после беременности», «идеальная женщина», «я как реальная мать своего ребенка», «идеальная мать», «мой реальный ребенок», «идеальный ребенок», «мой муж как реальный отец ребенка», «идеальный отец».

Полученные результаты изображались с помощью семантического профиля — ломаной линии, соединяющей отмеченные точки (оценка установки) на шкалах. Осуществлялась интерпретация факторов «семантического дифференциала» при помощи компьютерных программ MS Word, MS Excel. Уровень тревожности беременных женщин в опытной и контрольной группах определялся при помощи методики измерения тревожности Тейлора [3].

Для определения степени риска перинатальной патологии использовалась таблица факторов риска О.Г. Фроловой. Состояние родившегося ребенка оценивалось по шкале Апгар. Степень риска выражалась в баллах: низкий риск от 0 до 4 баллов, средний от 5 до 9 баллов, высокий риск — 10 баллов и более.

При проведении метода Тейлора в основной группе было обнаружено, что каждая третья жен-

Таблица

Метод «Семантический дифференциал»

Характеристика признака	Степень выраженности качества							Характеристика признака
	Сильная	Средняя	Слабая	Неопределенная	Слабая	Средняя	Сильная	
Кислое	3	2	1	0	1	2	3	Сладкое
Быстрое	3	2	1	0	1	2	3	Медленное
Тупое	3	2	1	0	1	2	3	Острое
Чистое	3	2	1	0	1	2	3	Грязное
Маленькое	3	2	1	0	1	2	3	Большое
Громкое	3	2	1	0	1	2	3	Тихое
Шершавое	3	2	1	0	1	2	3	Гладкое
Сильное	3	2	1	0	1	2	3	Слабое
Пассивное	3	2	1	0	1	2	3	Активное
Ясное	3	2	1	0	1	2	3	Смутное
Робкое	3	2	1	0	1	2	3	Решительное
Открытое	3	2	1	0	1	2	3	Замкнутое
Жестокое	3	2	1	0	1	2	3	Ласковое
Доминирующее	3	2	1	0	1	2	3	Подчиняющееся
Спокойное	3	2	1	0	1	2	3	Подвижное
Привлекательное	3	2	1	0	1	2	3	Отталкивающее
Зависимое	3	2	1	0	1	2	3	Самостоятельное
Энергичное	3	2	1	0	1	2	3	Вялое
Враждебное	3	2	1	0	1	2	3	Дружелюбное
Уверенное	3	2	1	0	1	2	3	Тревожное
Статичное	3	2	1	0	1	2	3	Динамичное

шина имела высокий уровень тревоги, каждая вторая — средний уровень тревоги с тенденцией к высокому, остальные — средний уровень с тенденцией к низкому, а низкая тревожность обнаружена у 1 будущей матери. Тестирование контрольной группы показало более высокие результаты. Так, высокий и очень высокий уровни тревожности наблюдались у 2 женщин, средний уровень с тенденцией к высокому отмечены у половины обследованных, средний уровень тревожности с тенденцией к низкому — у каждой третьей женщины. Полученные данные свидетельствуют о том, что тревожность в целом выше у беременных с угрозой невынашивания. Этот факт мог быть связан с переживаниями по поводу неблагоприятного течения беременности, «госпитальных условий пребывания», приемом широкого спектра медикаментов, возможных неблагоприятных исходов беременности и др.

Психодиагностический метод «семантический дифференциал» позволил раскрыть внутренние проблемы будущих мам. Этого удалось достичь, обходя сознательные установки беременных женщин. Для субъективной оценки беременным были предложены следующие образы: женщины, хорошей матери, ребенка, хорошего отца. Разница между идеальными образами и оценкой реальной действительности была различной и определяла наличие конфликтной зоны во «внутренней картине беременности».

Разница оценок образов «идеальная женщина — я как женщина в настоящее время» в основной группе составила 9 баллов, что достоверно выше, чем в контрольной группе (2,6 балла). Это говорит о том, что в настоящий момент беременные с угрозой невынашивания находятся в условиях «психологического кризиса» и сниженной самооценки. Этому соответствует подавленное настроение, неуверенность в завтрашнем дне, высокая тревожность. Вместе с этим анализ различий образов «я в настоящее время — я после беременности» показал, что чаще всего будущая мать надеется приблизиться к идеальному образу после разрешившейся беременности, напряженно ожидая его во времени. Можно предположить, что бессознательно женщина стремится избавиться от данной беременности (угроза невынашивания). Этой проблемы нет у женщин в контрольной группе. Для них статус женщины во время беременности максимально приближен к статусу идеальной женщины, который они хотят сохранить и после родов. Об этом свидетельствует малая разница в конфликтных зонах: «идеальная женщина — я как женщина в настоящее время» (2,6 балла), «я как женщина в на-

стоящее время — я как женщина после родов» (2,3 балла). Интересен факт наличия разницы в группе установок «идеальная женщина — я как женщина до беременности». В основной группе этот показатель равен 8,6 балла, что в два раза выше, чем в контрольной группе. Можно предположить, что самооценка женщин до беременности в основной группе была ниже, чем у женщин контрольной группы, а тревожность выше. Следовательно, зачатие происходило на фоне неблагоприятного психологического статуса будущей мамы. Разница оценок образов «я в настоящее время — я как женщина после родов» в основной группе была отрицательной, а разница «идеальная женщина — я как женщина после родов» незначительной. Это говорит о том, что по представлению беременной родившая женщина автоматически приближается к идеалу. Поэтому для женщин основной группы мотив рождения ребенка является стремлением к самосовершенствованию, обретению нового, лучшего статуса. К сожалению, можно отметить, что в этой ситуации в центре внимания оказывается она сама, ее образ, а не будущий ребенок.

Мы проследили, влияют ли различия между исследованными образами (идеальная женщина, реальная женщина, идеальная мать, реальная мать, мой ребенок, отец ребенка) на уровень тревожности у женщин с невынашиванием и в контрольной группе. Анализ коэффициентов корреляции показал, что в основной группе имеется слабая обратная связь тревожности и уровня самооценки. В контрольной группе отмечалась слабая положительная связь уровня тревоги и оценки себя как матери, что может свидетельствовать о большей осознанности материнской роли в контрольной группе.

Высокий риск перинатальной патологии в основной группе был выявлен у 22 женщин, а средний риск — у 8 беременных. В контрольной группе женщин отсутствовала высокая степень риска перинатальной патологии, а средний риск наблюдался у 7 будущих матерей. Низкий риск перинатальной патологии наблюдался у 3 женщин. В нашей работе мы исследовали связь риска перинатальной патологии с уровнем тревожности в обеих группах. В основной группе уровень тревожности не зависел от наличия риска перинатальной патологии, а в контрольной группе была выявлена прямая зависимость. Подводя итог данному исследованию, мы сделали следующие выводы.

Женщинам с угрозой невынашивания свойственен высокий уровень тревожности, порождаемый сниженной самооценкой. Они характеризуются большим эгоцентризмом, незаинтересо-

ванностью ролью матери. В план ведения женщин с угрозой невынашивания необходимо включать консультацию психолога или психотерапевта. Стиль врачебного ведения должен быть максимально поощряющим, вселяющим оптимизм, эмоционально поддерживающим. Необходимо переориентировать женщину на принятие материнской роли уже во время беременности. Учитывая низкую самооценку и высокий уровень тревожности у женщин с угрозой невынашивания, считаем целесообразным включить данные психологические параметры в систему оценки перинатального риска.

Литература

1. *Абрамченко В.В.* Психосоматическое акушерство. — СПб.: Питер, 2003. — С. 56–118.
2. *Айламазян Э.К.* Психика и роды. — СПб.: Питер, 1996. — С. 60–110.
3. *Бурлачук Л.Ф., Морозов С.М.* Словарь-справочник по психологической диагностике — Киев, 1989. — С. 108–109.
4. *Гребешева И.И.* Взросление. Репродуктивное здоровье и здоровый образ жизни. — М., 2002. — С. 16–81.
5. Медико-психологические аспекты современной перинатологии // Мат. III Всеросс. конф. по пренатальному воспитанию. — М., 2001. — С. 109–112.
6. Медико-психологические аспекты современной перинатологии // Мат. IV Всеросс. конгресса по пренатальной и перинатальной психологии, психотерапии и перинатологии с международным участием. — М., 2003. — С. 24–32.
7. Перинатальная психология и медицина. Психосоматические расстройства в акушерстве, гинекологии, педиатрии и терапии. Часть I // Мат. Всеросс. конф. с международным участием. — Иваново, 2001. — С. 117–120.
8. *Райгородский Д.Я.* Психология и психоанализ беременности. — Самара, 2003. — С. 169–177.
9. *Хорни Карен.* Наши внутренние конфликты. — М., 2003. — С. 121–146.

EXPERIENCE OF APPLICATION OF SEMANTIC DIFFERENTIAL FOR RESEARCHES OF INTERNAL PSYCHOLOGICAL CONFLICTS AT PREGNANCY DISCONTINUING

Gross E.V., Nazarova A.O., Nikanorov V.N., Motornaja G.V., Dimitrienko T.A.

■ **Summary:** With the purpose of research of the psychological conflicts submits in «an internal picture» of women pregnancies with preventing risk of pregnancy discontinuing the technique «semantic differential» was applied for the first time. The given approach objectively has allowed to estimate the psychological status of future mothers with a pathology of pregnancy.

■ **Key words:** «semantic differential»; a level of alarm; the psychological conflict; «a problem zone»; threat of pregnancy discontinuing; «an internal picture of pregnancy»; perinatal of pathology

© Д.В. Гринвальд,
А.А. Кирсанов, А.Р. Касумова,
М.В. Бондаренко

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

НЕГАТИВНЫЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СИНТЕТИЧЕСКОГО АНАЛОГА СОМАТОСТАТИНА В ТЕРАПИИ СИНДРОМА ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ

■ Содержание инсулиноподобного фактора 1 (ИФР-1) в крови женщин с синдромом гиперстимуляции яичников (СГЯ) снижено, что, вероятно связано с повреждением синтетической функции печени. Использование синтетического аналога соматостатина в терапии СГЯ не приводит к достоверному положительному эффекту. Низкое содержание ИФР-1 при СГЯ делает патогенетически необоснованным использование синтетического аналога соматостатина в терапии данного синдрома.

■ **Ключевые слова:** синдром гиперстимуляции яичников, СГЯ; инсулиноподобный фактор роста, ИФР-1; соматостатин; индукция овуляции

Введение

Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) развивается в результате индукции овуляции гонадотропинами, реже — антиэстрогенами. СГЯ характеризуется увеличением размеров яичников за счет формирования кистозных образований, кровоизлияний, отека стромы, выходом жидкости из капилляров во внесосудистое пространство, гипопроотеинемией, гемоконцентрацией, развитием асцита, гидротораксом, гидроперикардом.

По обобщенным данным J.G. Schenker и D. Weinstein [1] частота легких форм СГЯ составляет от 8 до 23 %, средней тяжести — от 0,008 до 7 %, тяжелых — от 0,008 до 10 %. Эти данные близки к результатам, опубликованным A. Delvigne и S. Rosenberg: средняя степень тяжести СГЯ встречается от 0,005 до 33 %, а тяжелая — от 0,008 до 10 % случаев [2]. Фертильные циклы в 50 % сопровождаются СГЯ. Триггером в возникновении СГЯ является введение разрешающей дозы хорионического гонадотропина.

Патогенез СГЯ до конца не ясен. Кардинальным фактором развития СГЯ является повышение капиллярной проницаемости, приводящее к выходу жидкости во внесосудистое пространство [3, 4]. Источником перитонеальной жидкости являются яичники и брюшина. Одним из основных звеньев патогенеза считается активация системы ренин-ангиотензина. Отводится определенное значение роли иммунного гомеостаза. Для воспроизведения физиологической модели этого синдрома были изучены овариальные воспалительные факторы, включающие такие медиаторы, как цитокины [5, 6], гистамин [7–9], простагландины [10, 11] и васкулярный эндотелиальный фактор (ВЭФР) [12–15]. ВЭФР, по-видимому, является самым убедительным интегральным медиатором СГЯ. Роль инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) в патогенезе СГЯ не достаточно изучена. К факторам риска возникновения СГЯ относится синдром поликистозных яичников (СПЯ) [16, 17]. В крови женщин с СПЯ имеется повышение уровня общего ИФР-1 [23] и свободного ИФР-1 [21, 22]. В нескольких публикациях [18, 19, 20] представлены данные о снижении уровня ИФР-1 в крови женщин с СПЯ под влиянием соматостатина. В ряде работ [24, 25] показано, что использование аналога соматостатина может снижать риск развития СГЯ после индукции овуляции у женщин с СПЯ.

Цель данного исследования — изучение роли ИФР-1 в патогенезе СГЯ и эффективности использования синтетического аналога соматостатина октреотида при СГЯ.

Материалы и методы исследования

Обследовано 18 женщин с СГЯ различной средней и тяжелой степенями тяжести. Контрольная группа — 14 здоровых женщин репродуктивного возраста с овуляторным менструальным циклом.

Возраст больных варьировал от 26 лет до 31 года и в среднем составил $31,0 \pm 0,9$ года. Средний возраст менархе составил $12,8 \pm 0,3$ года. Индекс массы тела в среднем составил $18,6 \pm 0,7$ кг/м². Первичное бесплодие имелось у 10 женщин, вторичное бесплодие — у 8. Трубный фактор явился причиной бесплодия у 9 больных. В этиологии трубного бесплодия ведущим был хронический аднексит и у одной больной — наружный генитальный эндометриоз (НГЭ). Ановуляция, подтвержденная определением уровня прогестерона в крови и эхографическим исследованием во II фазу менструального цикла, имелась у 8 женщин. Ановуляция была обусловлена у 4 больных — СПЯ, резистентным к клостилбегиду, у 3 — НГЭ и у одной — хроническим аднекситом. У одной больной причиной бесплодного брака явился мужской фактор.

Все больные получали гонадотропины с целью индукции овуляции или суперовуляции. Последующий перенос эмбрионов в полость в программе ЭКО произведен 13 женщинам. Беременность диагностирована у 13 больных, из них у 9 — многоплодная. У всех женщин имелся СГЯ, потребовавший стационарного лечения на 5–7 день после введения разрешающей дозы хориогонического гонадотропина.

Для оценки степени тяжести СГЯ в нашей работе мы использовали классификацию, предложенную J. Schenker в 1995 году [26]. СГЯ легкой степени тяжести характеризуется увеличением размеров яичников до 6 см в диаметре, множеством фолликулов и лютеиновых кист. Общее состояние больных удовлетворительное. Отмечается абдоминальный дискомфорт, чувство тяжести, напряжение, вздутие и незначительные тянущие боли внизу живота. СГЯ средней степени тяжести характеризуется увеличением размеров яичников до 12 см в диаметре. Общее состояние больных удовлетворительно. Явления абдоминального дискомфорта выражены больше. Отмечается прибавка массы тела, увеличение окружности живота. Появляются гастроинтестинальные симптомы: тошнота, рвота и/или диарея. При ультразвуковом исследовании — признаки асцита. При СГЯ тяжелой степени яичники более 12 см в диаметре и легко пальпируются через переднюю брюшную стенку. Присутствуют клинические признаки, характерные для СГЯ средней степени тяжести. Общее состояние оценивается как средней тяжести или тяжелое. Живот увеличен в объеме за счет выраженного асцита. В ряде случаев отмечается выпот в плевральной полости. Имеет место гемоконцентрация, гиповолемия, гипопроteinемия, сдвиг в электролитах. Отмечаются признаки дис-

функции печени: повышение уровня трансаминаз (АЛТ, АСТ), щелочной фосфатазы, билирубина. По данным коагулограммы имеется гиперкоагуляция.

В обследованной нами группе определялся СГЯ средней степени у 10 больных, тяжелой — у 8. Основными жалобами больных являлись: увеличение объема живота, боли в животе, метеоризм, слабость, сердцебиение, одышка, тошнота. Асцит встречался у всех женщин, гидроторакс — у 10.

Все больные получали терапию, направленную на адекватное восстановление ОЦК, электролитного баланса, восполнению белков крови, использовалась спазмолитическая терапия, в ряде случаев антигистаминная.

Пункция брюшной полости с последующим выведением асцитической жидкости произведена 9 женщинам, из них однократная — одной, повторная — 8. Плевральные пункции с выведением выпота сделаны 3 больным, однократной пункцией удалось ограничиться в одном случае, тогда как повторные вмешательства потребовались двум женщинам. У одной больной беременность была прервана в связи с отсутствием эффекта от проводимого лечения. В дополнение к указанной выше терапии 8 женщин получали синтетический аналог соматостатина — октреотид. Средний курс введения октреотида составил $5,3 \pm 0,9$ дней. Препарат назначали в дозе 100 мг подкожно 2–3 раза в день.

Наряду с общеклиническим обследованием больных включало эхографию органов малого таза с использованием аппарата Aloka 1700; определение в периферической крови иммуноферментным методом общего ИФР-1 проводилось с использованием наборов фирмы DSL (США), содержание эстрадиола — с реактивами фирмы Adaltis (Италия).

Результаты и их обсуждение

Больные были разделены на 2 группы. В I группу вошли женщины, получавшие дополнительно к традиционному лечению октреотид, во II группу — больные, находившиеся на общепринятой терапии. Обе группы однородны по возрасту, анамнестическим данным, клиническим проявлениям заболевания, частоте наступления беременности.

Для оценки эффективности лечения сопоставлялись результаты обследования, проведенного до начала терапии, и через 7–10 дней лечения. Результаты обследования больных до начала лечения приведены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты обследования больных до начала терапии

Средние показатели	I группа	II группа
Окружность живота, см	84 ± 3,2	90,3 ± 6,2
Размер яичников длина, см	10 ± 0,9	9,7 ± 3,5
Размер яичников ширина, см	8,5 ± 0,6	8,2 ± 2
Содержание лейкоцитов в крови, *10 ⁹ /л	12,1 ± 0,9	12,4 ± 2,9
Гематокрит, %	41,5 ± 1,1	39,3 ± 4,5
АЛТ, мкмоль/л	44,1 ± 14,5	39,3 ± 4,5
АСТ, мкмоль/л	45,2 ± 14,5	46,5 ± 36,2
Билирубин, мкмоль/л	15,7 ± 3	12,8 ± 5,3
Эстрадиол, пмоль/л	17885 ± 3677	15100 ± 5685

Таблица 2

Показатели эффективности терапии СГЯ у женщин I и II группы

Показатели	I группа	II группа
Субъективное улучшение самочувствия от начала лечения, сут	8,5 ± 2,7	10,5 ± 4,4
День появления положительного диуреза, сут	7,4 ± 2,4	10 ± 6,2
Уменьшение окружности живота, см	4 ± 0,9	5 ± 4,6
Уменьшение объема яичников, %	20,2	25,1
Снижение лейкоцитов крови, %	6,0	19,6
Снижение гематокрита, %	9,6	14,9
Повышение АЛТ, %	66,1	115,3
Повышение АСТ, %	13,3	5,0

Переломным моментом в течении заболевания явилось появление положительного диуреза. Это свидетельствовало о прекращении накопления жидкости в организме, являющегося основным звеном в развитии симптомокомплекса СГЯ.

Среднее содержание ИФР-1 в крови женщин с СГЯ составило $10,1 \pm 0,9$ нмоль/л, что было достоверно ниже ($p < 0,0001$) среднего содержания ИФР-1 в плазме крови здоровых женщин — $20,6 \pm 0,8$ нмоль/л. Не отмечалось статистически достоверных различий в содержании ИФР-1 в I и II группах ($9,1 \pm 1,1$ и $9,9 \pm 1,3$ нмоль/л соответственно).

Не отмечалось также достоверных различий в уровнях ИФР-1 до начала лечения октреотидом, на фоне лечения (через 1,5–2 часа от момента введения октреотида) и после завершения курса введения препарата.

Показатели эффективности терапии СГЯ представлены в табл. 2.

Не отмечено достоверных отличий в приведенных в таблице показателях между I и II группами.

Среднее содержание ИФР-1 в крови женщин с СГЯ составило $10,1 \pm 0,9$ нмоль/л, что было достоверно ниже ($p < 0,0001$) среднего содержания ИФР-1 в плазме крови здоровых женщин — $20,6 \pm 0,8$ нмоль/л. Не отмечалось различий в содержании ИФР-1 в I и II группах ($9,1 \pm 1,1$ и $9,9 \pm 1,3$ нмоль/л соответственно). Не отмечалось также достоверных различий в уровнях ИФР-1 до начала лечения октреотидом, на фоне лечения (через 1,5–2 часа от момента введения октреотида) и после завершения курса введения препарата.

Повышение трансаминаз может свидетельствовать о наличии токсического гепатоза, вызванного СГЯ.

Полученные результаты говорят об отсутствии достоверного положительного эффекта от использования октреотида в терапии СГЯ. По-видимому, снижение содержания ИФР-1 в крови женщин с СГЯ связано с повреждением синтетической функции печени на фоне токсического гепатоза. Низкое содержание ИФР-1 при СГЯ делает патогенетически необоснованным использование синтетического аналога соматостатина в терапии данного синдрома.

Выводы

1. Содержание ИФР-1 в крови женщин с СГЯ снижено, что, вероятно, связано с повреждением синтетической функции печени.

2. Полученные результаты свидетельствуют о клинической неэффективности использования октреотида в терапии СГЯ.

Литература

1. Schenker J.G., Weinstein D. // Fertile Steril. — 1978. — Vol. 30. — P. 255–268.
2. Delvigne A., Rosenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review // Human Reprod. Update. — 2002. — Vol. 8 (6). — P. 559–577.
3. Forsdahl F., Holst N., Tollan D. et al. Transcapillary fluid dynamics during ovarian stimulation for in vitro fertilization // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1990. — Vol. 162. — P. 554–8.
4. Dominguez C.E. et al. Increased capillary permeability induced by human follicular fluid a hypothesis for an ovarian origin of the hyperstimulation syndrome (see comments) // Fertile Steril. — 1995. — Vol. 63. — P. 268–72.
5. Baumgardner G.P. et al. Ovarian hyperstimulation syndrome pre-ovulatory serum concentrations of interleukin-6, interleukin-1, receptor antagonist and tumor necrosis factor-alfa cannot predict its occurrence // Human Reprod. — 1996. — Vol. 11. — P. 1377–80.
6. Abramov Y., Lewin A., Schenker J.D. et al. Plasma inflammatory cytokines correlate to the ovarian hyperstimulation syndrome // Human Reprod. — 1996. — Vol. 11. — P. 1381–6.
7. Knox J.E. Antihistamin blockade of the ovarian hyperstimulation syndrome // Am. J. Obstet. Gynecol. —

1974. — Vol. 118. — P. 992-4.
8. *Spiesil S.A., Knox G.E., Dowd A.J. et al.* Antihistamine blockade of the ovarian hyperstimulation syndrome. II. Possible role of antigen-antibody complexes in the pathogenesis of the syndrome // *Fertil. Steril.* — 1975. — Vol. 26. — P. 418-21.
 9. *Gergely R.Z., Paldy E., Erlic Y. et al.* Treatment of ovarian hyperstimulation syndrome by antihistamine // *Ostet. Gynecol.* — 1976. — Vol. 47. — P. 83-5.
 10. *Erlic Y., Polishuk W.Z., Schenker J.G.* The role of prostaglandin in ovarian hyperstimulation syndrome // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 1976. — Vol. 6. — P. 47-52.
 11. *Moon Y.S., Pride S.M., Yuen B.H., et al.* Relationship of gonadotropin-releasing hormone, danazol, and prostaglandin blockade to ovarian enlargement and ascites formation of the ovarian hyperstimulation syndrome in the rabbit // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1986. — Vol. 154. — P. 1155-60.
 12. *Healy D.L., McClure N., Rogers P.A. et al.* Vascular endothelial growth factor as capillary permeability agent in ovarian hyperstimulation syndrome // *Lancet.* — 1994. — Vol. 344. — P. 235-6.
 13. *Berga S.L., Guzick D.S., Krasnov J.S. et al.* Vascular permeability factor and vascular endothelial growth factor in ovarian hyperstimulation syndrome: a preliminary report // *Fertil. Steril.* — 1996. — Vol. 65. — P. 552-5.
 14. *Abramov Y., Barac V., Nisman b., et al.* Vascular endothelial growth factor plasma levels correlate to the clinical picture in severe ovarian hyperstimulation syndrome // *Fertil. Steril.* — 1997. — Vol. 67. — P. 261-5.
 15. *Christenson I.K., Lee A., Stouffer R.L.* Vascular endothelial growth factor levels in serum and follicle fluid of patients undergoing in vitro fertilization // *Fertil. Steril.* — 1997. — Vol. 68. — P. 305-1.
 16. *MacDougall M.J., Jacobs H.S., Tan S.L.* In-vitro fertilization and the ovarian hyperstimulation syndrome // *Human Reprod.* — 1992. — Vol. 7. — P. 597-600.
 17. *Buyalos R.P., Lee C.T.* Polycystic ovary syndrome: pathophysiology and outcome with in vitro fertilization // *Fertil. Steril.* — 1996. — Vol. 65. — P. 1-10.
 18. *Lidor A., Soriano D., Seidman D.S. et al.* Combined somatostatin analog and follicle-stimulating hormone for women with polycystic ovary syndrome resistant to conventional treatment // *Gynecol. Endocrinol.* — 1998. — Vol. 12 (2). — P. 97-101.
 19. *Carmina E., Morris R.S., Vijod M.A. et al.* Alterations in the sensitivity of serum insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor binding protein-3 to octreotide in polycystic ovary syndrome // *Fertil. Steril.* — 1995. — Vol. 63 (4). — P. 742-6.
 20. *de Boer J.A., Hompes P.G., van der Meer M. et al.* Octreotide, a somatostatin analogue, alters ovarian sensitivity to gonadotrophin stimulation as measured by the follicle stimulation hormone threshold in polycystic ovary syndrome // *Human Reprod.* — 1998. — Vol. 13(6). — P. 1465-9.
 21. *Denburg M.R., Manibo A.M., Silfen M.E. et al.* Early endocrine, metabolic and sonographic characteristics of polycystic ovary syndrome (PCOS): comparison between nonobese and obese adolescents // *Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88(10). — P. 4682-8.
 22. *Dragojevic S., Prorocic M., Vasiljevic M. et al.* The role of insulin-like growth-factor binding proteins in normal and polycystic ovaries // *Srp. Arh. Celoc. Lec.* — 1998. — Vol. 126 (11-12). — P. 488.
 23. *Iwashita M., Mimuro T., Watanabe M. et al.* Plasma level of insulin-like growth factor 1 and its binding protein in polycystic ovary syndrome // *Horm. Res.* — 1990. — Vol. 33. — P. 21-6.
 24. *Gordana M., Prevelic M.I., Wurzbarger et al.* Effects of the Somatostatin Analogue, Octreotide, in polycystic ovary syndrome. // *Metabolism.* — 1992. — Vol. 41. — P. 76-79.
 25. *Morris R.S., Vishvanath C., Karande et al.* Octreotide is not useful for clomiphene citrate resistance in patients with polycystic ovary syndrome but may reduce the likelihood of ovarian hyperstimulation syndrome // *Fertil. Steril.* — 1999. — Vol. 71(3). — P. 452-456.
 26. *Shenker J.G.* Ovarian hyperstimulation syndrome // In: *Reproductive Medicine and Surgery.* — 1995. — P. 650-679.

THE NEGATIVE EXPERIENCE OF SOMATOSTATIN SYNTHETIC ANALOGIST USING IN THERAPY OF POLYCYSTOC OVARIES

Grinvald D.V., Kirsanov A.A., Kasumova A.R., Bondarenko M.V.

■ **Summary:** The blood content of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in woman with ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) is low that may be connect with damage of synthetic function of liver. The use of synthetic analogist of somatostatin in treatment of OHSS don't lead to reliable positive results. Low content of IGF-1 in OHSS makes pathogenetically non-justifight the treatment of OHSS by synthetic analogist of somatostatin.

■ **Key words:** ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS); insulin-like growth factor-1 (IGF-1); somatostatin; induction of ovulation

© В.В. Флоренсов,
Н.В. Протопопова,
Л.И. Колесникова

Государственный медицинский университет, г. Иркутск;
кафедра акушерства и гинекологии педиатрического факультета;
кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета.
Научный центр медицинской экологии Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения РАН, г. Иркутск

СОСТОЯНИЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКИСЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У БЕРЕМЕННЫХ С НЕОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ И ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

■ С целью изучения роли перекисного окисления липидов и антиокислительной системы в обеспечении адаптационных процессов при физиологическом течении беременности и их состоянии при плацентарной недостаточности были проведены биохимические исследования сыворотки крови у женщин с физиологическим течением беременности и беременных с плацентарной недостаточностью.

■ **Ключевые слова:** беременность; плацентарная недостаточность; перекисное окисление липидов; антиокислительная система

Важнейшая роль перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиокислительной системы (АОС) в обеспечении адаптационных процессов при физиологическом течении беременности и их состоянии при плацентарной недостаточности (ПН) обусловили наш интерес к их изучению. С этой целью было проведено исследование показателей ПОЛ и АОС в сыворотке крови у 27 женщин с физиологическим течением беременности и у 74 — при ПН.

У беременных активность ПОЛ оценивалась по содержанию малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгатов (ДК), кетодиенов и сопряженных триенов (КД и СТ) в сыворотке крови.

Одновременно проводилось исследование АОС, состояние которой оценивалось по уровню общей антиокислительной активности (АОА), активности супероксиддисмутазы (СОД), содержанию восстановленного (G-SH) и окисленного (G-SS-G) глутатиона, дисульфидных групп (SS), α -токоферола и ретинола.

В табл. 1 представлены показатели ПОЛ и АОС при физиологическом течении беременности у женщин контрольной группы при сроке от 16 до 40 недель. Интенсивность процессов ПОЛ в течение II и III триместров у беременных этой группы существенно возрастает с 27 недель и достигает максимальных значений к 32–36 неделям, что подтверждается увеличением содержания МДА в 1,4 раза, ДК в 6,3 раза, КД и СТ в 1,6 раза. К сроку доношенной беременности концентрация продуктов ПОЛ значительно снижается: МДА в 1,6 раза по сравнению с уровнем 16–21 недели, КД и СТ в 1,4 раза, а содержание ДК снижается относительно уровня 32–36 недель беременности в 2,4 раза. Наряду с этим, общая АОА с 27 до 36 недель снижается в 4,1 раза, а затем вновь следует ее повышение. Активность СОД имеет период повышения с 22 до 36 недель беременности с последующим снижением в 1,4 раза. Динамика изменений концентрации GSH характеризуется снижением его уровня к 26 неделям в 1,2 раза и последующим повышением до практически прежних значений. Содержание GSSH сохраняется в течение II и III триместров беременности на достаточно стабильном уровне, возрастая лишь после 36 недель в 1,6 раза.

Концентрация дисульфидных групп (ДС) имеет период стремительного роста до 36 недель в 6,3 раза с последующим выраженным снижением. Содержание α -токоферола повышается с 32 недель и резко возрастает после 36 недель (в 2,9 раза), а достоверное повышение концентрации ретинола наблюдается только в 32–36 недель (в 2,1 раза).

Анализ показателей ПОЛ и состояния АОС при физиологическом течении беременности показывает, что активация различных звеньев этих процессов имеет свои особенности в отдельные периоды беременности, что, вероятно, обусловле-

но комплексом морфологических и биохимических изменений, направленных на поддержание гомеостаза в системе мать—плацента—плод и имеющих динамический строго контролируемый характер.

Таблица 1

Показатели ПОЛ и АОС при физиологическом течении беременности ($M \pm m$)

Показатель	Срок беременности				
	16–21 нед.	22–26 нед.	27–31 нед.	32–36 нед.	37–40 нед.
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	4,64 ± 0,52	4,34 ± 0,40	4,42 ± 0,46	6,51 ± 0,49 p < 0,05	2,85 ± 0,18 p < 0,01
Диеновые конъюгаты, мкмоль/л	1,46 ± 0,07	1,82 ± 0,09 p < 0,05	5,95 ± 0,33 p < 0,01	9,20 ± 0,46 p < 0,01	3,77 ± 0,21 p < 0,01
Кетодиены и сопряженные триены, мкмоль/л	0,79 ± 0,04	0,70 ± 0,04	0,63 ± 0,03 p < 0,05	1,27 ± 0,06 p < 0,01	1,10 ± 0,05 p < 0,01
Общая антиокислительная активность, усл. ед.	7,07 ± 0,55	7,20 ± 0,53	3,13 ± 0,21 p < 0,01	1,71 ± 0,11 p < 0,01	5,97 ± 0,36 p < 0,01
Супероксиддисмутаза, усл. ед.	1,70 ± 0,01	1,10 ± 0,03 p < 0,01	1,65 ± 0,04	1,62 ± 0,07	1,20 ± 0,05 p < 0,01
Глутатион восстановленный, мкмоль/л	3,28 ± 0,09	2,67 ± 0,08 p < 0,01	2,83 ± 0,10 p < 0,05	2,79 ± 0,12 p < 0,01	3,05 ± 0,14
Глутатион окисленный, мкмоль/л	1,47 ± 0,11	1,73 ± 0,12	1,61 ± 0,08	1,63 ± 0,07	2,40 ± 0,10 p < 0,01
Дисульфидные группы, мкмоль/л	1,46 ± 0,05	2,53 ± 0,08 p < 0,01	6,19 ± 0,26 p < 0,01	9,18 ± 0,35 p < 0,01	4,02 ± 0,16 p < 0,01
α-токоферол, мкмоль/л	6,44 ± 0,10	5,30 ± 0,18 p < 0,01	5,94 ± 0,22 p < 0,05	8,09 ± 0,37 p < 0,01	18,7 ± 0,80 p < 0,01
Ретинол, мкмоль/л	1,88 ± 0,16	1,13 ± 0,06 p < 0,01	1,93 ± 0,13	4,00 ± 0,19 p < 0,01	2,19 ± 0,08

p < 0,05 и p < 0,01 при сравнении с показателями в сроке 16–21 нед.

Таблица 2

Показатели ПОЛ и АОС у беременных женщин при плацентарной недостаточности ($M \pm m$)

Показатель	Срок беременности				
	16–21 нед.	22–26 нед.	27–31 нед.	32–36 нед.	37–40 нед.
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	6,15 ± 0,58	5,79 ± 0,37	2,69 ± 0,13 p < 0,01	2,10 ± 0,16 p < 0,01	3,07 ± 0,17 p < 0,01
Диеновые конъюгаты, мкмоль/л	2,29 ± 0,21	6,83 ± 0,43 p < 0,01	1,07 ± 0,06 p < 0,01	2,17 ± 0,18	2,25 ± 0,16
Кетодиены и сопряженные триены, мкмоль/л	0,46 ± 0,11	0,70 ± 0,10	0,26 ± 0,03	0,69 ± 0,08	0,18 ± 0,04 p < 0,05
Общая антиокислительная активность, усл. ед.	6,53 ± 0,64	8,00 ± 0,42	10,20 ± 0,59 p < 0,01	13,52 ± 0,77 p < 0,01	10,18 ± 0,50 p < 0,01
Супероксиддисмутаза, усл. ед.	1,71 ± 0,01	1,73 ± 0,02	1,41 ± 0,09 p < 0,05	1,34 ± 0,05 p < 0,01	1,41 ± 0,06 p < 0,05
Глутатион восстановленный, мкмоль/л	3,05 ± 0,13	2,99 ± 0,17	3,88 ± 0,19 p < 0,01	3,10 ± 0,16	2,79 ± 0,12
Глутатион окисленный, мкмоль/л	3,31 ± 0,08	2,85 ± 0,15 p < 0,01	2,88 ± 0,10 p < 0,01	2,39 ± 0,07 p < 0,01	2,78 ± 0,11 p < 0,01
Дисульфидные группы, мкмоль/л	2,24 ± 0,14	5,33 ± 0,26 p < 0,01	1,66 ± 0,07 p < 0,01	2,54 ± 0,13	2,53 ± 0,15
α-токоферол, мкмоль/л	9,85 ± 0,61	11,92 ± 0,63 p < 0,05	13,25 ± 0,84 p < 0,01	7,73 ± 0,39 p < 0,01	6,25 ± 0,28 p < 0,01
Ретинол, мкмоль/л	2,11 ± 0,16	3,02 ± 0,22 p < 0,01	2,12 ± 0,13	2,03 ± 0,12	1,51 ± 0,10 p < 0,01

p < 0,05 и p < 0,01 при сравнении с показателями в сроке 16–21 нед.

В табл. 2 представлены показатели ПОЛ и АОС у беременных основной группы обследования с плацентарной недостаточностью. Динамика изменений содержания продуктов перекисного окисления липидов у беременных этой группы характеризуется понижением концентрации МДА при сроках от 16 до 36 недель в 2,9 раза и последующим повышением в 1,5 раза при доношенной беременности. Содержание ДК наиболее интенсивно возрастает к сроку беременности 22–26 недель (в 3 раза), а затем резко снижается (в 6,4 раза) на 27–31-й неделе и практически возвращается к исходному уровню (16–21 неделя) в последующий период беременности (с 32 до 40 недель). Концентрация КД и СТ менее значимо, чем ДК, но все же увеличивается в 1,5 раза в сроках 22–26 недель и 32–36 недель беременности, с последующим резким снижением в 3,8 раза при доношенной беременности. Можно полагать, что активация ПОЛ возникает как следствие резких изменений кислородного режима клеток. При этом гипероксия является причиной временного усиления процессов ПОЛ, а стойкая гипоксия ведет к накоплению токсичных продуктов перекисного окисления липидов.

Общая антиокислительная активность крови беременных при ПН постепенно повышается и достигает максимальных значений к 36 неделям (увеличение составляет 2,1 раза), а затем несколько снижается (в 1,3 раза). Содержание G-SH достоверно повышается от исходного уровня в сроке 27–31 неделя беременности, в то время как содержание G-SS-G, начиная с 22 недель и до 40 недель, имеет достоверное снижение ($p < 0,01$) в 1,2 раза.

Наряду с этим, соотношение между G-SH и G-SS-G на протяжении всего периода наблюдения не превышало 1,35 (при сроках 27–

31 нед), а к сроку доношенной беременности составило 1,01.

Содержание дисульфидных групп в сыворотке крови у беременных с плацентарной недостаточностью достоверно повышается при сроке 22–26 недель в 2,4 раза ($p < 0,01$), а затем в течение 27–31-й недели происходит его стремительное падение с $5,33 \pm 0,26$ мкмоль/л до $1,66 \pm 0,07$ мкмоль/л ($p < 0,01$). При сроке беременности от 27 до 40 недель содержание ДС стабилизируется на уровне $2,53 \pm 0,15$ мкмоль/л. Содержание естественного антиоксиданта α -токоферола на сроке формирования плацентарной недостаточности имеет период повышения при сроках 22–26 и 27–31 неделя в 1,3 раза ($p < 0,01$) и период последующего снижения к сроку доношенной беременности в 2,1 раза ($p < 0,01$). В то же время содержание ретинола достоверно повышается лишь на сроках 22–26 недель беременности с $2,11 \pm 0,16$ мкмоль/л до $3,0 \pm 0,22$ мкмоль/л, а затем, к сроку доношенной беременности, происходит столь же достоверное его снижение в 2 раза ($p < 0,01$).

Сопоставление динамики содержания продуктов ПОЛ в крови у беременных при физиологическом течении беременности и ПН представлено на рис. 1.

Обращает на себя внимание тот факт, что при неосложненном течении беременности при сроках с 16 до 26 недель содержание МДА и ДК было значительно ниже, чем при начальных проявлениях ПН ($p < 0,01$). Наряду с этим, содержание КД и СТ при неосложненном течении беременности, по сравнению с ПН находилось на том же уровне или несколько его превышало. С 27 до 36 недель содержание МДА, ДК, КД и СТ при неосложненном течении беременности было достоверно ($p < 0,01$) выше, чем при ПН. При сроке 37–40 недель содержание вышеуказанных продуктов ПОЛ при неосложненном течении беременности оставалось, по сравнению с ПН, на тех же более высоких значениях. Так, на этой стадии развития беременности концентрация МДА у беременных контрольной группы была незначительно ниже, чем в основной группе наблюдения (в 1,1 раза), ДК — превышала аналогичный показатель при ПН в 1,7 раза, а содержание КД и СТ — в 6,1 раза. Объяснить настолько неожиданный результат исследования представляется возможным при сопоставлении динамики усиления показателей ОАА при неосложненном течении беременности и ПН, которые представлены на рис. 2.

Общая антиокислительная активность крови беременных при неосложненном течении беременности существенно не отличалась от этого

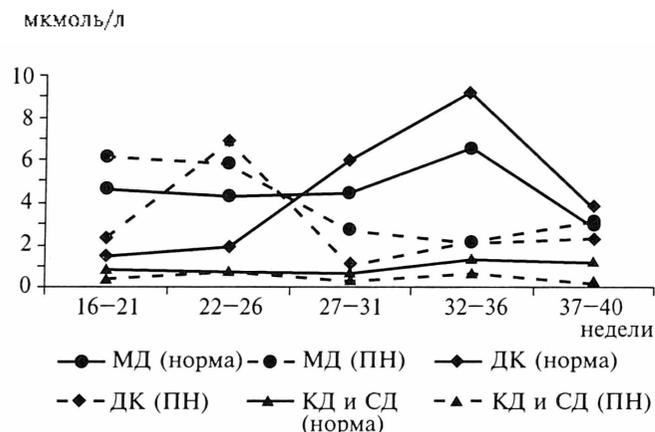


Рис. 1. Динамика содержания продуктов ПОЛ в крови у беременных при неосложненном течении беременности и ПН

условные единицы

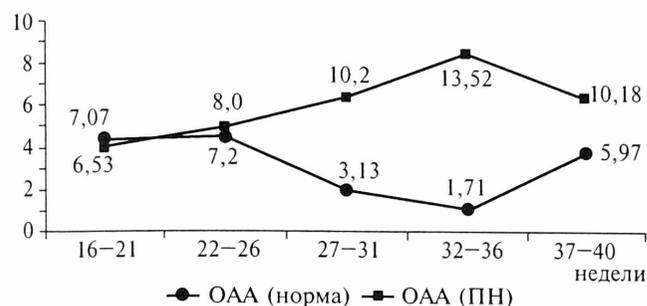


Рис. 2. Динамика показателей OAA при неосложненном течении беременности и ПН

показателя при ПН ($p > 0,05$) при сроках 16–21 и 22–26 недель. Начиная с 27 недель и до срока доношенной беременности наблюдался значительно более высокий уровень OAA при ПН, чем при неосложненном течении беременности.

Однако, если при неосложненном течении беременности OAA с 36 недель до 40 недель достоверно повышается, то при ПН в этот период происходит ее выраженное снижение (в 1,3 раза). Наряду с этим, содержание СОД в сроках 16–21 неделя, не отличаясь при неосложненном тече-

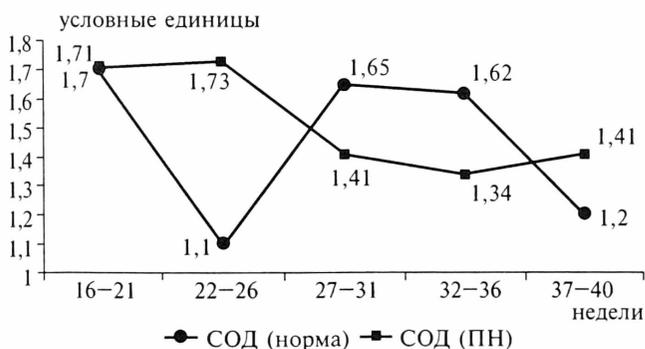


Рис. 3. Динамика активности супероксиддисмутазы при неосложненном течении беременности и ПН

нии беременности и ПН, к срокам 37–40 недель снижалось при неосложненном течении беременности и возрастало при ПН (рис. 3).

Как известно, система глутатиона — его восстановленной (G-SH) и окисленной формы (G-SS-G) — является важнейшим элементом ферментативного звена АОС (рис. 4, 5).

На рис. 5 представлено соотношение содержания восстановленной и окисленной форм глутатиона в контрольной и основной группах беременных.

Из рисунка видно, что на протяжении всего периода наблюдения соотношение между содержанием восстановленной и окисленной форм глутатиона при ПН находится на более низком уровне, чем при неосложненном течении беременности. Обра-

мкмоль/л

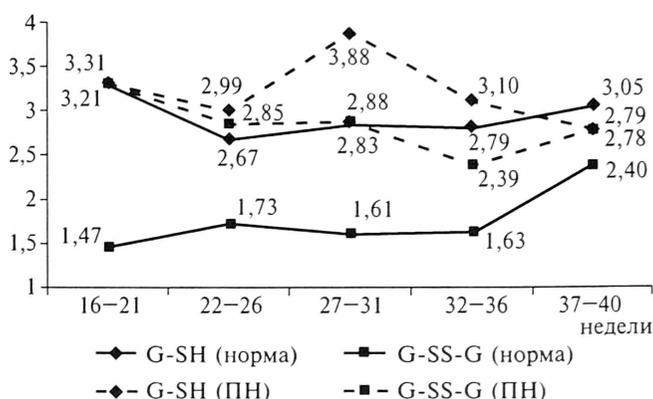


Рис. 4. Динамика содержания восстановленного и окисленного глутатиона при неосложненном течении беременности и ПН

мкмоль/л

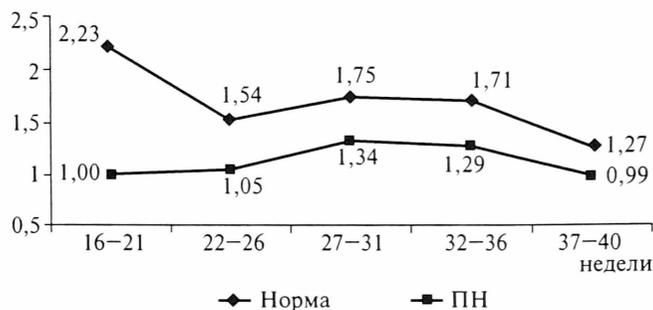


Рис. 5. Динамика соотношения содержания восстановленной и окисленной форм глутатиона при неосложненном течении беременности и ЗВРП

щает на себя внимание прогрессивное снижение соотношения G-SH/G-SS-G с 27 недель до срока доношенной беременности.

В течение III триместра беременности содержание SS-групп в сыворотке крови у беременных с ПН сохраняется на более низком уровне ($p < 0,01$), чем при неосложненном течении беременности (рис. 6). К 36 неделям беременности

мкмоль/л

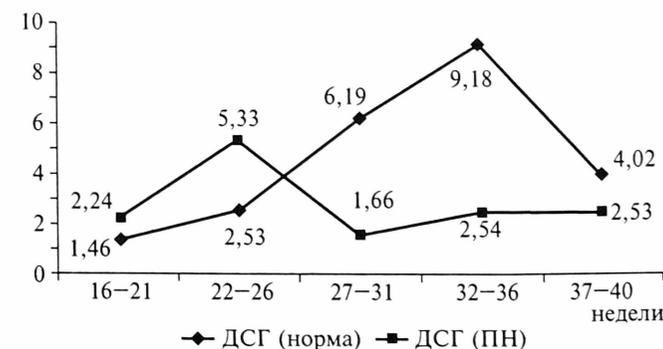


Рис. 6. Динамика соотношения дисульфидных групп при неосложненном течении беременности и ЗВРП

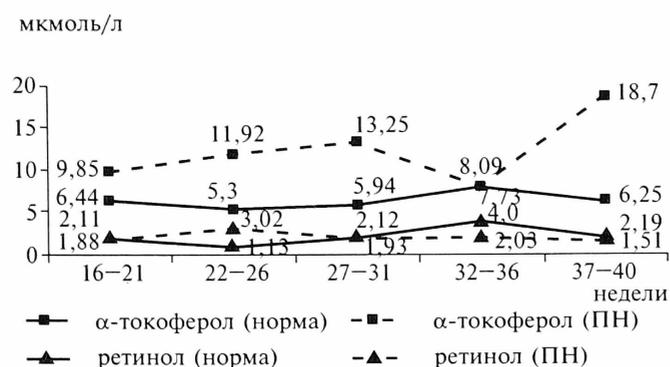


Рис. 7. Соотношение содержания α-токоферола и ретинола при неосложненном течении беременности и ЗВРП

содержание ДС при ПН оказывается сниженным в 3,6 раза.

Наряду с ДС в обеспечении деятельности неферментативного звена АОС принимают участие естественные антиоксиданты — α-токоферол и ретинол, соотношение которых на протяжении II и III триместров беременности в контрольной и основной группах представлено на рис. 7.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что на фоне формирования ПН в динамике развития беременности до 32 недель содержание α-токоферола и ретинола превышало аналогичные показатели при физиологическом течении беременности. Наиболее существенное различие этих показателей (в 2,2 раза) наблюдалось в содержании α-токоферола при сроках 27–31 недель. На 32–36-й неделе достоверные различия между содержанием α-токоферола в основной и контрольной группах отсутствуют ($p > 0,05$), а содержание ретинола становится достоверно выше ($p < 0,01$) при физиологическом течении беременности. В последующий период — 37–40 недель — содержание как ретинола, так и α-токоферола значительно больше при физиологическом течении беременности, чем при ПН (α-токоферола в 3 раза, ретинола в 1,5 раза; $p < 0,01$). Анализ результатов содержания продуктов ПОЛ и АОС у беременных с неосложненным течением беременности и при формировании ПН показал существенные различия в группах обследования. При физиологическом течении беременности динамика изменений содержания продуктов ПОЛ, состояние ОАА, неферментативного и ферментативного звеньев АОС претерпевает перестройку метаболических процессов в организме беременной в зависимости от морфофункциональных изменений в системе плод–плацента, направленную на обеспечение оптимальных условий развития. К сроку доношенной беременности система мать–плацента–плод при физиологических условиях сохраняет необходимые компенсаторные возможнос-

ти АОС, препятствующие накоплению продуктов ПОЛ, что может играть существенную роль в предотвращении развития гипоксических повреждений фетоплацентарного комплекса при ухудшении МПК в условиях физиологического старения плаценты и во время родового акта.

При осложненном течении беременности и формировании ПН низкая концентрация продуктов ПОЛ до 37 недель беременности может проявляться вследствие более ранней активации всех звеньев АОС. Общая АОА при плацентарной недостаточности достигает максимальных значений к 36 неделям и превышает этот показатель при физиологическом течении беременности в 7,9 раза, а затем резко снижается. Такую динамику изменений, вероятно, следует рассматривать как результат компенсаторно-приспособительных изменений метаболических процессов в ответ на воздействие неблагоприятных факторов во II и III триместрах беременности, что в конечном итоге приводит к истощению резервных возможностей организма.

Известно, что согласованное действие ферментативного и неферментативного звеньев АОС обеспечивает неспецифическую резистентность организма, его адаптационные возможности к воздействию разнообразных по своей природе патогенных факторов.

Уменьшение содержания G-SH может ослабить устойчивость организма к гипоксии как за счет инактивации ферментов пентозомонофосфатного цикла, так и за счет ингибирования SH-содержащих ферментов тканевого дыхания, способствовать уменьшению утилизации кислорода тканями из крови, что в значительной мере усугубляет гистотоксическую гипоксию.

Изменение концентрации дисульфидных групп способно оказывать влияние на состояние нейрогуморальных процессов в организме. Разрыв дисульфидных связей в условиях СРО приводит к утрате белками и полипептидами их биологической активности.

Липидные антиоксиданты — α-токоферол и ретинол — играют главенствующую роль в защите основных структурных компонентов биологических мембран. Дефицит α-токоферола ведет к развитию дегенеративных и дистрофических изменений в скелетных мышцах, миокарде, нервных и печеночных клетках, повышению проницаемости и ломкости капилляров.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что развитие беременности на фоне разнообразных неблагоприятных условий (сопутствующих экстрагенитальных заболеваний) сопровождается активацией системы антиоксидантной защиты, что, по мере прогрессирования беременности, способно

привести к истощению резервных возможностей организма и развитию глубоких метаболических нарушений в системе мать—плацента—плод, которые могут иметь непосредственную связь с механизмами развития ПН и задержки внутриутробного развития плода.

Срыв компенсаторно-приспособительных изменений антиоксидантной защиты на фоне ПН к 37 неделям беременности создает неблагоприятные условия для родоразрешения через естественные родовые пути.

Динамическое исследование показателей ПОЛ и АОС при осложненном течении беременности может быть использовано для оценки тяжести патологического процесса, определения оптимальных сроков и выбора метода родоразрешения.

LIPOPEROXIDATION AND ANTIOXIDIZING SYSTEM AT THE PREGNANT WOMEN AT UNCOMPLICATED PREGNANCY AND PLACENTAL INSUFFICIENCY

Florensov V.V., Protopopova N.V., Kolesnikova L.I.

■ **Summary:** The biochemical investigations of blood serum in 27 women with physiological current of pregnancy and 74 pregnant women with placental insufficiency were carried out with the aim of study the role of lipoperoxidation and antioxidative system in maintenance of adaptation processes at these conditions.

■ **Key words:** pregnancy; placental insufficiency; lipid peroxidation; antioxydative system

© А.Н. Суворов¹,
 А.М. Савичева²,
 А.В. Глушанова¹, К.А. Оганян²,
 К.Б. Грабовская¹,
 О.В. Алайцева¹,
 С.Л. Зациорская²,
 Д. Ферретти¹, О.Н. Аржанова²

НИИ экспериментальной медицины¹,
 Санкт-Петербург;
 НИИ акушерства и гинекологии
 им. Д.О. Отга РАМН²,
 Санкт-Петербург

АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ ШТАММОВ СТРЕПТОКОККОВ ГРУППЫ В НА НАЛИЧИЕ ГЕНОВ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ АДГЕЗИНОВ, ЛОКАЛИЗОВАННЫХ НА «ОСТРОВАХ ПАТОГЕННОСТИ»

■ В работе осуществлен генетический анализ коллекции штаммов стрептококков группы В (СГВ) на наличие потенциальных генов адгезии и агрегации. Наличие генов, обозначенных как *sspB1* и *sspB2*, в геноме СГВ проверялось посредством ПЦР и ДНК гибридизации. Установлено, что штаммы СГВ существенно отличаются по содержанию и количеству в геноме данных генов, а сами гены гетерогенны. Установлена корреляция содержания генов *sspB1* и *sspB2* в геноме с развитием тяжелых СГВ патологий, сопровождающихся поражением мочевых путей. Корреляции наличия исследуемых генов с определенным серотипом СГВ не было обнаружено.

■ **Ключевые слова:** стрептококки группы В; гены *sspB1* и *sspB2*; ПЦР; ДНК гибридизация

Стрептококки группы В (СГВ), впервые обнаруженные в качестве возбудителей заболеваний крупного рогатого скота, стали рассматриваться в качестве патогенов человека относительно недавно [1, 2]. Однако исследования последних лет показали, что инфекция, вызванная СГВ, является наиболее частой причиной инфекционных заболеваний новорожденных, сопровождающейся такими осложнениями, как сепсис и менингит [6, 11]. В ряде стран мира СГВ вызывают смерть новорожденных чаще, чем другие бактериальные патогены [5]. Все это обуславливает интерес исследователей как к самому возбудителю, так и к путям предотвращения инфекции, вызванной СГВ. Одной из существенных проблем СГВ патологии является высокий процент бессимптомного носительства данного микроба во влагалище у женщин, который, по разным данным, варьирует от 30 до 60 [2]. Обнаружение СГВ в ампуле прямой кишки вообще рассматривается как вариант нормы. Причины, по которым в определенных случаях в организме новорожденных развивается специфический инфекционный процесс, неизвестны. Этим вызван интерес исследователей к изучению микробных факторов, которые способствуют возникновению заболевания. Исторически основным фактором патогенности СГВ считается полисахаридная капсула [7]. Доказана роль капсулы в обеспечении защиты микроба от фагоцитоза. Продемонстрирована также корреляция между принадлежностью СГВ к определенному серотипу по капсульному антигену (чаще всего III) и частотой возникновения инфекционных процессов у новорожденных. Однако наличие капсульного полисахарида определенного типа не может объяснить причин, по которым баланс взаимоотношений паразит–хозяин сдвигается в сторону тяжелой патологии. Изучение белковых факторов патогенности СГВ, таких как бета- и альфа-антигены и С5а-пептидаза, показало, что данные факторы, при всей своей значимости в формировании вирулентного фенотипа микроба не являются определяющими, так как либо содержатся у всех представителей стрептококков группы В (как С5а-пептидаза) [3], либо с их наличием не коррелирует степень тяжести СГВ патологий (как в случае с присутствием в геноме СГВ бета-С-белка) [1].

Проведенные в начале XXI века исследования по полному секвенированию геномов трех штаммов СГВ различных серотипов позволили обнаружить значительное количество ранее неизвестных поверхностных белков стрептококков, потенциально важных для реализации вирулентных свойств микроорганизма [8, 15]. Нео-

жиданностью явилось то, что большинство генов, кодирующих синтез данных белков, локализовались на «островах патогенности» — генетических структурах, которые за счет концевых повторяющихся последовательностей могут либо перемещаться из одного участка генома в другой, либо передаваться другим микроорганизмам.

В настоящей работе приводятся данные исследования клинических штаммов СГВ, на предмет содержания в их геноме двух генов потенциальных адгезинов, расположенных на «островах патогенности» *sspB1* и *sspB2*.

Материалы и методы исследования

В исследовании анализировались клинические штаммы стрептококков группы В, выделенные из влагалища и мочи беременных женщин, различных участков кожи или абортного материала, разных локусов новорожденных детей (носоглотка, конъюнктивы, подмышечные впадины, поверхность кожи вокруг пупка, кал и др.). Всего в работе исследовано 118 штаммов СГВ. Большинство клинических штаммов СГВ, использованных

в работе, были получены из клиники НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН, 7 штаммов — из коллекции отдела молекулярной микробиологии НИИ экспериментальной медицины РАМН. 9 штаммов были получены из Пражского института микробиологии (6 инвазивных штаммов и 3 штамма от носителей). Штамм СГВ O9OR использовался в качестве положительного контроля на наличие генов *sspB1* и *sspB2*. Штаммы СГВ выращивались на кровяном агаре на основе среды Todd-Hewitt (ТН), Oxoid, США, после чего выращивались на ТН бульоне. Культивирование микроорганизмов проводилось при 37°C.

Все проанализированные штаммы СГВ проверялись на наличие группового полисахаридного антигена, а затем серотипировались. Распределение штаммов по наиболее распространенным серотипам СГВ представлено в табл. 1.

Для выделения ДНК штаммы СГВ выращивались в ТН бульоне, после чего ДНК выделялась фенол-хлороформным методом по [12] либо методом экспресс-ПЦР [13]. ДНК праймеры, использованные для анализа штаммов методом по-

Таблица 1

Серотипы штаммов СГВ, использованных в работе

Источник получения штаммов *	Серотип I (а и в)	Серотип II	Серотип III	Серотип V и нетипируемые штаммы
НИИ акушерства и гинекологии 1	5	3	13	1
НИИ акушерства и гинекологии 2	3	1	6	1
НИИ акушерства и гинекологии 3	6	6	9	3
НИИ акушерства и гинекологии 4	12	7	14	12
Институт микробиологии (Прага)	3	1	3	2
НИИЭМ	3	1	2	1
Итого	32	19	47	20

* — Штаммы из НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта получались в разное время и анализировались партиями

Таблица 2

ДНК праймеры, использованные для ПЦР анализа штаммов СГВ

Название праймеров	Последовательность нуклеотидов 5–3	Ожидаемый размер продукта амплификации н.п.*
p420 p1202	ACAGGCCTATGAAACGAATAATGAGGTTACATCACGCAAAG	782
sspB1d sspB1r	GCGAACCAAGAAAAACAACCTTATGATTGAGTGACGAGTGGG	643
sspB2-1d sspB2-1r	ACAACACTGATGCACAAGCTGAAGCCATCCTTGTTAGGAACATAA	786
sspB2-2d sspB2-2r	ATGATGAAGCAGGTCAATCTGTTATCCATCCCCAAAATCAATC	466
sspB2-3d sspB2-3r	CCATTAACAGATTGACCTGCTTCTTATGTTGCTAACAAGGATGGCT	677
metR metD	GCTTAGCTATCGCTCCTGIGATTCCTGAAACCAAGAGGTCATT	503
traI r traI d	AGCGATTCTTCTCCCTCCCGCAGAAAGTCTTGGTCCAGC	255

* — При расчетах размеров ПЦР продуктов указаны данные, соответствующие нуклеотидной последовательности генома штамма NEM 316 [8]

лимеразной цепной реакции, представлены в табл. 2. ПЦР проводилась в аппаратах MJ Research (США) или Perkin Elmer (США) при условиях оптимизированных для каждой пары праймеров.

Результаты ПЦР оценивались после электрофореза в 1,2%-м агарозном геле в ультрафиолетовом освещении. Для документации результатов и обработки изображений пользовались системой видеозахвата UVP, (США) и программой Digi Doc-It.

Для подтверждения результатов ПЦР осуществлялась ДНК гибридизация с зондами, полученными на основе ПЦР продуктов контрольной ДНК СГВ, помеченных диоксигенином (La Roche, США). Перенос ДНК на фильтры и постановка гибридизации осуществлялась по [12].

Результаты и их обсуждение

Появление электронных банков данных нуклеотидных последовательностей геномов микроорганизмов в последнее десятилетие обеспечило прорыв в понимании строения бактериальных и вирусных геномов. Появились и принципиально новые подходы к изучению механизмов патогенеза инфекционных заболеваний, основанные на знании структуры генома. Однако с появлением огромного массива новых данных о генетических структурах бактерий, принципиальных изменений в понимании ключевых звеньев патогенеза не произошло. Причина данного явления состоит в существовании пропасти между наличием информации в электронных банках данных и доказательствами ее биологической значимости. Данная ситуация вполне применима по отношению к исследованиям патогенеза заболеваний, вызванных стрептококками группы В. В банке данных нуклеотидных последовательностей GenBank в настоящее время присутствует информация о полных нуклеотидных последовательностях штаммов СГВ серотипа III NEM 316 и серотипа V 2603 [8, 15]. Имеется также частичная информация о геноме штамма первого серотипа O9O9. За три года с момента публикации данных секвенирования

концепция основных факторов патогенности СГВ не изменилась. Все так же основным фактором патогенности СГВ считается полисахаридная капсула, а из белковых факторов выделяют С5а-пептидазу, бета-гемолизин, альфа- и бета-С-протеины [10]. При этом данные выводы о факторах патогенности никак не соотносятся с клинико-эпидемиологическими исследованиями, посвященными изучению заболеваний, вызванных различными штаммами СГВ. В частности, широко известно, что наибольшее количество заболеваний новорожденных обусловлено III серотипом СГВ. При этом среди штаммов данного серотипа не обнаруживается бета-С-протеин [10], а С5а-пептидаза идентична таковой в СГВ других серотипов. Все это обуславливает необходимость поиска новых потенциально значимых факторов патогенности, значение которых в формировании эпидемически актуальных штаммов еще не исследовалось. В работе, посвященной секвенированию генома СГВ серотипа V [15], проводилось исследование экспрессии поверхностных белков СГВ. В результате было обнаружено более 300 белков, многие из которых кодируются генами, локализованными на так называемых «островах патогенности».

Задачей настоящего исследования явилось изучение клинических штаммов СГВ на предмет присутствия в геномах двух генов потенциальных адгезинов, условно обозначенных *sspB1* и *sspB2*. Ген *sspB1* был первоначально обнаружен нами в геноме штамма O9OR в результате анализа вычитающей библиотеки генов СГВ [14]. Причиной выбора данного гена и гена *sspB2* для молекулярно-эпидемиологического анализа, а также их обозначения, явился тот факт, что обнаруженные белки СГВ гомологичны белкам *SspA*, и *SspB S. gordonii* [4]. Позднее было выяснено, что данные белки также гомологичны широкому спектру бактериальных адгезинов и факторов агрегации: *SpaP S. mutans*, *SpaA, S. sobrinus*, поверхностному адгезину А, белкам *Asa1* и *ASP1 E. faecalis*, *PPaA S. criteri*, *Pas S. intermedius* и ряду других белков. Учитывая важность процесса адгезии в инициации инфекционного процесса, наличие разнообразных адгезинов может быть критичным для распространения СГВ, которые помимо ампулы прямой кишки и влагалища в ряде случаев способны колонизировать уретру, мочеточник, ротовую полость и конъюнктиву. Другой, не менее важной особенностью адгезинов, гомологичных анализируемым белкам СГВ, является их участие в формировании секреторных путей V типа. Данный тип секреторных путей у ряда микроорганизмов участвует в активном транспорте биологических молекул

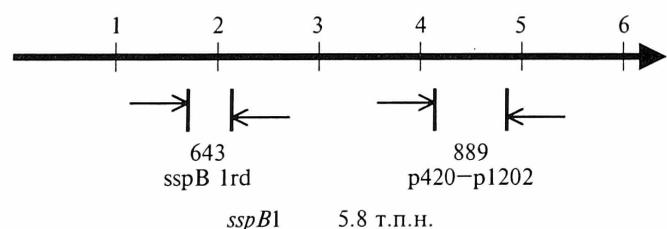


Рис. 1. Схема локализации ДНК праймеров на последовательности генов *sspB1* и *sspB2*

возбудителя (в первую очередь токсинов) в организм хозяина [9]. Анализ нуклеотидной последовательности генома СГВ NEM 316 позволил обнаружить одну копию гена *sspB1* и 3 копии *sspB2*. В геноме штамма серотипа V 2603 обнаруживалась только одна копия гена *sspB2* и отсутствовал *sspB1*. Учитывая возможное наличие гетерогенности отдельных областей генов *sspB1* и *sspB2*, для получения объективной картины ПЦР были использованы 2 пары праймеров, соответствующих гену *sspB1*, и три пары праймеров, соответствующих гену *sspB2* (рис. 1).

Проведенный анализ позволил установить, что из общего количества штаммов СГВ ген *sspB1* был обнаружен в 24 (20,3 %) штаммах из 118, а ген *sspB2* в 61 (51,6 %) штамме. При этом частота обнаружения данных генов мало зависела от серотипа СГВ. Ген *sspB1* с одинаковой частотой (28 %) обнаруживался в штаммах серотипов I и III и несколько реже среди нетипируемых штаммов

и штаммов серотипа II. Наибольшая частота обнаружения гена *sspB2* была отмечена в штаммах серотипа III (58 %), однако, учитывая тот факт, что в ряде случаев микробный материал был выделен из различных участков одного и того же пациента, данные отличия скорее характеризуют тенденцию, чем истинную корреляцию определенного серотипа СГВ с наличием исследуемых генов. Применение группы праймеров в данном исследовании основывалось на предположении, что гены предполагаемых адгезинов характеризуются гетерогенностью. Данное предположение подтвердилось полностью. Так, например, при анализе первой партии штаммов из НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН с обеими парами праймеров на ген *sspB1*, выбранными для анализа, прореагировали лишь 2 штамма из 16 положительных, а со всеми тремя парами праймеров на ген *sspB2* — только 5 из 28. При этом в результате амплификации с праймерами на ген

Таблица 3

Штаммы СГВ из I-й партии штаммов НИИ акушерства и гинекологии, содержащие ген *sspB2*

№	№ в коллекции	Праймеры SspB 2-1	Размер ДНК фрагмента	Праймеры SspB 2-3	Размер ДНК фрагмента	Праймеры SspB 2-2	Размер ДНК фрагмента
1	090R	+	600, 780	+	670	+	460
2	10244-д1	+	600	+	670	+	460
3	7129эн	+	600	+	670	+	460
4	277	+	600	+	670	+	460
5	11471-д1	+	600, 780	+	670	+	460
6	92-эн	+	600	+	670	—	
7	11806	+	780	+	670	—	
8	3540-д2	+	600, 780	+	670	—	
9	10470-д1	+	600, 780	+	600	—	
10	11982	+	780	+	900, 670, 300	—	
11	12583-д1	+	600, 780	+	900, 670, 300	—	
12	10270-д1	—		+	670	+	840
13	11360	—		+	670	+	460
14	Зсек	+	600	—		—	
15	238	+	600	—		—	
16	7293	+	600	—		—	
17	273	+	600	—		—	
18	12243-д1	—		—		+	460
19	3751	—		—		+	460
20	4306-до	—		+	900, 700, 300	—	
21	3445-д1	—		+	900, 700, 300	—	
22	123376-д1	—		+	670	—	
23	714-д1	—		+	670	—	
24	7130эн	—		+	600	—	
25	11312-д1	—		+	670	—	
26	7380	—		+	670	—	
27	7294	—		+	670	—	
28	1828	—		+	670	—	

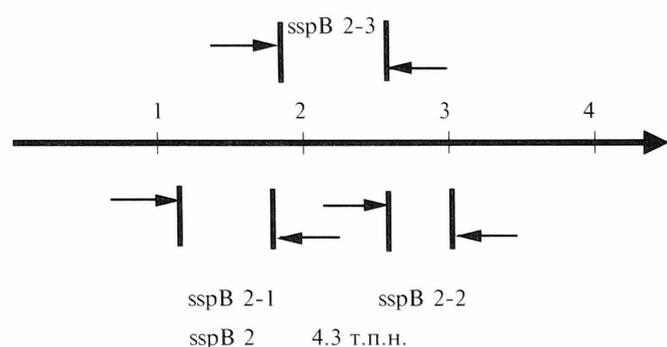


Рис. 2. Гибридизация ДНК зонда, полученного в результате ПЦР с геном *sspB2* (праймеры *SspB2-3rd*) с хромосомами ДНК СГВ различных серотипов после гидролиза хромосомных эндонуклеазой *EcoRI*. ДНК зонд метили дезоксигенином La Roche, США. Детекцию фрагментов осуществляли при помощи набора Genius, La Roche. Треки 1, 2, 3, 4 соответствуют участкам нанесения хромосомных ДНК II, III, IIIР и IV серотипов

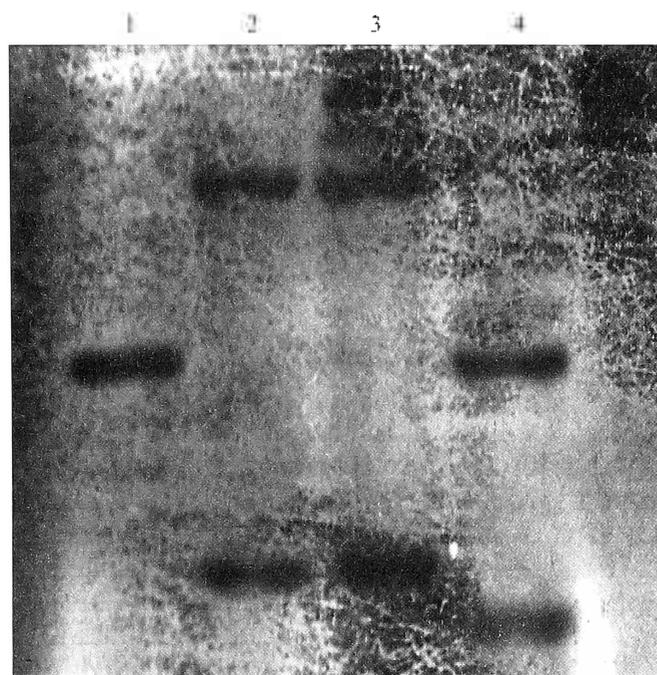


Рис. 3. ДНК гибридизация хромосомной ДНК СГВ различных серотипов, гидролизованной эндонуклеазой *E.coRI* с геном *sspB2*. Номера трексов (1, 2, 3, 4) соответствуют нанесенным ДНК СГВ II, III, IIIР и IV серотипа. В качестве ДНК зонда использовался ПЦР продукт амплификации ДНК СГВ 090R с праймерами *sspB2-3rd*

sspB2 во многих случаях образовывалось более одного фрагмента ДНК, отражающих присутствие нескольких копий данного гена (табл. 3).

Данное наблюдение также подтвердили и результаты гибридизации, указывающие на наличие нескольких копий данного гена в геноме (рис. 2, 3).

Наиболее интересной частью исследования явилось сопоставление диагноза и места выделения СГВ с частотой присутствия генов в геноме. Оказалось, что из штаммов, выделенных из мочевых путей или мочи, 38 % содержали ген *sspB1* и 63% содержали ген *sspB2*, что существенно превышало частоту выделения штаммов, полученных от носителей. Единственный штамм СГВ, выделенный из фасций (предположительно «некротический фасциит»), содержал в геноме оба исследуемых гена. Аналогичная тенденция наблюдалась и при анализе штаммов, полученных из Чехии. Гены *sspB1* и *sspB2* обнаруживались только в случае инвазивных штаммов, выделенных из крови, и в одном случае при выделении с конъюнктивы.

Полученные результаты анализа клинических штаммов СГВ позволяют сделать предположение о неслучайном характере распределения генов потенциальных адгезинов СГВ *sspB1* и *sspB2*, а также о возможной роли белковых продуктов данных генов в процессе «освоения» условно-патогенным паразитом, к которым относится СГВ, новых экологических ниш в человеческом организме. В этой связи представляется целесообразным более детальное исследование пациентов — носителей СГВ на предмет содержания в геноме данных потенциальных генов патогенности.

Литература

1. Adderson E.E., Takahash S., Wang Y. et al. Subtractive hybridization identifies a novel predicted protein mediating epithelial cell invasion by virulent serotype III group B *Streptococcus agalactiae* // *Infect. Immun.* — 2003. — Vol. 71. — P. 6857–6863.
2. Bake C.J. and Edwards M.S. Group B streptococcal infection. In *Infectious diseases of the fetus and the newborn infant* // Remington J.S. and Klein J.O. eds. (Philadelphia: W.B Saunders Company). 1995. —P. 980–1054.
3. Chmourygina I., Suvorov A.N., Ferrieri P. et al. // *Infect. Immun.* — 1996 — Vol. 64. — P. 2387–2390.
4. Demuth D.R., Duan Y., Brooks W. et al. Tandem genes encode cell-surface polypeptides SspA and SspB which mediate adhesion of the oral bacterium *Streptococcus gordonii* to human and bacterial receptors // *Mol. Microbiol.* — 1996 — Vol. 20 — P. 403–413.
5. Embleton N., Wariyar U., Hey E. et al. Mortality from early onset group B streptococcal infection in the United Kingdom // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal. Ed.* — 1999. — Vol. 80. — P.139–141.
6. Gardam M.A., Low D.E., Saginur R. et al. Group B streptococcal necrotizing fasciitis and streptococcal toxic shock-like syndrome in adults // *Arch. Intern. Med.* — 1998. — N 24. — Vol. 158. — P. 1704–1708.
7. Gibson R.L., Lee M.K., Soderland C. et al. Group B streptococci invade endothelial cells: type III capsular polysaccharide attenuates invasion // *Infect. Immun.* — 1993. — Vol. 61. — P. 478–485.
8. Glaser, Rusniok C., Buchrieser C. et al. Genome sequence of *Streptococcus agalactiae*, a pathogen causing invasive

- neonatal disease // *Molec. Microbiol.* – 2002. – Vol. 45. – P. 1499–1514.
9. Henderson I.R., Navarro-Garcia F., Desvaux M. et al. // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* – 2004. – Vol. 68. – P. 692–744.
 10. Kong F., Gowan S., Martin D. et al. Molecular profiles of group B streptococcal surface protein antigen genes: relationship to molecular serotypes // *J. Clin. Microbiol.* – 2002. – Vol. 40. – P. 620–626.
 11. Lukacs S.L., Schoendorf K.C., Schuchat A. et al. Trends in sepsis-related neonatal mortality in the United States, 1985–1998 // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2004. – Vol. 23. – P. 599–603.
 12. Maniatis T., Fritsch E.F., Sambrook J. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual.* – Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor: NY, 1982. – P. 1–545.
 13. Suvorov A.N., Sverdlova A., Totolian A.A. et al. // *Med. Microbiol. Lett.* – 1996. – Vol. 4. – P. 341–345.
 14. Suvorov A.N., Ferretti J.J. Construct on of a GBS-GAS DNA subtraction library allows discovery of previously unidentified GBS genes and rapid location of unique regions on the GBS chromosome // *J. Basic Microbiol.* – 2004. – Vol. 44. – P. 66–74.
 15. Tettelin H., Massignani V., Cieslewicz M.J. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2002. – Vol. 99. – P. 12391–12396.

THE ANALYSIS OF GROUP B STREPTOCOCCAL CLINICAL STRAINS FOR THE PRESENCE OF THE GENES ENCODING FOR POTENTIAL ADHERENCE FACTORS AND LOCALIZED ON THE «PATHOGENICITY ISLANDS»

Suvorov A.N., Savicheva A.M., Glushanova A.V., Oganyan K.A., Grabovskaya K.B., Zatsiorskaya S.L., Alaiceva O.V., Ferretti J., Arjanova O.N.

■ **Summary:** The collection of group B streptococcal clinical strains has been analyzed for the presence of genes encoding for putative adherence and aggregation factors. The presence of the genes designated as *sspB1* and *sspB2* were tested by PCR and DNA hybridization. The genes under study located in GBS genome on “pathogenicity islands” were found to be heterogeneous and could be associated with urological or invasive diseases. No significant correlation between the GBS serotype and *sspB* genes pattern have been discovered.

■ **Key words:** group B streptococci; *sspB1* and *sspB2* genes; PCR; DNA hybridization

© М.В. Уральскова¹,
М.М. Сафронова¹,
Л.Е. Шарова²

Медицинская академия
последипломного образования:
кафедра репродуктивного здоровья
женщин¹; кафедра рентгенологии
с курсом детской рентгенологии²,
Санкт-Петербург

ВАРИКОЗНОЕ РАСШИРЕНИЕ ВЕН МАТКИ: КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА

■ Изучена клиническая характеристика варикозного расширения вен матки у 56 пациенток с варикозным расширением вен таза. Изучены возможности УЗИ органов малого таза с использованием доплерографии для оценки состояния вен матки. Выявлено, что дилатация вен и сплетений матки приводит к снижению венозного кровотока и депонированию крови в малом тазу. Венозный застой приводит к циклическим тазовым болям, дисфункции яичников с нарушением менструальной и репродуктивной функций.

■ **Ключевые слова:** матка; вены таза; варикозное расширение вен; ультразвуковое исследование; доплерография

Варикозное расширение вен таза (ВРВТ) является сложным для диагностики и лечения заболеванием. ВРВТ у женщин наиболее часто диагностируется в репродуктивном возрасте с частотой встречаемости от 10 до 76 % [7, 13].

Исследования последних лет показали, что ВРВТ является локальным проявлением варикозной болезни, проявляющимся циклическими тазовыми болями, нарушением менструальной и репродуктивной функций [8, 14]. ВРВТ может быть причиной болей в низу живота без какой-либо другой гинекологической патологии в 20–46 % случаев [13, 19, 20]. Хроническое венозное полнокровие тазовых органов, проявляющееся варикозной дилатацией вен матки и яичников, приводит к развитию бесплодия, осложняет течение родов и послеродового периода [3, 4, 9, 18, 21]. Развитие при ВРВТ тромботических осложнений представляет серьезную проблему в гинекологической практике. Мало изученным, но наиболее опасным осложнением ВРВТ является тромбоз вен таза — источник тромбоза легочной артерии [1, 17].

Варикозное расширение вен матки (ВРВМ) следует считать звеном варикозной болезни [11]. Установлено, что изолированное расширение аркуатного венозного сплетения матки встречается в 3,5 % случаев, в то время как в 69,7 % имеется сочетание с варикозом вен малого таза среди женщин с синдромом хронических тазовых болей [15].

Нарушение маточной гемодинамики в венозном и микроциркуляторном русле является одним из основных морфофункциональных проявлений процесса патологической трансформации матки при миоме [2, 16]. Нарушения венозного кровообращения с выраженным полнокровием микроциркуляторного русла сопутствуют аденомиозу [5, 12].

Сложность проблемы ВРВТ связана с отсутствием единой методики исследования венозного русла и нормативных показателей венозной гемодинамики. Это обуславливает частые ошибки при постановке диагноза и приводит к длительному и неэффективному лечению больных по поводу предполагающихся у них других заболеваний.

Наиболее информативным и безопасным современным методом диагностики ВРВТ является ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза [6, 10]. Актуальным сегодня является изучение возможностей УЗИ органов малого таза с использованием цветового доплеровского картирования (ЦДК) и энергетического доплера (ЭД) для оценки кровоснабжения матки и изучения состояния вен как при ВРВТ, так и при заболеваниях матки.

Цель работы: изучить клинические проявления и данные доплерографии при ВРВМ.

Материал и методы исследования

Обследовано 56 женщин с ВРВТ в возрасте от 19 до 53 лет (средний возраст $34,5 \pm 1,3$ года). Всем больным проводилось клиническое и эхографическое исследование органов малого таза, включавшее доплерометрию вен матки с использованием ЦДК и ЭД в первую фазу менструального цикла.

Основанием для гинекологического обследования служили жалобы пациенток на боли в нижних отделах живота, нарушение менструальной и репродуктивной функции. Длительность заболевания составляла $3,6 \pm 0,5$ года. Тазовые боли имели длительный, упорный характер, что являлось поводом для неоднократных обращений к врачу. Изнуряющий болевой синдром приводил к изменениям психоэмоциональной сферы: отмечалась неуравновешенность, раздражительность, отказ от половой близости. В некоторых случаях пациентки теряли трудоспособность в период обильных, продолжительных и болезненных менструаций. Результатом являлась социальная дезадаптация этих больных. В результате проведенного УЗИ органов малого таза с доплерографией предполагаемая ранее гинекологическая патология не была подтверждена. Ранее 27 пациенткам был поставлен диагноз миомы матки, 14 пациенток наблюдали и лечили по поводу кистовидных образований яичников, у 9 — предполагали хроническое воспаление придатков матки, у 5 — эндометриоз. В связи с этим они получали неоднократные курсы антибактериальной и противовоспалительной терапии. Эффективность лечения была кратковременной или отсутствовала. У 1 пациентки с первичным бесплодием ранее не выявляли патологических изменений внутренних гениталий. 28 женщинам (50%) ранее назначали комбинированные оральные контрацептивы и прогестагены с лечебной целью по поводу нарушений менструального цикла и бесплодия. У 4 из них было отмечено клиническое улучшение. У 15 пациенток эффект отсутствовал. У 9 пациенток гормональная терапия привела к метроррагиям, последующему кюретажу матки с гемостатической целью.

При обследовании у 20 (35,7%) женщин с ВРВМ нами было выявлено наличие кист яичников. Нарушение менструального цикла имело место у 12 (21,4%) пациенток, бесплодие — у 16 (28,6%). У 6 (10,7%) женщин в анамнезе были операции на органах малого таза. У 35 (62,5%) женщин было выявлено наличие геморроя, у 34 (60,7%) — варикозного расширения вен нижних конечностей, что свидетельствует о системном проявлении варикозной болезни. Отя-

гощенную наследственность по варикозной болезни имели 50% пациенток. У значительного количества пациенток с ВРВМ были выявлены заболевания желудочно-кишечного тракта (44,7%), чаще — желчного пузыря и желчевыводящих протоков.

Результаты исследования

Пациентки с ВРВМ имели рост от 158 до 177 см (в среднем $163,8 \pm 0,4$ см) и массу тела от 50 до 82 кг (в среднем $62,7 \pm 0,9$). Средний индекс массы тела составил $23,4 \pm 0,3$. При осмотре нижних конечностей у 34 (60,7%) пациенток обращало на себя внимание наличие в области голени и бедер расширенных вен или «сосудистых звездочек». Характер жалоб пациенток с ВРВМ представлен на диаграмме (рис. 1). Жалобы на боли в низу живота тупого, тянущего или ноющего характера, иррадиирующие в прямую кишку, пояснично-крестцовую область, промежность предъявляли 38 (67,9%) пациенток. У всех пациенток боли имели циклический характер: начинались, как правило, с середины менструального цикла или позже и усиливались во время менструаций. У 22 (39,3%) пациенток усиление болей провоцировали физическая нагрузка, длительное вынужденное положение (стоя, сидя), половые контакты.

У 19 (33,9%) больных этой группы было отмечено увеличение продолжительности менструаций с 3–5 до 7–8 дней и увеличение объема теряемой крови. Жалобы на мажущие кровянистые выделения, продолжающиеся в течение 3–5 дней после окончания менструации, предъяв-

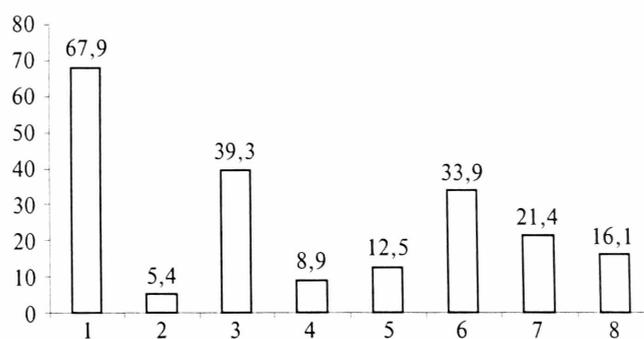


Рис. 1. Характер жалоб пациенток с ВРВМ, %:

- 1 — циклические тянущие боли в низу живота;
- 2 — интенсивные боли в низу живота во время менструаций;
- 3 — усиление болей при физической нагрузке;
- 4 — длительные, обильные менструации, сопровождаемые анемией;
- 5 — скудные менструации;
- 6 — увеличение продолжительности менструаций;
- 7 — мажущие кровянистые выделения по окончании менструации;
- 8 — нерегулярные менструации.

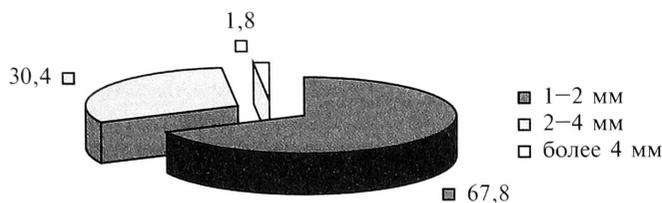


Рис. 2. Степени асимметрии стенок матки у пациенток с ВРВМ, %

ляли 12 (21,4 %) пациенток. Обильные менструации длительностью более 7 дней, сопровождающиеся анемией, были у 5 пациенток (8,9 %). У 7 пациенток (12,5 %) менструации были скудными, продолжительностью 2-3 дня. У 44 (78,6 %) женщин продолжительность менструаций составляла 3-7 дней, а продолжительность менструального цикла была 21-35 дней.

Беременности в анамнезе отмечены у 38 женщин (67,9 %), у 27 (48,2 %) — роды. У 11 женщин (19,6 %) беременности закончились только абортми, 16 (28,6 %) пациенток с ВРВТ страдали бесплодием, из них первичным — 12 человек, вторичным — 4. Женщины, имевшие в анамнезе роды, указывали на появление первых признаков варикозного расширения вен нижних конечностей и геморроя на фоне беременности. Эти проявления значительно уменьшались в послеродовом периоде. С возрастом варикозная болезнь нижних конечностей, как правило, прогрессировала, обострения хронического геморроя имели место во второй фазе менструального цикла и во время менструаций. Лечение варикозной болезни нижних конечностей и варикозного расширения вен малого таза ранее у пациенток не проводили. Профилактические мероприятия ограничивались рекомендациями ношения компрессионного трикотажа.

При бимагуальном исследовании размеры матки были нормальными у 23 человек, что составило 41,1 %. В 55,3 % случаев матка была увели-

чена до 4-5 недель беременности, в 3,6 % — до 6-7 недель. Пальпация матки и придатков вызывала болезненные ощущения у 21 (37,5 %) пациентки. Движения за шейку матки были болезненными у 25 (44,6 %) женщин, исследование стенок таза было болезненным у 10 (17,9 %).

При УЗИ органов малого таза выявлены размеры матки: длина $46,7 \pm 1,02$ мм, ширина $41,2 \pm 0,87$ мм, передне-задний размер $37,3 \pm 0,8$ мм. Определялась асимметрия стенок матки (рис. 2). М-эхо составило $6,5 \pm 0,37$ мм, его структура соответствовала фазе цикла у 50 % пациенток.

При исследовании в В-режиме миометрий у пациенток с ВРВМ представлялся неоднородным, в его структуре определяли множественные анэхогенные включения округлой, овальной или вытянутой форм, располагающиеся преимущественно на границе среднего и наружного отделов (рис. 3).

При изменении плоскости сканирования округлые образования приобретали вытянутую форму, превращаясь в трубчатые структуры. При исследовании в ЦДК и ЭД они равномерно заполнялись цветом (рис. 4).

При доплерометрии использовали наиболее яркую зону цветового картирования, чтобы получить оптимальные скорости кровотока. При ЦДК изучали характер кровотока, наличие зон турбулентности потока. Изучали фазность кривой скорости кровотока (КСК). Оценивали скоростной профиль сосудов матки: максимальную систолическую (МаСК) и конечную диастолическую (МиСК) скорости. Для количественной оценки параметров кровотока использовали индекс резистентности (ИР) и пульсационный индекс (ПИ). Данные исследования вен матки и доплерометрические показатели венозного кровотока матки при ВРВМ приведены в табл. 1.

Диаметр выявленных вен аркуатного сплетения определялся до 5 мм ($1,88 \pm 0,19$ мм). При

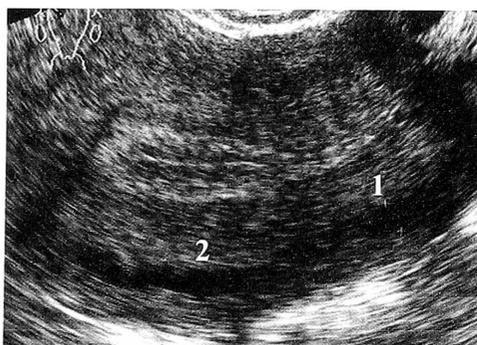


Рис. 3. Больная М., 34 года, 12 день менструального цикла. Расширение аркуатной вены при ВРВМ. Продольное ТВ-сканирование: 1 — аркуатная вена до 5 мм в диаметре; 2 — миометрий

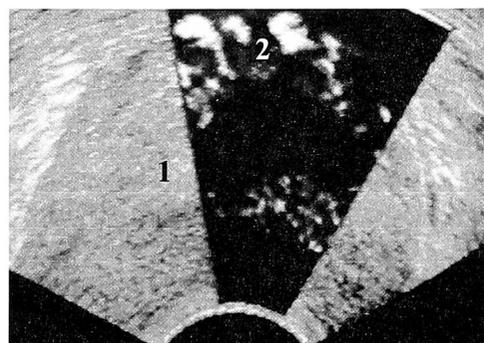


Рис. 4. Больная Т., 38 лет, 8 день менструального цикла. Диффузные мышечные изменения в миометрии. Продольное ТВ-сканирование, ЭД: 1 — миометрий; 2 — дилатированные вены миометрия

Таблица 1

Допплерометрические показатели венозного кровотока матки при ВРВМ (n = 56)

Параметры вен	Вены матки				
	аркуатные	маточные		параметрия	
		справа	слева	справа	слева
Диаметр, мм	1,5 – 5 1,88 ± 0,19	2 – 8 4,13 ± 0,18	2 – 9 4,34 ± 0,23	3,9 – 15,5 6,84 ± 0,34	4 – 21 7,02 ± 0,41
КСК: монофазная двухфазная, %	87 13	24,07 75,93		48,15 51,85	
МаСК, см/с	11,2 3,7 ± 0,49	3,54 – 13,8 6,83 ± 0,34	3,75 – 12,7 6,69 ± 0,32	3,22 – 24,2 9,41 ± 0,59	3,12 – 24,2 8,45 ± 0,54
МиСК, см/с	8,11 2,5 ± 0,35	1,25 – 10 4,55 ± 0,25	1,25 – 8,12 4,61 ± 0,19	2,49 – 16,1 5,65 ± 0,37	2,49 – 13,3 5,38 ± 0,31
ПИ	0,79 0,21 ± 0,03	0,09 – 0,9 0,36 ± 0,03	0,06 – 0,52 0,32 ± 0,02	0,16 – 0,97 0,46 ± 0,03	0,17 – 0,8 0,4 ± 0,02
ИР	0,67 0,18 ± 0,02	0,08 – 0,73 0,31 ± 0,02	0,06 – 0,43 0,28 ± 0,01	0,15 – 0,71 0,37 ± 0,02	0,1 – 0,59 0,33 ± 0,02

доплерографии в аркуатных венах определялся монофазный тип КСК в 87 % случаев, двухфазный — в 13 %. МиСК в аркуатных венах не превышала 8,11 см/с ($2,5 \pm 0,35$ см/с). МаСК не превышала 11,2 см/с ($3,7 \pm 0,49$ см/с). Максимальное значение ПИ составило 0,79 ($0,2 \pm 0,03$), а ИР — 0,67 ($0,18 \pm 0,02$).

В боковых краях матки определялись ветви маточных вен в виде извитых сосудов диаметром от 2 до 9 мм, при этом имелась незначительная асимметрия диаметра сосудов: справа — от 2 до 8 мм ($4,13 \pm 0,18$ мм), а слева — от 2 до 9 мм ($4,34 \pm 0,23$ мм). Спектральный доплеровский режим позволил зафиксировать монофазный тип КСК в 24,07% случаев и двухфазный, синхронизированный с актом дыхания, — в 75,93%. В ветвях маточных вен наблюдались значительные колебания МаСК и составили справа от 3,54 до 13,8 см/с ($6,83 \pm 0,34$ см/с), а слева — от 3,75 до 12,7 см/с ($6,69 \pm 0,31$ см/с). МиСК в маточных венах справа варьировала от 1,25 до 10 см/с ($4,55 \pm 0,25$ см/с), слева — от 1,25 до 8,12 см/с ($4,6 \pm 0,19$ см/с). ПИ справа составил от 0,09 до 0,9 ($0,35 \pm 0,02$), ИР — от 0,08 до 0,73 ($0,3 \pm 0,02$). ПИ слева составил от 0,06 до 0,51 ($0,31 \pm 0,01$), ИР — от 0,06 до 0,43 ($0,27 \pm 0,01$).

При исследовании венозных сплетений матки также была выявлена значительная вариабельность диаметров сосудов: справа от 3,9 до 15,5 мм ($6,84 \pm 0,34$ мм), слева — от 4 до 21 мм ($7,02 \pm 0,41$ мм). Сложность измерения и значительная вариабельность доплерометрических показателей сосудов связок матки была обусловлена тем, что вены при выраженном расширении приобретали причудливую извитую, ретрогобразную форму. КСК имела монофазный характер в 48,15 % случаев, а в 51,85 % — двухфазный тип. МаСК в венах правого параметрия составила

от 3,22 до 24,2 см/с ($9,41 \pm 0,59$ см/с), а левого — от 3,12 до 24,2 см/с ($8,45 \pm 0,54$ см/с). МиСК в венах правого параметрия варьировала от 2,49 до 16,1 см/с ($5,64 \pm 0,37$ см/с), а слева — от 2,49 до 13,3 см/с ($5,38 \pm 0,31$ см/с). ПИ параметриальных вен правого маточного сплетения имел значения от 0,15 до 0,97 ($0,45 \pm 0,03$), а ИР — от 0,15 до 0,71 ($0,37 \pm 0,02$). ПИ слева составил от 0,16 до 0,8 ($0,4 \pm 0,02$), ИР — от 0,1 до 0,58 ($0,33 \pm 0,02$).

Пациентки с ВРВМ (n = 56) нами были распределены в соответствии с классификацией А.Е. Волкова и соавт., 2000, и данными О.В. Проскуряковой, 2002, по степени варикозного расширения вен матки:

- 1) 0 степень — диаметр аркуатных вен до 2 мм, маточных и параметриальных до 5 мм;
- 2) I степень — расширение вен аркуатного сплетения от 2 до 5 мм или расширение маточных и параметриальных вен 5 мм;
- 3) II степень — расширение вен любой локализации от 6 до 10 мм;
- 4) III степень — более 10 мм.

Полученные данные представлены в табл. 2.

Таким образом, аркуатные вены в 60,7 % случаев либо не визуализировались, либо имели диаметр до 2 мм, в 39,3 % случаев вены аркуатного сплетения миометрия были расширены

Таблица 2

Степени ВРВМ (n = 56)

Степень ВРВМ	Вены матки, % случаев		
	аркуатные	маточные	параметрия
0	60,7 ± 6,53	56,4 ± 6,63	12,5 ± 4,42
I	39,3 ± 6,53	20 ± 5,35	23,2 ± 5,64
II	0	23,6 ± 5,67	46,4 ± 6,66
III	0	0	17,9 ± 5,12

до 5 мм. Маточные вены в 56,4 % случаев имели диаметр до 5 мм, в 20 % — дилатацию I степени, в 23,6 % — II степени. Наибольшие изменения вен определяли в параметрии, где диаметр вен до 5 мм был всего у 12,5 % пациенток. В 46,4 % случаев выявили II степень расширения вен, в 23,2 % — I степень, в 17,9 % — III. Результаты проведенного исследования в целом показали, что расширение вен матки является локальным вариантом варикозной болезни. В 50 % случаев установлен наследственный характер заболевания. Для пациенток с ВРВМ характерны циклические тянущие боли в низу живота во вторую фазу цикла и во время менструации и увеличение объема менструальной кровопотери, сопровождаемое мажущими кровянистыми выделениями в течение 3–5 дней после окончания менструации. У половины пациенток с ВРВМ выявлено увеличение матки до 4–5 недель беременности, сопровождающееся в части случаев болезненной пальпацией.

Наибольшие изменения наблюдались в венах параметрия, что связано с отсутствием экстравазального контрактильного действия, и состояние сосудов определялось лишь структурой и состоянием стенки вены. Регистрация венозного кровотока миометрия с диаметром сосудов более 2 мм у 39,3 % обследованных данной группы, двухфазный характер КСК в 13 % случаев свидетельствует о нарушении венозного оттока из матки. Значительная вариабельность полученных доплерометрических показателей максимальной и минимальной скоростей кровотока в исследованных сосудах свидетельствует о том, что их абсолютные значения малоинформативны в верификации ВРВМ, так как извитость хода сосудов и наличие нескольких локусов кровотока в одном и том же участке сосуда обуславливают значительные колебания данных. Уголнезависимые индексы — ПИ и ИР, отражающие периферическое сосудистое сопротивление, возрастали с увеличением диаметра сосудов и также имели значительный диапазон колебаний, как и скоростные показатели.

Литература

1. Айламазян Э.К., Петрищев Н.Н., Зайнуллина М.С. // Эфферент. тер. — 2004. — Т. 10, № 3. — С. 13–18.
2. Арутюнян А.Ф. Особенности органного и внутриопухолевого кровотока при миоме матки. // автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб. — 2002. — 23 с.
3. Галкин Е.В. Рентгенодиагностика и эндоваскулярное лечение варикозного расширения овариальных вен: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Казань. — 1988. — 19 с.
4. Гракова Л.С., Галкин Е.В., Наумова Е.Б. и др. Рентгенодиагностика и эндоваскулярное лечение варикоза овариальных вен при бесплодии женщин // Актуал. вопр. реконструктивной и восстановительной хирургии: Тез. итог. работ. — Иркутск: Вост.-Сиб. фил. Сиб. отд. АМН СССР, 1988. — Ч. 1. — С. 176–177.
5. Дамиров М.М. Аденомиоз: клиника, диагностика и лечение. — М.: Тверь, 2002. — С. 88–89.
6. Демидов В.Н., Гус А.И., Адамьян Л.В. и др. Эхография органов малого таза у женщин. Вып. 1. Эндометриоз: Практическое пособие. — М.: ИИФ Скрипто, 1997. — 60 с.
7. Доманский В.Ю., Соколов А.А., Цветкова Н.В. // Ультразвук. диагн. — 1998. — № 2. — С. 18–21.
8. Казарян М.С. Роль варикозного расширения вен в генезе тазовых алгий: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ростов-на-Дону. — 1998. — 23 с.
9. Карнаух В.И., Засыпкин М.Ю. // Пробл. репродукции. — 1995. — № 1. — С. 40–43.
10. Люта Е.Д. // Эхография. — 2000. — Т. 1, № 1. — С. 64–65.
11. Озерская И.А., Аеева М.И. // Ультразвук. и функц. диагн. — 2003. — № 3. — С. 133–140.
12. Поморцев А.В., Макухина Т.Б., Князев И.О. и др. // Ультразвук. и функц. диагн. — 2003. — № 4. — С. 46–50.
13. Проскуракова О.В. // Эхография. — 2000. — Т. 1, № 3. — С. 257–262.
14. Рымашевский Н.В., Казарян М.С., Окорочков А.А. и др. // Вестн. Росс. ассоц. акуш. гинек. — 1996. — № 4. — С. 24–27.
15. Рымашевский Н.В., Маркина В.В., Волков А.Ф. и др. Варикозная болезнь и рецидивирующий флебит малого таза у женщин. — Ростов-на-Дону: Ростовский гос. мед. ун-т, 2000. — С. 39–63.
16. Савицкий Г.А., Ниаури Д.А., Волков Н.Н. Минилапаротомия в современной хирургии матки. — СПб.: Морская карта, 2004. — 256 с.
17. Стойко Ю.М., Лыткин М.И., Шайдаков Е.В. Венозная гипертензия в системе полых вен. Монография. — СПб., 2002. — 276 с.
18. Сумская Г.Ф., Лапина Е.Н. // Вопр. гинекол., акуш. и перинатол. — 2003. — Т. 2. — С. 89–91.
19. Beard R.W., Reginald P.W., Wadsworth J. Clinical features of women with chronic lower abdominal pain and pelvic congestion // Br. J. Obstet. Gynaecol. — 1988. — Vol. 95. — P. 153–161.
20. Kauppila A. Uterine phlebography in the diagnosis of pelvic vascular diseases. A review // Rev. Franc. Gynecol. Obstet. — 1982. — Vol. 77, N 6. — P. 491–496.
21. Pittion S., Refahi N., Barjat P. et al. Spontaneous rupture of uterine varices in the third trimester of pregnancy // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. — 2000. — Dec., 29(8). — P. 801–802.

VARICOSE VEINS DILATION: CLINIC AND DIAGNOSTICS

Uralskova M.V., Saphronova M.M., Sharova L.E.

■ **Summary:** We have studied the clinical characteristics of varicose veins dilation of uterus in 56 patients with varicose veins dilation of pelvis. Also have been studied the possibilities of the use of small pelvis organs sonography with Doppler for the evaluation of uterus veins conditions. It was found that veins dilation and uterus plexus result in the decrease of veins blood flow and haemostasia in pelvis, which leads to cyclic pains in pelvis, the disfunction of ovaries with the disturbance of menstrual and generative functions.

■ **Key words:** uterus; veins of pelvis; varicose veins dilation; ultrasound; Doppler ultrasonography

© К.А. Шаповалова¹,
М.А. Тарасова²

Государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова; кафедра акушерства и гинекологии¹, Санкт-Петербург; НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН², Санкт-Петербург

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДВУХ- И ТРЕХФАЗНОГО РЕЖИМА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ

■ Проявления климактерического синдрома приводят к значительному ухудшению качества жизни женщины в перименопаузальном возрасте. Симптомокомплекс вегето-сосудистых, нервно-психических, трофических расстройств и нарушений менструального цикла обусловлен возрастными изменениями стероидогенеза в яичниках. Применение комбинированных эстроген-гестагенных средств для купирования проявлений климактерического синдрома у женщин в перименопаузе патогенетически обосновано. Однако, при использовании двухфазных средств для заместительной гормональной терапии у каждой пятой женщины во время перерывов в приеме препарата возобновляются климактерические расстройства. В этих случаях препаратами выбора являются трехфазные средства, применение которых обеспечивает лечебный эффект эстрогенов без перерывов на протяжении всего лечения.

■ **Ключевые слова:** перименопауза; климактерические нарушения; двухфазные и трехфазные эстроген-гестагенные гормонозаместительные препараты

В перименопаузе нарушается основной алгоритм функционирования репродуктивной системы — цикличность секреции эстрадиола, прогестерона, внутрияичниковых протеинов ингибина и активина, а также гонадотропных гормонов. Число фолликулов в яичнике, а следовательно, количество гранулезных и тека-клеток, определяющих секрецию половых стероидов, являются важнейшими детерминантами гормональной функции яичников и времени наступления менопаузы. Средний возраст менопаузы составляет 51,3 года. У 95 % женщин менопауза наступает в период с 45 до 55 лет. Перименопауза с характерными клиническими проявлениями у 25 % женщин начинается ранее 43 лет. У курящих женщин менопауза наступает в среднем на 2 года раньше. Гормональная недостаточность яичников в перименопаузе манифестирует изменениями регулярности менструальных циклов, длительности и обильности кровянистых выделений [1, 3]. Снижение продукции эстрогенов сопровождается развитием климактерического синдрома, проявляющегося вазомоторными и психоэмоциональными нарушениями. Коррекция овариальной недостаточности, лечение дисфункциональных нарушений менструального цикла и проявлений климактерического синдрома составляют задачи заместительной гормональной терапии (ЗГТ) в перименопаузе [4]. Для ЗГТ у женщин, имеющих матку, в этот период используются двух- и трехфазные комбинированные эстроген-гестагенные препараты. Их применение устраняет дисфункциональные нарушения менструального цикла, не связанные с органической патологией гениталий. Проведение заместительной гормональной терапии также патогенетически обосновано при климактерическом синдроме. ЗГТ обладает выраженной эффективностью при вазомоторных и удовлетворительной — при психоэмоциональных проявлениях климактерического синдрома. Схема применения двухфазных препаратов предусматривает недельный перерыв между двумя упаковками, во время которого пациентки не получают ЗГТ, в связи с чем, у части из них в этот период возможно возобновление или усиление вазомоторных симптомов и ухудшение общего самочувствия [2].

Целью настоящей работы явилось сравнение эффективности применения в перименопаузе двух- и трехфазных комбинированных эстроген-гестагенных препаратов для устранения климактерических нарушений.

Материалы и методы

Критериями включения пациенток в обследованную группу являлись: возраст женщин 45–55 лет, промежуток после последнего эпизода менструального кровотечения не более 6 месяцев, наличие проявлений климактерического синдрома, информированное согласие использовать ЗГТ. На этапе скрининга с целью формирования груп-

пы проводилось общес клиническое обследование (в т.ч. вес, АД), УЗИ органов малого таза, цитологическое исследование мазков на атипию шейки матки, маммография, УЗИ молочных желез, коагулограмма, оценка отдельных биохимических показателей крови (глюкоза, билирубин, АЛТ, АСТ, ГГТ). Производилось также гистологическое исследование эндометрия, материал для которого получали путем аспирационной биопсии или выскабливания полости матки. С учетом результатов программы «Эстроген/Прогестин Заместительная Терапия и Сердце» [5] критериями исключения явились: индекс массы тела (ИМТ) 30 и более, АД более 150 и 90 мм рт. ст., наличие тромбозов в анамнезе, изменения коагуляционных и гепато-билиарных показателей (АЛТ, АСТ, ГГТ), гипергликемия, нарушение функции почек, рак молочных желез в анамнезе или у ближайших родственников, у женщин с ФАМ молочных желез — наличие кисты размером более 1 см (по данным УЗИ и маммографии), атипическая железистая гиперплазия эндометрия.

В исследование включены 35 женщин, которым с целью лечения климактерического синдрома применялись два комбинированных эстроген-гестагенных препарата, обеспечивающих двухфазный и трехфазный режим ЗГТ — дивина и дивисек. Упаковка дивины включает 21 таблетку, из которых 11 содержат 2 мг эстрадиол валерата и 10 — 2 мг эстрадиол валерата в сочетании с 10 мг медроксипрогестерона. После приема 21 таблетки делается 7-дневный перерыв. Во время недельного перерыва начинается менструально-подобное кровотечение отмены. Препарат дивисек используется в режиме непрерывной, трехфазной терапии. Его упаковка содержит 28 таблеток следующего состава: 9 таблеток — по 2 мг эстрадиол валерата, 12 — эстрадиол валерат в сочетании

с 10 мг медроксипрогестерона и 7 — по 1 мг эстрадиол валерата. Упаковки препарата применяются последовательно без перерыва. Менструально-подобная реакция наступает на фоне приема таблеток, содержащих 1 мг эстрадиол валерата. Методом случайной выборки 20 женщинам (1-я группа) назначен двухфазный препарат дивина и 15 (2-я группа) — трехфазный препарат дивисек. Лечение проводилось в течение 6 циклов. До начала ЗГТ, через 3 и 6 циклов лечения подсчитывался менопаузальный индекс Купермана. Каждый симптом оценивался в баллах от 0 до 3 в зависимости от его выраженности. Индекс Купермана высчитывался как сумма произведений двух показателей — оценки в баллах каждого симптома и коэффициента значимости, установленного для данного симптома (табл. 1).

Степень тяжести климактерического синдрома определяли в зависимости от суммарного индекса Купермана. Индекс от 12 до 34 соответствовал легкой, 35–58 — средней и более 58 — тяжелой степени тяжести климактерического синдрома. До лечения, через 3 и 6 циклов приема препаратов каждая женщина самостоятельно заполняла анкету для оценки степени выраженности климактерических проявлений: приливов, потливости, нарушения сна, психоэмоциональных жалоб (подавленности, тревожности), снижения работоспособности, сердцебиения, снижения либидо, учащенного мочеиспускания, боли в суставах. Пациентки делали отметку на визуально-аналоговых шкалах в зависимости от выраженности симптома, после чего линейкой измерялось расстояние от нулевой отметки, которое и составляло балльную оценку данного симптома (табл. 2). Кроме того, во время 3-го и 6-го циклов лечения пациентки оценивали изменения самочувствия во время перерыва в приеме двухфазного препарата или на 22–28

Таблица 1

Расчет менопаузального индекса Купермана

Симптом	Баллы (Б) от 0 до 3	Коэффициент для каждого симптома (К)	Произведение (Б×К)
1. Приливы		4	
2. Потливость		2	
3. Бессонница		2	
4. Нервозность, раздражительность		2	
5. Подавленность, тревожность		1	
6. Головокружение		1	
7. Невозможность сосредоточиться		1	
8. Боль в суставах		1	
9. Головная боль		1	
10. Сердцебиение		1	
Индекс Купермана (сумма)			Σ =

Таблица 2

Визуально-аналоговая шкала оценки степени выраженности климактерических проявлений

Симптомы	Визуально-аналоговая шкала	Оценка в баллах
1. Приливы	Симптом отсутствует — 0 ————— 10 — Симптом выражен максимально	
2. Потливость	Симптом отсутствует — 0 ————— 10 — Симптом выражен максимально	
3. Нарушение сна	Симптом отсутствует — 0 ————— 10 — Симптом выражен максимально	
4. Подавленность, тревожность	Симптом отсутствует — 0 ————— 10 — Симптом выражен максимально	
5. Снижение работоспособности	Симптом отсутствует — 0 ————— 10 — Симптом выражен максимально	
6. Сердцебиение	Симптом отсутствует — 0 ————— 10 — Симптом выражен максимально	
7. Снижение либидо	Симптом отсутствует — 0 ————— 10 — Симптом выражен максимально	
8. Учащенное мочеиспускание	Симптом отсутствует — 0 ————— 10 — Симптом выражен максимально	
9. Боли в суставах	Симптом отсутствует — 0 ————— 10 — Симптом выражен максимально	

день приема трехфазного препарата. Через 6 циклов проводились трансвагинальное УЗИ органов малого таза, УЗИ молочных желез, коагулограмма, биохимические показатели крови (глюкоза, билирубин, АЛТ, АСТ) и проводилось гистологическое исследование эндометрия.

Результаты исследования

Средний возраст пациенток $47,3 \pm 1,2$ лет. У большинства женщин (91,4 %) имелось два или более хронических заболевания (хронический пиелонефрит вне обострения, хронический гастрит, гипертоническая болезнь I ст., остеохондроз, синдром раздраженной кишки), а у 74,3 % — гинекологическая патология (интрамурально-субсерозная форма миомы матки, диффузный и диффузно-кистозный ФАМ молочных желез, атрофический цистоуретрит, атрофический кольпит).

Индекс массы тела по формуле Брея колебался от 23 до 27. У пациенток 1-й группы этот показатель был $24,7 \pm 1,7$; второй — $24,3 \pm 1,4$. После 6 циклов лечения ИМТ существенно не изменился: в I группе он составил $25,2 \pm 1,3$; а во 2-ой — $25,12 \pm 1,5$.

До и через 6 циклов приема препаратов в обеих группах не было выявлено патологических отклонений биохимических показателей крови и данных коагулограмм.

До начала лечения регулярный менструальный цикл наблюдался только у каждой пятой женщины. Большинство пациенток 1-й группы (80,0 %) сообщили о задержках менструальных кровоте-

ний от 2-х недель до 5 месяцев. Причинами нарушений менструального цикла в перименопаузе являются нарушение циклического выделения гонадотропинов, ановуляция, недостаточность лютеиновой фазы, относительная гиперэстрогемия, а в ряде случаев — гипоэстрогемия, приводящие к изменению процессов пролиферации и секреторной трансформации эндометрия, появлению различных вариантов гиперплазии и реже — атрофии эндометрия.

Выраженные индивидуальные особенности секреции стероидов яичниками в перименопаузе определяют разнообразие клинических проявлений изменения менструального цикла — нарушение регулярности менструаций, олигоменорея, менорагии, метрорагии или полименорея.

При гистологическом исследовании эндометрия в 1-й группе получены следующие результаты: гиперпластический эндометрий выявлен у 8 обследованных, полипы эндометрия — у 2, эндометрий фазы пролиферации у 4 и фазы секреции у 3, атрофический — у 3 женщин (табл. 3).

До лечения во 2-й группе 11 женщин имели задержки менструальных кровотечений от 2 недель до 5 месяцев. Данные гистологического исследования эндометрия в этой группе следующие: у 7 женщин выявлен гиперпластический эндометрий, у 3 — эндометрий фазы пролиферации, у 2 — фазы секреции и у 3 обнаружена атрофия эндометрия (см. табл. 3).

На фоне проводимой терапии у всех пациенток наблюдались регулярные менструальноподобные кровотечения отмены. Межменструальные кровянистые выделения в первые три цикла при-

Таблица 3

Результаты гистологического исследования эндометрия до и через 6 циклов применения препаратов дивина (1-я группа) и дивисек (2-я группа)

Состояние эндометрия	1 группа		2 группа	
	До лечения (n = 20)	Через 6 циклов (n = 19)	До лечения (n = 15)	Через 6 циклов (n = 15)
Гиперплазия	8 (40,0 ± 11,0%)	— *	7 (46,7 ± 12,9%)	— *
Полип эндометрия	2 (10,0 ± 6,7%)	—	—	—
Атипическая гиперплазия	—	—	—	—
Пролиферативной фазы	4 (20,0 ± 8,9%)	2 (10,5 ± 7,0%)	3 (20,0 ± 10,3%)	2 (13,3 ± 8,8%)
Секреторные изменения	3 (15,0 ± 8,0%)	13 (68,4 ± 10,7%)*	2 (13,3 ± 8,8%)	12 (80,0 ± 10,3%)**
Атрофический	3 (15,0 ± 8,0%)	4 (21,0 ± 9,4%)	3 (20,0 ± 10,3%)	1 (6,7 ± 6,4%)

* — $p < 0,01$, ** — $p < 0,001$

ема препарата наблюдались у 7, через 6 циклов — только у 3 пациенток 1-ой группы. Данные гистологического исследования эндометрия после 6 месяцев лечения в 1-ой группе были следующими: у 13 женщин выявлен секреторный эндометрий, у 4 — атрофический, у 2 — пролиферативный эндометрий и одна отказалась от исследования (по данным влажалошного УЗД толщина эндометрия у нее составила 3 мм). Гиперплазия эндометрия не выявлена ни в одном случае.

Во 2-й группе межменструальные кровянистые выделения в первые три цикла приема препарата наблюдались у 5, через 6 циклов — у 2 пациенток. Данные гистологического исследования эндометрия через 6 месяцев были следующими: у 12 пациенток диагностирован эндометрий с секреторными изменениями, у 2 — пролиферативный и у одной — атрофический эндометрий.

Таким образом, применение двух- и трехфазных препаратов для ЗГТ в течение 6 циклов у женщин в перименопаузе приводит к достоверным изменениям морфологического состояния эндометрия (см. табл. 3). Через 6 циклов у всех пациенток, имевших гиперплазию эндометрия до лечения, эндометрий имел гистологическую картину, соответствующую пролиферативной фазе, секреторной трансформации или атрофии. Полученные данные показывают, что двух- и трехфазные препараты обладают сходным эффектом на эндометрий.

До начала лечения ЗГТ по данным пальпаторного исследования, УЗД и маммографии у 17 женщин выявлена фиброзно-жировая инволюция молочных желез, а у 18 — диффузная или диффузно-кистозная формы ФАМ. После первого месяца приема препарата в 1-й группе обследуемых у 4 женщин имело место нагрубание молочных желез, самостоятельно прошедшее к 3–4 месяцу терапии. Во 2-й группе после 1 месяца

приема у 3 женщин были жалобы на нагрубание молочных желез, которое также самостоятельно купировалось к 3–4 месяцу лечения. Через 6 месяцев при УЗД диагностике не выявлено существенных различий в состоянии молочных желез у женщин обеих групп по сравнению с исходными данными. По данным УЗИ у 5 женщин на фоне ФАМ появились признаки жировой инволюции.

Индекс Купермана до лечения у обследованных женщин колебался от 28 до 41, то есть соответствовал легкой и средней степени тяжести климактерического синдрома. В среднем он составил $34,0 \pm 2,5$; у пациенток 1-й группы — $32,0 \pm 2,8$, второй — $33,0 \pm 5,4$ (табл. 4).

В обеих группах через 3 цикла приема этот индекс достоверно снизился более чем в 3 раза. В 1-й группе через 3 цикла индекс составил $9,7 \pm 1,8$ ($p < 0,001$ по сравнению с исходным), во второй — $9,3 \pm 2,1$ ($p < 0,001$ по сравнению с исходным). Снижение индекса в первую очередь произошло из-за ликвидации приливов, потливости, головокружения, головной боли. На фоне проводимой терапии наиболее длительно сохранялись психоэмоциональные нарушения — подавленность и тревожность.

Через 6 циклов выявлено дальнейшее снижение индекса Купермана в обеих группах. В 1-й

Таблица 4

Индекс Купермана до, через 3 и 6 циклов применения препаратов дивина (1-я группа) и дивисек (2 группа)

Группы	До лечения	Через 3 цикла	Через 6 циклов
1 (n=20)	$32,0 \pm 2,8$	$9,7 \pm 1,8^*$	$3,6 \pm 0,9^*$
2 (n=15)	$33,0 \pm 5,4$	$9,3 \pm 2,1^*$	$1,4 \pm 0,6^{**}$

* — $p < 0,001$ по сравнению с индексом до лечения;
 ◆ — $p < 0,01$ по сравнению с индексом через 3 цикла;
 ◆◆ — $p < 0,001$ по сравнению с индексом через 3 цикла;
 • — $p < 0,05$ по сравнению с индексом через 6 циклов в 1-й группе

Таблица 5

Оценка выраженности симптомов по визуально-аналоговым шкалам до, через 3 и 6 циклов применения препарата дивина (1-я группа)

Симптомы	До лечения	Через 3 цикла	Через 6 циклов
1. Приливы	8,5 ± 2,3	3,2 ± 0,9*	1,2 ± 0,9**
2. Потливость	8,1 ± 2,8	2,9 ± 1,2	1,3 ± 0,7*
3. Нарушение сна	6,9 ± 3,4	4,6 ± 2,5	2,2 ± 1,3*
4. Подавленность, тревожность	5,3 ± 2,6	4,0 ± 2,2	3,1 ± 2,3*
5. Снижение работоспособности	7,4 ± 2,5	3,3 ± 1,3	1,1 ± 0,6*
6. Сердцебиение	4,4 ± 1,2	1,6 ± 0,5*	1,3 ± 0,4*
7. Снижение либидо	4,4 ± 1,9	3,1 ± 2,2	1,8 ± 1,5
8. Учащенное мочеиспускание	6,6 ± 3,1	3,8 ± 2,1	1,7 ± 1,4
9. Боли в позвоночнике, суставах	7,4 ± 3,5	3,3 ± 2,8	1,9 ± 1,1

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$ по сравнению с оценкой до лечения;

Таблица 6

Оценка выраженности симптомов по визуально-аналоговым шкалам до, через 3 и 6 циклов применения препарата дивисек (2 группа)

Симптомы	До лечения	Через 3 цикла	Через 6 циклов
1. Приливы	8,9 ± 1,7	3,6 ± 0,9**	1,4 ± 0,3***♦
2. Потливость	8,4 ± 1,4	2,4 ± 1,1**	1,2 ± 0,4***
3. Нарушение сна	6,7 ± 1,5	4,3 ± 2,1	1,8 ± 0,6**
4. Подавленность, тревожность	6,4 ± 1,4	4,1 ± 1,9	2,9 ± 0,6*
5. Снижение работоспособности	7,2 ± 2,7	3,3 ± 1,5	1,3 ± 0,4*
6. Сердцебиение	5,2 ± 1,1	1,4 ± 0,4**	1,2 ± 0,4**
7. Снижение либидо	5,1 ± 1,9	3,8 ± 2,1	1,6 ± 1,1
8. Учащенное мочеиспускание	5,8 ± 1,3	3,6 ± 2,2	2,1 ± 1,2*
9. Боли в позвоночнике, суставах	6,6 ± 1,8	2,9 ± 1,7	1,9 ± 0,7*

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ по сравнению с оценкой до лечения;
♦ — $p < 0,05$ по сравнению с оценкой через 3 цикла

группе он составил $3,6 \pm 0,9$ ($p < 0,01$ по сравнению с показателем через 3 цикла), и во 2-й группе — $1,4 \pm 0,6$ ($p < 0,001$ по сравнению с показателем через 3 цикла). Значения индекса до начала лечения и через 3 цикла в обследованных группах не различались. Через 6 циклов индекс Купермана во 2-й группе был достоверно ниже по сравнению с 1-й группой ($1,4 \pm 0,6$ и $3,6 \pm 0,9$; $p < 0,05$).

Шкала менопаузальных симптомов, которую пациентки заполняли самостоятельно, позволила установить самооценку степени выраженности отдельных клинических проявлений (табл. 5 и 6). В 1-й группе через 3 цикла приема препарата дивина наблюдалось достоверное снижение выраженности приливов и учащенного сердцебиения. Различия в уменьшении проявлений остальных симптомов не были статистически достоверными. Через 6 циклов приема препарата все оцененные симптомы, кроме снижения либидо,

учащенного мочеиспускания и болей в позвоночнике и суставах, достоверно уменьшились по сравнению с их выраженностью до лечения. Через 3 цикла приема препарата дивисек наблюдалось достоверное снижение степени тяжести приливов, потливости и жалоб на учащенное сердцебиение. Через 6 циклов лечения по сравнению с 1-й группой наблюдалось достоверное уменьшение проявлений всех симптомов за исключением снижения либидо. Кроме того, через 6 циклов отмечено дальнейшее достоверное уменьшение выраженности приливов. Таким образом, в обеих группах наблюдалось снижение интенсивности симптомов в ответ на лечение. Применение препаратов дивина и дивисек эффективно приводило к снижению выраженности приливов, бессонницы, раздражительности, учащенного сердцебиения, улучшало работоспособность. В то же время на фоне применения препарата дивисек отмечены более быстрое купирование некоторых симптомов

(потливость) и положительный эффект лечения в отношении более широкого спектра проявлений климактерического синдрома. Жалобы на снижение либидо были самыми стойкими и сохранились без изменения у 3 больных из 1-й и 2 из 2-й группы. У 4 больных 1-й группы и 3 женщин 2-й группы полностью не купировались повышенная тревожность и подавленность.

Через 3 цикла терапии препаратом дивина возобновление вазомоторных симптомов в дни перерыва между приемом таблеток отметили 4 пациентки из 1-й группы ($25,0 \pm 9,7\%$) через 6 циклов такие жалобы сохранились у 2 женщин ($10,0 \pm 6,7\%$). Во 2-й группе на фоне непрерывной ЗГТ, которую обеспечивает препарат дивисек, не отмечено усиления вазомоторных симптомов.

Таким образом, при средней и тяжелой степени выраженности климактерического синдрома, отсутствии достаточного эффекта при применении двухфазного режима ЗГТ, в том числе при

висек наблюдается положительный терапевтический эффект в отношении более широкого спектра проявлений климактерического синдрома, по сравнению с двухфазным препаратом дивина. Во время недельного перерыва в приеме препарата дивина у некоторых женщин наблюдалось возобновление вазомоторных симптомов. Подобные проявления не отмечены при трехфазном режиме ЗГТ.

Таким образом, при средней и тяжелой степени выраженности климактерического синдрома, отсутствии достаточного эффекта при применении двухфазного режима ЗГТ, в том числе при усилении жалоб в дни перерыва приема препарата, повышения эффективности ЗГТ в лечении климактерического синдрома можно достичь, используя трехфазный препарат дивисек.

Литература

1. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии / Вихляева Е.М., Железнов Б.И., и др.; Ред. Е.М. Вихляева. — М.: МИА, 1997. — 766 с.
2. Репина М.А. Возможности климонорма в устранении нарушений, связанных с выпадением функции яичников // Российские медицинские вести. — 1997. — № 2. — С. 39–47
3. Роузвиль С.К. Гинекология: Справочник практического врача: Пер. с англ. / Ред. Э.К. Айламазян. — М.: МедПресс-информ, 2004. — 520 с.
4. Руководство по климактерию: Системные изменения, профилактика и коррекция климактерических расстройств / Под ред. В.И. Кулакова, В.П. Сметник. — М.: МИА, 2001. — 685 с.
5. Hulley S. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen / progestin Replacement Study (HERS) Research Group / Hulley S., Grady D., Bush T., Furberg C., Herrington D., Rigg B., Vittinghoff E. // JAMA. — 1998. — Vol. 280, N 7. — P. 605–613.

Shapovalova K.A., Tarasova M.A.

■ **Summary:** Climacteric syndrome is one of the most frequent complains among females in perimenopausal period that leads to significant deterioration of health. Complex of symptoms-vegetovascular, neuro-psychic, trophic disorders and menstrual disorders is caused by age process of steroidogenesis. The use of combined estrogen-herstagen medicine in perimenopausal period is proved pathogenetically, however every fifth woman has climacteric disorders during the breaks of taking two-phase replaceable medicine. In this case, it is reasonable to take three-phase replaceable medicine, that contain changeable dosage of estrogens throughout the whole period of treatment.

Таблица 7

Возобновление вазомоторных симптомов во время перерыва ЗГТ (1-я группа, препарат дивина) и 22–28-го дня приема (2-я группа, препарат дивисек)

Цикл лечения	1 группа (n = 20)	2 группа (n = 15)
3-й цикл	5 ($25,0 \pm 9,7\%$)	0*
6-й цикл	2 ($10,0 \pm 6,7\%$)	0

* — $p < 0,05$ по сравнению с 1 группой

Заключение

Применение двух- и трехфазных препаратов для заместительной гормональной терапии в перименопаузе эффективно устраняет дисфункциональные нарушения менструального цикла и доброкачественную гиперплазию эндометрия. ЗГТ в двух- и трехфазном режиме сопровождается быстрым уменьшением выраженности таких проявлений климактерического синдрома как приливы и учащенное сердцебиение. Более длительный срок необходим для нормализации сна, улучшения настроения, повышения работоспособности. При применении препарата ди-

© G.S. Chetrite¹,H.H. Thole²,J.-C. Philippe¹,J.R. Pasqualini¹

Hormones & Cancer Research Unit,

Institut de Puericulture, Париж,

Франция¹;

Солвей Фармасьютикалс ГмбХ,

Ганновер, Германия²

ДИДРОГЕСТЕРОН (ДЮФАСТОН) И ЕГО 20-ДИГИДРО-МЕТАБОЛИТ КАК СЕЛЕКТИВНЫЕ МОДУЛЯТОРЫ ЭСТРОГЕННЫХ ЭНЗИМОВ В КЛЕТКАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЧЕЛОВЕКА.

ВЛИЯНИЕ НА АКТИВНОСТЬ СУЛЬФАТАЗЫ И 17 β -ГИДРОСТЕРОИД-ДЕГИДРОГЕНАЗЫ**

■ Представленные данные открывают интересные перспективы для изучения биологических ответов прогестагенов в клинических испытаниях у больных раком молочной железы. Эстрадиол является одним из основных факторов, контролирующих рост и развитие рака молочной железы. Поэтому важной целью исследований последних лет является блокирование образования эстрадиола внутри раковых клеток. В опухолевых клетках молочной железы есть все ферментативные системы, участвующие в превращении предшественников эстрогенов в эстрадиол (например, сульфатаза, ароматаза, 17 β -гидростероид-дегидрогеназа). В этих клетках присутствует также сульфотрансфераза, превращающая эстроген в его сульфат. В представленном исследовании мы изучали влияние дюфастона и его 20-дигидро-метаболита на активность сульфатазы и 17 β -гидростероид-дегидрогеназы в клетках MCF-7 и T-47D рака молочной железы.

■ **Ключевые слова:** дидрогестерон; прогестагены; клетки рака молочной железы; сульфатаза; 17 β -гидростероид-дегидрогеназа

Доказано, что ткань рака молочной железы содержит все ферменты, ответственные за локальный биосинтез эстрадиола (E₂) из циркулирующих предшественников. Последние этапы образования эстрадиола в опухолевых тканях молочной железы проходят двумя основными путями: «ароматазным», трансформирующим андрогены в эстрогены [1, 2], и «сульфатазным», который превращает сульфат эстрона (E₁S) в эстрон (E₁) при помощи эстрон-сульфатазы [3–5]. Последний этап стероидогенеза — это преобразование более слабого эстрона в мощный биологически активный эстрадиол за счет редуктазной активности 17 β -гидростероид-дегидрогеназы I типа (17 β -ГСД-I) [6–8].

Количественная оценка показывает, что в опухолевых тканях молочной железы предшественником эстрадиола скорее всего является сульфат эстрона, а не андростендион, таким образом, синтез эстрадиола происходит преимущественно «сульфатазным» путем. [9–11].

Также было установлено, что в тканях рака молочной железы присутствуют стероидные сульфотрансферазы, превращающие эстрогены в их сульфаты [12–14]. Вся эта информация расширяет понятие «интракринологии», согласно которому гормон действует в том же самом органе, в котором он образуется.

В данном исследовании мы изучали влияние дидрогестерона (дюфастона) и его 20-дигидро-метаболита на эстрон-сульфатазу в линиях MCF-7 и T-47D клеток рака молочной железы, а также на редуктазную активность 17 β -гидростероид-дегидрогеназы I типа в клетках T-47D.

Материалы и методы

Химические препараты

[6,7-³H(M)]-эстрона сульфат (³H-E₁S); соль аммония (сп. акт. 53 Ci/mmol); [6,7-³H(M)]-эстрон (³H-E₁) (сп. акт. 49 Ci/mmol); [4-¹⁴C]-эстрадиол (¹⁴C-E₂) (сп. акт. 57 mCi/mmol) были приобретены в New England Nuclear Division (PerkinElmer Life Sciences, Courtaboeuf, France). Чистота радиоизотопов определялась перед применением при помощи тонкослойной хроматографии (ТСХ) в соответствующей системе. Эстрона сульфат, соль аммония, немеченые эстрон и эстрадиол (аналитического уровня) были получены от Sigma-Aldrich Chimie (St. Quentin Fallavier, France). Дидрогестерон (дюфастон: (9 β ,10 α)-прегна-4,6-диен-3,20-дион) и его метаболит — 20-дигидро-дидрогестерон — были предоставлены Solvay Pharmaceuticals GmbH (Hannover, Germany). Все другие

* Оригинальная публикация статьи: © Anticancer Research. — 2004. — N 24. — P. 1433–1438.

** © В. Прохорова. Редактор перевода на русский язык. НИИ АГ им. Д.О. Отта РАМН

химические препараты высшего качества приобретались коммерческим путем.

Клеточная культура

Гормонозависимые MCF-7 и T-47D линии клеток рака молочной железы человека были любезно предоставлены д-ром R.C. Clarke (Georgetown University, Washington, USA). Клетки выращивались в минимальной эссенциальной среде Игла (МЭС), в буфере с 10 ммоль/л HEPES (органический химический буфер, pH 7,6), с добавлением 2 ммоль/л L-глутамина, 100 Е\мл пенициллин-стрептомицина и 5 % сыворотки плода теленка (СПТ) (A.T.G.C., Magnela-Vallee, France) для T-47D, или 10 % СПТ для клеток MCF-7 и инкубировались при 37 °С в увлажненной атмосфере 5 % CO₂. Среды менялись два раза в неделю. Клетки высевались каждые 10–12 дней и переносились в чаши площадью 75 см² (A.T.G.C.) — 3 × 10⁶ клеток на чашу. За четыре дня до эксперимента клетки переносились в МЭС, содержащую 5 % СПТ, лишенную стероидов специальной обработкой. Для удаления эндогенных стероидов эта СПТ обрабатывалась древесным углем, покрытым декстраном (УПД) (0,1–1 % вес\об, УПД–СПТ), в течение ночи при 4 °С.

Выделение и количественное определение [³H]-эстрадиола из клеток рака молочной железы человека, инкубированных с [³H]-эстроном сульфатом

Прекофлюэнтные¹ клетки культивировали в среде МЭС–УПД–СПТ с добавлением 5 × 10⁻⁹ моль/л [³H]-эстроном сульфата отдельно (контрольные клетки) или в сочетании с различными составами: дигидрогестерон или его метаболит 20-дигидро-дигидрогестерон, растворенный в этаноле (конечная концентрация <0,3 %), при диапазоне концентраций 5 × 10⁻⁵–5 × 10⁻⁷–5 × 10⁻⁹ моль/л.

Контрольные клетки растворялись только в этаноле. Через 24 часа среда удалялась, клетки дважды промывались ледяным буферным солевым раствором Хэнка (БСРХ, свободным от кальция и магния) (A.T.G.C.) и собирались путем соскабливания.

После центрифугирования соскоб обрабатывался 80 % этанолом и подвергался радиоактивной обработке минимум 24 часа при температуре –20 °С. Поглощение радиоактивности клетками определялось в супернатанте этанола, содержание ДНК в остальном соскобе оценивалось по Бартону [15]. Для контроля аналитических потерь добавлялся [¹⁴C]-эстрадиол (5,000 dpm), а немеченые эстроном и эстрадиол (50 мкг) приме-

нялись в качестве носителей и эталонных индикаторов. В совокупных этаноловых экстрактах эстрадиол изолировался при помощи тонкослойной хроматографии на силикагеле 60F254 (Merck, Darmstadt, Germany), оснащенным хлороформ-этилацетатной системой (4:1, об\об). После визуализации эстрогенов в ультрафиолетовом свете при 254 нм, соответствующие участки разрезались на мелкие фрагменты, помещались в пробирки для сцинтилляции жидкостей с этанолом (0,5 мл) и подвергались экстракции в течение 30 минут. Содержание ³H и ¹⁴C анализировалось после добавления 3 мл опти-фтора (Packard, PerkinElmer Life Sciences), с холодной коррекцией для стандартизации. Количественно содержание эстрадиола определялось как процент от общей радиоактивности, связанной с клетками и затем выражалось в фмоль образовавшегося E₂/мг ДНК.

Выделение и количественное определение [³H]-эстрадиола из T-47D клеток рака молочной железы человека, инкубированных с [³H]-эстроном

Прекофлюэнтные клетки T-47D инкубировались в течение 24 часов при 37 °С в МЭС, содержащей 5 × 10⁻⁹ моль/л [³H]-эстроном в отсутствии или присутствии дигидрогестерона (дюфастона) или его метаболита 20-дигидро-дигидрогестерона (5 × 10⁻⁵–5 × 10⁻⁷–5 × 10⁻⁹ моль/л). В конце инкубации среду удаляли, клетки промывали, собирали, центрифугировали и анализировали, как ранее описано в экспериментальном разделе о конверсии [³H]-сульфата эстроном в [³H]-эстрадиол.

Качественный анализ и количественная оценка эстроном и эстрадиола проводились после изоляции при помощи ТСХ на пластинах силикагеля 60F254, снабженных системой хлороформ-этилацетат (4:1, об\об). Для контроля аналитических потерь добавлялся [¹⁴C]-эстрадиол (5,000 dpm), а в качестве носителей и эталонных индикаторов применялись немеченые эстроном и эстрадиол (50 мкг). После визуализации эстрогенов в ультрафиолетовом свете при 254 нм соответствующие участки разрезали на мелкие фрагменты, помещали в пробирки для сцинтилляции жидкостей с этанолом (0,5 мл) и оставляли для экстракции на 30 минут. Добавляли 3 мл опти-фтора (Packard, Rungis, France) и пробирки анализировались на содержание ³H и ¹⁴C с применением холодной коррекции для стандартизации. Количественная оценка трансформации [³H]-эстроном в [³H]-эстрадиол, соответствующая редуказной активности 17β-ГСД через 24 часа, производилась путем подсчета процента общей радиоактивности, связанной с клетками или средой и затем выражалась в фмоль E₂/мг ДНК.

¹ Конфлюэнтность — стадия развития клеточной культуры, когда клетки теряют способность к делению (Прим. ред.).

Статистический анализ

Данные представлены как показатели средних значений \pm стандартная ошибка средних значений (СОС). Для оценки достоверности применялся t-тест Стьюдента; показатели считались достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты

Влияние дидрогестерона (ДИД) и его метаболита 20-дигидро-дидрогестерона (ДГД) на активность эстрон-сульфатазы в гормонозависимых клеточных линиях MCF-7 и T-47D рака молочной железы человека

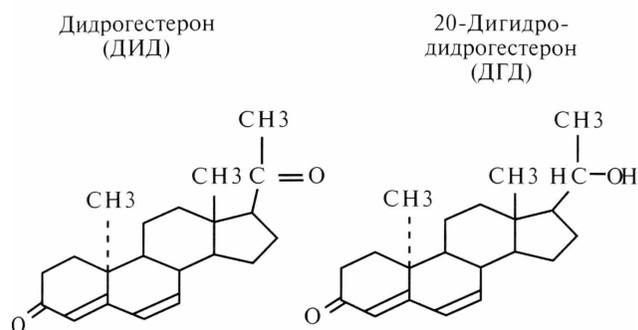


Рис. 1. Структура прогестагенов: дидрогестерона и его метаболита 20-дигидро-дидрогестерона

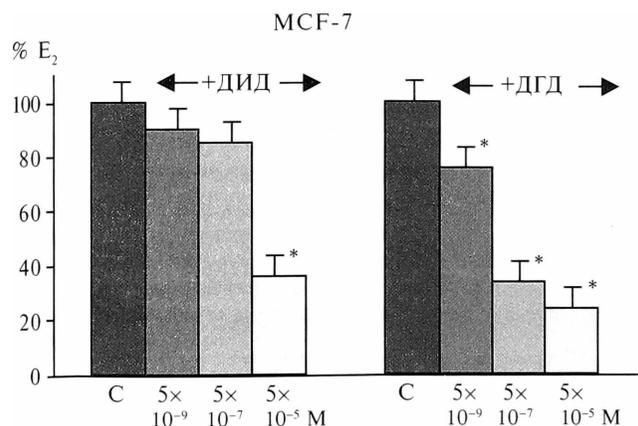


Рис. 2. Влияние дидрогестерона и его метаболита 20-дигидро-дидрогестерона на конверсию эстрон-сульфата (E₁S) в эстрадиол (E₂) в гормонозависимых линиях MCF-7 клеток рака молочной железы человека:

Прекофлюэнтные клетки MCF-7 инкубировались в течение 24 часов при 37 °С только с эстрон-сульфатом в физиологической концентрации (³H]-E₁S; 5 × 10⁻⁹ моль/л) (в качестве контроля — необработанные клетки) или в присутствии дидрогестерона или его 20-дигидро-метаболита в концентрациях от 5 × 10⁻⁹ до 5 × 10⁻⁵ моль/л. Концентрация эстрадиола определялась после разделения гормонов, как указано в разделе «Материалы и методы». Процент влияния (в фмоль E₂/мг ДНК, образовавшегося из E₁S) был рассчитан посредством отношения: [(тест-контроль)/контроль] × 100. Представлены средние значения данных \pm СОС в 2-х независимых дублирующих определениях. * — $p \leq 0,05$ по сравнению с контрольными показателями

Поскольку сульфат эстрона является наиболее важным предшественником эстрадиола в тканях рака молочной железы, особенно актуальным представляется поиск соединений, способных действовать как селективные модуляторы эстрогенных энзимов путем подавления активности эстрон-сульфатазы и 17 β -гидростероид-дегидрогеназы или стимуляции активности сульфотрансферазы в клетках рака молочной железы. С этой целью мы протестировали способность дидрогестерона (диюфастона) и его 20-дигидро-метаболита (рис. 1) блокировать сульфатазный путь в клетках рака молочной железы.

Когда физиологические концентрации [³H]-эстрона сульфата — 5 × 10⁻⁹ М — инкубировались с гормонозависимыми клеточными линиями MCF-7 и T-47D рака молочной железы в течение 24 часов при 37 °С, внутриклеточная продукция эстрадиола в обеих линиях клеток была повышена (1975 \pm 211 и 1216 \pm 142 фмоль/мг ДНК для MCF-7 и T-47D клеток, соответственно) (табл. 1 и 2). Дидрогестерон существенно препятствовал активности эстрон-сульфатазы только при концентрации 5 × 10⁻⁵ М (-63 и -48 % подавления в клетках MCF-7 и T-47D, соответственно). 20-дигидро-метаболит значительно снижал продукцию эстрадиола из суль-

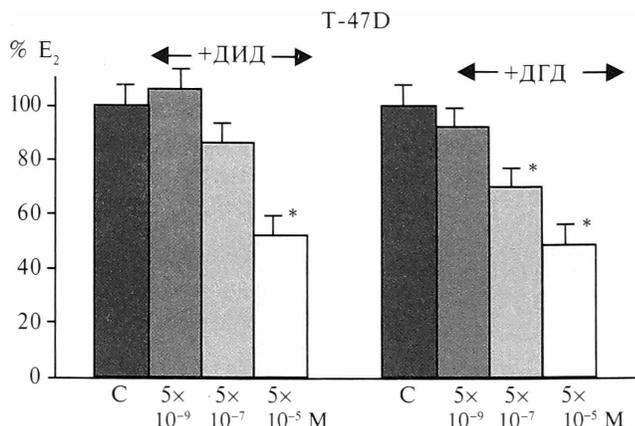


Рис. 3. Влияние дидрогестерона и его метаболита 20-дигидро-дидрогестерона на конверсию эстрон-сульфата (E₁S) в эстрадиол (E₂) в гормонозависимых линиях T-47D клеток рака молочной железы человека:

Прекофлюэнтные клетки T-47D инкубировались в течение 24 часов при 37 °С только с эстрон сульфатом в физиологической концентрации (³H]-E₁S; 5 × 10⁻⁹ моль/л) (контроль — необработанные клетки) или в присутствии дидрогестерона или его 20-дигидро-метаболита в диапазоне концентраций от 5 × 10⁻⁹ до 5 × 10⁻⁵ моль/л. Концентрация эстрадиола определялась после разделения гормонов, как показано в «Материалах и методах». Процент влияния (в фмоль E₂/мг ДНК, образовавшегося из E₁S) был рассчитан посредством отношения: [(тест-контроль)/контроль] × 100. Представлены средние значения данных \pm СОС в 2-х независимых дублирующих определениях. * — $p \leq 0,05$ по сравнению с контрольными данными

фата эстрогена в зависимости от дозы в обеих линиях клеток. Ингибирующий эффект был высоким при концентрации 5×10^{-5} М (-74 и -51 % в MCF-7 и T-47D клетках, соответственно). При более низких концентрациях ингибирующий эффект на клетки MCF-7 составил -65 и -24 % при 5×10^{-7} и 5×10^{-9} М, соответственно. Для клеточных линий T-47D показатели составили -31 и -9 %, соответственно (рис. 2 и 3). Значения IC_{50} , соответствующие 50 % ингибированию конверсии эстрогена сульфата в эстрадиол, были $9,8 \times 10^{-6}$ М для дидрогестерона и $7,1 \times 10^{-8}$ М для 20-дигидро-метаболита в линии клеток MCF-7.

Влияние дидрогестерона (ДИД) и его метаболита 20-дигидро-дидрогестерона (ДГД) на активность 17 β -гидроксистероид-дегидрогеназы в гормонозависимой клеточной линии T-47D рака молочной железы человека

Основным этапом «сульфатазного пути» при образовании биологически активного эстрогена — эстрадиола — является переход эстрогена в эстрадиол за счет редуктазной активности 17 β -гидроксистероид-дегидрогеназы. Поэтому исследование влияния дидрогестерона и его 20-дигидро-метаболита на образование эстрадиола по этому метаболическому пути было особенно заманчивым.

В недавно проведенных исследованиях было показано, что в гормонозависимых клетках рака молочной железы преобладает это «редуктазное» направление (переход эстрогена в эстрадиол). Когда в клетках T-47D в качестве предшественника инкубировался только насыщенный тритием эстрон ($[^3H]$ -E₁) в физиологической концентрации (5×10^{-9} М) без добавления каких-либо кофакторов в течение 24 часов при 37 °С, то продукция

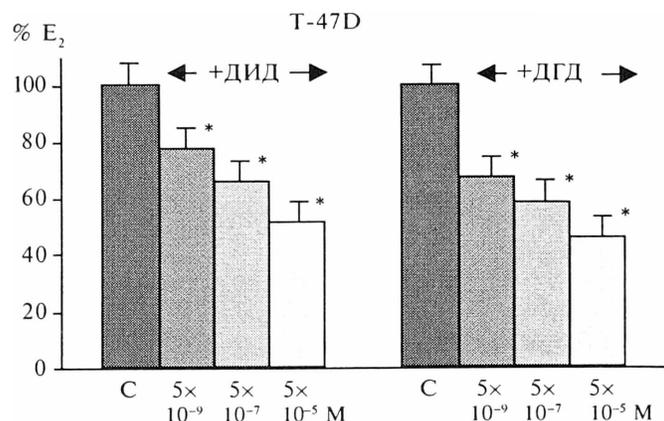


Рис. 4. Влияние дидрогестерона и его метаболита 20-дигидро-дидрогестерона на конверсию эстрогена (E₁) в эстрадиол (E₂) в гормонозависимых линиях T-47D клеток рака молочной железы человека.

Прекофлюэнтные клетки T-47D инкубировались в течение 24 часов при 37 °С только с эстроном в физиологической концентрации ($[^3H]$ -E₁ 5×10^{-9} моль/л (контроль — необработанные клетки) или в присутствии дидрогестерона или его 20-дигидро-метаболита в концентрации от 5×10^{-9} до 5×10^{-5} моль/л. Количество эстрогена и эстрадиола определялось после разделения гормонов, как описано в «Материалах и методах». Процент влияния (в фмоль образовавшегося E₁ или E₂ на мг ДНК) был рассчитан посредством отношения: [(тест-контроль)/контроль] \times 100. Представлены средние значения данных \pm СС в 2-х независимых дублирующих определениях.

* — $p \leq 0,05$ по сравнению с контрольными величинами

$[^3H]$ -эстрадиола составляла 2110 ± 134 фмоль/мг ДНК, а скорость превращения приблизительно 51 %, (табл. 3). Дидрогестерон очень эффективно снижал конверсию эстрогена в эстрадиол в зависимости от дозы, ингибирующий эффект на конверсию эстрогена в эстрадиол по сравнению с контрольными величинами, при концентрациях 5×10^{-5} , 5×10^{-7} и 5×10^{-9} М составил -48 , -34 и

Таблица 1

Влияние дидрогестерона и его метаболита 20-дигидро-дидрогестерона на превращение $[^3H]$ -эстрогена сульфата в $[^3H]$ -эстрадиол в гормонозависимой MCF-7 линии клеток рака молочной железы

Эстрогена сульфат, меченный тритием, $[^3H]$ -E ₁ S (5×10^{-9} моль/л)	Эстрадиол (E ₂), фмоль E ₂ /мг ДНК 1975 \pm 211	
	+Дидрогестерон (ДИД)	+20-Дигидро-дидрогестерон (ДГД)
5×10^{-9}	1791 \pm 135	1520 \pm 96*
5×10^{-7}	1701 \pm 104	688 \pm 103*
5×10^{-5}	727 \pm 90*	510 \pm 86*

Прекофлюэнтные MCF-7 инкубировали в течение 24 часов при 37 °С только с эстроном сульфатом ($[^3H]$ -E₁S: 5×10^{-9} моль/л) или в присутствии дидрогестерона или его метаболита 20-дигидро-дидрогестерона в диапазоне концентраций 5×10^{-9} до 5×10^{-5} моль/л. Эстрадиол в фмоль/мг ДНК анализировали и количественно определяли как показано в разделе «Материалы и методы». Значения выражались как среднее \pm S.D. 2-х независимых дублирующих определений.

* — $p < 0,05$ по сравнению с контрольными показателями (только $[^3H]$ -E₁S).

Таблица 2

Влияние дигидрогестерона и его метаболита 20-дигидро-дигидрогестерона на переход [^3H]-эстрон-сульфата в [^3H]-эстрадиол в гормонозависимой линии T-47D клеток рака молочной железы

Эстрона сульфат, меченный тритием, [^3H]-E ₁ S (5×10 ⁻⁹ моль/л)	Эстрадиол (E ₂), фмоль E ₂ /мг ДНК 1216 ± 142	
	+Дигидрогестерон (ДИД)	+20-Дигидро-дигидрогестерон (ДГД)
5×10 ⁻⁹	1279 ± 170	1114 ± 137
5×10 ⁻⁷	1040 ± 139	846 ± 100*
5×10 ⁻⁵	643 ± 84*	591 ± 58*

Прекофлузитные клетки T-47D инкубировали в течение 24 часов при 37 °С только с эстрон-сульфатом ([^3H]-E₁S; 5×10⁻⁹ моль/л) или в присутствии дигидрогестерона или его метаболита 20-дигидро-дигидрогестерона в диапазоне концентраций от 5×10⁻⁹ до 5×10⁻⁵ моль/л. Эстрадиол (в фмоль/мг ДНК) анализировали и количественно определяли как показано в разделе «Материалы и методы». Значения выражались как среднее ± S.D от двух независимых дублирующих определений.
* — p < 0,05 по сравнению с контрольными показателями (только [^3H]-E₁S).

Таблица 3

Влияние дигидрогестерона и его метаболита 20-дигидро-дигидрогестерона на превращение [^3H]-эстрона в [^3H]-эстрадиол в гормонозависимой линии T-47D клеток рака молочной железы

Эстрона сульфат, меченный тритием, [^3H]-E ₁ S (5×10 ⁻⁹ моль/л)	Эстрон (E ₁), фмоль/мг ДНК 2034 ± 151		Эстрадиол (E ₂), фмоль/мг ДНК 2110 ± 134	
	+Дигидрогестерон (ДИД)		+20-Дигидро-дигидрогестерон (ДГД)	
	Эстрон (E ₁)	Эстрадиол (E ₂)	Эстрон (E ₁)	Эстрадиол (E ₂)
5×10 ⁻⁹	2400 ± 128	1640 ± 105*	2110 ± 96	1428 ± 76*
5×10 ⁻⁷	2860 ± 107	1400 ± 98*	2714 ± 125	1242 ± 104*
5×10 ⁻⁵	2750 ± 146*	1102 ± 112*	2405 ± 82	975 ± 85*

Прекофлузитные клетки T-47D инкубировали в течение 24 часов при 37 °С только с эстроном ([^3H]-E₁; 5×10⁻⁹ моль/л) или в присутствии дигидрогестерона или его метаболита 20-дигидро-дигидрогестерона в диапазоне концентраций от 5×10⁻⁹ до 5×10⁻⁵ моль/л. Эстрон и эстрадиол (в фмоль/мг ДНК) анализировали и количественно определяли как показано в разделе «Материалы и методы». Значения выражались как среднее ± S.D от 2-х независимых дублирующих определений.
* — p < 0,05 по сравнению с контрольными данными (только [^3H]-E₁).

–23 %, соответственно. Значения для 20-дигидро-метаболита составили –54, –42 и –33 %, соответственно (рис. 4). Показатель IC₅₀, соответствующий 50 % ингибирования конверсии E₁ в E₂, для 20-дигидро-метаболита был равен 9 × 10⁻⁶ М.

Обсуждение

В течение многих лет гормонотерапия при раке молочной железы главным образом основывалась на использовании антиэстрогенов, блокирующих эстрогенные рецепторы. Лечение антиэстрогеном — тамоксифена цитратом — миллионов женщин, страдающих раком молочной железы, в 30–35 % случаев приводило к стой-

кой ремиссии и позволило снизить смертность на 20–25 %.

Совсем недавно изучался другой способ гормонотерапии — ингибирование тканевой продукции эстрадиола путем применения различных антиферментных агентов, участвующих в биосинтезе этого гормона. В настоящее время убедительно доказано позитивное влияние антиароматазных соединений при раке молочной железы [16, 17].

Известно, что «сульфатазный путь» особенно важен для внутритканевого образования эстрадиола в гормонозависимых карциномах молочной железы или в моделях рака молочной железы [9, 11]. Активность эстрон-сульфатазы

потенциально значима, так как является основным фактором, контролирующим продукцию неконъюгированных эстрогенов из высоких концентраций сульфоконъюгированных предшественников, преобладающих в опухолевых тканях молочной железы, особенно у женщин в постменопаузе [9].

Представленные данные показали, что синтетический прогестаген дидрогестерон и его 20-дигидро-метаболит могут уменьшать конверсию эстрогена сульфата в эстрадиол в гормонозависимых MCF-7 и T-47D клетках рака молочной железы, блокируя «сульфатазный путь». В клетках MCF-7 дигидро-дидрогестерон был существенно более активен, чем его предшественник дидрогестерон. Следует отметить, что ингибирование наблюдалось уже при очень низких концентрациях (5×10^{-9} М) этого метаболита. Эти данные подтверждают, что и в исследованиях, и при лечении различными прогестагенами уместно исследовать биологическую активность их метаболитов. Влияние 20-дигидро-дидрогестерона на блокирование «сульфатазного пути» оказалось более выраженным, чем у дидрогестерона также и в клетках T-47D.

Активность 17 β -ГСД в опухоли молочной железы (в исследованиях *in vivo* и *in vitro*) преимущественно проявляется при образовании эстрадиола из эстрогена. 17 β -ГСД-1 локализуется в цитоплазме злокачественных эпителиальных клеток опухолей молочной железы [18]. Отмечалось, что ориентация активности ферментов (оксидазная или редуктазная) при раке молочной железы также в большой степени зависит от локальных, метаболических или экспериментальных условий, включающих следующие: природу и концентрацию кофакторов (например, НАДФ или НАД) и субстрата, pH и субклеточную локализацию ферментов. Исследования *in vitro* с применением гормонов опухоли человека показали, что оксидазная активность 17 β -ГСД преобладала над редуктазной [7]. Однако исследования *in vivo* после инфузии эстрогенов, меченых изотопами, у пациенток в постменопаузе с раком молочной железы показали, что редуктазная активность преобладает над оксидазной [19]. В гормонозависимых линиях клеток рака молочной железы (MCF-7, T-47D, R-27, ZR-75-1) преобладала редуктазная изоформа 17 β -ГСД-1, но также были обнаружены изоформы 2 и 4 типов с оксидазной активностью (образование эстрогена) [18, 20–22].

В представленном исследовании как дидрогестерон, так и его 20-дигидро-метаболит были способны блокировать редуктазную активность 17 β -ГСД в клетках T-47D рака молочной желе-

зы, значительный эффект наблюдался даже при низких концентрациях этих прогестагенов (5×10^{-9} М– 5×10^{-7} М).

Таким образом, мы полагаем, что дидрогестерон и его 20-дигидро-метаболит действуют как селективные модуляторы эстрогенных ферментов (СМЭЭ). Представленные данные подтверждают, что и в исследованиях, и при лечении с использованием различных прогестагенов имеет смысл исследовать биологическую активность их метаболитов. Так, в клетках T-47D влияние 20-дигидро-метаболита на блокирование «сульфатазного пути» было более выражено по сравнению с дидрогестероном.

В заключение отметим, что дидрогестерон и его 20-дигидро-метаболит являются мощными ингибиторами активности сульфатазы и 17 β -ГСД в клетках рака молочной железы, что приводит к снижению тканевых концентраций эстрадиола. Эти данные открывают интересные перспективы изучения и использования этих прогестагенов в клинических испытаниях у пациенток с раком молочной железы.

Литература

1. Abdul-Hajj Y.J., Iverson R. and Kiang D.T. // Steroids 33: 205–222, 1978.
2. Perel E., Wilkins D. and Killinger D.W. // J. Steroid Biochem. 13: 89–94, 1980.
3. Vignon F., Terqui M., Westley B. et al. // Endocrinology 106: 1079–1086, 1980.
4. Pasqualini J.R., Gelly C. and Lecerf F. // Breast Cancer Res. Treat 8: 233–240, 1986.
5. MacIndoc J.R. with the technical assistance of Woods G., Jeffries L. and Hinkhouse M. // Endocrinology 123: 1281–1287, 1988.
6. Abdul-Hajj Y.J., Iverson R. and Kiang D.T. // Steroids 33: 477–484, 1979.
7. Bonney R.C., Reed M.J., Davidson K. et al. // Clin. Endocr. 19: 727–739, 1983.
8. McNeil J.M., Reed M.J., Beranek P.A. et al. // Int. J. Cancer 38: 193–196, 1986.
9. Pasqualini J.R., Chetrite G., Blacker C. et al. // J. Clin. Endocr. Metab. 81: 1460–1464, 1996.
10. Chetrite G., Cortes-Prieto J., Philippe J.-C. et al. // J. Steroid. Biochem. Molec. Biol. 72: 23–27, 2000.
11. Santner S.J., Feil P.D. and Santen R.J. // J. Clin. Endocr. Metab. 59: 29–33, 1984.
12. Dao T.L., Libby P.R. // J. Clin. Endocr. 28: 1431–1439, 1968.
13. Tseng L., Mazella J., Lee L.Y. and Stone M.L. // J. Steroid. Biochem. 19: 1413–1417, 1983.
14. Pasqualini J.R. // Eur. J. Cancer 28A: 758–762, 1992.
15. Burton K. // Biochem. J. 62: 315–323, 1956.
16. Brodie A.M.H., et al. // J. Steroid. Biochem. 24: 91–97, 1986.
17. de Jong P.C., et al. // Cancer Res. 57: 2109–2111, 1997.
18. Poutanen M., Monchamont B. and Vihko R. // Cancer Res. 52: 290–294, 1992.
19. McNeil J.M., Reed M.J., Beranek P.A. et al. // Int. J. Cancer 38: 193–196, 1986.
20. Couture P., Thériault C., Simard J. and Labrie F. // Endocrinology 132: 179–185, 1993.
21. Nguyen B.-L., Chetrite G. and Pasqualini J.R. // Breast Cancer Res. Treat 34: 139–146, 1995.
22. Peltoketo H., et al. // J. Endocr. 150: S21–S30, 1996.



© Е.А. Златина, В.В. Потин,
Е.Л. Соболева, М.А. Тарасова

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

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

■ В статье представлены принципы консервативной терапии и оперативного лечения синдрома поликистозных яичников (СПЯ) в соответствии с основными звеньями патогенеза заболевания.

Рассматриваются методы лечения, направленные на уменьшение симптомов андрогенизации, восстановление овуляторного менструального цикла и преодоление бесплодия.

■ **Ключевые слова:** синдром поликистозных яичников; патогенез; терапия

Несмотря на то, что синдром поликистозных яичников (СПЯ) был описан более 100 лет тому назад, вопросы патогенеза, диагностики и лечения этой патологии остаются предметом дискуссии. Безусловно, центральным звеном патогенеза СПЯ является гиперпродукция лютеинизирующего гормона (ЛГ) гипофизом, приводящая к повышенной секреции андрогенов тека-клетками яичников и, в конечном счете, их кистозной дегенерации. Гиперпродукция ЛГ, в свою очередь, обусловлена усиленной секрецией гипоталамусом гонадотропин-рилизинг гормона (ГРГ). Секреция ГРГ происходит в дискретном режиме и находится под контролем половых стероидных гормонов, моноаминов и опиоидных пептидов. Усиленная выработка ГРГ гипоталамусом при СПЯ, возможно, связана с дефицитом дофамина. Известно, что положительная обратная связь между яичниками и гипофизом при СПЯ усилена, что проявляется неадекватным повышением уровня ЛГ в крови в ответ на введение эстрадиола [18].

Имеющаяся при СПЯ инсулинорезистентность приводит к повышенной секреции инсулина поджелудочной железой. Инсулин потенцирует действие ЛГ на яичники и тормозит продукцию печенью глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ). Это приводит к увеличению уровня свободных фракций андрогенов в циркуляции. Дополнительным фактором, нарушающим ритмику импульсной секреции гонадотропинов гипофизом, является усиленная конверсия избыточного количества андрогенов (андростендиона) в эстрогены (эстрон) в жировой ткани.

Постановка диагноза СПЯ основывается на оценке клинической картины, эхографического исследования яичников, гормонального обследования, результатах морфологического исследования ткани яичников, полученной при биопсии.

Согласно рекомендациям Национального института здоровья США [42], предложенным на конференции в 1990 году, диагноз СПЯ — это диагноз исключения. Для его верификации, кроме наличия двух клинических критериев включения (ановуляция и гиперандрогенемия), необходим третий — отсутствие других эндокринных заболеваний (врожденной гиперплазии коры надпочечников, вирилизирующих опухолей, кортикотропиномы, пролактиномы и других). Данное положение является достаточно спорным и не отражает всех сторон патогенеза и клинической симптоматики заболевания.

Отсутствие единого представления о патогенезе и клинических проявлениях СПЯ затрудняет выбор патогенетически обоснованной терапии для достижения стойкого восстановления репродуктивного здоровья женщин с СПЯ [12].

Методы лечения больных СПЯ можно разделить на две основные группы: терапия, направленная на уменьшение симптомов андрогенизации и терапия, направленная на восстановление менструального цикла и индукцию овуляции. Кроме снижения гиперандрогемии, восстановления овуляторной функции яичников, профилактики гиперпластических процессов эндометрия, важной задачей медикаментозной терапии является коррекция метаболических нарушений и связанных с ними риска раннего развития атеросклероза, ишемической болезни сердца, сахарного диабета 2-го типа. Выбор метода терапии зависит от выраженности различных симптомов заболевания, а также от заинтересованности женщины в беременности.

Для уменьшения симптомов андрогенизации и нормализации менструального цикла широкое применение нашли антиандрогенные препараты [19, 24] в связи с их способностью ограничивать действие андрогенов в органах-мишенях. В настоящее время наиболее часто применяются препараты, содержащие ципротерона ацетат. Ципротерона ацетат (ЦПА) является синтетическим гестагеном, производным 17α -гидроксипрогестерона, который обладает антиандрогенной и антигонадотропной активностью. Его антиандрогенная активность обусловлена замещительным связыванием структур клеточных рецепторов андрогенов в органах-мишенях и увеличением синтеза ГСПГ [16, 19]. Исследование, проведенное L. Falsetti, A. Gambera, G. Tisi [35], показало, что эффект применения препарата, содержащего комбинацию этинилэстрадиола и ЦПА (диане-35), проявляется с 12-го цикла терапии в случаях легкой степени гирсутизма и с 24-го цикла — при средней и тяжелой степенях. Показано, что препарат оказывает хороший терапевтический эффект при таких проявлениях андрогенизации, как *acne vulgaris* и себорея [35]. Комбинация этинилэстрадиола и ЦПА эффективна в отношении уменьшения выраженности симптомов андрогенизации и снижения уровня ЛГ и андрогенов в крови [35, 41, 54]. Было показано [55], что эстрогенный компонент препарата способствует увеличению в крови ГСПГ и белка, связывающего инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1), что сопровождается уменьшением уровня свободного тестостерона и ИФР-1 в крови. В работе Е.Л. Соболевой и В.В. Потина [19] было показано, что более выраженное снижение содержания ЛГ и тестостерона в крови происходит на фоне применения комбинированной терапии (диане-35 в сочетании с андрокуром-10), а также установлено наличие достоверной корреляции между скоростью снижения

уровня ЛГ и тестостерона в крови и регрессом гирсутизма. Клиническая эффективность ЦПА зависит от дозировки и продолжительности приема препарата [19–21, 29, 57]. Продолжительность применения препаратов, содержащих ЦПА, составляет 1–4 года. При применении высоких доз ЦПА (100 мг/сут и более) возможно увеличение массы тела и возникновение вторичной аменореи. В случае непереносимости ЦПА (головные боли, увеличение массы тела, межменструальные кровянистые выделения) возможно применение другого антиандрогена — спиронолактона. Спиронолактон конкурентно связывается с рецепторами андрогенов в органах-мишенях. Кроме того, спиронолактон снижает продукцию тестостерона и надпочечниковых андрогенов посредством торможения 17-гидроксилазы. Применяется препарат в дозе 100–200 мг/день. Наиболее часто встречающимися побочными эффектами спиронолактона можно считать нерегулярные кровянистые мажущие выделения. Как правило, это связано с высокой дозировкой препарата и может быть устранено ее снижением, однако, если побочные эффекты сохраняются, больные, в большинстве случаев, отказываются от дальнейшего приема веронспирина.

Показана принципиальная возможность достижения временной ремиссии СПЯ после шестимесячного применения агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (аГРГ) [25, 39, 45]. В настоящее время назначение аГРГ служит резервом в лечении больных с выраженной гиперандрогемией, резистентных к терапии антиандрогенами [43, 51]. На фоне применения аГРГ у больных отмечается подавление гонадотропной функции гипофиза, снижение соотношения ЛГ/ФСГ, уменьшение объема яичников и продукции ими эстрадиола и тестостерона [27, 28, 32, 46, 52, 56]. В работе V. De Leo и соавт. [28] было показано, что как при применении монотерапии аГРГ, так и при сочетании с комбинированными оральными контрацептивами (КОК) или флютамидом происходило достоверное уменьшение гирсутного числа через 6 месяцев лечения, которое продолжало достоверно снижаться в течение 6 последующих месяцев после завершения терапии. Через 6 месяцев после окончания курса лечения отмечалось снижение содержания ЛГ, ФСГ, тестостерона, свободного тестостерона, андростендиона, дегидроэпиандростерона сульфата (ДЭА-С), эстрадиола и эстрогена в сыворотке крови. Наиболее значимыми эти изменения были у больных, получавших комбинированное лечение. Аналогичные результаты были получены L. Falsetti и соавт. [35], которые наблюдали 25 женщин с СПЯ, часть из которых получала аГРГ,

а другая часть — аГРГ в сочетании с КОК. Продолжительное применение аГРГ нежелательно из-за побочных эффектов, связанных с гипоэстрогемией, к которым, в частности, относится снижение минеральной плотности костной ткани. Следует учитывать также, что больные СПЯ, нередко страдающие аменореей и гипоэстрогемией, представляют собой группу риска по развитию остеопении и остеопороза [36, 43, 44, 48]. Этот риск может быть снижен или устранен применением КОК вместе с аГРГ. Результаты рандомизированных клинических исследований показали, что уменьшение проявлений гиперандрогемии и объема яичников происходит как после 6-месячного курса терапии КОК, так и сочетанного применения КОК и аГРГ. Однако нормализация соотношения ЛГ/ФСГ, уровня эстрадиола и прогестерона в крови, восстановление овуляторного менструального цикла в течение 6 месяцев после окончания курса лечения, наблюдались лишь в группе больных, получавших курс сочетанной терапии [28, 38]. Результаты другого клинического рандомизированного исследования [56] показали, что изолированное применение аГРГ у больных СПЯ является эффективным в отношении снижения уровня андрогенов в сыворотке крови, однако уменьшение степени выраженности гирсутизма требует или более продолжительного курса терапии (более 6 месяцев), или сочетания с КОК.

Другим направлением лечения СПЯ является восстановление менструального цикла и индукция овуляции. При заинтересованности больной в беременности применяют различные методы индукции овуляции. Современные методы терапии позволяют добиться овуляции у 40–80 % больных СПЯ. При проведении индукции овуляции гонадотропинами и антиэстрогенами у больных СПЯ следует учитывать высокий риск развития синдрома гиперстимуляции яичников. Для стимуляции овуляции при СПЯ применяются кломифена цитрат, гонадотропины и бромкриптин.

Назначение кломифена цитрата является первым этапом индукции овуляции при данном заболевании. Безопасность, простота и относительно хорошие результаты позволяют антиэстрогенам занимать центральное место в качестве индуктора овуляции [22, 54]. Препарат назначают с 5-го по 9-й день цикла в возрастающих дозах, начиная с 50 мг и увеличивая в последующих циклах до 150 мг/день, под контролем УЗИ, уровня эстрадиола и прогестерона в крови и базальной температуры. При наличии зрелого фолликула (18–20 мм), уровня эстрадиола в крови 500–2000 пмоль/л (в зависимости от числа зре-

лых фолликулов) и достаточном количестве цервикальной слизи возможно введение овуляторной дозы хорионического гонадотропина (ХГ) — 10 000 ЕД [15]. Отсутствие эффекта может быть связано с антиэстрогенным действием кломифена цитрата на матку, что проявляется уменьшением толщины эндометрия и снижением цервикального индекса, что можно корректировать назначением эстрогенов в предовуляторный период [5, 8, 15]. Овуляция при лечении кломифена цитратом наступает через 5–10 дней после окончания его приема [8]. Диагностику беременности проводят на 14–16-й день подъема базальной температуры с помощью определения уровня ХГ в крови. При отсутствии беременности проводится повторный курс стимуляции кломифена цитратом в той же дозе (при отсутствии кист в яичниках), но не более трех циклов подряд [15]. Частота наступления беременности составляет 30–60 %, синдром гиперстимуляции яичников развивается в 3–9 % случаев. У 30–42 % больных имеется резистентность к кломифена цитрату. Прогностическими критериями резистентности к кломифена цитрату считаются возраст более 30 лет, индекс массы тела более 25, уровень ЛГ более 15 МЕ/л и уровень эстрадиола в крови менее 150 пмоль/л [23].

Больным СПЯ с гиперпролактинемией рекомендуется терапия агонистом дофамина бромкриптином в течение 6 месяцев под контролем уровня пролактина в крови. Сведения об эффективности бромкриптина достаточно противоречивы. Предполагается, что его эффект реализуется на гипоталамическом уровне и сопровождается снижением уровня ЛГ в крови. Показано, что терапия бромкриптином приводит к восстановлению регулярного менструального цикла у 50–80 % и репродуктивной функции — у 40–70 % больных СПЯ [1, 16, 18, 26]. Установлено, что лечебный эффект бромкриптина при СПЯ не зависит от уровня пролактина в крови, что указывает на отсутствие тесной связи между дофаминергическими механизмами, регулирующими лактотропную и гонадотропную функции гипофиза. Гиперпролактинемия, встречающаяся у одной трети больных СПЯ, носит вторичный характер. Бромкриптин не оказывает существенного влияния на выраженность гирсутизма. Препарат необходимо принимать ежедневно в дозе 2,5–5 мг/сут не реже двух раз в день в течение 5–6 месяцев и только при полном отсутствии как клинического эффекта, так и изменения содержания ЛГ и андростендиона в крови его дальнейшее применение следует считать нецелесообразным [18].

В случае резистентности к кломифена цитрату для индукции овуляции применяются гонадотропины: препараты человеческого менопаузального гонадотропина (чМГ), ФСГ и ХГ. В связи с высокой чувствительностью яичников к действию гонадотропинов при СПЯ необходим тщательный мониторинг за ростом фолликулов, а также низкодозированный режим терапии во избежание развития синдрома гиперстимуляции яичников и многоплодной беременности [3, 22]. Частота стимуляции овуляции составляет 70–85 %, а наступления беременности — 45–58 % [16]. Частота многоплодной беременности составляет 5–10 % [6, 11, 23].

В настоящее время применение аГРГ с целью восстановления фертильности у больных СПЯ ограничивается, в основном, их использованием для подготовки к стимуляции овуляции гонадотропинами [11, 34, 37]. Комбинированная терапия аГРГ в сочетании с гонадотропинами позволяет уменьшить риск развития синдрома гиперстимуляции яичников и увеличивает процент наступления беременности.

При наличии у больных СПЯ метаболических нарушений (нарушения толерантности к глюкозе, жирового обмена), терапию следует направлять прежде всего на снижение массы тела с помощью низкокалорийной диеты, повышения физической активности [7, 33, 51]. Рекомендуется низкокалорийная диета в пределах 1500–2200 ккал/сут, с ограничением жиров и легкоусвояемых углеводов. Снижение массы тела более чем на 10 % приводит к нормализации менструального цикла примерно у половины больных [17, 49]. Снижение веса ведет к уменьшению инсулинорезистентности и гиперинсулинемии. Уменьшение объема жировой ткани сопровождается снижением уровня метаболического эстрогена и уменьшением сенсibilизации гонадотрофов гипофиза к гонадолиберину. С середины 1990-х годов для устранения одного из патогенетических звеньев СПЯ — инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии — применяется бигуанид метформин [7, 51]. Нормализация уровня инсулина приводит к уменьшению содержания общего и свободного тестостерона и повышает содержание ГСПГ в крови [30, 53]. Восстановление овуляторного менструального цикла на фоне терапии метформином колеблется от 6 до 60 % [2, 8, 9, 12, 14, 30, 40, 58], а частота наступления беременности от 3 до 25 % [2, 14, 16, 30]. Применение метформина у больных с нормальной массой тела неэффективно [14]. Применение орлистата (ингибитора липазы) у больных СПЯ эффективно в отношении снижения массы тела,

но менее эффективно в отношении восстановления овуляторного менструального цикла [13]. После нормализации массы тела возможно применение препаратов для индукции овуляции (кломифена цитрат, гонадотропины, бромкриптин). В случае неэффективности медикаментозной терапии в течение одного года целесообразно прибегнуть к оперативному лечению.

Хорошо известно, что клиновидная резекция яичников позволяет восстанавливать гормональную и овуляторную функцию у больных СПЯ. При данной операции удаляется 2/3–3/4 ткани яичников. Частота нормализации менструального цикла колеблется от 40 до 83,3 %, а наступление беременности от 25 до 70 % [50]. Механизм действия клиновидной резекции яичников до конца не ясен, но предполагается, что уменьшение количества стероидопродуцирующей ткани яичников ведет к снижению образования андрогенов.

В настоящее время резекция яичников практически не применяется в связи с опасностью развития спасного процесса в малом тазу с развитием трубно-перитонсального бесплодия, синдрома «преждевременного истощения яичников», низкой эффективностью применения стимуляции овуляции у больных с резецированными яичниками [1, 8].

Интерес к хирургическому лечению возрос в связи с внедрением операционной лапароскопии, преимуществами которой являются минимальное инвазивное вмешательство и отсутствие риска образования перитубарных спаек. В настоящее время существует несколько методик оперативного лечения, причем предпочтение отдается наименее травмирующим, органосберегающим методикам, таким как каутеризация яичников с помощью различных видов энергии (термо-, электро-, лазерной), которая основана на разрушении стромы точечным электродом [31].

Показано, что эндотермокоагуляция яичников позволяет достичь восстановления овуляторного менструального цикла у 90 % больных через 1–2 месяца. Беременность наступает в течение 7 месяцев после лапароскопии у 53–56 %, в течение 1 года — еще у 26 % женщин [4, 47].

В исследовании, целью которого явилось изучение восстановления менструального цикла и репродуктивной функции в зависимости от структурных изменений в яичниках при СПЯ (по данным биопсии), было показано, что морфологическая структура яичников может служить критерием оценки степени тяжести заболевания. Значительное разрастание соединительной ткани в корковом и мозговом слоях значительно ухудшает прогноз лечения больных СПЯ [10].

Таким образом, современные методы терапии СПЯ позволяют у большинства больных достичь уменьшения гирсутизма и преодолеть бесплодие.

Литература

1. *Алиева Э.А.* Синдром поликистозных яичников у женщин репродуктивного возраста: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1991.
2. *Валуева Л.Г., Чернуха Г.Е.* Сравнительная оценка эффективности метформина и сибутрамина при лечении больных с СПКЯ и ожирением // Новые горизонты гинекологической эндокринологии: сб. тез. конф. — М., 2002. — С. 23.
3. *Гаспаров А.С.* Клиника, диагностика и отдаленные результаты лечения бесплодия у больных с ПКЯ. — М., 1996.
4. *Гуриев Т.Д., Сидорова И.С.* Лапароскопическая эндотермокоагуляция как метод лечения синдрома поликистозных яичников // Проблемы эндокринологии в акушерстве и гинекологии: Мат. II съезда Российской ассоциации врачей акушеров и гинекологов / Ред. В.Н. Серов. — М.: Academia, 1997. — С. 35-36.
5. *Джемлиханова Л.Х.* Особенности гемодинамики в артериях матки и яичников при различных формах овариальной недостаточности: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2002.
6. *Дуринян Э.Р.* Клинико-патогенетическое обоснование дифференцированного подхода к лечению пациенток с синдромом поликистозных яичников: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1997.
7. *Дуринян Э.Р., Байбарина Г.В.* Патогенез, дифференциальная диагностика и принципы лечения гиперандрогении // Акуш. и гин. — 2002. — № 4. — С. 62-64.
8. *Капелюшник Н.Л., Мальцева Л.И., Идиятуллина Э.Р., Зефирова Т.И.* Рациональный подход к лечению СПКЯ // Информ. журн. по акуш. и гин. — 2001. — № 4. — С. 24-25.
9. *Карпова Е.А., Андреева Е.Н., Пищулин А.А.* Эффективность применения метформина при синдроме поликистозных яичников // Российский конгресс по гинекологической эндокринологии и менопаузе: Программа и сборник тезисов. — М., 2004. — С. 22.
10. *Кулешов В.М., Маринкин И.О.* Изучение биоплатов гонад с целью выбора метода хирургической коррекции при болезни поликистозных яичников // Проблемы эндокринологии в акушерстве и гинекологии: Мат. II съезда Российской ассоциации врачей акушеров и гинекологов / Ред. В.Н. Серов. — М.: Academia, 1997. — С. 64-65.
11. *Леонов Б.В., Кулаков Б.В., Корнеева И.Е., Смольникова В.Ю.* Применение агониста гонадотропин-рилизинг гормона диферелина при бесплодии // Акуш. и гин. — 2002. — № 4. — С. 65-68.
12. *Манухин И.Б., Геворкян М.А., Кухаркина О.Б.* Восстановление репродуктивного здоровья у больных с синдромом поликистозных яичников // Акуш. и гин. — 2002. — № 2. — С. 18-21.
13. *Мещерякова В.В., Мишарина Е.В., Потин В.В., Соболева Е.Л.* Эффективность ингибитора липазы ксеникала в терапии яичниковой недостаточности, обусловленной избыточной массой тела // Новые горизонты гинекологической эндокринологии: Сб. тез. конф. — М., 2002. — С. 49.
14. *Мишарина Е.В., Назаренко Т.А., Фанченко Н.Д.* Диагностика и лечение гиперинсулинемии у больных с синдромом поликистозных яичников // Акуш. и гин. — 2002. — № 2. — С. 21-25.
15. *Назаренко Т.А., Дуринян Э.Р., Зыряева Н.А.* Ановуляторное бесплодие у женщин: методы и схемы индукции овуляции // Акуш. и гин. — 2002. — № 4. — С. 58-61.
16. *Овсянникова Т.В.* Синдром поликистозных яичников как причина нарушения репродуктивной функции // Акуш. и гин. — 2000. — № 6. — С. 1-5.
17. Синдром гиперандрогении у женщин. Патогенез, клинические формы, дифференциальная диагностика и лечение: Метод. пос. для врачей. — М., 2003. — 30 с.
18. *Соболева Е.Л.* Действие парлодела при синдроме поликистозных яичников: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 1992.
19. *Соболева Е.Л., Потин В.В.* Антиандрогены в терапии гирсутизма // Акуш. и гин. — 2000. — № 6. — С. 47-49.
20. *Соболева Е.Л., Никанорова С.А.* Применение ципротерона ацетата у женщин с гиперандрогемией // Актуальные вопросы физиологии и патологии репродуктивной функции женщины: Мат. XXV научной сессии НИИ АГ им. Д.О. Отта РАМН, 1996-1997 / Под ред. Э.К. Айламазяна, МэиМП РФ РАМН НИИАГ СПГМУ. — СПб., 1997. — С. 172-173.
21. *Гуртаева С.К., Нурмагомедова С.С., Мавраева У.А. и др.* Применение диане-35 и андрокюра у женщин с синдромом поликистозных яичников: Мат. III Российского форума «Мать и дитя». Тез. докл. — М., 2001. — С. 499.
22. *Чернуха Г.Е.* Современные представления о синдроме поликистозных яичников // Consilium Medicum / Приложение. — Т. 4, № 10. — С. 16-19.
23. *Чечурова Т.Н.* Оптимизация методов консервативного лечения бесплодия у больных с СПКЯ: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2002.
24. *Beckers A., Parotte M.C., Gaspard U., Khalife A.* Hyperandrogenism: clinical aspects, investigation and treatment // Rev. Med. Liege. — 1999. — Vol. 54, N 4. — P. 274-282.
25. *Bertoli A., Fusco A., Magnani A., Marini M.A., Di Daniele N., Gatti S., Lauro R.* Efficacy of low-dose GnRH analogue (Buserelin) in the treatment of hirsutism // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. — 1995. — Vol. 103(1). — P. 15-20.
26. *Bracero N., Zacur H.A.* Polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia // Obstet. Gynecol. Clin. North Am. — 2001. — Vol. 28, N 1. — P. 77-84.
27. *Dale P.O., Tanbo T., Haug E., Abyholm T.* GnRH agonists therapy in women with the polycystic ovarian syndrome: effects on ovarian volume and on gonadotropin and sex steroid levels // Gynecol. Endocrinol. — 1989, Dec; 3(4). — P. 309.
28. *De Leo V., Fulghesu A.M., la Marca A., Morgante G., Pasqui L., Talluri B., Torricelli M., Caruso A.* Hormonal and clinical effects of GnRH agonist alone, or in combination with a combined oral contraceptive or flutamide in women with severe hirsutism // Gynecol. Endocrinol. — 2000, Dec. — Vol. 14(6). — P. 411-6.
29. *Dewailly D.* Polycystic ovary syndrome // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. — 2000, May. — Vol. 29(3). — P. 298-301.
30. *Diamanti-Kandarakis E., Kouli C., Tsianteli T., Bergioli A.* Therapeutic effects of metformin on insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome // Eur. J. Endocrinol. — 1998, Mar. — Vol. 138(3). — P. 269-74.
31. *Donesky B.W., Adashi E.Y.* Surgical ovulation induction: the role of ovarian diathermy in polycystic ovary syndrome // Baillieres Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 10, N 2. — P. 293-309.
32. *Dor J., Shulman A., Pariente C. et al.* The effect of gonadotropin-releasing hormone agonist on the ovarian response and in vitro fertilization results in polycystic ovarian syndrome: a prospective study // Fertil. Steril. — 1992, Feb. — Vol. 57(2). — P. 366-371.
33. *Dunaif A.* Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome:

- mechanism and implications for pathogenesis // *Endocr. Rev.* — 1997. — N 6. — P. 774–800.
34. *Ergur A.R., Yergok Y.Z., Ertekin A. et al.* Clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome. Preventing multifollicular development // *J. Reprod. Med.* — 1998. — Vol. 43, N 3. — P. 185–190.
 35. *Falsetti L., Gambera A., Tisi G.* Efficacy of the combination ethinyloestradiol and cyproterone acetate on endocrine, clinical and ultrasonographic profile in polycystic ovarian syndrome // *Human Reprod.* — 2001. — Vol. 16. — P. 36–42.
 36. *Falsetti L., Pasinetti E.* Treatment of moderate and severe hirsutism by gonadotropin-releasing hormone agonists in women with polycystic ovary syndrome and idiopathic hirsutism // *Fertil. Steril.* — 1994. — May; 61(5). — P. 817–22.
 37. *Fridstrom M., Sjoblom P., Pousette A., Hillensjo T.* Serum FSH levels in women with polycystic ovary syndrome during ovulation induction using down-regulation and urofollitropin // *Eur. J. Endocrinol.* — 1997. — Vol. 136, N 5. — P. 488–492.
 38. *Genazzani A.D., Petraglia F., Battaglia C. et al.* A long-term treatment with gonadotropin-releasing hormone agonist plus a low-dose oral contraceptive improves the recovery of the ovulatory function in patients with polycystic ovary syndrome // *Fertil. Steril.* — 1997. — Mar; 67(3). — P. 463–8.
 39. *Lanzone A., Fulghesu A.M., Andreani C.L. et al.* Insulin secretion in polycystic ovarian disease: effect of ovarian suppression by GnRH agonist // *Human Reprod.* — 1990. — Feb; 5(2). — P. 143–9.
 40. *Legro R.S.* Polycystic ovary syndrome: Current and future treatment paradigms // *Am. J. Obstet. Gynaecol.* — 1998. — Vol. 179. — P. 101–8.
 41. *Leondires M.P., Berga S.L.* Role of GnRH drive in the pathophysiology of polycystic ovary syndrome // *J. Endocrinol. Invest.* — 1998. — Vol. 21, N 7. — P. 476–485.
 42. *Lewis V.* Polycystic ovary syndrome. A diagnostic challenge // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* — 2001. — Vol. 28, N 1. — P. 1–20.
 43. *Lubin V., Charbonnel B., Bouchard P.* The use of gonadotropin-releasing hormone antagonists in polycystic ovarian Disease // *Baillieres Clin. Obstet. Gynaecol.* — 1998. — Vol. 12, N 4. — P. 607–618.
 44. *Lupoli G., Di Carlo C., Nuzzo V. et al.* Gonadotropin-releasing hormone agonists administration in polycystic ovary syndrome. Effects on bone mass // *J. Endocrinol. Invest.* — 1997. — Sep; 20(8). — P. 493–6.
 45. *Macleod A.F., Wheeler M.J., Gordon P. et al.* Effect of long-term inhibition of gonadotrophin secretion by the gonadotrophin-releasing hormone agonist, busarelin, on sex steroid secretion and ovarian morphology in polycystic ovary syndrome // *J. Endocrinol.* — 1990. — May; 125(2). — P. 317–25.
 46. *Markusis V., Goni M.H., Tolis G.* Therapeutic use of gonadotropin-releasing hormone agonists in polycystic ovarian syndrome // *Ann. NY Acad. Sci.* — 1993. — May 28; 687. — P. 242–9.
 47. *Merchant R.N.* Treatment of polycystic ovary disease with laparoscopic low-watt bipolar electrocoagulation of the ovaries // *J. Am. Ass. Gyn. Laparoscopists.* — 1996. — Aug; 3(4). — P. 503–8.
 48. *Moggetti P., Castello R., Zamberlan N. et al.* Spironolactone, but not flutamide, administration prevents bone loss in hyperandrogenic women treated with gonadotropin-releasing hormone agonist // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — Vol. 84, N 4. — P. 1250–4.
 49. *Pasquali R., Gambineri A., Biscotti D. et al.* Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85, N 8. — P. 2767–2774.
 50. *Pelosi M.A., Pelosi III M.A.* Laparoscopic electrosurgical furlowing technique for the treatment of polycystic ovaries // *J. Am. Ass. Gynecol. Laparoscopists.* — 1996. — Nov; 4(1). — P. 57–62.
 51. *Phipps W.R.* Polycystic ovary syndrome and ovulation induction // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* — 2001. — Mar; 28(1). — P. 165–82.
 52. *Prelevic G.M.* Symptomatic treatment of acne and hirsutism // In: *Polycystic ovary syndrome* / Ed. by R. Homberg. London, 2001. — P. 110–111.
 53. *Pugeat M., Ducluzeau P.H.* Insulin resistance, polycystic ovary syndrome and metformin // *Drugs.* — 1999. — Vol. 58, N 1, Suppl. — P. 41–46, discussion 75–82.
 54. *Ronnberg L., Ylostalo P., Ruokonen A.* Hormonal parameters and conception rate during five different types of treatment of polycystic ovarian syndrome // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* — 1985. — Vol. 23, N 3. — P. 177–183.
 55. *Suikkari A.M., Jalkanen J., Koistinen R. et al.* Human granulosa cells synthesize low molecular weight insulin-like growth factor-binding protein // *Endocrinology.* — 1989. — Vol. 124, N 2. — P. 1088–1090.
 56. *Szilagyi A., Homoki J., Bellyei S., Szabo I.* Hormonal and clinical effects of chronic gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in polycystic ovary syndrome // *Gynecol. Endocrinol.* — 2000. — Oct; 14(5) — P. 337–41.
 57. *van Wayjen R.G., van den Ende A.* Experience in the long-term treatment of patients with hirsutism and/or acne with cyproterone acetate-containing preparations: efficacy, metabolic and endocrine effects // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* — 1995. — Vol. 103, N 4. — P. 241–251.
 58. *Zarate A., Hernandez M., Fonseca M.E., Ochoa R.* Use of metformin in the management of adolescents with polycystic ovary Syndrome // *Ginecol. Obstet. Mex.* — 1997. — Vol. 65. — P. 504–507.

TREATMENT PRINCIPLES OF THE POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Zlatina E.A., Potin V.V., Soboleva E.L., Tarasova M.A.

■ **Summary:** In the present review principles of therapy and surgical treatment of women with the polycystic ovary syndrome (PCOS) are summarised in compliance with pathogenesis. Different methods of treatment of women with the PCOS for decreasing symptoms of hyperandrogenemia, the recovery of the ovulatory function and treatment of infertility are examined.

■ **Key words:** polycystic ovary syndrome; pathogenesis; therapy

©В.Г. Вахарловский¹,
А.А. Корюков², Н.В. Беляк²,
А.А. Шихмагомедов²

НИИ им. Д.О. Отта РАМН¹,
Санкт-Петербург;
Научно-практический центр
медико-социальной экспертизы,
протезирования и реабилитации
инвалидов им. Г.А. Альбрехта²,
Санкт-Петербург

СИНДРОМ АМНИОТИЧЕСКИХ ПЕРЕТЯЖЕК: ЭТИОЛОГИЯ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА

■ Работа посвящена проблеме пороков развития у плода, вызванных амниотическими перетяжками (АП) — синдрому амниотических перетяжек (САП). Этот синдром мультифакториального происхождения встречается с частотой 7,7 на 10 000 новорожденных. САП обладает клинической гетерогенностью — чаще это дефекты конечностей, встречаются поражения головы и головного мозга, очень редко туловища, омфалоцеле и т.д. Описано хирургическое лечение плода с рассечением АП при помощи лазера. В отдельных случаях САП необходимо дифференцировать с синдромом Меккеля или синдромом Эдвардса и другими наследственными заболеваниями, с дефектами зарощения нервной трубки. При выявлении после ультразвукового обследования САП у плода необходим консилиум врачей (акушер-гинеколог, врач-генетик, специалист ультразвуковой пренатальной диагностики, хирург-неонатолог), включая детского ортопеда, для решения вопроса о тактике ведения беременности. Прогноз состояния потомства благоприятный у матери ребенка (или плода в анамнезе) с САП и у самих больных, страдающих этим заболеванием.

■ **Ключевые слова:** амниотические перетяжки; врожденные пороки; плод; синдром амниотических перетяжек

По данным Всемирной организации здравоохранения 2,5 % новорожденных имеют различные врожденные пороки (ВП). В 1 % случаев они имеют генетическую природу, то есть зависят от особенностей генетического аппарата половых клеток родителей. В 1,5 % случаев ВП возникают в периоде внутриутробного развития будущего ребенка из-за влияния неблагоприятных факторов внешней среды. Одним из таковых являются амниотические перетяжки (АП). Проблемы происхождения АП, их влияние на патологическое развитие плода и формирование у него ВП и другие вопросы, связанные с АП и пороками ими вызываемыми, обсуждаются в данной работе. Эти вопросы крайне скудно освещены в отечественной литературе [3, 7, 8].

АП представляют собой дефектное развитие амниона (внутренней зародышевой оболочки), при котором в амниотической полости образуются тканевые тяжи. Формируясь внутри амниотической полости, АП могут связывать между собой отдельные участки плаценты, пуповины и даже плода [6, 8]. В последних двух случаях могут образовываться ВП развития плода.

В России первое сообщение об ампутации конечностей у плода, вызванное АП, было сделано в 1834 году П.А. Загорским [6]. Хотя еще в 1685 году французский акушер Portal описал так называемый АДАМ-комплекс, включающий в себя адгезию амниона (сращение стенок амниона), деформацию, ампутацию и мутиляцию (самопроизвольное отторжение некротизированных частей тела или органа плода). Как таковой феномен АП впервые описал в 1832 году английский акушер Montgomery [6]. В 1846 году бельгийский гинеколог P.J. Simonart доказал амниогенную природу АП. Исследователи называют АП тяжами Симонара, а также амниотическими нитями, сращениями, спайками. Только в 1965 году англичанин Tognin впервые описал множественные фиброзные нити, располагающиеся на стенках амниона или свободно плавающие в амниотической жидкости. Автор указал на то, что, прикрепляясь одним или обоими концами к внутренней поверхности амниона, АП таким образом могут ограничивать подвижность частей тела [26].

Наиболее распространенными названиями ВП, вызванных действием АП, являются следующие: синдром амниотических перетяжек — САП (*amniotic band syndrome*), АДАМ-комплекс, врожденная ампутация и т.д. — всего 11 названий. Из них наиболее часто в зарубежной литературе применяется первое название, о чем свидетельствуют и заголовки приведенных нами источников.

Средняя частота САП среди новорожденных составляет 7,7 на 10 000 [13]. Распространение САП с поражением конечностей колеблется по данным разных работ в диапазоне от 1 на 1200 до 1 на 15 000 новорожденных [21]. Отрицательные проявления по-

следствий АП встречаются одинаково часто у лиц обоего пола. Среди abortного материала частота САП равна 178 на 10 000 [19], то есть 1,78 %. Ray и соавт. [22] при выявлении ВП у плода во время ультразвукового сканирования женщин в сроки 9–22 недели беременности только в 1–2 % случаев зарегистрировали САП. Отметим, что данные последних двух авторов практически идентичны.

Этот синдром, по данным Центра по контролю за заболеваемостью в Атланте (США), чаще встречается у первородящих женщин в возрасте до 25 лет, живущих в неблагоприятных социальных и материально-бытовых условиях [20]. Г.И. Лазюк и соавт. [8] провели анализ 15 пациентов в антенатальном периоде, у которых наблюдались ВП, вызванные АП. Указаний на инбридинг и значительные отклонения в возрасте родителей в наблюдаемых авторами семьях обнаружено не было. Исследователи приводят один случай рождения ребенка с дефектами конечностей, вызванными АП, после попытки криминального аборта – введения в полость матки металлической спицы. В 60 % случаев беременные, имевшие плод с САП, страдали осложнениями течения беременности и в 50 % у таких женщин обнаруживалась экстрагенитальная патология. Преимущественно САП возникает спорадически и не повторяется среди сибсов (братьев-сестер) больных и их детей [22]. Однако в литературе отражены случаи семейной патологии. Так, Etches и соавт. [14] описали САП у двух сестер и у ребенка одной из них. Встречаются семейные случаи обсуждаемой патологии среди беременных с распространенными в их семьях заболеваниями, связанными с поражением соединительной ткани, особенно с синдромом Элерса–Данлоса [28]. При этом заболевании поражается соединительная ткань, клинически оно выражается, главным образом, в гиперэластичности и хрупкости кожи, гиперподвижности суставов; относится к наследственным болезням преимущественно аутосомно-доминантного типа наследования.

САП характеризуется большой клинической гетерогенностью. Наиболее часто у новорожденных обнаруживаются кольцевые вдавления на одной или нескольких конечностях. Чаще эти вдавления имеются на руках (преимущественно на 2, 3, 4-м пальцах), чем на ногах (1-й палец) [11]. Перетяжки на конечностях могут располагаться на нескольких уровнях. Дистальнее перетяжки при ультразвуковом исследовании плода обычно наблюдается увеличение конечности в объеме вследствие лимфостаза или отека подкожно-жировой клетчатки. Сдавление (ком-

прессия) периферических нервов вызывает паралич конечностей по периферическому типу и атрофию мышц. Сдавление магистральных артерий ведет к ишемии и некрозам. Имеются сообщения о применении хирургического метода лечения плодов при поражении у них конечностей с угрозой последующей ампутации. Рекомендуется методом лазеротерапии рассекать АП, сдавливающие конечность, что способствует восстановлению ее иннервации и кровоснабжения [18, 24]. В отдельных случаях АП могут привести к полной ампутации всей конечности или фаланг пальцев. При этом ампутированные части находятся свободно в амниотической жидкости. При вторичных скелетных деформациях, вызванных АП, наблюдаются синдактилии, псевдосиндактилии, акросиндактилии, псевдоартрозы, дефекты ногтей и т.д. Нередко у плода развиваются патологические установки стоп в вальгусном или в варусном положении. Заметим, что при патологии обсуждаемого происхождения консервативное лечение (этапное гипсование конечностей) в большинстве случаев неэффективно и показана оперативная коррекция дефекта.

В 12 % случаев АП у плода сочетаются с незаращением верхней губы и/или неба, деформацией носа, гипертелоризмом, страбизмом (косоглазие), колобомой радужки, птозом, микрофтальмией, анофтальмией, обструкцией лакримальной (слезной) железы [15]. В 10 % случаев АП сдавливают петли пуповины, что приводит к образованию на ней ложных и истинных узлов, вследствие чего возрастает риск антенатальной или интранатальной гибели плода [22].

Ряд работ посвящен изучению зависимости ультразвуковых проявлений САП плода от срока беременности, при котором, как предполагается, начали формироваться АП. В частности, Graham и соавт. [16] описали наличие полидактилии на ногах у двух новорожденных, которая, по мнению авторов, явилась результатом компрессии развивающейся стопы амниотическими тяжами при сроке до 42-го дня внутриутробного развития. Есть данные [17] о том, что АП могут быть причиной формирования расщелины верхней губы (хейлопалатосхизис). При этом происходит смещение верхнемедиального и носового отростков, если амниотические тяжи образуются с 7-й недели беременности, то есть еще в эмбриональном периоде развития зародыша. Расщелины неба (палатосхизис) — при дефекте сращения небных пластинок — с 9-й недели, то есть уже с плодного периода. Омфалоцеле — при дефекте опущения кишки в брюшную полость с 10-й недели гестации.

Ромеро и соавт. [10] предложили следующую клиническую классификацию САП:

I. Множественные ассиметричные дефекты конечностей: а) круговые перетяжки конечностей и пальцев, б) ампутация конечностей и пальцев, в) псевдосиндактилии, г) аномальные формы кожных покровов, д) двусторонняя ко-солапость.

II. Черепно-лицевые дефекты: а) множественные ассиметричные энцефалоцеле, б) анэнцефалия, в) лицевые расщелины губы и неба (эмбриологически обусловленные и необусловленные), г) выраженные деформации носа, д) ассиметричная деформация носа, е) отсутствие или несовершенный тип кальцификации черепа.

III. Висцеральные дефекты: а) гастрошизис, б) омфалоцеле.

В большинстве случаев АП не способствуют формированию ВП у плода. В частности, Brown и соавт. [12] наблюдали за течением и исходом беременности у 24 женщин, у которых при ультразвуковом исследовании в полости матки были обнаружены АП. При этом никаких дефектов развития у новорожденных выявлено не было. Мы проследили за течением беременности, родов и их исходом у 11 женщин, у которых при ультразвуковом сканировании во втором триместре были выявлены АП. Это явилось основанием для их динамического наблюдения — беременность и роды протекали без осложнений. Все обследуемые родили детей без ВП. Описан казуистический случай спонтанного лизиса АП и хирургического вмешательства по освобождению перетянутой конечности плоду не понадобилось [21].

Механизм формирования АП до настоящего времени не ясен. Предполагается, что одной из ведущих причин этого процесса является наличие внутриматочной и внутриамниотической инфекции. Предрасполагающими к этому факторами могут быть истмико-цервикальная недостаточность, амнионит, эндометрит, нарушение целостности плодного пузыря при беременности, травмы, аномалия половых органов, маловодие [17]. Как указывает Torgin [26], маловодие может развиваться вторично после хронического подтекания околоплодных вод.

Strauss и соавт. [25] сообщили о выявлении АП, возникших у женщины 38 лет после проведения стандартного амниоцентеза в начале 2-го триместра беременности для получения амниоцитов (клеток плода) с целью их кариотипирования. Полагаем, что причиной формирования АП возможно была имевшая место у беременной инфекция. В дальнейшем у нее родился здоровый ребенок. Однако авторы указывают, что

данная инвазивная процедура может осложниться САП у плода. Известно, что у беременных в возрасте от 35 лет и старше имеется высокий риск рождения ребенка с болезнью Дауна и им всем рекомендуется проведение пренатального кариотипирования плода [1, 4].

По мнению Wehbeh и соавт. [27] наличие АП является фактором риска преждевременных родов и рождения детей с малой массой тела.

САП необходимо дифференцировать с рядом патологий мультифакториального, моногенного и хромосомного происхождения. К первым, например, относятся гастрошизис, омфалоцеле и анэнцефалия — дефект зародка нервной трубки (ДЗНТ). Важно дифференцировать происхождение последней, так как при медико-генетическом консультировании женщины, в анамнезе которой был плод с ДЗНТ, следует, что риск повторения для следующего ребенка равен 2–5 %, а при 3-й беременности — 10 % [7]. В данном случае возможна профилактика повторения ДЗНТ приемом женщиной фолиевой кислоты по 400 мкг в день за два-три месяца до зачатия с продолжением в течение 1-го триместра беременности [5]. Из генных заболеваний укажем на синдром Меккеля (черепно-мозговые грыжи в сочетании с полидактилией и поликистозом почек) с аутосомно-рецессивным типом наследования, следовательно, с риском повторения 25 %. При подозрении на наличие у плода или ребенка в семье синдрома Эдвардса (хромосомы 18 трисомии синдром) показано исследование кариотипа больного.

Решающим фактором в пользу наличия у плода САП является обнаружение при ультразвуковом сканировании ВП в сочетании с АП. Дополнительным обследованием, подтверждающим САП, является компьютерная томография плода. Заметим, что при выявлении множественных ВП у плода вопрос о тактике ведения беременности обсуждается консилиумом, в состав которого входят врач-генетик, акушер-гинеколог, врач ультразвуковой диагностики, хирург-неонатолог [2]. При этом будущая мать должна быть полностью информирована по прогнозу состояния ее ребенка после рождения.

При поражении опорно-двигательного аппарата, включая САП, вопросы прогноза состояния ребенка, его психических и физических возможностей и проблемах хирургического лечения и протезирования должны, полагаем, решаться консилиумом вышеозначенных специалистов совместно с детским ортопедом. Мать (родители) должна быть максимально информирована об ортопедической патологии будущего ребенка. В итоге, за беременной остается последнее

и решающее слово о тактике ведения беременности, конечно, в соответствии с ее сроками, допустимыми или исключаящими возможность ее искусственного прерывания.

Перед последующей беременностью женщины не рекомендуется пройти консультацию как у врача-генетика, так и акушера-гинеколога. При ВП, вызванных АП, медико-генетический прогноз будущего потомства может быть благоприятным, как в семье, имеющей ребенка с САП или подобного плода в анамнезе, так и при наличии патологии у одного из супругов [8], то есть риск рождения больного ребенка составляет до 2%. Вместе с тем, несмотря на такой минимальный риск повторения САП, беременной женщине не рекомендуется находиться под наблюдением медико-генетического центра где, как правило, есть все условия для проведения высококачественного ультразвукового исследования плода.

Полагаем, что при оптимизации ультразвукового диагностического обследования беременных возможно своевременное, то есть в 1-м или 2-м триместрах беременности, выявление как АП, так и пороков с ними сочетающихся. Обсуждение каждого конкретного больного плода с САП общепринятым составом специалистов, с участием детского ортопеда, будет способствовать оптимальному ведению беременности и при показаниях профилактике рождения некурабельного и нежизнеспособного больного.

Литература

1. Баранов В.С., Вахарловский В.Г., Айламазян Э.К. // Акуш. и гин. - 1994. - № 6. - С. 8-11.
2. Баранов В.С., Кузнецова Т.В., Вахарловский В.Г. и др. Пренатальная диагностика в акушерстве: современное состояние, методы, перспективы. - СПб.: Изд-во Н-Л, 2002.
3. Вахарловский В.Г., Громыко Ю.Л., Гусева М.Е. и др. // Пробл. репрод. - 1998. - № 5. - С. 13-15.
4. Вахарловский В.Г., Баранов В.С. Наследственные болезни и дородовая диагностика. - СПб.: Знание ИВЭСЭП, 2003.
5. Вахарловский В.Г., Кошелева Н.Г., Айламазян Э.К. и др. // Ж. акуш. жен. болезн. - 2004. - Т. LIII, № 3. - С. 28-33.
6. Гулькевич Ю.В., Маккавеева М.Ю., Никифоров Б.И. Патология последа человека и ее влияние на плод. - Минск. Беларусь, 1968.
7. Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. - М.: Практика, 1996.
8. Лазюк Г.И. Этиология и патогенез врожденных пороков развития. Тератология человека. - М.: Медицина, 1991.
9. Лазюк Г.И., Лурье И.В., Черствой Е.Д. Наследственные синдромы множественных пороков развития. - М.: Медицина, 1983.
10. Ромеро Р. и др. Пренатальная диагностика врожденных пороков развития у плода / пер. с англ. - М.: Медицина, 1994.
11. Assefa G., Whittaker R. Amniotic band syndrome: a case report // East. Afr. Med. J. - 1991. - Vol. 68. - P. 235-238.
12. Brown D. L., Felker R. E., Emerson D.S. // Am. J. Roentgen. - 1983. - Vol. 153. - P. 821-824.
13. Buyse M.L. Birth defects encyclopedia. - Blackwell Scientific Publications, Cambridge, MA, 1990.
14. Etches P.L., Stewart A.R., Yves E.Y. // J. Pediathric. - 1982. - Vol. 101. - P. 448-449.
15. Finberg H.J., Glass M. // J. Ultrasound Med. - 1996. - Vol. 15. - P. 665-668.
16. Graham J.M., Higginbotton M.C., Smith D.W. // J. Pediatrics. - 1981. - Vol. 98. - P. 943-945.
17. Higginbotton M.C., Jones K.L., Hall B.D. et al. // J. Pediatrics. - 1979. - Vol. 95. - P. 544-549.
18. Kesvani S.G., Johnson M.P., Adzick N.S. et al. // J. Pediatr. Surg. - 2003. - Vol. 38(6). - P. 848-851.
19. Nyberg D.A., Mahony B.C., Pretorius D.H. Diagnostic ultrasound of fetal anomalies. - Year Book Medical Publishers, Littleton, Mass, 1990.
20. Ossipoff V., Hall B.O. // Birth. Defects: Orig. An. Ser. - 1977. - Vol. 13. - P. 117-132.
21. Pedersen T.K., Thomsen S.G. // Ultrasound Obstet. Gynecol. - 2001. - Vol. 18(6). - P. 673-674.
22. Ray M., Hendrick S.Y., Raimer S.S. et al. // Int. J. Dermatol. - 1988. - Vol. 27. - P. 312-314.
23. Seeds J.W., Cefalo R.C., Herbert W.N.P. // Am. J. Obstet. Gynecol. - 1982. - Vol. 144. - P. 243.
24. Sentilhes L., Verspyck E., Eurin D. et al. // Prenat. Diagn. - 2004. - Vol. 24 (3). - P. 198-201.
25. Strauss A., Hasbargen U., Paek B. et al. // Fetal. Diagn. Ther. - 2000. - Vol. 15(1). - P. 4-7.
26. Torpin A. // Am. J. Obstet. Gynecol. // 1965. - Vol. 91. - P. 65-75.
27. Wehbeh M., Fleisher J., Karimi A. et al. // Obstet. Gynecol. // 1993. - Vol. 81. - P. 565-568.
28. Young I.D., Lindenbaum R.H., Thompson E.M. et al. // Arch. Dis. Child. - 1985. - Vol. 60. - P. 1061-1063.

AMNIOTIC BAND SYNDROME: ETIOLOGY, CLINICAL FEATURES, DIAGNOSIS

Vakharlovsky V.G., Koryukov A.A., Belyak N.V., Shikmagomedov A.A.

■ **Summary:** The article presents the problem of birth defects caused by amniotic bands (AB) — amniotic band syndrome (ABS). This syndrome is of multifactorial origin, the incidence of diagnosis is 7,7:10 000 newborns. ABS is characterized by clinical heterogeneity: limb deformities (occur most frequently), head and brain abnormalities, rare cases of body disorders, omphalocele, etc. Fetal surgery through laser release of AB is described. In some cases ABS should be differentiated from Meckel syndrome, Edwards syndrome and other congenital diseases as well as neural tube defects. In case of ABS diagnosis in fetus as a result of ultrasound examination of a pregnant woman consultation of physicians (obstetrician-gynaecologist, medical geneticist, specialist in ultrasound prenatal diagnostics, neonatologist surgeon) including pediatric orthopedist is needed to determine proper tactics of pregnancy management. Recurrence risks for future offspring of a woman whose child (or fetus in history) has had ABS as well as for the persons with ABS do not exceed 2%.

■ **Key words:** amniotic bands (AB); inborn defects; fetus; amniotic band syndrome (ABS)



© Е.В. Шипицына,
О.В. Будилова,
А.М. Савичева

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

МЕТОД АМПЛИФИКАЦИИ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ NASBA (NUCLEIC ACID SEQUENCE-BASED AMPLIFICATION) И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ В АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

■ **Метод изотермической амплификации нуклеиновых кислот NASBA (*Nucleic Acid Sequence-Based Amplification*)** находит все более широкое применение в диагностической молекулярной микробиологии, в частности, при диагностике инфекций у беременных женщин и новорожденных детей.

Метод NASBA обладает уникальной способностью избирательно амплифицировать специфическую последовательность РНК в присутствии идентичной последовательности ДНК, что определяет основные области его применения: диагностика РНК-содержащих вирусов, изучение экспрессии бактериальных и вирусных генов, диагностика бактериальных инфекций, основанная на выявлении 16S рРНК. В данном обзоре изложены принцип и основные этапы метода NASBA, приведены примеры его применения в диагностической микробиологии, а также дана сравнительная характеристика метода NASBA и других методов амплификации нуклеиновых кислот, таких как полимеразная цепная реакция (ПЦР) и обратнотранскриптазная ПЦР (ОТ-ПЦР).

■ **Ключевые слова:** амплификация нуклеиновых кислот; РНК; транскрипция; диагностика бактериальных и вирусных инфекций

Введение

Последние достижения молекулярной биологии сделали возможной разработку чувствительных, специфичных, быстрых и высокотехнологичных методов микробиологической диагностики, основанных на анализе нуклеиновых кислот. Эти методы обеспечивают амплификацию минимального количества нуклеиновых кислот, позволяя тем самым выявить генетический материал микроорганизма в концентрации, намного меньшей нижнего предела детекции традиционных микробиологических тестов, что крайне важно при тестировании небольшого количества клинического материала, особенно у новорожденных детей. К числу таких методов относится основанная на транскрипции амплификация нуклеиновых кислот (NASBA) (*Nucleic Acid Sequence-Based Amplification*) [5], которая все более широко применяется в молекулярной микробиологии, и особенно эффективно этот метод используется для выявления РНК. В основе метода NASBA лежит обнаружение специфического фрагмента нуклеиновой кислоты с помощью двух специфических праймеров и трех ферментов: обратной транскриптазы (ревертазы) вируса миелобластома птиц (*avian myeloblastosis virus — AMV*), РНКазы *H. Escherichia coli* и РНК-полимеразы фага T7. В данном обзоре изложен принцип метода NASBA и описаны этапы анализа с его применением, а также обозначены основные направления его развития и приведены примеры применения метода в диагностической практике. Кроме того, дана сравнительная оценка метода NASBA и двух других методов амплификации нуклеиновых кислот, широко используемых в диагностике инфекционных заболеваний, — полимеразной цепной реакции (ПЦР) и обратнотранскриптазной ПЦР (ОТ-ПЦР).

Принцип метода

Реакция протекает при фиксированной температуре (41 °С): при участии AMV-ревертазы, РНКазы H, T7 РНК-полимеразы и двух специфических праймеров происходит экспоненциальная амплификация нуклеиновых кислот, результатом чего является накопление миллиардов копий РНК. Схема реакции представлена на рис. 1. После короткого периода инкубации при 65 °С, необходимого для денатурации РНК-мишени, специфический праймер (P1) гибридизуется с РНК. Кроме последовательности, комплементарной РНК-мишени, этот праймер содержит также промоторную последовательность T7 РНК-полимеразы. При температуре 41 °С AMV-ревертаза удлинит этот праймер, создавая ДНК-копию с РНК-

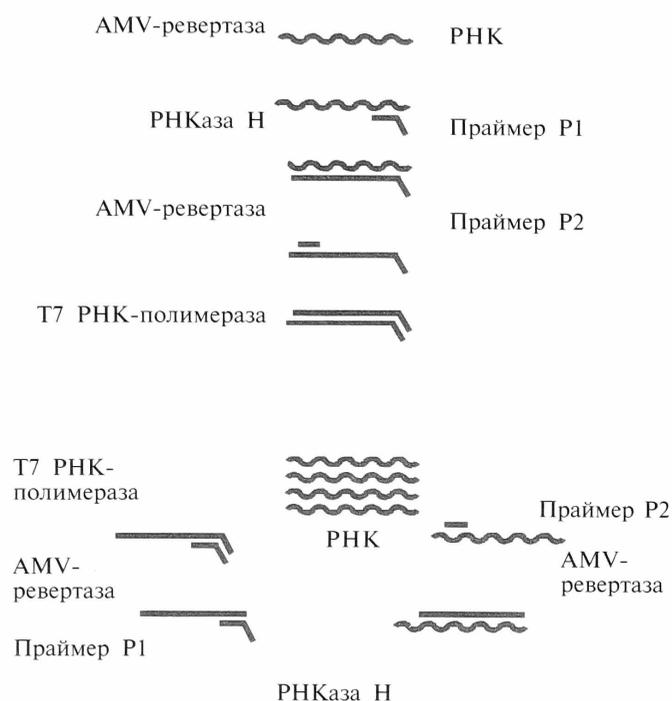


Рис. 1. Схема реакции NASBA

матрицы и формируя гибрид РНК/кДНК. РНКаза Н воспринимает этот гибрид как субстрат и гидролизует РНК, оставляя однонитевую ДНК, с которой гибридизуется второй праймер (Р2). В результате удлинения этого праймера AMV ревертазой до 5'-конца кДНК формируется двуниевая ДНК, что приводит промотор T7 РНК-полимеразы в функциональное состояние. Распознавая свой промотор, T7 РНК-полимераза производит множество копий РНК, комплементарных исходной последовательности РНК. После этой «линейной» фазы, NASBA вступает в «циклическую» фазу. Праймер Р2 гибридизуется с вновь синтезированной молекулой РНК, и, по мере удлинения этого праймера, РНКаза Н расщепляет РНК часть образующегося гибрида РНК/кДНК. Затем праймер Р1 связывается с кДНК, после чего AMV-ревертаза удлиняет его, а T7 РНК-полимераза синтезирует новую РНК, запуская тем самым новый цикл. Данный механизм обеспечивает продукцию множества копий РНК с РНК-мишени.

Первоначально предполагалось, что в тех условиях, которые используются для амплификации РНК, ДНК не может служить мишенью в реакции NASBA, потому главным образом, что двуниевая ДНК не денатурируется при температуре 65 °С. Для того, чтобы ДНК могла служить мишенью в реакции NASBA, в начале анализа проводят два дополнительных шага денатурации ДНК при 95 °С. ДНК может амплифицироваться в реакции NASBA без введения до-

полнительных шагов денатурации, если праймеры подбираются либо к участкам ДНК с низкой температурой плавления, либо к однонитевым фрагментам ДНК. В этих условиях амплификация ДНК возможна, но только в случае отсутствия соответствующей последовательности РНК или существенного преобладания (>1000) ДНК над РНК.

Таким образом, правильный выбор условий реакции обеспечивает NASBA уникальной способностью избирательно амплифицировать специфическую последовательность РНК в присутствии идентичной последовательности ДНК, входящей в состав двуниевой молекулы.

Основные этапы анализа

Анализ биологического материала с использованием метода NASBA состоит из трех основных этапов:

- выделение нуклеиновых кислот;
- амплификация специфического фрагмента РНК/ДНК;
- анализ продуктов амплификации.

Для выделения нуклеиновых кислот в настоящее время широко применяется метод, впервые описанный R. Voorn и соавт. [4]. В основе метода лежит сорбция нуклеиновых кислот частицами диоксида кремния (силики) в присутствии хаотропного агента гуанидина изотиоцианата (GuSCN) высокой концентрации. Денатурирующие свойства GuSCN обеспечивают лизис клеток, эукариотических и бактериальных, и вирусных частиц, а также инактивацию РНКаз и ДНКаз, присутствующих в биологическом материале. Кроме того, благодаря нескольким отмывочным шагам, в ходе процедуры удаляются потенциальные ингибиторы реакции [15]. Метод успешно используется для выделения нуклеиновых кислот из цельной крови, плазмы, сыворотки, мочи, спинномозговой жидкости, генитальных мазков и другого клинического материала [27, 34].

При выборе праймеров для реакции NASBA руководствуются рядом правил, которые приведены в работах В. Deiman и соавт. и R. Sooknanan и соавт. [9, 35].

До проведения этапа денатурации готовят реакционную смесь, в которую входят все компоненты реакции, кроме ферментов. Состав реакционной смеси, условия реакции и этапы ее оптимизации приводятся в работе D. van Strijp и соавт. [36]. После денатурации мишени и ее гибридизации с праймером Р1 в реакционную смесь добавляется смесь ферментов. Амплификация протекает при температуре 41 °С в течение 1–2 часов; кинетика

реакции в основном определяется эффективностью связывания праймеров. С разработкой стандартного базового набора NucliSens Basic Kit (Organon Teknica), в состав которого входят все реагенты, кроме специфических праймеров и зондов, оптимизация анализа и его процедура существенно упростились.

Последний этап процедуры анализа — детекция продуктов NASBA. Однонитевая РНК, амплифицируемая в ходе реакции, является очень удобным материалом для реализации гибридационных схем детекции. В литературе описано несколько методов анализа РНК-ампликонов с помощью олигонуклеотидных зондов. Так, В.М. Darke и соавт. [8] применили методику «enzyme linked gel assay» (ELGA), в которой используются олигонуклеотиды, меченые пероксидазой хрена. Свободные и связавшиеся с ампликонами зонды разделяют методом электрофореза в геле, содержащем сульфат декс-трона, после чего их можно визуализировать путем инкубации геля с субстратом пероксидазы хрена. F. Ochenschlager и соавт. для детекции продуктов NASBA успешно применили зонды, меченые флуоресцентными красителями [30]. Однако самое широкое распространение получила электрохемилюминисцентная детекция (ECL — *electrochemiluminiscent*) — методика, в которой используются олигонуклеотидные зонды, меченые хелатом рутения [11]. Так, в коммерческой системе NucliSens Basic Kit (Organon Teknica) для реализации ECL-формата детекции используются два олигонуклеотидных зонда. Один из зондов (зонд «захвата»), комплементарный последовательности ампликона, метят биотином и прикрепляют к магнитным частицам, покрытым стрептавидином. Второй зонд (ECL-зонд), меченый хелатом рутения, является общим для всех ампликонов, так как он комплементарен нуклеотидной последовательности, добавленной к 3'-концу праймера Р2 и одинаковой для всех праймеров. Индуцируемая электрическим напряжением окислительно-восстановительная реакция приводит к возникновению электрохемилюминисцентного сигнала, который усиливается, а затем регистрируется фотоумножителем.

Основное направление развития метода NASBA, как и всех молекулярных диагностических методов, — стандартизация и автоматизация процедуры анализа в целях повышения эффективности его использования в рутинной лабораторной диагностике. С тех пор как метод NASBA был впервые описан, этап детекции продуктов реакции постоянно совершенствовался, однако все предложенные методики требовали значительных затрат труда, времени и/или использования дополнительных дорогостоящих приборов. Недавно для

детекции продуктов NASBA была применена технология молекулярных биконов (*beacon* — сигнал, маяк), которая широко используется в современной модификации ПЦР-анализа — ПЦР в реальном времени. Молекулярный бикон представляет собой олигонуклеотидный зонд, к 5'-концу которого присоединен флюорофор, а к 3'-концу — «гаситель». Первые 6–7 нуклеотидов зонда комплементарны последним 6–7 нуклеотидам, а внутренняя последовательность комплементарна ампликону. В отсутствие мишени нуклеотидная последовательность 3'-конца гибридизуется с последовательностью 5'-конца, образуя так называемый «стебель», после чего флюорофор и «гаситель» оказываются в непосредственной близости друг от друга, и энергия, выделяемая флюорофором, поглощается «гасителем». В присутствии мишени внутренняя последовательность бикона, образующая «петлю», гибридизуется с ней, зонд «раскрывается», в результате чего флюорофор и «гаситель» удаляются друг от друга, а испускаемый флюорофором свет регистрируется прибором (рис. 2). Увеличение флуоресценции, отражающее динамику накопления продуктов реакции, отображается на дисплее прибора: таким образом, детекция ампликонов осуществляется по мере их накопления в режиме реального времени. Отсутствие этапа детекции существенно укорачивает время анализа и снижает риск контаминации. Кроме того, NASBA в реальном времени позволяет точно и быстро определить количество копий мишени в клинической пробе. Так, для количественного анализа мишени в ECL-формате используются 3 калибратора — фрагмента РНК, фланкируемых теми же праймерами, но имеющих отличную от мишени внутреннюю последовательность, — каждый из которых добавляется в реакционную смесь в определенной концентрации. После амплификации проводится гибридизация с 4 различными зондами (один зонд комплементарен исследуемой матрице, остальные — калибраторам), и по ECL-сигналам калибраторов рассчитывается исходная концентрация мишени [11, 26]. При использовании молекулярных биконов необходим только один калибратор — ампли-

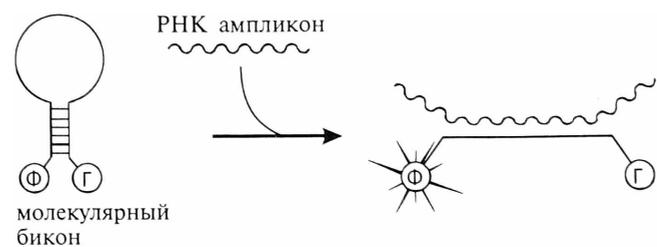


Рис. 2. Схема действия молекулярного бикона: Ф — флюорофор, Г — «гаситель»

лификация и детекция исследуемой матрицы и калибратора осуществляются одновременно, после чего кинетика обеих реакций используется для расчета концентрации мишени [40].

Впервые применение молекулярных биконов для анализа продуктов NASBA было описано G. Leone и соавт. [22]. С тех пор данный подход был успешно применен для выявления РНК-вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) [1], цитомегаловируса (ЦМВ) [13], вируса папилломы человека (ВПЧ) [7].

Области применения

С помощью метода NASBA можно амплифицировать различные виды РНК: мРНК, рРНК, а также геномную РНК РНК-содержащих вирусов. Основными областями применения этого метода являются диагностика инфекций, вызванных РНК-содержащими вирусами, изучение экспрессии бактериальных и вирусных генов, а также диагностика бактериальных и грибковых инфекций, которая основана на выявлении 16S и 18S рРНК, соответственно.

Применение метода NASBA для диагностики ВИЧ впервые было описано в 1994 году, и уже в 1995 году появилась первая коммерческая тест-система для выявления и количественной оценки РНК ВИЧ методом NASBA [11]. Дальнейшее развитие метода привело к созданию тест-системы второго поколения, позволяющей с высокой точностью определить количество вируса в очень широком диапазоне концентраций — от 25 до 5×10^6 копий РНК в 1 мл плазмы крови [29]. Наконец, применение технологии молекулярных биконов позволило создать тест-систему, с помощью которой можно провести количественный анализ РНК ВИЧ в 48 пробах в течение 90 минут [1].

Очень широко применяется метод NASBA и для диагностики гепатита С (ВГС). F. Lunel и соавт. [24], сравнивая три коммерческие тест-системы для количественного определения РНК ВГС, использующие методы ОТ-ПЦР (Amplicor HCV Monitor, Roche), NASBA (NASBA HCV, Organon) и метод амплификации сигнала bDNA (branched DNA) (Quantiplex HCV RNA, Chiron), показали, что самой высокой чувствительностью обладал метод NASBA (99 % при 94 % для ОТ-ПЦР и 88 % для bDNA). Что касается воспроизводимости результатов, то метод ОТ-ПЦР уступал методам NASBA и bDNA. Возможности применения NASBA для количественного анализа ВГС с одновременным определением его генотипа были продемонстрированы R. Melsert и соавт. [26]. В качестве примеров использования NASBA

для диагностики других РНК-содержащих вирусов можно привести выявление вируса парагриппа [16], ротавируса [18] и энтеровирусов [10, 21].

Экспрессия некоторых генов клинически значимых вирусов может служить специфическим индикатором их репликации и использоваться в диагностических целях. Так, по мнению многих авторов, экспрессия предранних генов ЦМВ в лейкоцитах крови может рассматриваться как первый признак активной цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ), хотя выявление транскриптов предранних генов не всегда предсказывает клинически значимую инфекцию. В то же время экспрессия поздних генов ЦМВ может прогнозировать диссеминацию вируса и развитие заболевания [3, 12, 14, 31]. Для выявления транскриптов позднего гена ЦМВ UL65, кодирующего капсидный белок pp67, методом NASBA была разработана коммерческая тест-система (NucliSence CMV pp67, Organon Teknika), с помощью которой диагностировали клинически значимую ЦМВИ у пациентов, перенесших трансплантацию различных органов и костного мозга [3, 12], а также пациентов, инфицированных ВИЧ [41]. Перспективы использования метода NASBA для диагностики врожденной ЦМВИ обрисовали M. Revello и соавт. [32, 33]. Они показали, что определение транскриптов предраннего гена IE1 ЦМВ в лейкоцитах крови может служить методом ранней диагностики первичной ЦМВИ у беременных женщин и врожденной ЦМВИ у новорожденных детей [32]. Так, IE1 мРНК была выявлена в 100, 75, 36,3 и 22 % образцов крови, полученных от беременных женщин через 1, 2, 3 и 4–6 месяцев после инфицирования ЦМВ, соответственно. Ни у одной женщины с первичной ЦМВИ по истечении 6 месяцев после инфицирования транскрипты гена IE1 не выявлялись. У новорожденных детей с врожденной ЦМВИ IE1 мРНК была обнаружена в 100 % образцов крови, собранных через 1–7 дней после рождения (в среднем через 1,5 дня), и в 46,4 % образцов крови, собранных через 27–260 дней после рождения (в среднем через 88 дней). При обследовании контрольной группы, состоящей из женщин с рецидивирующей ЦМВИ или ЦМВИ, перенесенной задолго до беременности, а также неинфицированных новорожденных детей, транскрипты гена IE1 не выявлялись. В более поздней работе эти авторы представили анализ данных, полученных при пренатальной диагностике ЦМВИ у 102 женщин с первичной инфекцией [33]. Образцы амниотической жидкости и крови плода были исследованы методами культуры клеток, ПЦР, NASBA, и, кроме того, кровь плода была протестирована на наличие антигенов ЦМВ и иммуно-

глобулинов класса М. Диагностические характеристики методов оценивались по отношению к врожденной ЦМВИ, диагностированной при рождении. В то время как все методы обладали очень высокой специфичностью и прогностической значимостью положительных результатов, чувствительность и прогностическая значимость отрицательных результатов сильно варьировала. Самые высокие показатели чувствительности были получены при выявлении ДНК-вируса в амниотической жидкости методом ПЦР (90,2 %) и РНК — методом NASBA (90,9 и 90,3 % для мРНК генов IE1 и UL65, соответственно), самые низкие — при определении иммуноглобулинов класса М в крови плода (52,5 %) и выделении вируса из крови плода в культуре клеток (38,2 %). В соответствии с этим распределились и показатели прогностической значимости отрицательных результатов: при выявлении ДНК ЦМВ в амниотической жидкости методом ПЦР данный показатель равнялся 90,4 %, при выявлении мРНК генов IE1 и UL65 методом NASBA — 93,2 и 93,3 %, соответственно, при определении IgM в крови плода — 69,3 % и выделении вируса из крови плода в культуре клеток — 64,4 %. Результаты работы позволили авторам заключить, что анализ мРНК как ранних (IE1), так и поздних (UL65) генов ЦМВ с помощью NASBA в амниотической жидкости является надежным методом пренатальной диагностики ЦМВИ и может использоваться для подтверждения результатов ПЦР, особенно в случае отсутствия возможностей для культивирования вируса [33].

Применение метода NASBA для изучения экспрессии онкогенных белков E6 и E7 вируса папилломы человека (ВПЧ) описано в работах I. Kraus и соавт. [20] и K. Cuschieri и соавт. [7]. I. Kraus и соавт. исследовали на наличие ДНК ВПЧ и мРНК генов E6 и E7 ВПЧ высокого онкогенного риска (16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58 типов) 190 биопсийных проб из цервикального канала, полученных от женщин с дисплазией шейки матки, которым было назначено оперативное лечение методом конизации шейки [20]. Они показали, что частота выявления ДНК и РНК ВПЧ увеличивалась со степенью дисплазии, и практически во всех случаях дисплазии высокой степени были выявлены транскрипты генов E6 и E7 ВПЧ. В работе K. Cuschieri и соавторов было показано, что выявление транскриптов генов E6 и E7 онкогенных типов ВПЧ в клиническом материале ассоциировано с повышенным риском цервикальной неопластической прогрессии, и персистенция РНК вируса может быть лучшим прогностическим индикатором, чем персистенция ДНК [7]. Они наблюдали течение папилло-

мавирусной инфекции (ПВИ), установленной по наличию ДНК ВПЧ, у 54 женщин с неизменной морфологией эпителиальных клеток шейки матки в начале наблюдения. Через два года материал от этих женщин снова исследовали на ДНК ВПЧ. Кроме того, материал, полученный в обеих временных точках, с помощью NASBA проанализировали на наличие мРНК генов E6 и E7 ВПЧ 16, 18, 31, 35 и 45 типов. У 11 из 54 женщин (20 %) за два года развились диспластические изменения. Результаты генотипирования ВПЧ показали, что у 31 из 54 (57 %) женщин имела место транзиторная ПВИ, тогда как у 23 женщин (43 %) наблюдалась типоспецифическая персистенция вируса, и в этих случаях вероятность развития дисплазии эпителия шейки матки была значительно выше ($P = 0,001$), чем в случаях транзитной ПВИ. Кроме того, если транскрипты генов E6 и E7 были обнаружены уже в начале наблюдения, вероятность персистенции вируса была значительно выше ($P = 0,013$), чем в тех случаях, когда в начале наблюдения обнаруживали только ДНК ВПЧ. Авторы работы подчеркнули важность определения типоспецифической персистенции ПВИ для выявления женщин с повышенным риском развития диспластических изменений эпителия шейки матки. В качестве инструмента, по мнению авторов, может использоваться анализ ДНК ВПЧ с последующим генотипированием, проводимый через определенные промежутки времени. Альтернативным методом может служить выявление E6/E7 мРНК с помощью NASBA — в этом случае исследование может выполняться в одной временной точке.

По сравнению с методом ОТ-ПЦР, который широко используется для диагностики РНК-вирусов и изучения экспрессии генов, метод NASBA обладает рядом преимуществ. По данным разных авторов, чувствительность NASBA превышает чувствительность ОТ-ПЦР в 10–100 раз [17, 39]. Принцип метода NASBA таков, что амплифицируется только РНК; «фоновая» ДНК может служить мишенью только при определенных условиях, о которых говорилось выше. Этим определяется важнейшее преимущество NASBA в области детекции и количественного анализа РНК: нет необходимости синтезировать кДНК и производить обработку ДНКазой для удаления «фоновой» ДНК, а также контролировать эффективность этих процессов.

Так как в активно размножающихся микроорганизмах 16S рРНК присутствует в большом количестве, она является идеальной мишенью для ранней диагностики бактериальных инфекций. Особенно эффективно применение NASBA для выявления бактериальных патогенов, куль-

тивирование которых связано с серьезными затратами труда и времени, таких как *Chlamydia trachomatis* [25, 27], *Neisseria gonorrhoeae* [25], *Chlamydia pneumoniae* [6], *Mycoplasma pneumoniae* [23], *Campylobacter jejuni* [37], различные виды микобактерий [38]. С. Монте и соавт. [28] при анализе материала от пациентов, получавших лечение доксициклином по поводу генитальной хламидийной инфекции, методами культуры клеток, ПЦР и NASBA пришли к выводу, что NASBA может применяться вместо культурального метода для оценки эффективности антимикробной терапии. Они исследовали цервикальные соскобы и пробы мочи, которые были получены от 25 женщин до лечения и в разные сроки (до 5 недель) после лечения. При анализе цервикальных соскобов 16S рРНК *C. trachomatis* была обнаружена во всех пробах до лечения и только в двух пробах, взятых через неделю после окончания лечения. В пробах, полученных через 2 недели после лечения и более, РНК хламидий не выявлялась. В противоположность этому ДНК хламидий была обнаружена в 21 из 25, в 6 из 21 и в 5 из 20 проб, полученных через одну, две и три недели после окончания лечения, соответственно. У 15 пациенток были взяты также пробы мочи. РНК хламидий была обнаружена во всех пробах до лечения, и только в одной из 15 проб, полученных через неделю после лечения, тогда как ДНК — в 4 из 15 проб. Ни ДНК, ни РНК хламидий не выявлялись в пробах мочи, полученных через две недели и более после окончания лечения. По сравнению с культуральным тестом NASBA обладает более высокой чувствительностью, и к тому же анализ методом NASBA занимает гораздо меньше времени.

Способность обнаруживать только жизнеспособные организмы определяет основное преимущество NASBA перед ПЦР при использовании ее в диагностике бактериальных и грибковых инфекций [2, 19]. Кроме того, так как в нормально развивающихся организмах содержание рРНК очень высоко, то в отдельных случаях чувствительность NASBA может превышать чувствительность ПЦР [27].

Учитывая, каким потенциалом обладает технология NASBA для применения в области молекулярной диагностики инфекций, в том числе инфекций, значимых для акушерства и гинекологии, можно утверждать, что в недалеком будущем этот метод займет достойное место в арсенале диагностических средств современной микробиологической лаборатории.

Литература

1. Van Beuningen R., Marras S.A., Kramer F.R. et al. Development of a high throughput detection system for

- HIV-1 using real-time NASBA based on molecular beacons // Proceedings of SPIE-2001. — Vol. 4264. — P. 66–72.
2. Birch L., Dawson C.E., Cornett J.H., Keer J.T. A comparison of nucleic acid amplification techniques for the assessment of bacterial viability // Letters Appl. Microbiol. — 2001. — Vol. 33. — P. 296–301.
3. Blok M.J., Goossens V.J., van Herle S. J. et al. Diagnostic value of monitoring of human cytomegalovirus late pp67 mRNA expression in renal allograft recipients by nucleic acid sequence-based amplification // J. Clin. Microbiol. — 1998. — Vol. 36. — P. 1341–1346.
4. Boom R., Sol C.J.A., Salimans M.M.M., Hansen C.L. et al. Rapid and simple method for the purification of nucleic acids // J. Clin. Microbiol. — 1990. — Vol. 28. — P. 495–503.
5. Compton J. Nucleic acid sequence-based amplification // Nature. — 1991. — Vol. 350. — P. 91–92.
6. Coombes B.K., Mahony J.B. Nucleic acid sequence based amplification (NASBA) of *Chlamydia pneumoniae* major outer membrane protein (ompA) mRNA with bio/uminescent detection // Comb. Chem. High Throughput. Screen. — 2000. — Vol. 3. — P. 315–327.
7. Cuschieri K.S., Whitley M.J., Heather A.C. Human papillomavirus type specific DNA and RNA persistence — implications for cervical disease progression and monitoring // J. Med. Virol. — 2004. — Vol. 73. — P. 65–70.
8. Darke B.M., Jackson S.K., Hanna S.M., Fox J.D. Detection of human TNF- α mRNA by NASBA // J. Immunol. Methods. — 1998. — Vol. 212. — P. 19–28.
9. Deiman B., van Aarle P., Sillekens P. Characteristics and applications of nucleic acid sequence based amplification (NASBA) // Mol. Biotech. — 2002. — Vol. 20. — P. 163–179.
10. Fox J.D., Han S., Samuelson A. et al. Development and evaluation of nucleic acid sequence based amplification (NASBA) for diagnosis of enterovirus infections using NucliSens Basic Kit // J. Clin. Virol. — 2002. — Vol. 24. — P. 117–130.
11. Van Gemen B., van Beuningen R., Nabbe A., van Strijp D. et al. A one-tube quantitative HIV-1 RNA NASBA nucleic acid amplification assay using electrochemiluminescent (ECL) labeled probes // J. Virol. Methods. — 1994. — Vol. 49. — P. 157–168.
12. Gerna G., Baldanti F., Middeldorp J.M. et al. Clinical significance of expression of human cytomegalovirus pp67 late transcripts in heart, lung, and bone marrow transplant recipients as determined by nucleic acid sequence-based amplification // J. Clin. Microbiol. — 1999. — Vol. 37. — P. 902–911.
13. Greijer A.E., Adriaanse H.M.A., Dekkers C.A.J., Middeldorp J.M. Multiplex real-time NASBA for monitoring expression dynamics of human cytomegalovirus encoded IE1 and pp67 RNA // J. Clin. Virol. — 2002. — Vol. 20. — P. 57–66.
14. Greijer A.E., Verschuuren E.A.M., Harmsen M.C. et al. Direct quantification of human cytomegalovirus immediate-early and late mRNA levels in blood of lung transplant recipients by competitive nucleic acid sequence-based amplification // J. Clin. Microbiol. — 2001. — Vol. 39. — P. 251–259.
15. Hale A.D., Green J., Brown D.W.J. Comparison of four RNA extraction methods for the detection of small round viruses in faecal specimens // J. Virol. Methods. — 1996. — Vol. 57. — P. 195–201.
16. Hibbitts S., Rahman A., John R. et al. Development and evaluation of NucliSens basic kit NASBA for diagnosis of parainfluenza virus infection with 'end-point' and 'real-time' detection // J. Virol. Methods. — 2003. — Vol. 108. — P. 45–155.
17. Jean J., Blais B., Darveau A., Fliss I. Detection of hepatitis A virus by the nucleic acid sequence-based

- amplification technique and comparison with reverse transcription-PCR // *Appl Environ Microbiol.* — 2001. — Vol. 67. — P. 5593–5600.
18. Jean J., Blais B., Darveau A., Fliss I. Rapid detection of human rotavirus using colorimetric nucleic acid sequence-based amplification (NASBA)-enzyme-linked immunosorbent assay in sewage treatment effluent // *FEMS Microbiol. Lett.* — 2002. — Vol. 23. — P. 143–147.
 19. Keer J.T., Birch L. Molecular methods for the assessment of bacterial viability // *J. Microbiol. Methods.* — 2003. — Vol. 53. — P. 175–183.
 20. Kraus I., Molden T., Erno L.E. et al. Human papillomavirus oncogenic expression in the displaced portio; an investigation of biopsies from 190 cervical cones // *Brit. J. Cancer.* — 2004. — Vol. 90. — P. 1407–1413.
 21. Landry M.L., Garner R., Ferguson D. Rapid enterovirus RNA detection in clinical specimens by using nucleic acid sequence-based amplification // *J. Clin. Microbiol.* — 2003. — Vol. 41. — P. 346–350.
 22. Leone G., van Schijndel H., van Gemen B. et al. Molecular beacon probes combined with amplification by NASBA enable homogeneous, real-time detection of RNA // *Nucleic Acids Res.* — 1998. — Vol. 26. — P. 2150–2156.
 23. Loens K., Ieven M., Ursi D. et al. Application of NucliSens Basic Kit for the detection of *Mycoplasma pneumoniae* in respiratory specimens // *J. Microbiol. Methods.* — 2003. — Vol. 54. — P. 127–130.
 24. Lunel F., Cresta P., Vitour D. et al. Comparative evaluation of hepatitis C virus RNA quantitation by branched DNA, NASBA and monitor assay // *Hepatology.* — 1999. — Vol. 29. — P. 528–535.
 25. Mahony J.B., Song X., Chong S. et al. Evaluation of the NucliSens Basic kit for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in genital tract specimens using nucleic acid sequence-based amplification of 16S rRNA // *J. Clin. Microbiol.* — 2001. — Vol. 39. — P. 1429–1435.
 26. Melsert R., Damen M., Cuyper T. et al. Combined quantitation and genotyping of hepatitis C virus RNA using NASBA // *Hepatitis C virus: genetic heterogeneity and viral load* — Paris: John Libbey Eurotext, 1997. — P. 79–88.
 27. Morre S., Sillekens P., Jacobs M.V. et al. RNA amplification by nucleic acid sequence-based amplification with an internal standard enables reliable detection of *Chlamydia trachomatis* in cervical scrapings and urine samples // *J. Clin. Microbiol.* — 1996. — Vol. 34. — P. 3108–3114.
 28. Morre S.A., Sillekens P.T.G., Jacobs M.V. et al. Monitoring of *Chlamydia trachomatis* infections after antibiotic treatment using RNA detection by nucleic acid sequence-based amplification // *J. Clin. Pathol.* — 1998. — Vol. 51. — P. 149–154.
 29. Notermans D.W., de Wolf F., Oudshoorn P. et al. Evaluation of a second-generation nucleic acid sequence-based amplification assay for quantification of HIV type 1 RNA and the use of ultra-sensitive protocol adaptations // *AIDS Res. Human Retroviruses.* — 2000. — Vol. 16. — P. 1507–1517.
 30. Oehlschlager F., Schwille P., Eigen M. Detection of HIV-1 RNA by nucleic acid sequence-based amplification combined with fluorescence correlation spectroscopy // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* — 1996. — Vol. 93. — P. 12811–12816.
 31. Oldenburg N., Lam K.M.C., Khan M.E. et al. Evaluation of human cytomegalovirus gene expression in thoracic organ transplant recipients using nucleic acid sequence-based amplification // *Transplantation.* — 2000. — Vol. 70. — P. 1209–1215.
 32. Revello M.G., Lillieri D., Zavattoni M. et al. Human cytomegalovirus immediate early messenger RNA in blood of pregnant women with primary infection and of congenitally infected newborns // *J. Infect. Dis.* — 2001. — Vol. 184. — P. 1078–1081.
 33. Revello M.G., Gerna G. Pathogenesis and prenatal diagnosis of human cytomegalovirus infection // *J. Clin. Virol.* — 2004. — Vol. 29. — P. 71–83.
 34. Shepard R.N., Schock J., Robertson K. et al. Quantitation of human immunodeficiency virus type 1 RNA in different biological compartments // *J. Clin. Microbiol.* — 2000. — Vol. 38. — P. 1414–1418.
 35. Sooknanan R., van Gemen B., Malek L. Nucleic acid sequence-based amplification // *Molecular methods for virus detection*-London: Academic press, 1995. — P. 261–285.
 36. Van Strijp D., van Aarle P. NASBA: a method for nucleic acid diagnostics // *Methods in molecular medicine*-Totowa, NJ: Humana press, 1995. — P. 331–340.
 37. Uytendaele M., Bastiaansen A., Debevere J. Evaluation of the NASBA nucleic acid amplification system for assessment of the viability of *Campylobacter jejuni* // *Int. J. Food Microbiol.* — 1997. — Vol. 37. — P. 13–20.
 38. Van der Vliet G., Schukking R.A.F., van Gemen B. et al. Nucleic acid sequence-based amplification (NASBA) for the identification of *Mycobacteria* // *J. Gen. Microbiol.* — 1993. — Vol. 139. — P. 2423–2429.
 39. Wacharapluesadee S., Hemachudha T. Nucleic acid sequence based amplification in the rapid diagnosis of rabies // *Lancet.* — 2001. — Vol. 358. — P. 892–893.
 40. Weusten J., Carpay W., Oosterlaken T. et al. Principles of quantitation of viral loads using nucleic acid sequence-based amplification in combination with homogeneous detection using molecular beacons // *Nucleic Acids Res.* — 2002. — Vol. 30. — e26.
 41. Zhang F., Tetali S., Wang X.P. et al. Detection of cytomegalovirus pp67 late gene transcripts in cerebrospinal fluids of human immunodeficiency virus type 1-infected patients by nucleic acid sequence-based amplification // *J. Clin. Microbiol.* — 2000. — Vol. 38. — P. 1920–1925.

NUCLEIC ACID SEQUENCE-BASED AMPLIFICATION (NASBA) AND ITS APPLICATION IN OBSTETRICAL AND GYNECOLOGICAL PRACTICE

Shipitsyna E.V., Budilovskaya O.V., Savitcheva A.M.

■ **Summary:** Method of isothermal amplification of nucleic acids NASBA (*Nucleic Acid Sequence-Based Amplification*) is becoming widely used in diagnostic molecular microbiology including diagnostics of infections in pregnant women and newborn infants. NASBA method possesses the unique ability to amplify RNA target selectively in the presence of DNA target of identical sequence, which determines its main application areas: diagnosis of RNA viruses, investigation of bacterial and viral gene expression, diagnosis of bacterial infections based on 16S rRNA detection. In the article the principle and the main steps of the method as well as some applications in diagnostic microbiology are reviewed. In addition, a comparative evaluation of NASBA and other amplification techniques such as polymerase chain reaction (PCR) and reverse-transcriptase PCR (RT-PCR) is presented.

■ **Key words:** nucleic acid sequence-based amplification; RNA; transcription; diagnostics of bacterial and viral infections

© М.В. Бондаренко

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

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО, ХИРУРГИЧЕСКОГО И ЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРОЛАКТИНСЕКРЕТИРУЮЩИХ АДЕНОМ ГИПОФИЗА

■ Проблема совершенствования методов ведения и оценки характера восстановления репродуктивной функции у женщин с пролактинсекретирующими аденомами гипофиза занимает важное место в гинекологии и эндокринологии. Это обусловлено тем, что пролактиномы являются самой частой причиной гиперпролактинемии, ведущей к нарушению репродуктивной функции и развитию бесплодия. Статья представляет собой обзор литературных данных, касающихся сравнения эффективности медикаментозного, хирургического и лучевого методов лечения пролактинсекретирующих аденом гипофиза у женщин репродуктивного возраста.

■ **Ключевые слова:**

пролактинсекретирующая аденома; агонисты дофамина; трансфеноидальный доступ; транскраниальный доступ; лучевая терапия; рецидив; ремиссия; отдаленные результаты

К настоящему времени разработаны медикаментозные, хирургические и лучевые методы лечения пролактинсекретирующих аденом гипофиза. Критериями эффективности проводимого лечения являются: снижение уровня пролактина в крови, исчезновение лакторреи, восстановление овуляторного менструального цикла и фертильности. Отдаленные результаты лечения оцениваются спустя год и более после проведенного лечения. Существуют онкологические и эндокринологические критерии ремиссии заболевания. Об онкологической ремиссии пролактинсекретирующей аденомы гипофиза свидетельствует отсутствие признаков опухолевого роста по данным рентгеновской компьютерной томографии (КТ) и/или магнитно-резонансной томографии (МРТ). Подтверждением «эндокринной ремиссии» заболевания является нормализация уровня пролактина в крови, отсутствие лакторреи, восстановление овуляторного менструального цикла и фертильности. О рецидиве аденомы гипофиза можно говорить по обнаружению КТ- и МРТ-признаков роста опухоли, повышению уровня пролактина в крови и возобновлению клинических проявлений заболевания.

С внедрением в клиническую практику агонистов дофамина впервые появилась реальная возможность управлять размерами и гормональной активностью опухолей гипофиза, клетки которых имеют на своих плазматических мембранах дофаминовые рецепторы [3, 25, 30, 31, 38, 51].

Доказано, что под влиянием агонистов дофамина, в частности бромокриптина, происходит уменьшение размеров опухоли, нормализация уровня пролактина в крови и восстановление гонадотропной функции гипофиза. Лечение бромокриптином стало рассматриваться как альтернатива хирургическому методу [3]. Однако в 5–17 % случаев рецепторы дофамина в клетках пролактином отсутствуют, и медикаментозная терапия в этом случае неэффективна [53].

Существует зависимость между размерами аденомы, исходным уровнем пролактина в крови и эффективностью терапии агонистами дофамина. По данным С.Ю. Серпуховитина [16], у больных, имеющих микропролактиному и уровень пролактина крови до лечения менее 3000–4000 мМЕ/л, восстановление репродуктивной функции и нормализация пролактина в крови происходит быстрее. Если же содержание пролактина превышает указанные значения при больших размерах опухоли, восстановление полноценного овуляторного цикла занимает более продолжительный период времени. Однако четкой взаимосвязи между содержанием пролактина в крови и размером аденомы гипофиза не обнаружено.

М.О. Thoner и соавт. [63] показали, что размеры аденомы под воздействием бромокриптина уменьшаются уже через несколько дней от начала лечения. Уменьшение размеров опухоли было отмечено J.O. Siek и соавт. [61], Л.К. Дзерановой [4] через 2–6 недель от начала терапии. Размеры аденомы в первые 6 месяцев приема препарата уменьшаются у 87 % больных [44]. Отмена препаратов агонистов дофамина приводит к возобновлению роста опухоли [54]. Это связано с тем, что агонисты дофамина на на-

чальных этапах использования приводят к уменьшению объема клеток за счет цитоплазмы, а не к клеточному некрозу [64]. Длительная (более года) медикаментозная терапия приводит к уменьшению размеров опухоли в 50–80 % случаев [36, 54]. Частота ремиссий микропролактином в результате продолжительной медикаментозной терапии колеблется в широких пределах: от 8,5 до 60 % [16, 60, 68]. В результате продолжительного приема агонистов дофамина можно добиться полного исчезновения опухоли. Р. Touraine и соавт. [65] при обследовании 191 больной отметили отсутствие рентгенологических и магнитно-резонансных признаков опухолевого роста у 45 % больных спустя 9 лет терапии бромкриптином. G. Hofleb и соавт. [42] подтвердили ремиссию заболевания у 24 % больных спустя 8 лет от начала лечения. Уменьшение размера опухоли в результате медикаментозной терапии может стать причиной развития синдрома пустого турецкого седла [36].

Под влиянием продолжительного приема агонистов дофамина в опухоли происходят фиброзно-кистозные изменения. В исследованиях А.М. Landolt и V. Osterwalder [48] показано, что под воздействием бромкриптина происходит «сморщивание» клеток, в результате чего развивается периваскулярный фиброз и происходит расширение экстрацеллюлярных пространств, содержащих коллаген. Отмечена роль экспрессии ростового фактора фибробластов и нервного ростового фактора в развитии фиброза в аденоме [2, 37].

Z. Ram и соавт. [58] у 18 из 21 прооперированных больных, получавших ранее агонисты дофамина, обнаружил кистозные изменения внутри опухоли. При этом содержание пролактина в кистозной жидкости было в 3000 раз выше, чем в периферической крови.

Кровоизлияние является одним из осложнений медикаментозного лечения пролактинсекретирующих аденом гипофиза. А.Г. Тиглиев и соавт. [18] выделяет интратуморозные и интра-экстратуморозные кровоизлияния, сопровождающиеся разрывом капсулы опухоли. Описаны случаи апоплексии гипофиза при лечении агонистами дофамина [28, 32, 34, 57]. Кровоизлияние в аденому гипофиза с последующим развитием фиброза, уменьшением размера опухоли может способствовать ремиссии заболевания. Известны случаи, когда кровоизлияние приводило к нормализации уровня пролактина в крови [45]. Следствием кровоизлияния может быть развитие синдрома пустого турецкого седла. Кровоизлияние может выходить за пределы аденомы, затрагивая интактную ткань гипофиза. Это может привести к развитию гипопитуитаризма

[29]. Распространение кровоизлияния за пределы турецкого седла сопровождается развитием неврологической симптоматики и потери зрения. Редким осложнением кровоизлияний в аденому гипофиза является несахарный диабет. По данным J.D. Veldhuis и J.M. Hammond [67], это происходит в 2–4 % случаев.

Хирургическое лечение аденом гипофиза осуществляется посредством различных модификаций транскраниального и трансназосфеноидального доступов. Трансназосфеноидальный доступ показан при удалении аденом гипофиза с эндоинфраселлярным и симметричным супраселлярным вариантами роста [1, 5, 13, 14, 19, 39]. Транскраниальный доступ используется для удаления макроаденом с выраженным экстрацеллюлярным ростом [5, 13, 17, 40, 62]. С развитием микрохирургической техники появилась возможность селективного удаления микроаденом [38, 59]. Повышению эффективности оперативного вмешательства и снижению числа осложнений способствовало внедрение в нейрохирургическую практику видеондоскопии [15, 20–22, 41, 56]. Анализ данной литературы [20–23] свидетельствует о том, что применение микрохирургической техники с эндоскопической ассистенцией при трансназосфеноидальном удалении аденом гипофиза обеспечивает снижение числа рецидивов опухоли до 2,1–10 %.

Хирургическое удаление аденом гипофиза было предпочтительным методом лечения до появления агонистов дофамина в начале 70-х годов прошлого века. В настоящее время показаниями к оперативному лечению являются: отсутствие эффекта от медикаментозной терапии, а также супраселлярный рост опухоли с угрозой потери зрения [27, 66]. Частота ремиссий после хирургического удаления пролактином варьирует в широких пределах — от 8 до 90 % и зависит от размеров опухоли. Наилучшие результаты (91 % ремиссий) достигнуты при лечении интраселлярных микроаденом. Меньшая эффективность получена при лечении макропролактином — 83 % ремиссий у больных с супраселлярным ростом, и только 59 % при инвазии опухоли в кавернозный синус [66]. В отдаленном периоде частота онкологических ремиссий колеблется в пределах 50–60 % [52]. На исход операции влияют продолжительность заболевания и уровень пролактина в крови до лечения. Чем меньше эти показатели, тем лучшего эффекта от операции можно ожидать [66, 69]. Предшествующая лучевая терапия снижает эффективность оперативного лечения [16]. В литературе приводятся противоречивые данные о влиянии предшествующего медикаментозного лечения на эффективность операции. Так, по дан-

ным J. Hubbard и соавт. [43], предшествующее лечение агонистами дофамина не оказывает отрицательного влияния на результаты хирургического вмешательства. Это противоречит публикациям J.S. Vevan с соавт. [26] и T. Asa [24], считающих, что назначение агонистов дофамина перед операцией создает дополнительные технические трудности при удалении аденомы за счет развития фиброза в ткани опухоли.

О положительном исходе операции может с большой долей вероятности говорить низкий уровень пролактина на первые-вторые сутки после операции [69].

Лучевая терапия используется в качестве самостоятельного метода лечения, а также в комплексной терапии пролактинсекретирующих аденом гипофиза. В 1929 году М.И. Неменов сообщил об успешном лечении 29 больных с аденомами гипофиза методом облучения гипофизарной области через лобные и височные поля. В качестве источника ионизирующего излучения им использовался рентгеновский аппарат, генерирующий жесткое излучение с энергией 80–100 кВ. С разработкой и внедрением в практику новых источников излучения совершенствовались техника и технология облучения. С появлением тормозного мегавольтного излучения дистанционное облучение стало рутинным методом при лечении аденом гипофиза, применяемым самостоятельно и после удаления опухоли для предупреждения рецидива заболевания. С 60-х годов XX века начали применять источники излучения (пучки протонов и альфа-частиц), позволяющие осуществлять прицельное локальное облучение аденомы гипофиза при максимальном щажении окружающих опухолей структур головного мозга [8, 11, 12]. В России облучение аденом гипофиза пучком протонов проводится с 1976 года. Б.А. Коннов и соавт. [9] на группе из 53 женщин с макро- и микропролактиномами гипофиза изучили ближайшие и отдаленные результаты лечения пучком протонов с энергией 1000 МэВ. В результате протонной терапии овуляторный менструальный цикл восстановился у 17 (32 %) женщин в сроки от 6 месяцев до 5 лет (у 4 женщин с микропролактиномами и у 13 — с макропролактиномами), беременность наступила у 10 из них (у 2 женщин с микропролактиномами и у 8 — с макропролактиномами). Среднее содержание пролактина в крови в группе больных с микропролактиномами (13 человек) через год после протонной терапии снизилось на 38 %, а через 2 года — на 50 % от исходного уровня. В группе больных с макропролактиномами (40 человек) уровень пролактина в крови снизился на 37 и 38 % соответственно. Лакторрея исчезла у 29 больных, ее интенсивность

уменьшилась у 17 больных. Уменьшение клинических проявлений заболевания отмечалось в течение 6–8 месяцев. При продолжительности наблюдения от 6 месяцев до 5 лет нормализация уровня пролактина в крови отмечена у 13 больных. Стойкое восстановление репродуктивной функции после проведенной протонной терапии за период наблюдения отмечено у 32 % больных. При повторных рентгенологических исследованиях рост опухоли, сопровождавшийся увеличением содержания пролактина в крови, был отмечен только у 2 больных с макропролактиномами. L. Pan и соавт. [55] оценивали эффективность лучевой терапии как первичного метода лечения у 129 женщин с пролактиномами через 2,5 года после облучения аденомы гипофиза. Стойкое восстановление полноценного овуляторного цикла наступило только у 3 (2 %) больных. У 29 % больных сохранилась гиперпролактинемия.

Данные литературы указывают на то, что пролактиномы менее чувствительны к ионизирующему облучению, чем другие гормонально активные (соматотропиномы, кортикотропиномы) и гормонально неактивные аденомы гипофиза [8, 10, 49, 52, 55].

Важным условием достижения ремиссии заболевания считается обязательное облучение всего объема турецкого седла таким образом, чтобы в зону воздействия попала не только аденома, но и окружающие ее гиперплазированные пролактиноциты [7]. Однако в отдаленные после облучения сроки может развиваться гипопитуитаризм с повреждением аденокортикотропной, тиреотропной и гонадотропной функции гипофиза [35, 46, 49]. В связи с этим использование лучевых методов лечения аденом гипофиза в репродуктивном возрасте ограничено. Результаты лучевой терапии следует оценивать не ранее, чем через год после облучения.

Широко применяемое при аденомах гипофиза комбинированное лечение представлено различными сочетаниями медикаментозного, хирургического и лучевого методов лечения. R. Sandrina и соавт. [33] оценили отдаленные результаты применения бромокриптина после удаления макроаденом у 21 больной. В группе больных, получавших бромокриптин после операции, не было зафиксировано ни одного рецидива пролактиномы. В то же время в группе больных, не получавших агонисты дофамина, рецидив наблюдался у 86 % больных.

Представляется перспективным комбинированное лечение пролактинсекретирующих аденом гипофиза пучком протонов высокой энергии с последующим лечением агонистами дофамина [9]. Лучевая терапия показана в случае продолженно-

го роста опухоли, отсутствии рецепторов к дофамину в клетках пролактином. Вследствие повышения эффективности оперативных вмешательств и возможности появления лучевых поражений головного мозга показания к послеоперационному облучению в настоящее время сузились. При решении вопроса об облучении гипофиза после операции учитывается ряд факторов: радикальность проведения операции, гистоструктура опухоли (наличие признаков высокой митотической активности клеток опухоли), рецидив после операции [6]. Лучевая терапия показана в послеоперационном периоде в случае неполного удаления опухоли [50].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о том, что наибольшей эффективности при лечении пролактинсекретирующих аденом гипофиза можно добиться при определении четких показаний к каждому из рассмотренных методов лечения.

Литература

1. Гофман В.Р. О тактике хирургии опухолей турецкого седла. — СПб.: Ортехиздат, 1995. — 168 с.
2. Дедов И.И. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза опухолей гипофиза // Актуальные проблемы нейроэндокринологии: Мат. науч. конф. — М., 2003. — С. 41–55.
3. Дедов И.И. Персистирующая галакторея-аменорея: (этиология, патогенез, клиника, лечение). — М.: Медицина, 1985. — 255 с.
4. Дзеранова Л.К. Синдром гиперпролактинемии, успехи медикаментозной терапии // Нейроэндокринология: Клинические очерки / Под ред. проф. Е.И. Маровой. — Ярославль, 1999. — С. 201–240.
5. Кадашев Б.А. Современный подход к диагностике и комбинированному лечению аденом гипофиза // Мат. 2-го съезда нейрохирургов РФ. — СПб., 1998. — С. 115–116.
6. Кадашев Б.А. Эндокринные нарушения до и после пересечения стебля гипофиза у больных с опухолями хиазмально-селлярной области // Актуальные проблемы нейроэндокринологии: Мат. науч. конф. — М., 2003. — С. 272–273.
7. Кирпатовская Л.Е. Облучение пучком протонов в лечении опухолей гипофиза // Нейроэндокринология: Клинические очерки / Под ред. проф. Е.И. Маровой. — Ярославль, 1999. — С. 485–505.
8. Конов Б.А. Использование пучка протонов с энергией 1000 МэВ для лучевой терапии: дис. ... д-ра мед. наук. — Л., 1982.
9. Конов Б.А. Результаты лечения больных пролактиномами пучком протонов высокой энергии // Акуш. и гин. — 1988. — № 11. — С. 44–46.
10. Лясс Ф.М. Место лучевой терапии в лечении аденом гипофиза // Вопр. нейрохирург. — 1989. — № 5. — С. 25–30.
11. Марова Е.И. // Пробл. эндокринологии. — 1990. — № 5. — С. 3–9.
12. Марова Е.И. Лучевая терапия в лечении аденом гипофиза // Пробл. эндокринологии. — 2004. — Т. 50, № 3. — С. 41–48.
13. Мелькишев В.Ф. Опыт лечения аденом гипофиза / Мелькишев В.Ф. // Хирургия внутримозговых экстрацеребральных опухолей: науч. труды. — СПб., 1997. — С. 229–247.
14. Ревской Ю.К. Трансфеноидальные доступы к опухолям гипофиза // Опухоли гипофиза и хиазмально-селлярной области. — Л., 1985. — С. 231–244.
15. Ростоцкая В.И. Эндоскопия головного мозга / Ростоцкая В.И., Мжаванадзе Г.О. // Современные аспекты диагностики и лечения опухолей головного мозга. — М., 1984. — С. 92–98.
16. Серлуховитин С.Ю. Гормонально-активные микроаденомы гипофиза (патогенез, клиника, диагностика, лечение): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М.: Б.и., 1995.
17. Тиглиев А.Г. Способ доступа к хиазмально-селлярной области // Хирургия внутримозговых экстрацеребральных опухолей. — СПб., 1997. — С. 165–167.
18. Тиглиев А.Г., Медведев Ю.А., Мелькишев В.Ф. и др. // Кровоизлияния в опухоли головного мозга. — СПб., 2003. — С. 34–48.
19. Трунин Ю.К. Результаты хирургического лечения эндоселлярных аденом трансназосфеноидальным доступом / Трунин Ю.К., Шкарубо А.Н., Алексеев С.Н. и др. // Мат. 2-го съезда нейрохирургов РФ. — СПб., 1998. — С. 122.
20. Чербылло В.Ю. Трансфеноидальная хирургия микроаденом гипофиза // Мат. 2-го съезда нейрохирургов РФ. — СПб., 1998. — С. 319–320.
21. Шкарубо А.Н. Эндоскопическая техника при трансфеноидальной хирургии // Мат. 2-го съезда нейрохирургов РФ — СПб., 1998. — С. 320.
22. Щербук Ю.А. Интраоперационный эндоскопический видео мониторинг в нейрохирургии: дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2000.
23. Abe T. et al. Recent results of secondary transnasal surgery for residual or recurring acromegaly // J. Neurosurgery. — 1998. — Vol. 42, N 5. — P. 1013–1022.
24. Asa T. et al. // Proc. Soc. Exp. Biol. (NY). — 1990. — Vol. 193. — P. 232–235.
25. Barrow D.L. et al. Clinical and pathological effects of bromocriptine on prolactin-secreting and other pituitary tumors // Neurosurg. — 1984. — Vol. 60, N 1. — P. 1–7.
26. Bevan J.S. et al. Factors in the outcome of transsphenoidal surgery for prolactinoma and non-functioning pituitary tumour, including pre-operative bromocriptine therapy // Clin. Endocrinol. — 1987. — Vol. 26, N 5. — P. 541–556.
27. Biller B.M. Hyperprolactinemia // Int. J. Fertil. Womens Med. — 1999. — Vol. 44, N 2. — P. 74–77.
28. Bills D.C. et al. A retrospective analysis of pituitary apoplexy. Clinical study // Neurosurgery. — 1993. — Vol. 33. — P. 602–609.
29. Bonicki W. Pituitary apoplexy: endocrine surgical and oncological emergency. Incidence, clinical course and treatment with reference to 799 cases of pituitary adenomas / Bonicki W., Kasperlik-Zaluska A., Koscewsky W. et al. // Acta Neurochir. — 1993. — Vol. 120. — P. 118–122.
30. Bonneville J.F. et al. Computed tomographic demonstration of the effects of bromocriptine on pituitary microadenoma size // Radiology. — 1982. — Vol. 143, N 2. — P. 451–455.
31. Borghi G.P. et al. Treatment of macroprolactinomas: operation by transnasosphenoidal technique after prolonged medical therapy // 7th Europ. Congr. Neurosurg.: Book of Abstracts — Brussels, 1983. — P. 205.
32. Brisman M.H. et al. Symptoms of pituitary apoplexy rapidly reversed with bromocriptine. Case report // J. Neurosurg. — 1996. — Vol. 85, N 6. — P. 1153–1155.
33. Candrina R. et al. Results of combined surgical and medical therapy in patients with prolactin-secreting pituitary macroadenomas // Neurosurgery. — 1987. — Vol. 21, N 6. — P. 894–897.
34. Cardoso E.R. et al. Pituitary apoplexy: a review // Neurosurgery. — 1984. — Vol. 14. — P. 363–373.

35. *Emani B. et al.* The pituitary adenoma // Eds. L.S. Adelman et al. — NY, 1980. — P. 437–454.
36. *Essais O. et al.* Efficacy and safety of bromocriptine in the treatment of macroprolactinomas // Ann. Endocrinol. — Paris, 2002. — Vol. 63. — P. 524–531.
37. *Ezzat S. et al.* Basic Fibroblast Growth Factor Expression by Two Prolactin and Thyrotropin-Producing Pituitary Adenomas // Endocr. Pathol. — 1995. — Vol. 6, N 2. — P. 125–134.
38. *Fahlbusch R. et al.* Short-term preoperative treatment of macroprolactinomas by dopamine agonists // J. Neurosurg. — 1987. — Vol. 67, N 6. — P. 807–815.
39. *Gaab M.R. et al.* Endoscopic endonasal transsphenoidal clival and pituitary surgery // Book of abstracts: 11th European Congress of Neurosurgery. — Copenhagen, 1999. — P. 115.
40. *Gannam O.* Management of giant sellar and suprasellar tumours // 10th European congress of neurosurgery: Abstracts, Posters. — Berlin, 1995. — P. 61.
41. *Grotenhuis J.A.* Endoscope-assisted microneurosurgery. — Nijmegen, 1998. — 256 p.
42. *Hoffe G. et al.* Surgery combined with dopamine agonists versus dopamine agonists alone in long-term treatment of macroprolactinoma: a retrospective study // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. — 1998. — Vol. 106, N 3. — P. 211–216.
43. *Hubbard J.L. et al.* Prolactin-secreting adenomas: the preoperative response to bromocriptine treatment and surgical outcome // J. Neurosurg. — 1987. — Vol. 67, N 6. — P. 816–821.
44. *Johnston D.G., Hall H., McGregor A. et al.* // Am. J. Med. — 1981. — Vol. 71, N 6. — P. 1059–1061.
45. *Kato K. et al.* Pituitary apoplexy after subtotal thyroidectomy in an acromegalic patient with a large goiter // Intern. Med. — 1996. — Vol. 35. — P. 472–477.
46. *Kirpatovskaya L. et al.* Longterm effect of proton beam irradiation of hypersecreting pituitary tumors // J. Endocrinol. Invest. — 1991. — Vol. 14. — P. 127–129.
47. *Kjellberg R. et al.* Radiosurgery therapy for pituitary adenoma // The Pituitary Adenoma / Eds. Post K., Jacson J., Reicklin S. — NY: Plenum Publishing Corp., 1980. — P. 459–477.
48. *Landolt A.M. et al.* Perivascular fibrosis in prolactinomas: is it increased by bromocriptine? // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1984. — Vol. 58, N 6. — P. 1179–1183.
49. *Landolt A.M. et al.* Gamma knife radiosurgery for prolactinomas // J. Neurosurg. — 2000. — Vol. 93, Suppl. 3. — P. 14–18.
50. *Leavens M.E. et al.* // Oncology. — 1992. — Vol. 6. — P. 69–79.
51. *Molitch M.E. et al.* Management of prolactinomas // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82, N 4. — P. 996–1000.
52. *Molitch M.E.* Disorders of prolactin secretion // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. — 2001. — Vol. 30. — P. 585–610.
53. *Morange I. et al.* Prolactinomas resistant to bromocriptine: long-term efficacy of quinagolide and outcome of pregnancy // Eur. J. Endocrinol. — 1996. — Vol. 135, N 4. — P. 413–420.
54. *Moriondo P. et al.* // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1985. — Vol. 60, N 4. — P. 764–772.
55. *Pan L. et al.* Gamma-knife radiosurgery as a primary treatment for prolactinomas // J. Neurosurg. — 2000. — Vol. 93, Suppl. 3. — P. 10–13.
56. *Papay F.A. et al.* Transnasal transseptal endoscopic approach to the sphenoid sinus // J. Craniofacial Surgery. — 1997. — Vol. 8, N 3. — P. 159–163.
57. *Pinto G. et al.* Pituitary apoplexy in an adolescent with prolactin-secreting adenoma // Horm. Res. — 1998. — Vol. 50, N 1. — P. 38–41.
58. *Ram Z. et al.* // Acta Neurochir. — 1989. — Vol. 100, N 12. — P. 56–61.
59. *Rauhut F. et al.* Diagnostic problems and operative treatment of pituitary microadenomas // Neurochirurgia. — 1988. — Vol. 31, Suppl. 1. — P. 186–191.
60. *Saeki N. et al.* Surgical indication after bromocriptine therapy on giant prolactinomas: effects and limitations of the medical treatment // Endocr. J. — 1998. — Vol. 45, N 4. — P. 529–537.
61. *Siek J.O. et al.* Extrasellar prolactinomas: successful management of 24 patients using bromocriptine // Horm. Res. — 1986. — Vol. 23, N 3. — P. 167–176.
62. *Takakura K.* Therapeutic modality for huge pituitary adenoma / Takakura K., Kubo O., Teramoto A. // 10th European congress of neurosurgery. Abstracts. Posters. — Berlin, 1995. — P. 61.
63. *Thorner M.O., Martin W.H., Rogol A.D. et al.* // J. Clin. Endocr. — 1980. — Vol. 51. — P. 438–445.
64. *Tindall G.T., Kovacs K., Horvath E. et al.* // Ibid. — 1982. — Vol. 55. — P. 1178–1183.
65. *Touraine P. et al.* Long-term follow-up of 246 hyperprolactinemic patients // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 2001. — Vol. 80, N 2. — P. 162–168.
66. *Tyrrell J.B. et al.* // Neurosurgery. — 1999. — Vol. 44, N 2. — P. 254–261.
67. *Veldhuis J.D. et al.* // Endocrinol. Rev. — 1980. — Vol. 1. — P. 100–107.
68. *Wass J.A. et al.* // Brit. Med. J. — 1982. — Vol. 284, N 6333. — P. 1908–1911.

LONG-TERM RESULTS OF THERAPEUTICAL, SURGICAL AND X-RAY TREATMENT OF PROLACTINE-PRODUCED HYPOPHYSIS ADENOMA

Bondarenko M.V.

■ **Summary:** The problem of improvement of management and evaluation of restoration of reproductive function in woman with prolactinsecreting pituitary adenomas is of particular interest in gynecology and endocrinology. It is conditioned by the reason of prolactinomas being the most frequent reason of hyperprolactinemia that leads up to reproductive dysfunction and infertility. The article comprises the review of literature data dealing with efficacy of medical, surgical and radiological methods of treatment of prolactinomas in fertile woman.

■ **Key words:** prolactinsecreting pituitary adenoma, dophamine agonists, transsphenoidal approach, transcranial approach, radiation therapy, relapse, remission, long-term results



© В.Е. Радзинский,
И.Н. Костин

Российский университет дружбы
народов: кафедра акушерства
и гинекологии с курсом
перинатологии;
Комитет по качеству медицинской
помощи Российского общества
акушеров-гинекологов, Москва

АКУШЕРСКАЯ АГРЕССИЯ КАК ПРИЧИНА СНИЖЕНИЯ КАЧЕСТВА РОДОВСПОМОЖЕНИЯ

■ Настоящее сообщение представлено на IV Российском форуме «Мать и дитя» Комитетом по качеству медицинской помощи Российского общества акушеров-гинекологов (председатель: В.Е. Радзинский, секретарь: И.Н. Костин). Оно основано на анализе наиболее частых ошибок при диспансеризации беременных и их родоразрешении. Материалом исследования послужили данные из ряда городов России (медицинские факультеты университетов): 3000 историй родов; материалы судебно-медицинской экспертизы по возбужденным гражданским (5) и уголовным (21) делам; информация, размещенная на сайтах в интернете; результаты ежегодного анкетирования родильниц на клинических базах кафедры.

■ **Ключевые слова:** ятрогения; полипрагмазия; перинатальный риск; кесарево сечение; эпизиотомия

Статистика неумолима — более полумиллиона женщин ежегодно погибают в мире, выполняя природой предназначенную функцию — воспроизведение потомства. И как ни печально, каждый десятый случай материнской смертности является следствием врачебной ошибки. Ошибки бывают разные: с одной стороны — это грубейшие нарушения общепризнанных норм, правил, протоколов и т.д., по незнанию, из-за низких профессиональных качеств персонала; с другой стороны, и, как ни странно, — строгое соблюдение этих же общепризнанных норм, правил, протоколов и т.д. В чем же парадокс?

Как и любая наука, акушерство является динамически развивающейся дисциплиной, которая постоянно вбирает в себя все новейшие достижения медицинской науки и практики, особенно в последнее десятилетие. Это закономерно в развитии любой научной отрасли, но беременность и роды — физиологический процесс, а не диагнозы, поэтому любые вмешательства, по идее, должны предприниматься только в крайнем случае.

Однако в последние десятилетия особенную активность приобрели процессы, связанные с большим информационным бумом, что проявилось возникновением чрезвычайно разноречивых теорий, мыслей, представлений, предложений по тактике ведения беременности и родов. В этих условиях практическим врачам трудно, а порой и невозможно разобраться в целесообразности и пользе одних положений или, напротив, риске для матери и плода — других: какова эффективность тех или иных методов ведения беременности и родов, какова степень их агрессивности для матери и плода, как они влияют на здоровье в будущем. Разобраться можно, и все было бы хорошо, но проблема в том, что ошибочные теории и представления чрезвычайно «жизнеспособны», и порой должно смениться целое поколение врачей, чтобы изменить положение дел.

На современном этапе развития акушерства существует целый ряд ошибочных, научно необоснованных представлений и подходов, последствия которых, в большинстве случаев, можно охарактеризовать как проявления «акушерской агрессии». Последняя иногда становится нормой ведения беременности и родов и, к сожалению, не всегда с благоприятным исходом. Для примера хотелось бы привести данные по Нидерландам: частота применения окситоцина при ведении родов врачами в 5 раз выше, чем при ведении родов средним медицинским персоналом, а частота кесарева сечения в 3 раза выше во врачебных стационарах.

Акушерская агрессия — ятрогенные, научно необоснованные действия, направленные якобы на пользу, а в результате приносящие только вред: увеличение осложнений беременности и родов, рост перинатальной, младенческой, материнской заболеваемости и смертности.

Здесь же следует затронуть еще один немаловажный аспект этой проблемы, к сожалению, традиционно редко рассматриваемый в российском здравоохранении — сколько стоят эти наши заблуждения? Проходивший в апреле этого года в столице Греции конгресс «Controversies in Obstetrics Gynecology and Infertility» подтвердил мировую тенденцию к пересмотру устоявшихся подходов по многим вопросам акушерства и гинекологии, а также поиску компромиссов по спорным вопросам нашей науки и практики. И как ни странно, одним из стимулов этих споров и поисков является экономическая целесообразность тех или иных методов, процедур, тактик.

Элементы акушерской агрессии прочно вошли в будничную работу практического врача и сопровождают женщину, решившую стать матерью, в течение всего гестационного периода. Все это в равной степени относится и к плоду.

Ненавязчивая, но все-таки агрессия начинается с первой явки беременной в женскую консультацию: лишние, порой дорогостоящие, не имеющие никакого основания исследования и анализы и, как следствие, такое же лечение. Назначение «дежурного» комплекса препаратов (витаминные и минеральные комплексы, БАДы и т.п.) вместо научно обоснованных (*evidence based medicine*) — витамин Е, фолиевая кислота, йодсодержащие продукты, рациональная диетотерапия — формируют даже у здоровой беременной «комплекс неполноценности» своего положения. Кроме того, наблюдается увлечение препаратами прогестерона, лечение с элементами полипрагмазии — по приблизительным оценкам, ежегодно россиянки, решившие стать матерью, принимают гинипрал для лечения якобы угрозы прерывания беременности на общую сумму более половины миллиарда рублей. И это только гинипрал. Это еще одна проблема, тем или иным образом связанная с врачебной агрессией — проблема сверхприбылей. Например, в 1999 году на аборт в России затрачено 500 млн рублей, из них 180 млн возвратились в бюджет в качестве налогов. В том же году население России истратило около 3 млрд. рублей на покупку гормональных контрацептивов зарубежных производителей.

Отдельной следует сказать о биотопе влагалища — самой незащищенной от врачебных действий системе. Стало нормой стремление врача выявить наличие любых инфектов во влагалищ-

ном содержимом (качественная ПЦР без комплекса микробиологических и иммунологических тестов) и добиться агрессивным лечением (дезинфектанты, мощные антибиотики без определения чувствительности и т.д.) его стерильного состояния — «пустого места» (лечение «анализов»), — не принимая во внимание количественных показателей содержимого биотопа влагалища, собственно и отражающих истинное его состояние (норма, носительство, дисбиоз, воспаление), что и должно определять дальнейшую врачебную тактику. Еще большим «преступлением» является оставление «пустого места» без восстановления зубиоза влагалища под контролем количественных характеристик. «Природа не терпит пустоты» — после антибактериальной терапии микробиологическая ниша быстро заселяется, в лучшем случае, теми же микроорганизмами, на которые было направлено лечение (стафилококки, стрептококки, кишечная палочка, грибы и т.п.), но уже с другой антибактериальной резистентностью. Как следствие, увеличение частоты материнского травматизма и послеродовых инфекционных заболеваний.

Традиционная качественная ПЦР не дает практически никакой информации для принятия каких-либо тактических решений, кроме идентификации тех четырех инфектов, которых никогда не должно быть у здоровой женщины: трихомонада, гонококк, хламидия. Более того, можно сказать, что качественная ПЦР дает много «вредной» информации, толкающей врача к принятию неправильных, агрессивных решений.

Изучение эволюции состава биотопа генитального тракта за последние десятилетия дает следующие результаты: у каждой второй здоровой (!) женщины репродуктивного возраста во влагалищном содержимом можно выделить гарднереллы и кандиды, у каждой четвертой — кишечную палочку, у каждой пятой — микоплазмы и т.д. Если количество КОЕ этих возбудителей не превышает 10^5 , а количество КОЕ лактобактерий, наоборот, превышает 10^7 , а при этом нет клинических проявлений воспаления, то женщина здорова и ни в каком лечении не нуждается. Этой важной информации качественная ПЦР не дает. Она информативна только при обнаружении микроорганизмов, которых *никогда не должно быть* во влагалище: *бледной трихомонады, гонококка, хламидии и трихомонады*. Определение других микроорганизмов должно быть количественным (гарднереллы, микоплазмы, уреаплазмы).

Еще одним проявлением акушерской агрессии в женских консультациях являются по поводу и без повода проводимые дополнительные методы исследования. До 10 (!) ультразвуковых исследований, несколько КТГ за беременность у ни-

чем не отягощенной беременной. Или — нонсенс, который почти стал нормой, — ультразвуковое исследование гинекологической пациентки предшествует приему врача. Хотя во всем мире понимают, что использование столь неспецифичных и нечувствительных методов диагностики (КТГ, доплерометрия, биофизический профиль плода) в качестве скрининговых — это трата времени и средств. Появившаяся в последнее время очень дорогостоящая «игрушка» — 3D и 4D ультразвук — вряд ли найдет достойное место в диагностическом арсенале акушеров.

Требуется пересмотра и тактика ведения беременных в конце III триместра: *необоснованная госпитализация* в чрезвычайно перегруженные отделения патологии беременных (госпитализация по «диагнозу», «по сроку»), без использования потенциалов дневных стационаров. Например, диагноз «водянка беременных». По данным некоторых исследователей, нормальная прибавка массы тела у беременных имеет довольно широкий диапазон (от 5 до 18 кг) и обратно пропорциональна исходной массе тела. *Убеременной, попавшей в ОПБ без убедительных на то оснований в конце беременности, одна дорога — в родильный блок.* Считается, что у этой беременной всеми правдами (простагландиновый гель) и неправдами (пресловутый эстрогенно-глюкозо-кальциевый фон¹) должна быть подготовлена шейка матки, потом — амниотомия, родовозбуждение и т.д. и т.п., т.е. — «ни шагу назад». Образно такую агрессивную тактику можно охарактеризовать как «феномен крокодила», не потому, что она агрессивна как это животное, а потому, что крокодил не может ходить задом, к тому же кидается на все, что ему попадает под руку, вернее, на зуб.

Амниотомии, и не всегда обоснованно, в ОПБ производятся более чем у половины пациенток. Это и амниотимии при «недостаточно зрелой шейке матки» (не термин, а «палочка-выручалочка»), под «давлением диагноза» (водянка, в лучшем случае нефропатия, сомнительное перенашивание, плацентарная недостаточность при массе плода 3 кг и более и т.п.). «Подпольные» амниотомии: на своем дежурстве, перед закрытием родильного дома на мойку и т.д. И те, и другие — со всеми вытекающими последствиями (родовозбуждение, родостимуляция, аномалии родовой деятельности, кровотечения, травматизм, оперативное родоразрешение). Стоит упо-

мянуть, что амниотомия на «незрелой» шейке матки повышает частоту осложнений в родах в 16 раз, а кесарева сечения — в 6 раз. Экспертные оценки показывают, что каждое четвертое кесарево сечение — результат акушерской агрессии. В то же время, 15 % потенциальных оперативных родоразрешений при высоком акушерском и перинатальном риске не произведено.

Нуждаются в пересмотре показания для программированных родов. В последнее время в обиходе у акушеров появилась такая фраза — «не тех режем» (подразумевается кесарево сечение). Эта фраза имеет непосредственное отношение к важнейшему вопросу акушерства — выбору метода родоразрешения, в частности — программированным родам, который должен решаться, в большей степени, на основании интегральных показателей перинатального риска у каждой конкретной беременной. Ни для кого не секрет, что после ретроспективного анализа исходов родов, с одной стороны, каждое четвертое кесарево сечение является результатом агрессивного ведения родов, с другой — каждые шестые роды через естественные родовые пути требовали абдоминального родоразрешения.

Не находит должного понимания внедрение элементов новых перинатальных технологий: избыток «стерилизующих» мероприятий (бритье, дезинфектанты у практически здоровых беременных) не оставляет шанса ни одному биотопу (лобковому, промежностному, влагалишному) выполнить свои защитные функции в родах и послеродовом периоде.

Нельзя оставить без внимания якобы решенный, но в то же время «вечный» вопрос — сколько в среднем должны продолжаться роды? Вопрос стратегический, потому что неправильный ответ на него влечет за собой цепочку неправильных действий.

По данным научной литературы, продолжительность родов у перво- и повторнородящих в конце XIX века составляла в среднем 20 и 12 часов соответственно, к концу XX века — 13 и 7. Анализируя временные тренды этой величины, можно сказать, что в среднем каждое десятилетие продолжительность родов у первородящих уменьшалась почти на один час, у повторнородящих — на 40 минут (рис.). Что же изменилось за это время? Генетически детерминированный, веками отлаженный физиологический процесс изгнания плодного яйца? Вряд ли. Антропометрические показатели женского организма, в частности, родовых путей? Нет. Закономерный процесс — развитие научной мысли? Несомненно! Здесь опять следует упомянуть «феномен крокодила» — все, что открыто, изобретено, должно

¹ Эстрогены не улучшают и не ускоряют готовность к родам, но, блокируя выработку пролактина, приводят к гипогалактии. Об этом хорошо осведомлены женщины-пользователи интернета и истцы по судебным делам и «причинении ущерба здоровью».

быть обязательно внедрено в клиническую практику. Мы (врачи) «обросли» множеством всевозможных не всегда научно обоснованных методов, способов, приемов, тактик, за которыми теряется истинное положение вещей. Надо отдать должное, большинство достижений акушерской науки и практики имеют благородную цель — снижение показателей перинатальной и материнской заболеваемости и смертности.

Но анализ современного состояния акушерства показывает — мы зачастую загоняем себя в угол. Почему средние по миру значения длительности родов являются отправной точкой принятия, чаще всего, скоропалительных и, в большинстве случаев, неправильных решений у конкретной беременной (частота использования утеротонических препаратов в мире достигает 60 %, и это только учтенные данные). Критерием правильного течения родов стало «время», а не динамика родового процесса. Проведенные исследования свидетельствуют, что женщины, начинающие родовую акт в родовспомогательном учреждении, имеют более короткую продолжительность родов по сравнению с теми, кто поступает в середине первого периода родов, но у первых регистрируется больше «трудных родов», характеризующихся большим количеством всевозможных вмешательств и большей частотой кесарева сечения. Истинных цифр использования в родах запрещенных пособий (Кристаллер) не знает никто.

Строгих рамок требуют вопросы оказания акушерского пособия, использования эпизиотомии. Стремление к уменьшению длины разреза приводит к прямо противоположному результату: до 80 % «малых» эпизиотомий продолжают в банальные разрывы промежности. И вместо зашивания резаной раны приходится зашивать разрыв. Результат — несостоятельность мышц тазового дна в молодом возрасте. Установлено, что эпизиотомия при гипоксии плода не является радикальным методом ускорения родов, а при высоко стоящей головке вообще не имеет смысла. Растущее количество случаев несостоятельности мышц тазового дна является следствием не только плохого восстановления промежности, но и «шадящего» его рассечения.

Вопросы ведения последового периода: длительность последового периода равная 5 минутам — это явный перебор. Можно, конечно, и меньше, но зачем? Какая в этом выгода?

До сих пор не утихают дискуссии по поводу количества и качества инфузионной терапии при восполнении кровопотери в акушерстве.

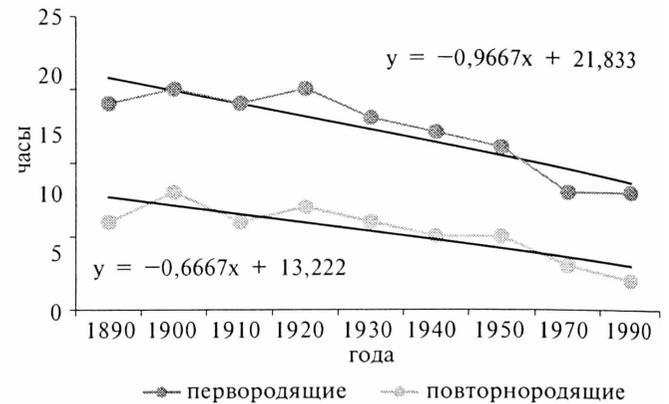


Рис. Динамика средней продолжительности родов

То, что раньше не подлежало сомнению, сейчас оценивается критически. Сейчас уже не вызывает сомнений, что приоритетом инфузионной терапии является качественный состав переливаемых растворов. Особенно это касается инфузионной терапии у женщин с гестозом, при котором гипергидратация приводит к весьма печальным последствиям. Мировые алгоритмы оперативного лечения гипотонического кровотечения предусматривают в первую очередь лигирование сосудов малого таза, и только в крайнем случае — экстирпацию матки. И это веление времени.

В заключение необходимо отметить, что в этом сообщении освещена лишь малая толика вопросов и проблем акушерской практики, остро нуждающихся в решении, пересмотре, критическом переосмыслении. Большинство широко используемых в акушерстве представлений, методов и тактик ведения, считающихся непреложной истиной, не подтверждены многоцентровыми, рандомизированными клиническими испытаниями и требуют глубоко научного и критического пересмотра в целях снижения показателей перинатальной, младенческой, детской и материнской заболеваемости и смертности.

OBSTETRIC AGGRESSION AS A CAUSE OF OBSTETRICAL CARE QUALITY DECLINE

Radzinsky V.E., Kostin I.N.

■ **Summary:** This report is based on the analysis of the most common mistakes of antenatal care and childbirth. Materials were collected in many cities of Russia (medical faculties of universities): 3000 case histories; materials of legal medical findings; information of internet; data of correspondence questionnaire of parturients.



© Т.Г. Яковенко

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

СЕТЬ РОДОВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ В ПЕТРОГРАДЕ К 1917 ГОДУ

■ **Общая характеристика** родовспомогательных учреждений в столице России накануне событий, изменивших политические, экономические и социальные основы государства. Статья иллюстрирована планом Санкт-Петербурга с указанием месторасположения родовспомогательных учреждений и пояснительной таблицей.

■ **Ключевые слова:** сеть родовспомогательных учреждений; родильные дома, родильные приюты, акушерские клиники; наличие и распределение акушерских кроватей; обеспечение населения акушерской помощью

К 1917 году в Петрограде (официальное название с 1914 по 1924 год) насчитывалось около 300 лечебных заведений. По данным литературных источников, акушерскую помощь оказывали примерно 39 из них [1, 2, 5–8]. Сеть родовспомогательных учреждений наглядно показана на плане Санкт-Петербурга (рис. 1). В работе использован план города на 1899 год [11], который отражает существовавшее с середины XIX века по февраль 1917 года территориальное деление Санкт-Петербурга на 12 частей и 7 участков [12]. При определении месторасположения заведений на плане использовался справочник-указатель по топонимике города [9].

В систему родовспомогательных учреждений входили 4 родильных дома, 24 родильных приюта, 11 клиник и отделений при учебных заведениях, больницах и частных лечебницах (табл.). По частям города заведения располагались неравномерно — от 1 до 4-х — при значительной разнице в количестве мест — от 10 до 282-х; на территории 4-х участков (Новодеревенского, Лесного, Охтинского, Александровского) пункты оказания акушерской помощи отсутствовали.

Самым крупным акушерским стационаром располагал Императорский Клинический Повивально-гинекологический институт. Основанный в 1797 году, институт в 1904 году переехал в новые, прекрасно оборудованные здания на Университетской линии Васильевского острова, рассчитанные на 200 кроватей, в том числе 164 акушерских.

Первое в городе родовспомогательное заведение акушерского профиля было открыто в 1771 году при Воспитательном доме. В 1835 году учреждение приобрело самостоятельность, в 1864 переведено в специально построенные здания на Надеждинской улице, рассчитанные на 113 мест.

Мариинский Родовспомогательный Дом был открыт в 1870 году на частные средства на Малом проспекте Петроградской части (70 кроватей). Практически с момента основания это учреждение в значительной мере финансировалось за счет города [10].

Александринский приют (Большой пр., 49) имел статус родильного дома, так как был крупнее городских родильных приютов (58 акушерских мест) и, как и выше названные заведения, имел в составе Школу для повивальных бабок. Приют был открыт в 1895 году на средства евангелических приходов и находился под покровительством императрицы Александры Федоровны.

Указанные родовспомогательные заведения, созданные в разное время по инициативе представителей царской семьи, постепенно перешли в ранг государственных, но ввиду скудности отпускаемых средств, во многом зависели от благотворителей и частных пожертвований.

Таблица

Распределение родовспомогательных учреждений и акушерских кроватей

Административные части и участки города	Родовспомогательные учреждения (с указанием месторасположения на плане)			Акушерские кровати по участкам и частям
	Родильные дома	Родильные приюты	Акушерские клиники и отделения больниц	
I. Адмиралтейская часть			(В4) Почтово-телеграфная больница	10
II. Казанская часть		(В4) Имени Великой Княгини Татьяны Николаевны	(Г4) Госпиталь Дворцового ведомства	40
III. Спасская часть		(Г4) 1-й Спасский (В4) 2-й Спасский		40
IV. Коломенская часть		(В4) Коломенский		20
V. Нарвская часть		(В5) 1-й Нарвский (В5) 2-й Нарвский	(Б5) Калинкинская больница	70
VI. Московская часть		(Г4) 1-й Московский (Г5) 2-й Московский	(Д4) Лечебница Общества врачебной помощи	60
VII. Литейная часть	(Д4) Родовспомогательное заведение	(Д4) Литейный	(Д3) Частная лечебница з-ра А. Д. Сагалова	153
VIII. Рождественская часть		(Д4) 1-й Рождественский (Б3) 2-й Рождественский	(Д3) Николаевский военный госпиталь (Д4) Городской барачный лазарет	105
IX. Александро-Невская часть		(Д4) 1-й Александро-Невский (Г5) 2-й Александро-Невский (Д5) Волковский земский	(Д4) Частная лечебница д-ра О. И. Арнштам	76
X. Васильевская часть	(В3) Императорский клинический повивально- гинекологический институт (Б4) Александринский приют	(Б4) Васильевский (Б4) Гаванский		282
XI. Петроградская часть	(В3) Марининский родовспомогательный дом	(Г3) 1-й Петровский (В2) 2-й Петровский	(Г2) клиники Женского медицинского института	165
XII. Выборгская часть		(Г2) 1-й Выборгский (Д3) 2-й Выборгский	(Г3) Клиники ВМА	90
Полюстровский участок		(Е2) Полюстровский земский	(Е2) Полюстровский земский барак	14
Петергофский участок		(Б6) Путиловский заводской		20
Шлиссельбургский участок		(Е5) Смоленский земский (Б5) Смоленский приходской		10
Акушерские кровати по типам учреждений	405	550	200	Всего 1155

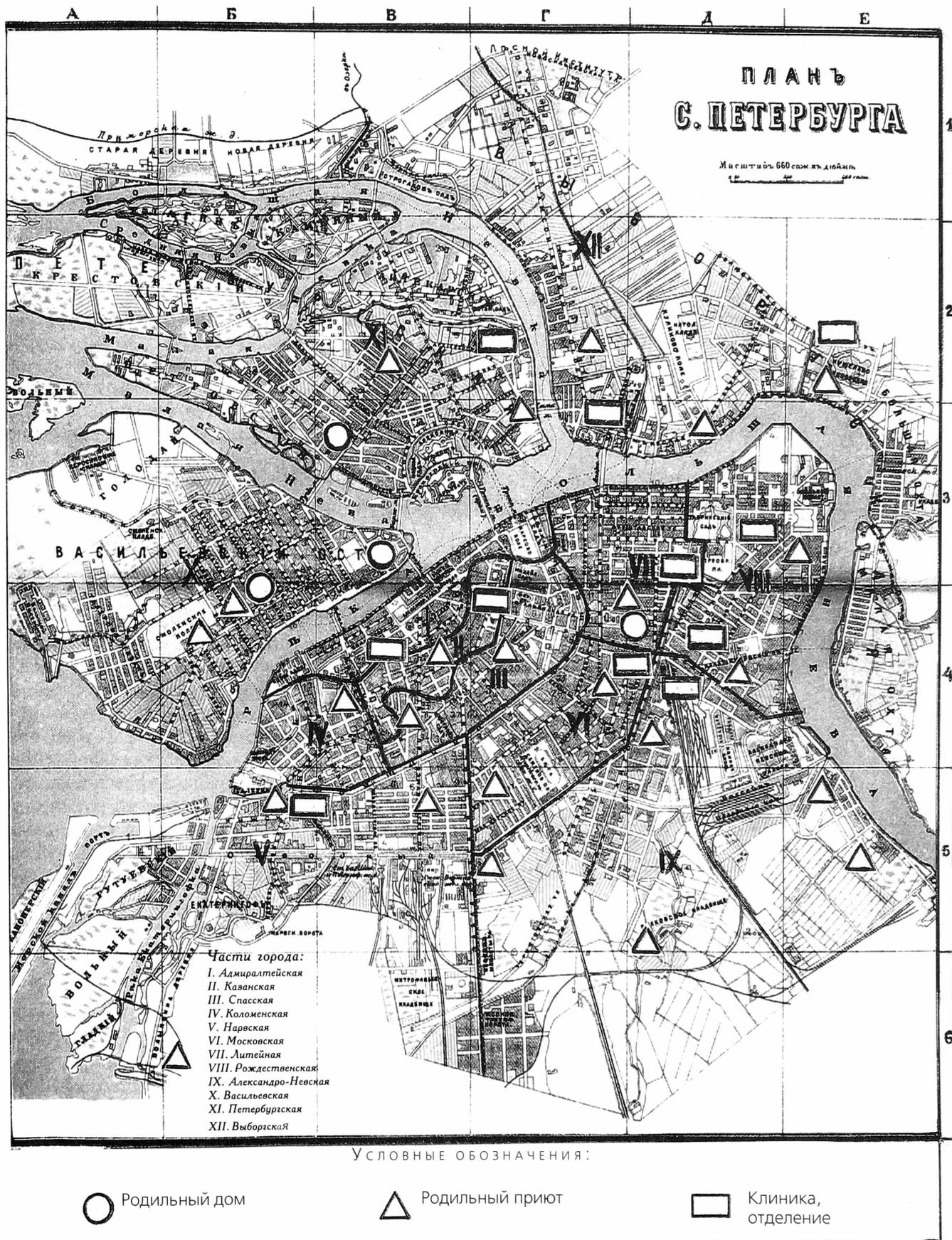


Рис. 1. Сеть родовспомогательных учреждений Санкт-Петербурга

Наибольшим количеством акушерских мест в совокупности располагали родильные приюты. Первые родильные приюты на 3-4 кровати появились в 1868 году, с 1883 года приюты перешли на попечение городских властей, предпринявших все меры к увеличению количества и укрупнению этих наиболее доступных простому населению заведений. Из 19 городских приютов 13 имели по 30 мест, 6 приютов — по 20. В 1915 году профессор Повивально-гинекологического института Л.И. Бубличенко составил «Типовой проект родильного приюта с приложением плана и инвентарного списка необходимого оборудования» [3]. Штат родильного приюта состоял из 1 врача-заведующего и 7-8 акушерок. Приюты возглавляли лучшие в своей области специалисты — В.В. Строганов, В.В. Желтухин, Д.А. Парышев, К.К. Скробанский и другие. Дмитрий Оскарович Отт на протяжении 10 лет (1886—1896 гг.) руководил 1-м Александро-Невским приютом на Ямской улице и высоко ценил полученный там опыт (рис. 2) [14]. Постепенно родильные приюты стали выполнять функции участковых (районных) родовспомогательных учреждений, за центральными родильными домами закрепились специализация

по оказанию помощи в наиболее сложных клинических случаях.

Акушерскими клиниками располагали высшие учебные медицинские учреждения города — Военно-медицинская академия (40 мест) и Женский медицинский институт (35). Из ведомственных больниц самое крупное акушерское отделение имел Николаевский военный госпиталь (40). Ведомственные лечебные учреждения при наличии свободных мест обслуживали гражданское население, но за установленную плату.

Для инфекционных больных город содержал незначительное количество акушерских мест в Барачном лазарете в память Государыни Императрицы Марии (около 15) и 10 для венерических больных в Калинкинской больнице.

В 7 (на 1917 год) частных женских лечебницах небольшие акушерские стационары имелись только в двух (см. табл.). Частная медицина в сфере акушерства не получила развития, так как требовала не только значительных материальных затрат на медицинское оборудование, но и особых бытовых условий. Незначительный объем частного сектора объясняется также и тем фактом, что практически все родовспомогательные учреждения могли предоставить желающим платные места в палатах повышенной комфортности.

Сведения (с незначительными расхождениями) об общем количестве акушерских мест к 1917 году и их распределении по типам учреждений встречаются в разных источниках, что объясняется особенностями этого периода. В условиях военного времени сбор и обработка информации были затруднены, кроме этого цифры постоянно менялись, так как часть помещений во многих родовспомогательных заведениях была отведена под временные лазареты. По данным профессора Д.А. Глебова, который на протяжении многих лет работал в городском отделе организации родовспоможения, к 1917 году в родовспомогательных заведениях города насчитывалось 1155 акушерских мест на 1,5 млн жителей [15]. В последующие годы, поскольку наблюдался отток населения из столицы, количество акушерских кроватей было сокращено до 1090 (из расчета 1 на 1 тыс.). По результатам исследований профессора Л.И. Бубличенко, в 1913 году из общего количества родов (44 403) 84,4 % были приняты в городских стационарах [4]. Учитывая определенную им динамику ежегодного прироста показателя родов в городских лечебных учреждениях на 4 %, можно сделать вывод, что к 1917 году охват населения стационарным родовспоможением приближался к 100 %. Приводимые Л.И. Бубличенко показатели свидетельствуют и о высоком уровне оказываемой медицинской помощи:

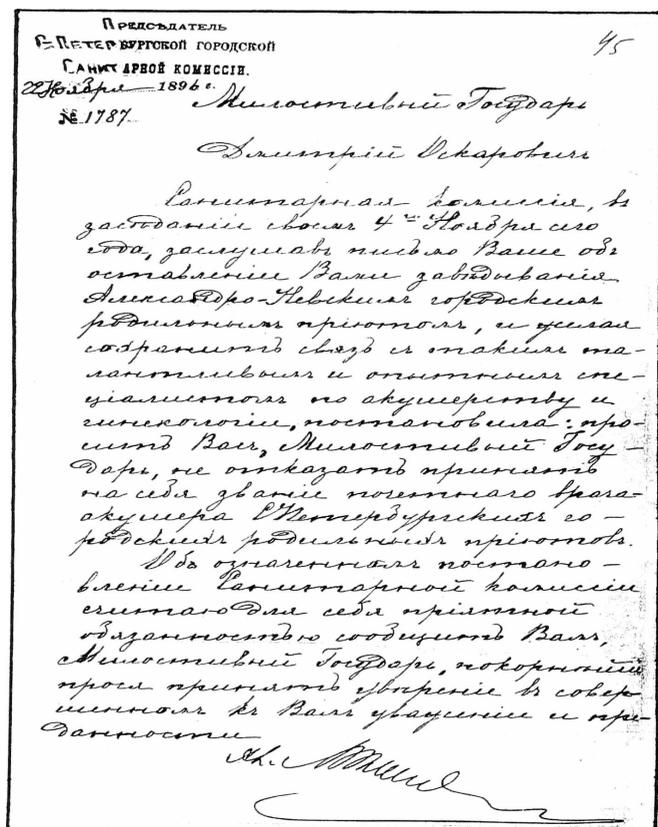


Рис. 2. О присвоении Д.О. Отту звания почетного врача-акушера Санкт-Петербургских городских родильных приютов. Уведомление городской Санитарной комиссии от 22 ноября 1896 года

общая смертность не превышала 0,5 %, от септических заболеваний — 0,2 %.

Однако известно, что в России был очень высоким показатель смертности детей на первом году жизни. Не составляли исключения и столицы, несмотря на то, что имели достаточное количество лечебных учреждений и медицинского персонала. Высокой была детская смертность — в Петербурге в начале XX века из 1 тыс. детей младенческого возраста умирало более 200. На решение этой проблемы были направлены усилия передовых слоев общества и в первую очередь врачей [11].

Прогрессивные деятели, выступая на медицинских съездах, на заседаниях научных и благотворительных обществ, в печати, требовали от властей принятия мер по созданию учреждений, где бы специалисты не только оказывали помощь женщине непосредственно в родах, но и осуществляли бы контроль за ходом беременности и имели бы возможность вести наблюдение за матерью и ребенком в послеродовом периоде. Зачатки таких учреждений в форме консультаций, пунктов «Капля молока», приютов и яслей для детей грудного возраста и других появились в столице в конце XIX начале XX века. Как отметил профессор Д.А. Глебов на одном из заседаний Акушерско-гинекологического общества, давая оценку дореволюционному периоду в области родовспоможения: «...медицинские учреждения были распылены между разными ведомствами и организациями, не объединены между собой единой задачей и единым руководством» [13]. Таким образом, новой власти предстояло, опираясь на достижения прежней, организовать и обеспечить охрану материнства и младенчества на должном уровне и в полном объеме.

Литература

1. Акушерско-гинекологические учреждения России: изд. Организационного Комитета 5-го Международного съезда акушеров и гинекологов (Санкт-Петербург, 1910). — СПб., 1910. — 334 с.
2. Э.К. Айламазян, Ю.В. Цвелев и др. Акушеры-гинекологи Санкт-Петербурга (наука в лицах) 1703–2003. — СПб: Изд-во Н-Л., 2003. — 240 с.
3. Бубличенко Л.И. Практические указания для устройства родильного приюта и приютов для беременных и родильниц. — Петроград, 1915. — 26 с.
4. Бубличенко Л.И. Роль родовспоможения в охране материнства и младенчества и постановка родовспоможения в Петрограде // Охрана материнства и младенчества. — 1916. — № 1 — С. 71–98.
5. Больничное дело // Записки по обозрению Санкт-Петербургского городского общественного управления и его деятельности. Ч. 2. — СПб., 1902. — С. 1–127.
6. Весь Петроград на 1917 год. — Петроград, 1917.
7. Врачебные и санитарные учреждения в Санкт-Петербурге. — СПб., 1910. — 65 с.
8. Грекова Т.И., Голиков Ю.И. Медицинский Петербург. — СПб: Фолио-пресс, 2001. — 416 с.
9. Кукушкина В.В. Топонимика Петербурга–Петрограда второй половины XIX начала XX вв. (до 1917 г.) по планам города: из фондов отдела картографии Российской национальной библиотеки. — СПб., 2000. — 353 с.
10. Призрение детства: сведения по общественной и частной благотворительности в России и за границей. Т. 2. — СПб., 1888. — С. 21.
11. Санкт-Петербург: Энциклопедический словарь. Изд. Ф.А. Брокгауза и И.А. Ефрона. Т. XXVIII. — СПб., 1899.
12. Санкт-Петербург. Петроград. Ленинград: энциклопедический справочник. — М., 1992.
13. Сборник работ членов Ленинградского акушерско-гинекологического общества за время войны и блокады. Вып. 2. — Л., 1945. — С. 155.
14. Уведомление городской Санитарной комиссии от 22 ноября 1896 года о присвоении Д.О. Отту звания почетного врача-акушера Санкт-Петербургских городских родильных приютов / Формулярный список Д.О. Отта на 1900 год. — Л. 45. (Семейный архив Е.А. Шаповаловой).
15. Центральный государственный архив научно-технической документации (ЦГАНТД). Фонд 193. Опись 1-1. Дело 592. Охрана материнства в г. Ленинграде за 20 лет после Октябрьской революции (1937 год). — Л. 135.

A SYSTEM OF DELIVERY INSTITUTIONS IN PETROGRAD BY 1917

Yakovenko T.G.

■ **Summary:** A general description of delivery institutions in the capital of Russia on the eve of cardinal changes in political, economic and social system of the State. The article is illustrated by a map of Saint-Petersburg with marked location of delivery institutions and explanatory table.

■ **Key words:** a system of delivery institutions; maternity hospitals; maternity shelters; delivery rooms; availability and distribution of obstetric beds; the provision of the inhabitants with an obstetric help



© Б.Н. Новиков¹,
В.Г. Вахарловский²,
К.А. Соколов¹, М.С. Смолина¹

Государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра акушерства и гинекологии¹, Санкт-Петербург;

НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН: лаборатория пренатальной диагностики наследственных и врожденных заболеваний², Санкт-Петербург

БЕРЕМЕННОСТЬ И РОДЫ У БОЛЬНОЙ СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИЕЙ

■ Представлено описание беременности и родов у инвалида I группы, страдающей генетически подтвержденной спинальной мышечной атрофией II типа (СМА II типа). Риск рождения ребенка со СМА составляет менее 0,5%. Беременность протекала без серьезных осложнений, родоразрешение проведено операцией кесарева сечения. Учитывая выраженную атрофию мышечной системы при анестезиологическом пособии были исключены миорелаксанты. Извлечен плод мужского пола с массой тела 1900 г и длиной 40 см, оценка по шкале Апгар 7/7 баллов, без генетической патологии. После родов были привлечены государственные социальные и общественные организации для помощи по уходу за новорожденным.

■ **Ключевые слова:** спинальная мышечная атрофия; беременность и роды; кесарево сечение; кососмещенный таз

В апреле 2004 года в клинику акушерства и гинекологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова при сроке беременности 34/35 недель поступила О.А.Н. 1971 г.р., инвалид I группы. Из анамнеза известно: родители пациентки практически здоровы. До 1,5 лет больная развивалась соответственно возрасту. В дальнейшем отмечена прогрессирующая слабость в обеих ногах, появились признаки атрофии мышц конечностей и спины. Заболевание медленно прогрессировало, и к 2-х летнему возрасту пациентка утратила способность ходить, но могла сохранять сидячее положение. Многократно была госпитализирована в различные детские больницы. В 15-летнем возрасте окончательно поставлен диагноз спинальной мышечной атрофии II типа.

Спинальные мышечные атрофии (СМА) относятся к группе заболеваний, наследуемых преимущественно по аутосомно-рецессивному типу и характеризующихся дегенерацией клеток передних рогов спинного мозга. Заболевание приводит к прогрессирующей атрофии скелетных мышц и их неуклонному ослаблению. Встречаются СМА с частотой 1:25000 человек [1]. Частота гетерозиготного носительства равна 1 на 40–60 человек.

Клинически выделяют три типа СМА. При СМА I типа (форме Верднига–Гоффмана) наблюдается тяжелое течение болезни. Во время беременности отмечается позднее, вялое шевеление плода. С рождения у ребенка выражена генерализованная мышечная гипотония, в первые месяцы жизни возникают атрофии и фасцикулярные подергивания в мышцах спины, проксимальных отделах верхних и нижних конечностей, в отдельных случаях наблюдаются ранние признаки бульбарных расстройств: слабый крик, вялое сосание, дисфагия, фибрилляция мышц языка. Отмечаются частые аспирации, респираторные инфекции, нередко пневмония. Течение болезни быстро прогрессирует, приводя к летальному исходу от дыхательной недостаточности и инфекционных осложнений к 1–1,5 годам жизни [1,3].

При СМА II типа пик манифестации клинических проявлений обычно приходится на 8–14 мес. По мере развития заболевания постепенно угасают сухожильные рефлексы, возникают костные деформации: кифосколиоз, деформации грудной клетки, контрактуры голеностопных суставов и деформации стоп. Только 25% больных могут самостоятельно сидеть, в редких случаях стоять



Фото 1.

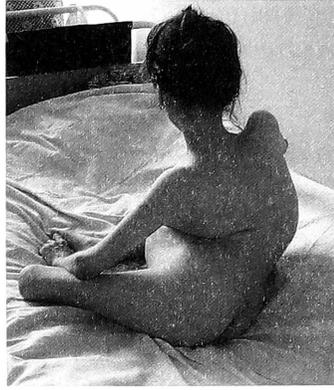


Фото 2.



Фото 3.

с поддержкой. Течение заболевания неблагоприятное. Больные в среднем живут до нескольких десятков лет. Течение заболевания О.А.Н. соответствовало клинической характеристике СМА-II. Фенотип больной при сроке беременности 34/35 недель представлен на фото 1, 2, 3.

При СМА III типа (форме Кугельберга-Веландера) первые признаки заболевания проявляются только на второй декаде жизни, течение процесса доброкачественное, при котором многие годы сохраняется способность к хождению. Независимо от типа СМА и времени манифестации ее симптомов психика больных остается сохранной.

Каждому больному с диагнозом СМА, особенно при форме Верднига-Гоффмана, когда дети погибают на первом году жизни, необходимо проведение молекулярно-генетического исследования по выявлению мутации, что является наиболее точной верификацией диагноза. Это крайне важно для выполнения пренатальной диагностики патологии при последующей беременности матери больного [4].

В основе заболевания лежит мутация гена, локализованного на длинном плече 5-й хромосомы, состоящего из 8 экзонов и получившего название SMN — Survival Motor Neuron («ген выживаемости мотонейрона»). Мутация гена SMN приводит к дефициту белка, от которого зависит качество работы передних рогов спинного мозга.

Клиническая характеристика каждого типа СМА достаточно полно изложена в литературе [1–3]. В то же время, в специальной литературе и ресурсах Internet сообщений о случаях беременности и родов у больных СМА нами не найдено.

Из анамнеза больной известно, что менструации с 11 лет по 5–6 дней, через 70–90 дней, обильные, умеренно болезненные. Половая жизнь с 26 лет в браке. Гинекологические за-

болевания отрицает. Беременность первая, наступила на 5 году регулярной половой жизни. На учет в женской консультации поставлена при сроке беременности 10/11 недель.

Первая половина беременности протекала без особенностей. Во второй половине беременности отмечались отеки на стопах, без повышения артериального давления. При беременности 30 недель перенесла острое респираторное вирусное заболевание с повышением температуры тела до 37,8 °С.

В клинику акушерства и гинекологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова беременная направлена в связи с появлением одышки. При поступлении живот овоидной формы, увеличен за счет беременной матки, соответствующей сроку беременности 34/35 недель. Матка в обычном тонусе, безболезненна. Положение плода продольное, предлежит головка плода, подвижна над входом в малый таз. Сердцебиение плода ясное, ритмичное, 136 ударов в минуту. Окружность живота — 78 см, высота стояния дна матки — 32 см, предполагаемая масса плода по индексу Рудакова — 2100 г. *Distantia spinarum* — 19 см, *distatia cristarum* — 20 см, *distantia trochanterica* — 21,5 см, индекс Соловьева — 12 см. Ромб Михаэлиса деформирован.

Наружные половые органы без патологических изменений. При влагалищном обследовании: вход во влагалище нерожавшей, наружный зев закрыт, шейка матки длиной 2,5 см, неравномерно размягчена, отклонена от проводной оси таза к крестцу. Через своды определяется головка плода над входом в малый таз. Мыс лостижим, *conjugata diagonalis* — 11 см (*conjugata vera* — 9 см). Полость малого таза представляется суженной.

Клинический диагноз. Беременность 34/35 недель. Нефропатия I степени. Анемия беременных. СМА II типа. Кососмещенный таз, сужение таза II степени. Миокардиодистрофия.

Легочно-сердечная недостаточность I степени. Анкилоз коленных и тазобедренных суставов, кифосколиоз позвоночника.

Проведена терапия гестоза. По совокупности показаний решено закончить беременность путем операции кесарева сечения.

Операция кесарева сечения была выполнена поперечным разрезом в нижнем сегменте матки. Продолжительность операции — 45 минут. Извлечен плод мужского пола массой 1900 г, длиной 40 см, окружность головы — 32 см, окружность груди — 31 см. Оценка по шкале Апгар 7/7 баллов. В процессе операции проведена двусторонняя перевязка и пересечение маточных труб. Учитывая наличие выраженной экстрагенитальной патологии и анатомических изменений, оперативное вмешательство проводилось под внутривенным наркозом с ингаляцией кислорода через маску. При анестезиологическом пособии не использовались миорелаксанты. Послеродовый период протекал без осложнений, состояние родильницы при выписке удовлетворительное. Выписана на 11 день после родов без ребенка.

Ребенок в первые сутки жизни с диагнозом: внутриутробная гипоксия, дыхательная недостаточность, недоношенность переведен в реанимационное отделение детской городской больницы № 1. При поступлении состояние тяжелое. На фоне проведенного лечения отмечена положительная динамика, ребенок был переведен на полное энтеральное питание. Появилось зрительное и слуховое сосредоточение. Головка умеренно конфигурирована, большой родничок на уровне костных краев. Мышечный тонус удовлетворительный, рефлексы — живые. Кожа розовая, слизистые влажные, чистые. Тоны сердца ритмичные, над легкими — пуэрильное дыхание. Живот мягкий, физиологические отправления в норме. Пупочная ранка эпителизируется.

При выписке через месяц после поступления состояние удовлетворительное: вес 2650 г (+750 г с рождения), окружность головы 35 см, окружность груди 31 см. Ребенок развивается без отклонений, симптомов наследственных заболеваний не отмечается.

Только при сроке беременности 25/26 недель беременная была направлена на консультацию к врачу-генетику, хотя подобная консультация должна быть осуществлена до беременности пациентки или в крайнем случае при постановке на учет в I-м триместре беременности.

Из генеалогического древа (рис. 1) следует, что только наша пациентка среди своих родственников (II₂ по родословной) страдает наследствен-

ным заболеванием, что свойственно аутосомно-рецессивному типу наследования. В лаборатории пренатальной диагностики наследственных и врожденных заболеваний НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН по нашему направлению было проведено молекулярно-генетическое исследование по выявлению мутации СМА-II — в 7-м и 8-м экзонах гена SMN (метод ПЦР с последующим SSCP анализом и рестрикционным анализом 8-го экзона) и выявлена делеция в обоих экзонах, что подтверждает диагноз СМА II.

Муж (II₃) пациентки страдает врожденной кортикотропной недостаточностью, постоянно принимает преднизолон. Гениталии развиты по мужскому типу. Живет в браке 5 лет. Принимая во внимание постоянное применение кортикостероидов, фертилен. Отметим, что его сестре (II₄), умершей в 3-летнем возрасте, поставили диагноз аденогенитального синдрома. Поэтому молекулярно-генетическое исследование было проведено и отцу ребенка. Мутаций, свидетельствующих о наличии у обследуемого аденогенитального синдрома получено не было, хотя это и не отрицает данный диагноз, так как он не всегда подтверждается генетически.

Таким образом, мать ребенка страдает СМА II с аутосомно-рецессивным путем наследования. Не исключено, что у мужа наблюдается также наследственное заболевание — аденогенитальный синдром, имеющее аутосомно-рецессивный путь наследования. Отметим, что пациентке неоднократно предлагалось прервать беременность в связи с тяжелым ее неврологическим состоянием, наличием наследственной патологии и по социальным причинам. Беременная и ее супруг

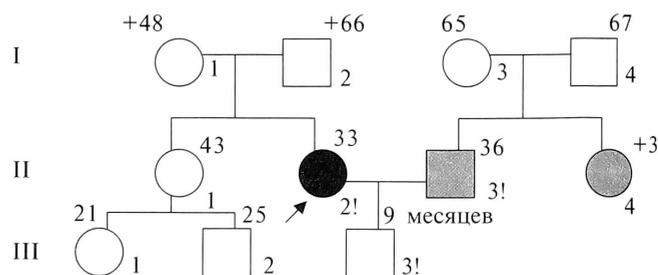


Рис. 1. Генеалогическое древо О.А.Н., 31 года (II₂), страдающей СМА II типа. Стрелкой обозначен пробанда, заштрихованными значками — больные наследственным или врожденным заболеванием.

Обозначения:

○ — женский тип

□ — мужской тип

+ — умер

! — лично обследован

Римскими цифрами обозначено поколение, арабскими над символом — возраст члена семьи, под символом — его порядковый номер

категорически отказались от прерывания беременности. Риск рождения плода со СМА II типа или адреногенитальным синдромом менее 0,5 %. В настоящее время, т.е. в возрасте ребенка 9 месяцев, признаков патологии нервно-мышечной и эндокринной системы у ребенка не наблюдается.

Таким образом, данное наблюдение показывает, что женщина, страдающая тяжелым наследственным дегенеративным заболеванием, каким является СМА II, способна забеременеть и родить здорового с генетической точки зрения ребенка.

Литература

1. Лобзин В.С., Сайкова Л.А., Шиман А.Г. Нервно-мышечные болезни. — СПб.: Гиппократ, 1998.
 2. Гринио Л.П., Агафонов Б.В. Миопатии. — М.: Медицина, 1997.
 3. Гринио Л.П. Атлас нервно-мышечных болезней — М.: Издательский дом АНС, 2004.
 4. Вахарловский В.Г., Баранов В.С. Наследственные болезни и дородовая диагностика. — СПб.: Знание, ИВЭСЭП, 2003.
- **Summary:** A pregnancy and labour description is given for a 1st group disabled person suffering from the genetically confirmed spinal muscular atrophy type II (SMA type II). Statistically, the risk for the infant being born with SMA is less than 0,5 %. No serious complications were identified during the pregnancy; the Caesarean section was performed during the delivery. Considering the substantial atrophy of the muscular system, myorelaxants were excluded during the followed anaesthesia. A male infant was extracted without genetic pathologies, weighing 1900 g, 40 cm long, scored 7/7 by the Apgar scale. State social and community organizations provided aid in caring for the baby.
- **Key words:** spinal muscular atrophy; pregnancy and childbirth; Caesarean section; obliquely-offcentered pelvis

© В.С. Корсак, Л.А. Щербина,
Е.В. Шелаева

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

ПОЛНЫЙ РАЗРЫВ МАТКИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ МИОМЭКТОМИИ (ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ)

■ В статье описан случай полного разрыва передней стенки тела матки по рубцу после лапароскопической миомэктомии при сроке беременности 31 неделя, который не сопровождался ни кровотечением, ни нарушением жизнедеятельности плода.

■ **Ключевые слова:**
лапароскопическая миомэктомия;
беременность; разрыв матки

В последние 10–15 лет как в зарубежной, так и в отечественной клинической практике, наблюдается все возрастающее распространение лапароскопической миомэктомии. При этом удаляются как небольшие, так и значительных размеров миоматозные узлы, расположенные субсерозно и интрамурально. Сегодня лапароскопическая миомэктомия нередко производится как симультанная операция. Поскольку одной из основных задач органосохраняющих операций является сохранение репродуктивной функции, то отдаленные последствия удаления миоматозных узлов в отношении течения беременности и родов нуждаются в систематизации и оценке. Без сомнения, самым тяжелым, угрожающим жизни матери и плода осложнением является разрыв матки. В современном акушерстве гистопатические изменения в миометрии играют главную роль в генезе разрыва матки [17].

В классическом случае осложнениями полного разрыва являются внутреннее кровотечение и антенатальная смерть плода. Мы наблюдали полный разрыв матки во время беременности по рубцу после лапароскопической миомэктомии, не сопровождавшийся ни кровотечением, ни нарушением жизнедеятельности плода.

Описание случая

Беременная К., 40 лет, история родов № 845, поступила в НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН в 20 часов 06.02.2004 с диагнозом: «Беременность 31 неделя. Угрожающие преждевременные роды. Порок развития матки?». Тянушие боли в поясничной области и необычно частые шевеления плода беспокоили беременную с 5 часов утра того дня. Около 19 часов беременная пришла на запланированное ранее ультразвуковое исследование. Врачом был установлен указанный выше диагноз и беременная направлена на госпитализацию.

Из соматического анамнеза

Черепно-мозговая травма в детстве, язвенная болезнь желудка, эзофагит, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, вегето-сосудистая дистония по гипертоническому типу. В 2002 году была диагностирована наследственная тромбофилия, дефект гена MTHFR с 677→Т, клиническими проявлениями которой являлись частые носовые кровотечения, кровотечения после родов и искусственных абортов.

Акушерский анамнез

Настоящая беременность — пятая.

1987 г. — самопроизвольный выкидыш при сроке 8–9 недель беременности с выскабливанием полости матки.

1988 г. — роды первые преждевременные в 36 недель, родовозбуждение в связи с тяжелой формой гестоза. Роды осложнились кровотечением в раннем послеродовом периоде. На 2-е сутки после родов развился приступ эклампсии. Ребенок родился массой 1800 г, жив, развивается нормально.

1993 и 2000 гг. — искусственные аборты, осложнившиеся кровотечением с повторным выскабливанием полости матки.

Гинекологический анамнез

В 1999 оперативная лапароскопия по поводу кисты правого яичника и множественной миомы матки. Из справки лечебного учреждения: «Интерстициально-субсерозный узел размером 2,5×3,0 см в дне матки, по задней стенке субсерозный узел — 0,5 см. Правый яичник содержит кисту диаметром 4,0 см. Произведена резекция правого яичника, консервативная миомэктомия. Ложе миоматозного узла, расположенного в области дна матки, ушито отдельными швами (полигликолид). Извлечение удаленных узлов и ткани яичника произведено через кольпотомический разрез без затруднений. Послеоперационный период протекал без осложнений. Заключение гистологического исследования: лейомиома, киста желтого тела с кровоизлияниями, мелкие фолликулярные кисты и белые атретические тела».

По поводу данной беременности состояла на учете в женской консультации с 11 недель беременности. В 16 недель, в рамках пренатальной диагностики, была выполнена трансабдоминальная плацентобиопсия.

Во время утреннего обхода 07.02.04 жалоб беременная не предъявляла. АД 100 и 60 мм рт. ст., пульс 8 уд/мин, удовлетворительного наполнения. Сердцебиение плода ясное, ритмичное, 150 уд/мин. Матка в нормальном тоне, при пальпации безболезненна, выше пупка по передней стенке матки обнаружено необычное «выпячивание», которое составляло в диаметре около 10,0 см, в нем легко прощупывались мелкие части плода. В результате дополнительного опроса было установлено, что за 20 дней до поступления,

18.01.04, во время шевеления плода внезапно развился приступ рвоты и слабости. С этого момента приступы внезапной «слабости», связанные с шевелениями плода, периодически повторялись.

Заключение ультразвукового исследования

В матке определяется один живой плод в головном предлежании. По фетометрическим данным соответствует 30/31 неделям беременности. В верхней трети передней стенки матки имеется дефект миометрия 6,0×5,0 см. За пределами матки определяется часть амниотической полости 8,0×5,0 см, в котором находится петля пуповины, при шевелении в него выходит ножка плода (рис. 1, 2).

Установлен диагноз — несостоятельность рубца матки. Разрыв матки?

Самочувствие беременной было хорошим, состояние — удовлетворительным. Показатели КТГ — вариант нормы.

Беременная считала себя здоровой, и с трудом удалось получить информированное согласие беременной на операцию.

В связи с наследственной тромбофилией, в условиях развернутой операции были проведены специальные подготовительные мероприятия: сделана гемо- и коагулограмма, осуществлен подбор крови, подготовлена свежемороженая плазма. По рекомендации гематолога перед началом операции были введены дицинон и криопреципитат.

После срединной нижней лапаротомии было обнаружено, что выпота и крови в брюшной полости нет, в верхней трети передней стенки тела матки имелся дефект диаметром около 6 см, через который пролабировал плодный пузырь (рис. 3). Край дефекта представлял собой некровоточившее

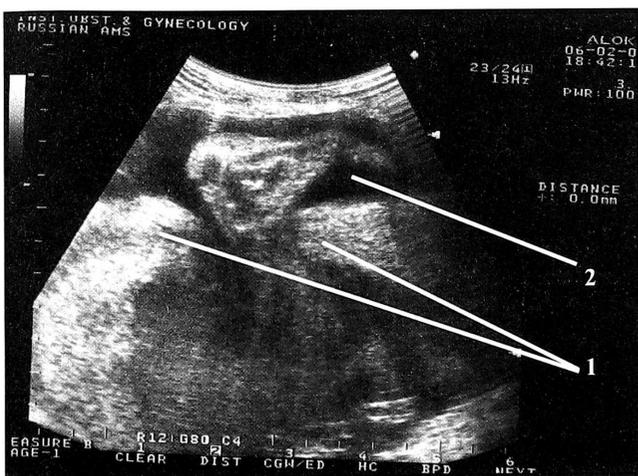


Рис. 1. Ультразвуковая сканограмма: 1 — миометрий передней стенки матки; 2 — плодный пузырь и ножка плода вне полости матки

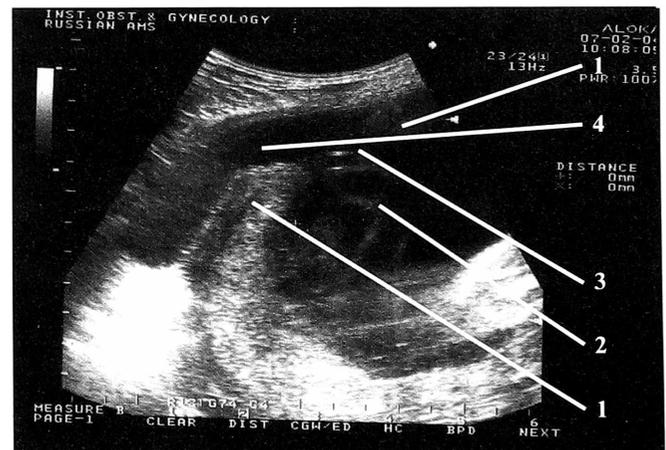


Рис. 2. Ультразвуковая сканограмма: 1 — миометрий передней стенки матки; 2 — пуповина; 3 — дефект стенки матки; 4 — плодный пузырь вне полости матки

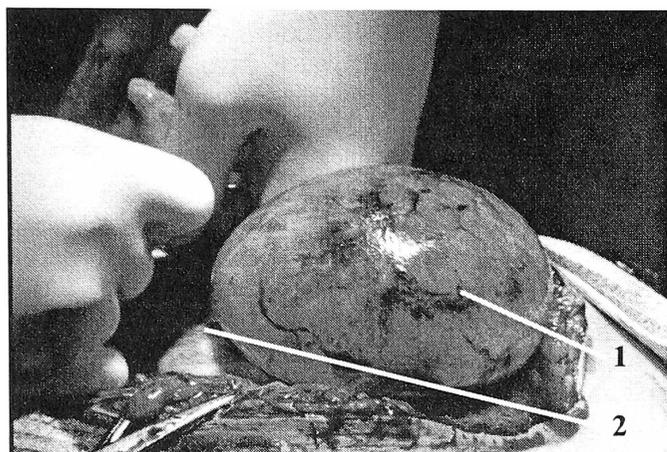


Рис. 3. Операционная рана: 1 — плодный пузырь; 2 — передняя стенка матки

вогочившее плотное, ригидное рубцовое кольцо (рис. 4). В пролабировавшем плодном пузыре, диаметр которого на глазах увеличился до 12 см, находились ножки плода и пуповина. Через край дефекта был произведен срединный продольный разрез матки, после чего вскрыт плодный пузырь и за ножки извлечен живой недоношенный мальчик без видимых пороков развития массой 1550 г, длиной 41 см. В результате выраженного рубцово-спаечного процесса правая маточная труба и остатки резецированного ранее яичника оказались «вмурованы» в заднюю стенку матки. После разъединения конгломерата сращений, в который входили сальник и петли кишечника, произведена надвлагалищная ампутация матки с правыми придатками. Кровопотеря во время операции составила 1200 мл, компенсирована переливанием компонентов крови, плазмы и растворов.

Описание макропрепарата

Тело послеродовой матки $15,0 \times 15,0 \times 10,0$ (см). Толщина миометрия у края ампутации 3,5 см. На передней стенке по средней линии имеется дефект $5,0 \times 4,0$ см, продолжающийся в операционный разрез длиной 4,0 см. Края дефекта белесые, плотные, гладкие, толщина миометрия в этой области 3,0 см.

Результат гистологического исследования

Диффузный периваскулярный и межмышечный склероз в теле матки с умеренной мононуклеарной инфильтрацией. В области разрыва выраженные дистрофические изменения миометрия. Вращение синцитиотрофобласта в миометрий.

Заключительный диагноз

Роды II преждевременные на 31 неделе беременности. Полный разрыв передней стенки тела матки по рубцу после лапароскопической консер-

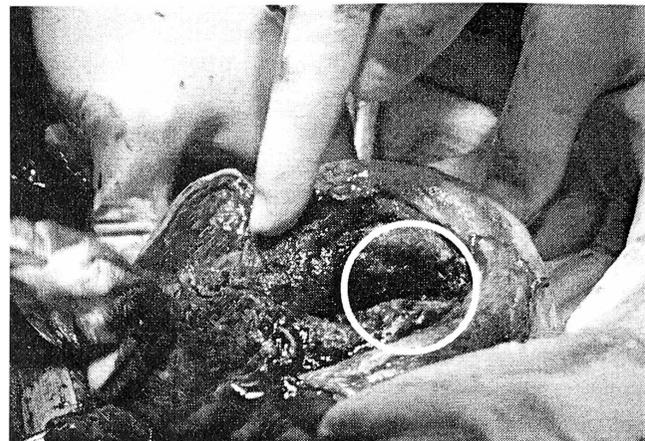


Рис. 4. Матка после извлечения плода и последа. В кольце: область разрыва стенки, край дефекта — некротическая рубцовая ткань

вативной миомэктомии. Приращение плаценты (Placenta accrete). Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез. Наследственная тромбофилия. Дефект гена MTHFR с $677 \rightarrow T$. ВСД по гипертоническому типу. Язвенная болезнь желудка. Эзофагит.

Течение послеоперационного периода гладкое. Выписана на 8-е сутки в удовлетворительном состоянии. Недоношенный ребенок был переведен в городскую детскую больницу на 2-й этап выхаживания и выписан домой в удовлетворительном состоянии.

Обсуждение

Полный гистопатический разрыв матки в третьем триместре беременности произошел вследствие расхождения рубца после лапароскопической миомэктомии. В описанном случае, на наш взгляд, заслуживают особого внимания и обсуждения несколько моментов.

Из анамнеза, касающегося последних недель беременности, можно сделать вывод, что разрыв матки произошел при сроке беременности 27 недель (18.01.04), когда впервые во время шевеления плода развился приступ слабости и рвоты. В дальнейшем похожие приступы повторялись неоднократно, хотя и развивались не при каждом шевелении плода. Причиной их, по всей видимости, была реакция брюшины или желудка на контакт с ними двигающихся конечностей плода при выходе их за пределы полости матки.

Один из авторов этой публикации наблюдал женщину с брюшной беременностью, которая обратилась к врачу в конце второго триместра с жалобами на потерю сознания во время некоторых шевелений плода, что было расценено, как

следствие удара конечностью плода в солнечное сплетение.

Отсутствие при полном разрыве передней стенки матки с выходом части плодного яйца в брюшную полость таких осложнений, как кровотечение и нарушение жизнедеятельности плода встречается редко, и в данном случае может быть объяснено тем, что разрыв произошел в результате расхождения бессосудистого послеоперационного рубца, находившегося вне зоны расположения плаценты. Причем замещению рубцовой тканью в этом месте были подвергнуты все слои стенки, как миометрий, так и эндометрий.

С 18 января до утра 7 февраля 2004 года, в течение практически трех недель, беременная была осмотрена 4 врачами разных учреждений, ей проводилось ультразвуковое исследование, но ни истончение рубца, ни тем более разрыв матки не были даже заподозрены. Можно предположить, что коллеги не проводили классической пальпации живота и матки, а ограничивались приемами Леопольда–Левицкого, а УЗИ либо проводилось не по принятому протоколу, либо его данные неправильно трактовались, как это было во время амбулаторного исследования в день госпитализации.

Этот случай был доложен на нескольких конференциях. При его обсуждении коллегами доминирующим было мнение, что причиной формирования несостоятельного рубца могли быть трудности при ушивании раны стенки матки. Наложение швов на ложе узла при лапароскопическом доступе — достаточно сложная манипуляция. Даже при хорошем владении лапароскопической техникой добиться должной кооптации краев раны удается не всегда. Сложно это сделать при большой площади и глубине раны, что бывает при интрамуральном расположении узла. В таких случаях оправдан переход к минилапаротомии. Во время дискуссий особо подчеркивалось, что нередко перед наложением швов для остановки кровотечения применяются различные варианты электрокоагуляции, а при удалении субсерозных узлов часто используется монополярная или биполярная техника в режимах резанья и коагуляции без последующего наложения швов. Известно, что деструкция тканей при коагуляции может быть весьма значительной. Полноценность рубца после таких вмешательств и его состоятельность во время беременности и родов сомнительны. Однако это заключение было предположением, основанным на личных впечатлениях, а не на результатах целенаправленных исследований. При обсуждении описанного случая профессор Г.А. Савицкий (НИИ АГ им. Д.О. Отта РАМН)

обратил внимание на то, что при «ножевом» удалении миоматозного узла без вскрытия полости матки внутренний слой миометрия остается интактным. По его мнению, отсутствие травмы внутреннего слоя является фактором, обеспечивающим сохранность функциональной полноценности матки. В то же время, тотальная рубцовая деформация всех слоев стенки матки является косвенным свидетельством более обширной операционной травмы, чем ее оценивали хирурги, проводившие миомэктомию.

A priori любое хирургическое вмешательство на матке снижает полноценность ее стенки и является фактором, повышающим риск разрыва матки во время беременности. При органосохраняющих операциях на матке принципиальное значение имеет корректная оценка степени риска этого осложнения.

Имеющиеся в литературе публикации свидетельствуют, что вопрос о полноценности рубца после миомэктомии при различной технике ее исполнения не получил пока однозначного ответа. Знакомство с литературой показывает общее позитивное отношение к лапароскопической миомэктомии, главными преимуществами которой являются: более легкое течение послеоперационного периода, более быстрое восстановление трудоспособности, меньшее число ранних осложнений [5, 10]. В большинстве работ не отмечено повышения риска осложнений после таких операций во время беременности и родов, в том числе и в отношении разрыва матки [2, 7, 11, 13–15]. J.В. Dubuisso и соавт. [4] на основе результатов достаточно большого хорошо организованного исследования пришли к заключению, что частота разрыва матки после лапароскопической миомэктомии составляет около 1%. В целом ряде исследований с числом наблюдений от 41 до 635 авторы не имели ни одного случая разрыва матки [1–3, 9, 12]. Вместе с тем, заслуживают особого внимания сообщения о разрывах матки по рубцу в третьем триместре беременности после электромиолизиса [1], после удаления субсерозных узлов на ножке с использованием электрокаутеризации [6, 8]. Из этого можно сделать вывод, что деструкция стенок матки при электрокаутеризации может иметь негативные последствия при формировании рубца. В этой связи следует согласиться с мнением С.Н. Nezhat и соавт. [11] и J.В. Dubuisso и соавт. [4], которые считают, что для окончательного заключения в отношении риска разрыва матки после различных вариантов лапароскопической миомэктомии необходимо продолжение исследований этой проблемы.

Учитывая все возрастающее использование лапароскопии и консервативной миомэктомии в отечественной клинической практике, следует обратить внимание врачей на то, что любые операции на матке должны рассматриваться как фактор повышенного риска по разрыву матки во время беременности и родов.

Литература

1. *Campo S., Campo V., Gambadauro P.* Reproductive outcome before and after laparoscopic or abdominal myomectomy for subserous or intramural myomas // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2003. – Vol. 110, N 2. – P. 215–219.
2. *Darai E., Dechaud H., Benifla J.L. et al.* Fertility after laparoscopic myomectomy: preliminary results // *Hum. Reprod.* – 1997. – Vol. 12, N 9. – P. 1931–1934.
3. *Di Gregorio A., Maccario S., Raspollini M.* The role of laparoscopic myomectomy in women of reproductive age // *Reprod. Biomed. Online.* – 2002. – Vol. 4, Suppl. 3. – P. 55–58.
4. *Dubuisso J.B., Fauconnier A., Babaki-Fard K. et al.* Laparoscopic myomectomy: a current view // *Hum. Reprod. Update.* – 2000. – Vol. 6, N 6. – P. 588–594.
5. *Falcone T., Bedaiwy M.A.* Minimally invasive management of uterine fibroids // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2002. – Vol. 14, N 4. – P. 401–407.
6. *Hasbargen U., Summerer-Moustaki M., Hillemanns P. et al.* Uterine dehiscence in a nullipara, diagnosed by MRI, following use of unipolar electrocautery during laparoscopic myomectomy: Case report // *Hum. Reprod.* – 2002. – Vol. 17, N 8. – P. 2180–2182.
7. *Landi S., Fiaccavento A., Zaccoletti R. et al.* // *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* – 2003. – Vol. 10, N 2. – P. 177–181.
8. *Lieng M., Istre O., Langebrekke A.* Uterine rupture after laparoscopic myomectomy // *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* – 2004. – Vol. 11, N 1. – P. 92–93.
9. *Malzoni M., Rotond M., Perone C. et al.* Fertility after laparoscopic myomectomy of large uterine myomas: operative technique and preliminary results // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* – 2003. – Vol. 24, N 1. – P. 79–82.
10. *Miller C.E.* Myomectomy. Comparison of open and laparoscopic techniques // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* – 2000. – Vol. 27, N 2. – P. 407–420.
11. *Nezhat C.H., Nezhat F., Roemisch M. et al.* Pregnancy following laparoscopic myomectomy: preliminary results // *Hum. Reprod.* – 1999. – Vol. 14, N 5. – P. 1219–1221.
12. *Roemisch M., Nezhat F.R., Nezhat A.* Pregnancy after Laparoscopic Myomectomy // *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* – 1996. – Vol. 3, N 4 (Suppl.) – P. 42.
13. *Seinera P., Farina C., Todros T.* Laparoscopic myomectomy and subsequent pregnancy: results in 54 patients // *Hum. Reprod.* – 2000. – Vol. 15, N 9. – P. 1993–1996.
14. *Seracchioli R., Rossi S., Govoni F. et al.* Fertility and obstetric outcome after laparoscopic myomectomy of large myomata: a randomized comparison with abdominal myomectomy // *Hum. Reprod.* – 2000. – Vol. 15, N 12. – P. 2663–2668.
15. *Soriano D., Dessolle L., Poncelet C. et al.* Pregnancy outcome after laparoscopic and laparoconverted myomectomy // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2003. – Vol. 108, N 2. – P. 194–198.
16. *Vilos G.A., Daly L.J., Tse B.M.* Pregnancy outcome after laparoscopic electromyolysis // *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* – 1998. – Vol. 5, N 3. – P. 289–292.
17. *Penuna M.A.* Разрыв матки. – Л.: Медицина, 1984.

COMPLETE UTERINE RUPTURE DURING PREGNANCY AFTER LAPAROSCOPIC MYOMECTOMY (CASE REPORT)

Korsak V.S., Shcherbina L.A., Shelaeva E.V.

■ **Summary:** A 40-year-old woman was admitted with an imminent premature labor at the 31st week of pregnancy and a complete uterine rupture was diagnosed after the echography, while there was no internal bleeding, no maternal or fetal distress. She underwent a laparoscopic myomectomy 5 years before. After caesarian section and a subtotal hysterectomy the mother and a life baby were discharged. Review of current literature.

■ **Key words:** laparoscopic myomectomy; pregnancy; uterine rupture



Протокол № 1

Общего собрания членов Общества акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного региона

Повестка дня

Присутствовало 102 человека.

1. Современные методы оперативного родоразрешения

Павлович Владимир Георгиевич (фото 1),
доцент кафедры репродуктивного здоровья женщины СПб
ГМАПО, к.м.н.

В обсуждении доклада выступили проф. Новиков Б.Н., проф.
Абрамченко В.В., проф. Айламазан Э.К.

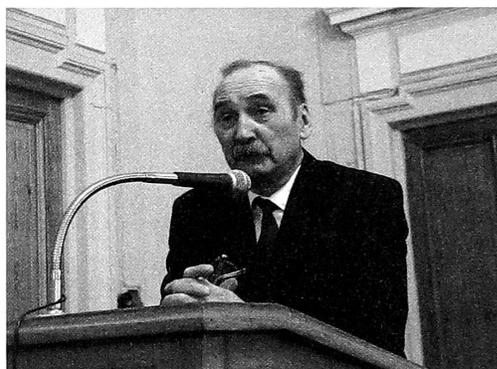


Фото 1.

Постановили: подготовить и провести заседание членов Общества, посвященное обсуждению показаний, современной технике кесарева сечения, профилактике и лечению осложнений (декабрь 2005 года).

Принято «единогласно».

2. Итоговая информация о работе правления Ассоциации акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и Ленинградской области и о создании Общества акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного региона

Айламазан Эдуард Карпович (фото 2),

НИИ АГ им. Д.О. Отта РАМН, академик РАМН, д.м.н., профессор.

Постановили:

— информацию о работе правления Ассоциации акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и Ленинградской области утвердить «единогласно»;



Фото 2.

— создать Общество акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного региона. Принято «единогласно».

3. Рассмотрение устава Общества акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного региона

Цвелев Юрий Владимирович (фото3),



Фото 3.

кафедра акушерства и гинекологии ВМедА, д.м.н., профессор.

Постановили: утвердить устав Общества акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного региона. Выбрать правление Общества и поручить ему провести юридическую оценку и регистрацию общества в Главном управлении Министерства юстиции РФ по Санкт-Петербургу и Ленинградской области.

Принято «единогласно».

4. Выборы правления Общества акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного региона

Новиков Борис Николаевич (фото 4), главный акушер-гинеколог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, д.м.н., профессор.

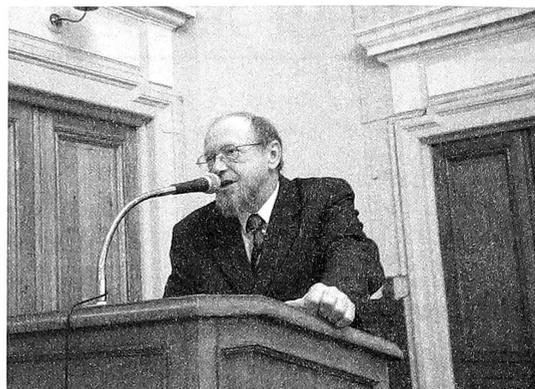


Фото 4.

Профессором Новиковым Б.Н. предложен количественный состав правления — 15 человек (фото 5).

Принято «единогласно».

Предложенный поименный состав:

1. Айламазян Эдуард Карпович — академик РАМН, профессор, главный акушер-гинеколог СЗО РФ, директор НИИ АГ им. Д.О. Отта РАМН, главный редактор «Журнала акушерства и женских болезней».

2. Абашин Виктор Григорьевич — д.м.н., начальник кафедры акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии, член редакционного совета «Журнала акушерства и женских болезней».

3. Атласов Владимир Олегович — главный врач роддома № 9.

4. Бежнатьев Виталий Федорович — д.м.н., старший преподаватель кафедры акушерства и гинекологии ВМедА, председатель секции гинекологов-эндоскопистов Общества акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного региона, ответственный секретарь «Журнала акушерства и женских болезней».

5. Гайдуков Сергей Николаевич — профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Санкт-Петербургской Государственной пе-



Фото 5.

диатрической медицинской академии, член редакционного совета «Журнала акушерства и женских болезней».

6. Коршунов Михаил Юрьевич — к.м.н., главный акушер-гинеколог Комитета по здравоохранению Ленинградской области.

7. Костючек Дина Федоровна — профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 1 Санкт-Петербургской Государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова, член редакционного совета «Журнала акушерства и женских болезней».

8. Красильников Сергей Валентинович — главный гинеколог Комитета по здравоохранению Архангельской области.

9. Новиков Борис Николаевич — профессор, главный акушер-гинеколог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, член редакционного совета «Журнала акушерства и женских болезней».

10. Репина Маргарита Александровна — профессор кафедры репродуктивного здоровья женщин Санкт-Петербургской медицинской академии последиplomного образования, зам. главного

редактора «Журнала акушерства и женских болезней».

11. Родин Игорь Геннадьевич — генеральный директор ООО «Издательство П-Л», издатель «Журнала акушерства и женских болезней».

12. Симчера Иван Андреевич — к.м.н., преподаватель кафедры акушерства и гинекологии ВМедА.

13. Тарасова Марина Анатольевна — профессор, заместитель директора НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта РАМН, член редакционной коллегии «Журнала акушерства и женских болезней».

14. Цвелев Юрий Владимирович — профессор, кафедра акушерства и гинекологии ВМедА, зам. главного редактора «Журнала акушерства и женских болезней».

15. Яковлева Наталья Алексеевна — начмед родильного дома № 6 им. проф. В.Ф. Снегирева.

Правление Общества акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного региона избрано «единогласно».

Протокол № 2

Заседания правления Общества акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного региона

Присутствовало 13 человек:

Айламазян Э.К., Атласов В.О., Беженарь В.Ф., Гайдуков С.Н., Коршунов М.Ю., Костючек Д.Ф., Красильников С.В., Новиков Б.Н., Репина М.А., Симчера И.А., Тарасова М.А., Цвелев Ю.В., Яковлева Н.А.

Повестка дня

1. Избрание Президента Общества акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного региона

Постановили: Президентом Общества акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного региона избрать академика Айламазяна Э.К.

Принято «единогласно».

2. Избрание вице-президента Общества акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного региона

По предложению академика Айламазяна Э.К. вице-президентом Общества акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного региона избран профессор Цвелев Ю.В. — «единогласно».

3. Распределение обязанностей членов правления Общества акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного региона.

Секретарь правления Общества акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного региона, к.м.н. Симчера И.А.

**МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНЫЙ КОНГРЕСС
«ОПЕРАТИВНАЯ ГИНЕКОЛОГИЯ — НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ»
22–24 НОЯБРЯ 2005 ГОДА
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ**

Второе информационное письмо



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 конгресса: Российское Общество акушеров-гинекологов, Общество акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного региона, НИИ АГ им. Д.О. Отта РАМН, Северо-Западное отделение РАМН, «Журнал акушерства и женских болезней».

Приглашаем принять участие в конгрессе акушеров-гинекологов, а также урологов, онкологов, хирургов, проктологов и врачей других специальностей.

Основные направления программы конгресса:

- инструментальные методы диагностики в репродуктологии;
- лапароскопия в лечении бесплодия, фертилоскопия;
- лапароскопическая гистерэктомия, расширенная лапароскопическая гистерэктомия;
- инструментальные методы диагностики стрессового недержания мочи и пролапса гениталий;
- лапароскопическое лечение пролапса гениталий и недержания мочи;
- вагинальные методы лечения пролапса гениталий и недержания мочи;
- лапароскопия и гистероскопия в диагностике и лечении эндометриоза;
- лапароскопия в лечении доброкачественных опухолей яичников;
- лапароскопия и гистероскопия в неотложной гинекологии;
- лапароскопия и гистероскопия в онкогинекологии;
- современные хирургические технологии в онкогинекологии;
- гистерорезектоскопия в лечении доброкачественных новообразований матки;
- особенности анестезиологического обеспечения лапароскопических операций;
- синтетические материалы в оперативной гинекологии;
- применение современных фармакологических препаратов в лечении гинекологических больных (контрацепция, хирургическая менопауза, ЗГТ, химиотерапия, антибиотикотерапия, инфузионная терапия).

В научных сессиях конгресса примут участие ведущие специалисты по лапароскопической, гистероскопической и вагинальной хирургии из России, Франции, Германии, Англии, Израиля и других стран, а также практические врачи и ученые Северо-Западного Федерального Округа России, заведующие кафедрами вузов, руководители центров планирования семьи и репродукции, руководители и члены ассоциаций. Наряду с клиническими лекциями и демонстрациями будут проводиться прямые трансляции операций. По окончании конгресса участникам выдается международный диплом-сертификат. Во время конгресса будет проведена выставка фирм-производителей медицинского оборудования, расходных материалов и лекарственных препаратов, используемых в оперативной гинекологии. Конгресс проводится при технической поддержке компании «Карл Шторц ГмбХ и КО» (Германия).

Регистрация участников в холле 2-го этажа НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН по адресу Санкт-Петербург, Менделеевская линия Васильевского острова, 3 начнется 22 ноября 2005 года в 7.30.

Проезд с Невского проспекта троллейбусом № 7 до остановки «Биржевая площадь», троллейбусами № 1, 10, автобусом № 7 до остановки «Университетская набережная», пешком от станции метро «Спортивная» или «Василеостровская» (10–15 мин).

Заявки на участие в конгрессе, публикацию тезисов, выступление с докладом (продолжительность доклада 15 минут), присылайте по факсу +7 (812) 328-23-61 или e-mail: bez_vitaly@yandex.ru.

Тезисы докладов принимаются только в электронном виде по e-mail: bez_vitaly@yandex.ru до 10 сентября 2005 года. При направлении докладов и тезисов обязательно **указывайте тему**: Доклады на конгресс: «Оперативная гинекология — новые технологии» или тезисы на конгресс: «Оперативная гинекология — новые технологии».

Уверены, что наш конгресс станет событием 2005 года в научной жизни акушерско-гинекологической общественности Северо-Западного региона России.

Президент Общества акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного региона России, академик РАМН профессор Э.К. Айламазян

Президиум конгресса

Айламазян Эдуард Карпович (Россия) — академик РАМН, директор НИИ АГ им Д.О. Отта РАМН, президент Общества акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного региона России.

Кулаков Владимир Иванович (Россия) — академик РАМН, директор Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, президент Российского Общества акушеров-гинекологов.

Научный комитет конгресса

акад. РАМН проф. Айламазян Э.К. (Санкт-Петербург)
 д.м.н. Абашин В.Г. (Санкт-Петербург)
 акад. РАМН проф. Адамян Л.В. (Москва)
 д.м.н. Азиев О.В. (Москва)
 проф. Wattiez A. (Strasbourg, France)
 проф. Ашрафян Л.А. (Москва)
 чл.-корр. РАМН проф. Баранов В.С. (Санкт-Петербург)

д.м.н. Беженарь В.Ф. (Санкт-Петербург)
 проф. Бреусенко В.Г. (Москва)
 проф. Буянова С.Н. (Москва)
 проф. But I. (Maribor, Slovenia)
 проф. Ищенко А.И. (Москва)
 проф. Namou J. (Paris, France)
 д.м.н. Каппушева Л.М. (Москва)
 проф. Кира Е.Ф. (Москва)
 проф. Kletsel A. (Osnabrueck, Germany)
 проф. Корсак В.С. (Санкт-Петербург)
 чл.-корр. РАМН проф. Краснопольский В.И. (Москва)
 акад. РАМН проф. Кулаков В.И. (Москва)
 проф. Лоран О.Б. (Москва)
 проф. Magos A. (London, UK)
 проф. Максимов С.Я. (Санкт-Петербург)
 проф. Новикова Е.Г. (Москва)
 проф. Новиков Б.Н. (Санкт-Петербург)
 проф. Ниаури Д.А. (Санкт-Петербург)
 д.м.н. Павлова Н.Г. (Санкт-Петербург)
 д.м.н. Петрова В.Д. (Москва)
 проф. Петров С.Б. (Санкт-Петербург)
 д.м.н. Попов А.А. (Москва)
 проф. Потин В.В. (Санкт-Петербург)
 проф. Пучков К.В. (Рязань)
 проф. Пушкарь Д.Ю. (Москва)
 проф. Радзинский В.Е. (Москва)
 проф. Botchorishvili R. (Clermont-Ferrand, France)
 акад. РАМН проф. Савельева Г.М. (Москва)
 проф. Савицкий Г.А. (Санкт-Петербург)
 проф. Салов И.А. (Саратов)
 проф. Сельков С.А. (Санкт-Петербург)
 проф. Сичинава Л.Г. (Москва)
 проф. Стрижелецкий В.В. (Санкт-Петербург)
 проф. Тарасова М.А. (Санкт-Петербург)
 д-р Tsivyan A. (Holon, Israel)
 проф. Фаткуллин И.Ф. (Казань)
 д-р Holthaus V. (Osnabrueck, Germany)
 проф. Урманчеева А.Ф. (Санкт-Петербург)
 проф. Цвелев Ю.В. (Санкт-Петербург)
 д.м.н. Штыров С.В. (Москва)

Адрес оргкомитета

НИИ АГ им. Д.О. Отта РАМН, оргкомитет конгресса (Беженарь В.Ф.)
 Менделеевская линия Васильевского острова, 3, Санкт-Петербург, 199034; тел./факс: +7 (812) 328-23-61, e-mail: bez_vitaly@yandex.ru
 Дополнительная информация по телефонам: 328-98-03, 328-98-45, 328-98-24, 328-98-75, код Санкт-Петербурга — 812

Язык конгресса

Официальный язык конгресса — русский с переводом на английский. Организаторы рас-

Заявка на участие в конгрессе

(высылается почтой или электронной почтой)

Имяотчествофамилия

.....

Страна.....город.....почтовый индекс.....

Телефон.....факс.....e-mail

Я хотел бы представить (нужное отметить): О выступление О тезисы О другое
под следующим названем:**Я прилагаю:** О доклад О тезисы О другое**Заявка на гостиницу:** не нужна номер одноместный номер двухместный номер полу-люкс номер люкс

Забронировать гостиницу с _____. по _____. включительно.

смотрят предложения о других языках в зависимости от количества делегатов.

Правила оформления тезисов

Тезисы представляются на русском и английском языках. Тезисы, высланные по факсу, не принимаются. Объем тезисов не должен превышать 1 страницы формата А4 с размером полей 3 см слева и справа, 2,5 см сверху и снизу, шрифт Times New Roman 12 pt. В первой строке укажите название тезисов, в следующей строке — ФИО автора(ов), учреждение и страну. Между заголовком и текстом тезисов используйте двойной интервал. Текст тезисов печатайте через один интервал, без выделения абзацев, используя ширину рамки полностью, по следующему плану: цель, материалы и методы, результаты, заключение.

Последний срок подачи тезисов: 10 сентября 2005 года.

Просьба подтвердить свое участие в конгрессе по контактному телефону (факсу) или письмом (электронным письмом). Авторы, чьи материалы приняты для презентации, должны зарегистрироваться и оплатить регистрационный взнос.

Стоимость участия

Стоимость участия в Международном научном конгрессе «Оперативная гинекология — новые технологии», посвященном 150-летию профессора Дмитрия Оскаровича Отта составляет 2500 рублей, для члена Общества акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного региона России — 2000 рублей. В стоимость включены материалы конгресса, перевод лекций иностран-

ных участников, кофе-брейк. Стоимость участия в гала-ужине — 1500 рублей оплачивается отдельно. Участники обеспечиваются гостиницей (стоимость проживания не входит в регистрационный взнос). Оплата по безналичному расчету на счет НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН, или оплата наличными при регистрации.

Банковские реквизиты для оплаты организационного взноса

Платательщик: ИНН 7801020890 КПП 780101001
ОФК по Василеостровскому району Санкт-Петербурга (ГУ НИИ АГ им. Д.О. Отта РАМН л/с 064123156650)

Петроградское ОСБ № 1879/1103

г. Санкт-Петербург

р/с 40503810755201001639

к/с 30101810500000000653

БИК 044030653

Банк плательщика: Северо-Западный банк Сбербанка РФ г. Санкт-Петербург

В тексте платежного поручения указать:

- Оплата регистрационного взноса за участие в Международном научном конгрессе «Оперативная гинекология — новые технологии», посвященном 150-летию профессора Дмитрия Оскаровича Отта;

- Ф.И.О.;

- Адрес, почтовый индекс.

Сумма взноса:

— 2500 или 4000 рублей;

— для членов Общества акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного региона России — 2000 или 3500 рублей.



© С.Н. Гайдуков

Государственная педиатрическая
медицинская академия, кафедра
акушерства и гинекологии,
Санкт-Петербург

ГИНЕКОЛОГИЯ: УЧЕБНИК ДЛЯ ВУЗОВ. ПОД РЕДАКЦИЕЙ Г.М. САВЕЛЬЕВОЙ, В.Г. БРЕУСЕНКО

УДК 618.1(075.8)

ББК 57.1я73

Гинекология: учебник для вузов / ред.: Г.М. Савельева, В.Г. Бреусенко. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2004. — 480 с.; — 10 000 экз. — ISBN 5-9231-0330-3 (в пер.)

Необходимость в новых учебниках возникает с определенной периодичностью с интервалом примерно в пять лет. Появление в вузовской библиотеке нового учебника каждый раз воспринимается с интересом и энтузиазмом, как преподавателями, так и студентами, поскольку появляется возможность сделать новый шаг вслед за совершенствованием знаний и возникновением новых технологий. Рецензируемая книга является современным отечественным учебником, предназначенным для студентов медицинских вузов, она также может быть использована и начинающими врачами. Книга состоит из 27 глав, охватывающих различные вопросы физиологии и патологии женской половой сферы, а также ряд вопросов, относящихся к детской гинекологии. В составлении учебника приняли участие сотрудники кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета РГМУ. Несмотря на наличие большого авторского коллектива, учебник построен по строгому плану и имеет единый стиль изложения.

Учебник открывает глава, в которой представлены методы обследования гинекологических больных. Достаточно подробно описываются показания, противопоказания к таким современным эндоскопическим методам исследования как гистероскопия и лапароскопия, освещаются возможные осложнения. В этой главе особенно подробно описываются методы обследования детей с гинекологическими заболеваниями; обращается внимание на особенности использования у них инструментальных методов. Несомненно, эти сведения, обычно отсутствующие или изложенные в недостаточном объеме в учебниках гинекологии, являются весьма ценными.

Вторая глава посвящена менструальному циклу и его регуляции. Здесь излагаются современные данные о регуляции менструального цикла. Поэтому логическим продолжением является следующая глава, в которой рассматриваются нарушения менструальной функции. В ней представлены синдромы и заболевания в зависимости от уровня поражения репродуктивной системы. С современных позиций описан патогенез синдрома поликистозных яичников (СПКЯ): описаны нарушения на уровне яичников, надпочечников, гипоталамо-гипофизарной системы и периферических инсулин-чувствительных тканей. Прове-

лены четкие критерии эхоскопической картины яичников, показана роль лапароскопии при СПКЯ. Подробно описаны лечебные мероприятия, в том числе место хирургических методов коррекции, при данной патологии.

Тенденция к увеличению продолжительности жизни послужила причиной того, что современные женщины проводят одну треть своей жизни в состоянии менопаузы. Поэтому следует считать уместной главу 5, в которой рассматриваются вопросы физиологии и патологии периода постменопаузы. Особое внимание в ней уделяется состоянию эндометрия и яичников. Подчеркивается, что единственным эффективным методом коррекции климактерических расстройств остается заместительная гормонотерапия. Однако при этом не следует забывать о побочных эффектах и необходимости тщательного обследования женщин с использованием новых технологий (УЗИ, доплерографии, МРТ, гистероскопии, гистохимии и др.).

Обширен и содержателен раздел, в котором с современных позиций изложены сведения, касающиеся воспалительных заболеваний женских половых органов. Четко описана клиническая картина специфических и неспецифических воспалительных процессов гениталий, приведены методы диагностики и лечения. Значительную практическую ценность представляют, приведенные стандарты антибиотикотерапии воспалительных заболеваний органов таза (ВЗОТ). Показана необходимость использования лапароскопии в диагностике и лечении острых воспалительных заболеваний придатков матки. В отношении ведения больных с пельвиоперитонитом указывается следующее: «Отсутствие эффекта консервативной терапии у больных пельвиоперитонитом в течение 12–24 часов, нарастании местных и общих симптомов воспаления, невозможность исключить разрыв гнойного tuboовариального образования служат показанием к хирургическому лечению». На наш взгляд активно выжидательная тактика с проведением консервативной терапии допустима в пределах 4–6 часов. При положительной динамике возможно продолжение консервативной терапии; при отсутствии эффекта или ухудшении состояния показано хирургическое вмешательство. Уделено также внимание терапии хронических ВЗОТ. Своевременная подглава, посвященная синдрому приобретенного иммунодефицита.

Отдельная глава (7) посвящена эндометриозной болезни, которая диагностируется у 2–10 % женщин. При изложении основных клинических форм и подходов к лечению эндометриоза нашел отражение и многолетний опыт Санкт-Пе-

тербургской школы, представителями которой являются проф. В.П. Баскаков, Ю.В. Цвелев и др. Приводятся основные методы лечения: хирургический, консервативный (гормональный и др.), комбинированный. Справедливо подчеркивается, что в комбинированной терапии генитального эндометриоза ведущая роль принадлежит хирургическому лечению. При этом оперативное лечение должно быть основано на принципах минимизации хирургической травмы в комплексе с гормональной терапией и др. Обосновано указывается, что наиболее перспективным в терапии эндометриозной болезни являются прогестагены, антигонадотропные гормоны и агонисты ГнРГ; обращается внимание на эффективность органосохраняющих эндоскопических методик.

Важной является 8 глава, в которой рассматриваются современные аспекты этиологии, патогенеза, классификации и лечения миомы матки. В ней представлены сведения о роли различных факторов, способствующих росту миомы матки. Прежде всего, это относится к участию этих факторов в процессе быстрого роста, ангиогенеза и механизмов возникновения кровотечений при миоме матки. Приведены клинико-морфологические варианты опухоли: простая, пролиферирующая миома матки, предсаркома. Даны современные подходы в отношении лечения миомы. Достаточно подробно освещены вопросы консервативной терапии, показания к хирургическому лечению. В последние годы среди гормональных препаратов, которые могут использоваться у больных с миомой матки, наибольшее значение приобретают агонисты ГнРГ. Основной областью их применения является предоперационная подготовка. С целью предотвращения менометроррагии и роста миомы рекомендуется применение внутриматочной системы, содержащей левоноргестрел. Рассмотрены также вопросы относительно лапароскопического доступа; возможности гистероскопической миомэктоми. Приведены новые малоинвазивные, органосохраняющие вмешательства — как эмболизация маточных артерий, которая эффективна в отношении симптомов миомы в 85–96 % случаев.

В ряде глав достаточно подробно освещены вопросы, касающиеся опухолевых и предопухолевых процессов женских половых органов. Хорошо изложены данные о доброкачественных, атипических процессах и раке шейки матки, опухолях яичников и матки. Приведены современные классификации рака эндометрия, шейки матки, яичников. С большим интересом читается глава об опухолях и опухолевидных образованиях яичников. Особое внимание в этой главе

уделено методам обследования больных с использованием современных технологий: цветового доплеровского картирования, позволяющего заподозрить малигнизацию опухоли на ранних стадиях; эндоскопические методы; определение маркеров — СА 125 и др. Детально изложены вопросы, касающиеся выбора хирургического доступа и объема оперативного вмешательства при опухолях яичников. Обращено внимание на подходы к лечению опухолей пограничного типа.

Заслуживают внимания глава 11, где рассматривается внутриматочная патология; вопросы ее диагностики и лечения. В этом разделе наряду с гиперпластическими процессами эндометрия, пороками развития, инородными телами матки, весьма подробно рассматриваются вопросы диагностики и лечения субмукозной миомы матки. Представляется, что было бы более оправданным в таком виде этот материал, рассмотреть в главе, посвященной миоме матки, а в главе 11, ограничиться кратким упоминанием о субмукозной локализации миоматозных узлов.

На современном уровне изложены вопросы контрацепции, в том числе и у подростков. Приведены показания и противопоказания к назначению КОК и ВМК, а также всесторонне проанализированы различные осложнения, возникающие при их использовании.

Достаточно большой раздел (гл. 21–26) посвящен актуальным вопросам гинекологии детского и подросткового возраста. Этот раздел написан на основе многолетних наблюдений и исследований авторов. О позитивных переменах, произошедших в данном разделе гинекологии, свидетельствует тот факт, что если в учебнике «Гинекология» И.Ф. Жордания (1962) глава «Понятие детской гинекологии» занимает всего 2 стр., то в рецензируемом учебнике — 40 страниц. Кроме того дополнительные сведения можно получить из «подростковых» разделов, имеющих почти во всех остальных «взрослых» главах. В настоящее время гинекология детского возраста выделилась в одну из форм специализированной гинекологической помощи. Неудивительно, что в этой новой ситуации детской гинекологии предоставлено подобающее место. В детском возрасте встречаются разнообразные гинекологические заболевания и аномалии развития, которые в дальнейшем могут явиться причиной серьезных нарушений менструальной и репродуктивной функций. В этом разделе представлены, правда в сжатой форме, сведения о ряде возрастных показателей репродуктивной системы девочек начиная с антенатального развития и заканчивая

возрастом 17 лет. Важными представляются главы, посвященные ювенильным маточным кровотечениям и урогенитальным инфекциям. Вопросы эффективности терапии ювенильных кровотечений, профилактики рецидивов и восстановления нормальной менструальной, а в последующем детородной функции являются весьма актуальными. Представляются оправданными рекомендации о проведении хирургического гемостаза под контролем гистероскопии с тщательным гистологическим исследованием соскоба. Как известно, целый ряд неблагоприятных обстоятельств привел к росту заболеваемости инфекциями, передающимися преимущественно половым путем, именно среди подростков. Врачам приходится иметь дело не только с «классическими» заболеваниями (гонорея, трихомоноз), но и с инфекциями второго поколения (хламидиозом, микоплазмозом, вирусными поражениями, микозами), когда прежние схемы лечения оказываются неэффективными. Поэтому глава, в которой рассматриваются эти инфекции, является крайне необходимой. Она нацеливает на то, что своевременное и обоснованное лечение вульвовагинитов, сочетанной урогенитальной инфекции позволит снизить частоту ряда гинекологических заболеваний и акушерской патологии. Впрочем, имеются спорные рекомендации, например, применение фторхинолонов при хламидиозе (стр. 153).

В последней главе (23) представлены сведения о технике типичных операций на внутренних половых органах. В ней приводится краткое описание операций наиболее часто применяемых в практике. К ним относятся операции на придатках матки, надвлагалищная и экстирпация матки. Несмотря на краткое изложение хода операций, хорошо выполненные фотографии, отражающие основные этапы вмешательства, позволяют четко представить их ход. В связи с широким внедрением в практику эндоскопии в этой главе уделяется в большей степени внимание лапароскопическим операциям; обращается внимание на технику у больных с ожирением, после ранее перенесенных чревосечений.

Каждая глава учебника имеет указатель литературы, что позволяет при необходимости пополнить знания по тому или иному вопросу гинекологии. Жаль, что не приведены ссылки на современные иностранные учебники.

Учебник написан хорошим литературным языком, отличается четкостью изложения материала, содержит достаточное количество качественных иллюстраций. Структура книги в целом отвечает учебной программе по гинекологии,

НЕКРОЛОГ



ПРОФЕССОР ЕВГЕНИЯ ВЛАДИМИРОВНА ОМЕЛЯНЮК 03.09.1941–01.01.2005

1 января 2005 года после тяжелой продолжительной болезни ушла из жизни профессор Евгения Владимировна Омелянюк.

Евгения Владимировна родилась 3 сентября 1941 года в городе Угличе. В 1959 году окончила Рыбинское медицинское училище по специальности фельдшер-акушерка и в течение пяти лет работала в отдаленном районе Ярославской области.

После окончания в 1970 году лечебного факультета 1-го Ленинградского медицинского института им. акад. И.П. Павлова работала врачом-акушером в городе Свердловске.

С октября 1973 года трудовой путь Евгении Владимировны связан с НИИ АГ им. Д.О. Отта РАМН. Здесь, в 1977 году она защитила кандидатскую диссертацию на тему «Прелиминарный период и методы его коррекции», а в 1990 году докторскую — «Профилактика и лечение аномалий родовой деятельности в современном акушерстве». В 2004 году ей присвоено ученое звание профессора.

На протяжении многих лет Евгения Владимировна Омелянюк заведовала послеродовым отделением института, где ей удалось создать коллектив единомышленников, в котором исключительная доброжелательность, профессионализм, уважительное отношение сотрудников к матерям и маленьким пациентам, создали особую теплую атмосферу.

Приоритетными в научной деятельности Евгении Владимировны являлись исследования, касающиеся изучения патогенеза и лечения аномалий сократительной деятельности матки, лактационной функции молочной железы, разработке методов диагностики и лечения гнойно-септических осложнений пuerперия. Евгения Владимировна — автор более 150 печатных работ, среди которых 3 монографии, 15 методических рекомендаций. Под ее руководством защищено 7 кандидатских диссертаций.

Много времени Евгения Владимировна уделяла педагогической деятельности, сначала как ассистент кафедры акушерства и гинекологии ЛСГМИ (1982–1987 гг.), а в последние годы, совмещая работу в Институте и заведование кафедрой в Международном университете фундаментального обучения.

Евгения Владимировна отличалась удивительными организаторскими способностями. Она участвовала в организации и руководстве Ленинградским областным перинатальным центром, в котором ей удалось объединить энергию и напористость молодого коллектива и сохранить лучшие традиции Института.

На протяжении многих лет Евгения Владимировна возглавляла лечебно-контрольную комиссию НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН и являлась членом комиссии по аттестации врачей акушеров-гинекологов при Комитете по здравоохранению мэрии Санкт-Петербурга.

Жизнь Евгении Владимировны нельзя назвать легкой, однако ей удавалось справляться со всеми жизненными неурядицами,

сохранив при этом справедливость, твердость духа, бескомпромиссность.

Отличительными чертами Евгении Владимировны были доброжелательность, требовательность, принципиальность, умение видеть сильные стороны окружающих ее людей и умело направлять их способности.

Высокий профессионализм и личные качества Евгении Владимировны снискали признание и авторитет у коллег и учеников, любовь и уважение пациентов.

Светлая память о Евгении Владимировне Омелянюк навсегда останется в наших сердцах.

*Коллектив НИИ АГ им. Д.О. Отта РАМН, коллеги,
друзья, ученики*



ВЫ СПРАШИВАЕТЕ

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

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 должна быть отправлена в адрес редакции (см. ниже) заказным почтовым отправлением с уведомлением о вручении и/или зарегистрирована в Журнале регистрации входящих авторских оригиналов в НИИ АГ им.

Д.О. Отта. Авторский оригинал 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 авторским оригиналом на бумаге необходимо представить электронный вариант на дискете. Автор 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 (направлено 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) заявление 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 должна 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, РНИЦ 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) визуирование 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 промежутки), 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 глянцевой бумаге, 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 пристатейном 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 обязуется 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.: (812) 784-97-50, факс: (812) 784-97-51; e-mail: nl@n-l.ru

ПОЛИТИКА журнала «ЖУРНАЛЪ АКУШЕРСТВА И ЖЕНСКИХЪ БОЛѢЗНЕЙ»[®] 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 Н-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.