

ISSN 1684-0461

ЖУРНАЛЪ АКУШЕРСТВА И ЖЕНСКИХЪ БОЛѢЗНЕЙ



ТОМ LIV
ВЫПУСК 3
2005



Рецензируемый
научно-практический
журнал

Основан в 1887 году
в Санкт-Петербурге

ISSN 1560-4780

Z. Akus. Zen. Bolezn. (1887)

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

Вновь утвержден в 1997 году
при содействии:

Ассоциации акушеров-гинекологов
Санкт-Петербурга и Ленинградской обл.;
НИИ АиГ им. Д.О. Отта РАМН;
Российской Военно-медицинской
академии МО РФ;
Северо-Западного отделения Россий-
ской академии медицинских наук

ISSN 1684-0461

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

И з д а т е л ь
ООО «Издательство Н-Л»
Ежеквартальное издание

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

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

Ссылка на **ЖУРНАЛЬ АКУШЕРСТВА**
и **ЖЕНСКИХ БОЛЕЗНЕЙ** обязательна

Свидетельство №227880 от 20.02.2002
ФИПС 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»

ЮБИЛЕЙ

Профессор Нонна Георгиевна Кошелева

3

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Костючек Д.Ф., Горделадзе А.С., Ключовкина А.С.

Вопросы патогенеза элонгации шейки матки (клинико-
морфологическое и иммуногистохимическое исследование)

5

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Кошелева Н.Г., Зубжицкая Л.Б.

Исходы беременности, иммуноморфологическое состояние
плаценты после ОРВИ, перенесенного беременной,
профилактика, лечение

12

Савицкий А.Г., Абрамченко В.В., Савицкий Г.А.

Роль нижнего сегмента в родовом процессе

19

Зазерская И.Е., Кузнецова Л.В., Дячук А.В., Яковлев В.Г.,
Александрова Л.А., Ниаури Д.А., Джумаева Л.М., Сельков С.А.

Особенности костного обмена у женщин репродуктивного
возраста после билатеральной овариэктомии

28

Бапаева Г.Б.

Биохимические маркеры преждевременных родов

38

Бескровный С.В., Байбуз Д.В.

Динамика уровня пролактина в крови женщин
на протяжении менструального цикла

42

Дайе М.М., Рыжков В.К., Ниаури Д.А., Сергеева И.В.

Оценка роли эмболизации маточных артерий в
функциональной хирургии у пациенток с миомой матки

45

Корсак В.С., Забелкина О.И., Исакова Э.В., Попов Э.Н.

Диагностика патологии полости матки у больных, страдающих
трубно-перитонеальной формой бесплодия

50

Морозова Е.Б., Чухловин А.Б., Кулагина Н.В., Тотолян А.А.

Значимость генного полиморфизма в прогнозе развития
и тактике ведения пациенток с миомой матки и аденомиозом

54

Савицкий А.Г.

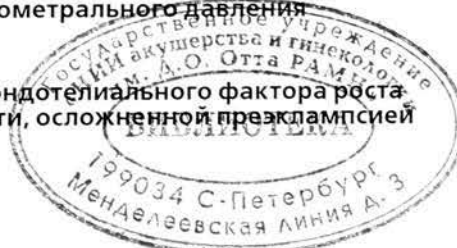
Критическая оценка информативности многоканальной
наружной гистерографии и микробаллонного метода
исследования внутриматочного давления

60

Патсаев Т.А.

Содержание сосудисто-эндотелиального фактора роста
в динамике беременности, осложненной преэклампсией

67





Абрамченко В.В., Убайдатова Б.А., Корхов В.В., Петросян М.А.

Влияние транквилизаторов (грандаксин, феназепам, реланиум) на сократительную активность матки беременных животных 70

КЛИНИЧЕСКИЕ ЛЕКЦИИ

Репина М.А.

Сепсис: размышления в связи с материнской смертностью 74

ОБЗОРЫ

Коршунов М.Ю., Учваткин Г.В., Сазыкина Е.И.

Профилактика и лечение осложнений антистрессовых операций 83

Цвелев Ю.В., Беженарь В.Ф., Повзун С.А., Фридман Д.Б.

Клиническая диагностика аденомиоза 91

ДИСКУССИИ

Пономаренко Г.Н.

Доказательная физиотерапия в гинекологии 99

ИЗ ИСТОРИИ МЕДИЦИНЫ

Цвелев Ю.В.

Профессор Александр Петрович Губарев (К 150-летию со дня рождения) 108

НАУЧНАЯ ЖИЗНЬ

О заседании Общества

113

Тематический план научных заседаний Общества акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного региона РФ на 2006 год 113

РЕЦЕНЗИИ

Кветной И.М., Колобов А.В.

Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности / Под ред. В.Е. Радзинского и А.П. Милованова. — М.: Медицинское информационное агентство, 2004. — 393 с. 114

ВЫ СПРАШИВАЕТЕ

Правила для авторов (издательский договор) 117

Политика журнала 120

Редакционная коллегия

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

Редакционный совет

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

Редакция

Родин И.Г. (ген. директор)
Бурова М.В. (руководитель РИО)
Родина А.В. (ведущий редактор)
Прохорова В.С. (перевод)
Ворченко Л.В. (корректор)
Горожий Н.В. (верстка)

Адрес редакции

Автовская 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.jowd.ru
(ISSN 1683-9366, Online)

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

Распространяется по подписке:

Печатная версия (бумажная) — индекс издания по каталогу агентства «Роспечать» 38 497;

Подписка на электронную версию —
http://www.elibrary.ru;

Подписка на бумажную версию в интернет —
http://www.setbook.ru

Формат 60 x 90^{1/8}. Усл.-печ. л. 15,2

Тираж 700 экз. Цена свободная

Оригинал-макет изготовлен ООО «Издательство Н-Л».

Отпечатано ООО «Издательство Левша. Санкт-Петербург»



Профессор Нонна Георгиевна КОШЕЛЕВА

В октябре 2005 года медицинской общественностью Санкт-Петербурга отмечался юбилей врачебной, научной и педагогической деятельности заслуженного деятеля науки Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора отделения физиологии и патологии беременности НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН Н.Г. Кошелевой.

Нонна Георгиевна родилась в городе Подольске Московской области. Получила высшее образование в 1 Московском медицинском институте, после окончания которого в 1949 году работала в Караганде (в районной больнице, роддоме и на кафедре акушерства и гинекологии Карагандинского медицинского института).

С 1955 года жизнь и научная деятельность Нонны Георгиевны связаны с НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта. Под руководством замечательного ученого, основателя современной перинатологии профессора Н.Л. Гармашевой Нонна Георгиевна защитила кандидатскую диссертацию, посвященную проблемам внутриутробного развития плода. Дальнейшее развитие эта тема получила в докторской диссертации, которую она защитила в 1971 году. С 1971 по 1999 год Нонна Георгиевна являлась руководителем отделения физиологии и патологии беременности НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта. Развивая идеи своих учителей, выдающихся специалистов по физиологии и патологии беременности профессоров С.М. Беккера и Н.Л. Гармашевой, Нонна Георгиевна создала свою научную школу, приоритетами которой являются вопросы этиопатогенеза патологии беременности в современных условиях. Нонна Георгиевна сумела создать высокопрофессиональный коллектив врачей и научных сотрудников отделения, который продолжает развивать ее научные идеи.

Н.Г. Кошелевой разработаны новые подходы к оценке состояния плода, начиная с ранних сроков беременности и заканчивая состоянием детей при рождении. Это дало возможность значительно снизить перинатальную смертность и заболеваемость у женщин с угрозой прерывания беременности, сахарным диабетом, урогенитальной инфекцией.

Приоритетными являются исследования Н.Г. Кошелевой в области экологических проблем, за решение которых в 2001 году она стала лауреатом премии правительства Российской Федерации по науке и технике вместе с академиком Э.К. Айламазяном и профессором В.В. Потиним. Изучение влияния неблагоприятных факторов производства и внешней среды на репродуктивную функцию женщин позволили разработать рациональные методы профилактики нарушений развития внутриутробного плода и снизить частоту осложнений и неблагоприятных исходов беременности.

Профессор Н.Г. Кошелева является одним из самых крупных специалистов по невынашиванию беременности, профилактике и лечению преждевременных родов. Созданный Н.Г. Кошелевой Центр по профилактике и лечению невынашивания беременности успешно работает в течение 15 лет. В результате совместной работы Центра и отделения физиологии и патологии беременности удалось более, чем в 10 раз снизить частоту спонтанных аборт и преждевременных ро-

дов в группах высокого риска по невынашиванию беременности.

Профессор Н.Г. Кошелева автор более 250 научных работ в отечественной и зарубежной печати, в том числе нескольких монографий: «Профилактика перинатальной смертности и заболеваемости», «Угрожающие преждевременные роды», «Репродуктивная функция женщин, работающих на химическом производстве», «Сахарный диабет: беременность и новорожденные», «Иммуноморфологическое состояние плаценты при акушерской патологии». Большая эрудиция, широкие научные интересы, творческий подход к работе помогли более 30 ученикам Нонны Георгиевны стать кандидатами и докторами наук. Много сил Нонна Георгиевна отдает работе с врачами женских консультаций, способс-

твляя внедрению научных достижений в практику здравоохранения.

За многолетний безупречный труд Н.Г. Кошелева была награждена медалью «За доблестный труд», медалью «Ветеран Труда», юбилейной медалью к 300-летию Санкт-Петербурга. Имеет звание заслуженного деятеля науки, является лауреатом государственной премии.

Замечательные душевные качества – отзывчивость, доброжелательность, врачебный и педагогический талант вызывают глубокое уважение и любовь у коллег, учеников и пациентов.

Редколлегия журнала поздравляет дорогую Нонну Георгиевну с юбилеем и желает ей доброго здоровья, новых достижений на благородном поприще охраны здоровья матери и ребенка.



© Д.Ф. Костючек¹,
А.С. Горделадзе²,
А.С. Ключовкина¹

Государственная медицинская академия
им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург:
кафедра акушерства и гинекологии № 1¹,
патологической анатомии²

ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА ЭЛОНГАЦИИ ШЕЙКИ МАТКИ (КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

■ Проведено клинико-морфологическое, иммуногистохимическое исследование элонгации шейки матки (ЭШМ) у больных 29-70 лет. Установлена корреляция системной дисплазии соединительной ткани (ДСТ) с перестройкой тканевой архитектоники шейки матки, нарушением синтеза коллагена, перераспределением коллагенов I, III, IV типов, что свидетельствует о патогенетическом значении ДСТ при ЭШМ.

■ Ключевые слова: пролапс; дисплазия; соединительная ткань; морфология; иммуногистохимия; коллаген

Опущение и выпадение внутренних половых органов (ОВВПО) составляет 28–38,9 % гинекологических заболеваний [1, 3]. Высокая степень инвалидизации женщин, поздняя обращаемость определяют необходимость хирургического лечения и его недостаточную эффективность. Больные с ОВВПО составляют 15 % оперированных в гинекологических стационарах, рецидивы при этом возникают у 2,3–33 % больных [5, 18].

Важность проблемы ОВВПО и ее изучения возрастает в связи с отчетливым возрастным сдвигом заболеваемости. В ряде работ имеются данные, требующие пересмотра привычного представления о ОВВПО, как болезни пожилого возраста, у 30 % больных эта патология диагностируется в возрасте 28–45 лет [2, 3, 12].

В литературе, как правило, обобщаются данные о развитых и/или осложненных проявлениях ОВВПО. Элонгация шейки матки является малосимптомной стадией и/или частным проявлением ОВВПО, с которой на ранних этапах развития редко обращаются к врачу. Данные о частоте изолированной формы элонгации шейки матки (ЭШМ) в литературе практически отсутствуют. Вместе с тем ЭШМ характеризуют определенные клинико-морфологические проявления, особенности течения, прогрессии и осложнения. Проблема элонгации шейки матки в последнее время встает достаточно остро в связи с тем, что в стационарах появляется все больше молодых женщин с нарушением качества жизни, связанной с ЭШМ (дискомфорт, чувство инородного тела в области промежности, невозможность половой жизни и связанная с этим психологическая травма) [12, 42].

Выделяют три степени ЭШМ: I степень – удлинение шейки матки до 5 см; II – удлинение до 7,5–8 см; III – более 8 см [15]. Для ранней степени ЭШМ без опущения стенок влагалища характерно бессимптомное течение, редкое обращение к врачу-гинекологу и низкая диагностика, в диагнозе наличие ЭШМ не отражается. Считают, что при длительном и медленном течении за счет действия разнонаправленных сил на шейку матки происходит ее значительное удлинение и больная обращается к врачу уже со II и III степенью ЭШМ без и/или в сочетании с опущением матки. В сравнительно редких случаях при быстром течении процесса элонгация шейки матки диагностируется на ранней стадии [12].

Как известно, при ОВВПО широко выполняются оперативные методы лечения [5, 14]. Нередко используется хирургический метод лечения в объеме манчестерской операции при ЭШМ [14, 15, 29]. Но описанные в литературе способы операций по коррекции ЭШМ не всегда эффективны, что связывают с хирургической травмой, наложением швов, иногда вызывающих большее повреждение тканей, чем действие факторов риска [26]. Перспективным направлением лечения ОВВПО и ЭШМ в частности является па-

тогенетическое обоснование профилактических и лечебных мероприятий. Однако вопросы патогенеза и этиологии этой патологии, несмотря на обширную литературу, остаются спорными, неясными и требуют дальнейшего изучения [2, 3, 19, 26, 27, 30, 39, 40].

В последние десятилетия одним из актуальных направлений изучения патогенетических механизмов многих заболеваний различных органов и систем является дисплазия соединительной ткани (ДСТ) [2, 3, 6–8, 31].

ДСТ – генетически обусловленная, наследственная патология, определяющая патогенез врожденного нарушения морфофункционального состояния соединительной ткани на уровне организма, органов и тканевых систем [24]. В соответствии с этим ДСТ рассматривают как наследственно обусловленное снижение прочности соединительной ткани [7, 10, 11, 24]. В многочисленных публикациях конкретизируются формы, особенности клиники, морфологии, иммуногистохимии соединительной ткани при различных формах и вариантах ДСТ. С ведущим значением этой патологии связывают ряд заболеваний сердечно-сосудистой, легочной, мочевыделительной систем, опорно-двигательного аппарата [4, 6, 8, 9, 16, 22, 23]. Предложено выделение больших (главных) и малых (второстепенных) признаков ДСТ. К главным признакам относят: грыжи, варикозную болезнь, геморрой, привычные вывихи суставов и растяжения связок, нарушение моторной функции желудочно-кишечного тракта, поливалентную аллергию, пролапс гениталий у родственников первой линии, быстрые и/или стремительные роды в анамнезе с или без гипотонического кровотечения в третьем периоде родов. К второстепенным или малым признакам относят: астенический тип телосложения, плоскостопие, склонность к легкому образованию гематом, повышенную кровоточивость тканей, кровотечения в послеродовом периоде, отсутствие стрий на коже передней брюшной стенки у рожавших женщин, вегетососудистые дистонии, нарушение сердечного ритма и проводимости [2, 3, 19].

В соответствии с предложенной отечественными авторами [3, 19] балльной количественной оценкой главных (2 балла) и второстепенных (1 балл) признаков, по сумме баллов выделяют 3 степени ДСТ: 1 – легкая (слабовыраженная), 2 – средняя (умеренно выраженная), 3 – тяжелая (выраженная). На современном этапе диагностика ДСТ занижена до 2,4 % за счет увеличения числа малых форм, составляющих 68,8 % [19, 24]. При изучении биоптатов кожи предплечья у пациентов с пролапсом митрального клапана, который рассматривают как проявление ДСТ, выявлено уве-

личение содержания коллагена III типа (повышение соотношения коллагена III/III+I типов) [22]. В коже у больных ДСТ происходит снижение доли толстых и увеличение количества тонких коллагеновых волокон, возрастает количество основного вещества, фибробластов, эластических волокон [23].

Работы по выявлению ДСТ у больных с ОВВПО единичны, изучение вопросов взаимоотношения этой формы гинекологической патологии с ДСТ находится на начальном этапе. С.Н. Буяновой и др. [3], Т.Ю. Смольновой и др. [19] изучены клинико-морфологические проявления ДСТ на операционном материале у больных с клиническими, функциональными, лабораторными данными, подтверждающими ДСТ. Изучены крестцово-маточные связки, участки стенок влагалища, слизистая периауретральной области. При комплексном обследовании больных подтверждена связь между пролапсом гениталий и проявлениями ДСТ. Морфологическим исследованием установлено незначительное разобщение гладкомышечных пучков, врастающими пучками коллагеновых волокон. Эти морфологические проявления рассматриваются как неспецифические, вспомогательные признаки ДСТ. Иммуногистохимическим исследованием установлено общее снижение коллагена на 40 % $\pm$ 15 % в основном за счет коллагена I типа с нарушением распределения коллагенов при нормальном синтезе и депонировании в фибробластах. Результаты работы позволили считать пролапс гениталий частным проявлением генерализованной ДСТ на уровне репродуктивной системы. При этом степень тяжести пролапса гениталий и сроки его возникновения находятся в прямой зависимости от степени выраженности клинических проявлений ДСТ. Это позволило предложить критерии выявления ДСТ у других категорий гинекологических больных [2, 3]. Единичные работы по изучению метаболизма соединительной ткани при генитальном пролапсе имеются в иностранной литературе. В частности, на биопсийном материале показано значительное снижение I, III, VI типов коллагена и вибронектина у женщин с ОВВПО в постменопаузе с и без стрессового недержания мочи [34].

Работы с комплексным, сравнительным изучением проявлений ДСТ при ЭШМ с морфологическим и иммуногистохимическим изучением шейки матки отсутствуют. Вместе с тем шейка матки имеет важное значение в осуществлении опорной функции, защиты от механических перегрузок, сократительной и запирающей деятельности полового аппарата. В соответствии с многообразием функций, шейка матки имеет сложное многотканевое строение с определенным топог-

рафическим и архитектурным соотношением различных морфофункциональных тканевых структур. Постоянство топографических количественных и качественных характеристик коллагеновых, эластических волокон в рыхлой и плотной соединительной ткани, соединительнотканых, сосудистых, мышечных отношений в трех слоях мышечной ткани определяет устойчивость тканевой и функциональной организации шейки матки [17, 20, 21]. Инволютивные процессы при этом характеризуются прогрессированием склероза и атрофией мышечной ткани, коррелирующие с возрастом и гормональным гомеостазом [31, 33, 37].

Цель работы: комплексное, сравнительное клинико-морфологическое и иммуногистохимическое исследование, проведенное у 56 женщин в возрасте 29–70 лет с элонгацией шейки матки и клиническими проявлениями ДСТ, оперированных по поводу лейомиомы и/или ЭШМ. В работе выделено 2 возрастные группы больных: 1 – возраст 29–45 лет (средний возраст 39,2) – 13 человек; 2 – 46–70 лет (средний возраст 61 год) – 43 человека. Контрольную группу составили женщины без ЭШМ и ДСТ – 4 наблюдения (средний возраст – 45 лет).

Морфологическое исследование с субтотальным изучением шейки матки. Операционный материал фиксировался в 10 % нейтральном формалине, заливался в парафин. Гистологические срезы окрашивались гематоксилином и эозином, пикрофуксином (метод Ван-Гизон), альциановым синим, орсеином (метод Харта), по методу Маллори, использовалась импрегнация серебром на аргирофильные волокна (метод Гордона и Свита).

Гистохимическое исследование проведено с использованием поликлональных антител к коллагенам I, III, IV типов, фактора роста фибробластов, бета-трансформирующего фактора роста. Экспрессия иммуногистохимических маркеров определялась по интенсивности окрашивания с учетом топографии субстрата и оценивалась полуколичественным методом: + – слабое; ++ – умеренное; +++ – выраженное; ++++ – интенсивное.

Иммуногистохимическое исследование прово-

дилось в Московской государственной медицинской Академии им. И.М. Сеченова, кафедра патологической анатомии – профессор Коган Е.А.

Результаты исследования: из 56 больных с ЭШМ системные признаки ДСТ выявлены у 47 женщин (84 %), 2 человека без проявлений ДСТ относились к 1-й группе и 7 – ко 2-й. К наиболее часто выявляемым при активном анкетированном опросе сочетанным признакам относились: геморрой, варикозная болезнь, пролапс гениталий у родственников первой линии, быстрые и стремительные роды, плоскостопие, склонность к легкому образованию синяков, вегетососудистые дистонии, нарушение сердечного ритма и проводимости. Полученные данные по оценке степени ДСТ и ЭШМ и их соотношения в соответствии с рекомендацией С.Н. Буяновой и Т.Ю. Смольновой представлены в табл. 1.

Полная корреляция между степенями ЭШМ и степенью ДСТ отсутствует. В первой группе больных (до 45 лет) из 13 человек у 7 имелись главные признаки ДСТ (пролапс гениталий у родственников первой линии, варикозная болезнь, склонность к аллергическим реакциям), что коррелировало с определенной акушерской патологией (разрывы шейки матки в родах). Во второй группе главные признаки ДСТ выявлены у всех больных, но при наличии более разнообразной акушерской патологии (разрывы шейки матки и влагалища в родах) преобладали стремительные роды (10 больных), а у женщин безотягощенного акушерского анамнеза – пролапс у родственников первой линии и варикозная болезнь (8 больных). Эти данные определяют ДСТ как фактор риска для развития акушерской патологии.

При гистологическом исследовании шейки матки в обеих группах наблюдений установлен определенный комплекс морфологических процессов, существенно отличающих шейку матки при элонгации от контрольной группы. Для всех наблюдений характерно увеличение объема плотной соединительной ткани как в субэпителиальных отделах слизистой, так и (особенно) в глубоких – периваскулярно, в строме, в мышечных слоях. Этот процесс прогрессирующего склероза варьирует по протяженности и выраженности даже в пределах одного наблюдения,

Таблица 1

Корреляция степеней ЭШМ от степени ДСТ в различных возрастных группах

Возраст	Число обследованных	Степень ЭШМ	Степень ДСТ			
			легкая	умеренная	тяжелая	без признаков
29–45 лет	7 (46 %)	I	4	1	-	2
	5 (38,5 %)	II	4	1	-	-
	1 (15,5 %)	III	-	1	-	-
46–70 лет	13 (32 %)	I	9	4	-	-
	29 (65 %)	II	16	6	-	7
	1 (3 %)	III	-	1	-	-

Примечание: ЭШМ – I степень – до 5 см; II – 6–8 см; III – больше 6 см. ДСТ – легкая – до 9 баллов; умеренная – 10–16; тяжелая – > 17 баллов.

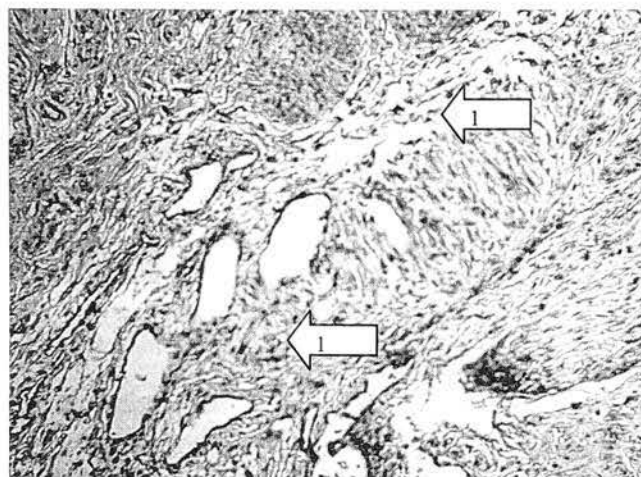


Рис. 1. Контрольное наблюдение (пациентка 45 лет). Слабо выраженная периваскулярная экспрессия коллагена I типа (1). Ув. 400.

но характеризуется постоянством. Он коррелирует с нарушением отношений и состоянием соединительной, мышечной ткани, сосудов. В строме и стенках склерозированных артериальных сосудов с деформацией просвета происходит дезорганизация соединительной ткани, которая проявляется неравномерным мукоидным отеком, нарушением тинкториальных свойств коллагена, очаговым гиалинозом. В мышечных слоях наблюдается разрастание соединительной ткани вокруг и между пучками мышечной ткани, коллагенизация аргирофильных волокон между лейомиоцитами с их разобщением, сдавлением, смещением, атрофией мышечной ткани. Совокупность этих процессов приводит к нарушению архитектоники и соотношений мышечной и соединительной ткани. С этими процессами сочетается гипертрофия, набухание, фрагментация и уменьшение количества эластических волокон вокруг сосудов и мышечных пучков. Все описанные изменения варьируют в количественном и качественном отношении, но взаимосвязаны и коррелируют не столько с возрастом, сколько с давностью процесса и степенью ЭШМ. От инволютивных возрастных изменений их отличает значительное нарушение архитектоники тканевых структур, интенсивность и постоянство коллагенизации межмышечных аргирофильных волокон. Инволютивную природу исключает их постоянство и значительная выраженность у молодых женщин, не имеющих в анамнезе акушерской патологии, что подтверждает их причинно-следственную связь с ДСТ. Тем не менее это не исключает того, что закономерно нарастающие инволютивные процессы у женщин в менопаузальном и постменопаузальном периодах усугубляют прогрессирование ЭШМ, чем может объясняться больший, чем в группе больных в возрасте 29–45 лет, процент ЭШМ 2–3-й степени.

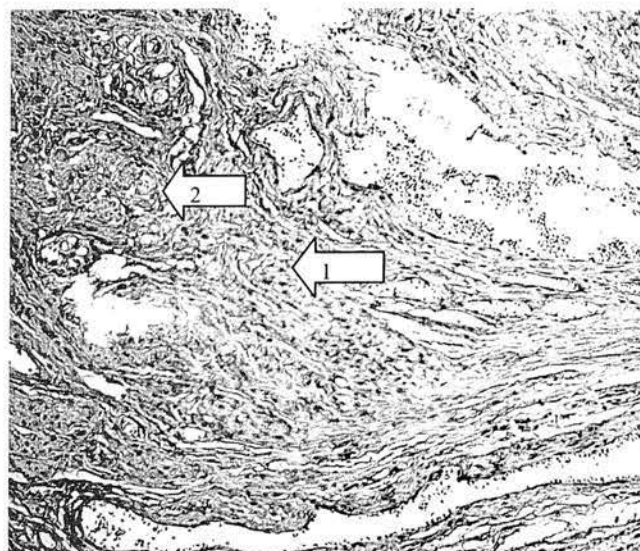


Рис. 2. ЭШМ I степени, ДСТ легкой степени (пациентка 34 лет). Выраженная экспрессия коллагена I типа в строме (1) и в мышечной ткани (2) шейки матки. Ув. 100.

Иммуногистохимическим исследованием установлены топографические, количественные, качественные особенности коллагенообразования и фибропластики при ЭШМ с проявлениями ДСТ в сравнении с контрольным наблюдением.

Характерно относительное снижение экспрессии антител к коллагену I типа в строме, стенках сосудов и повышение ее в пучках мышечных волокон и вокруг лейомиоцитов. В этих же структурах, как в поверхностных, так и в глубоких отделах шейки матки, повышаются и имеют распространенный характер экспрессируемые коллагены III и IV типов (рис. 1, 2, 3).

Наиболее выражены эти показатели в глубоких отделах шейки матки. При выраженной экс-

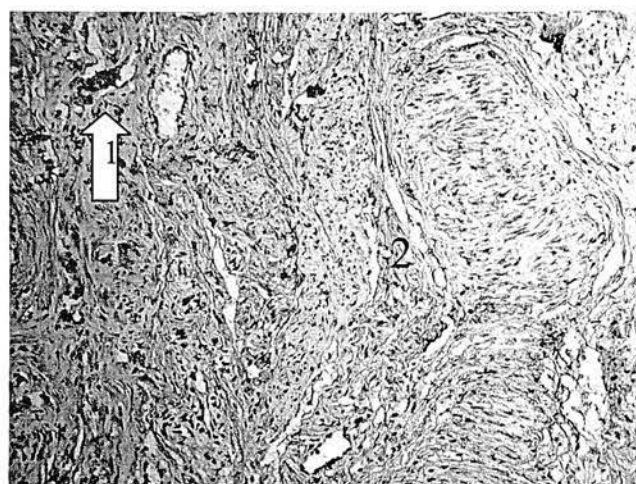


Рис. 3. ЭШМ I степени, ДСТ умеренной степени (пациентка 39 лет). Выраженная экспрессия коллагена III в межмышечной (1) и внутримышечной соединительной ткани (2). Ув. 400.

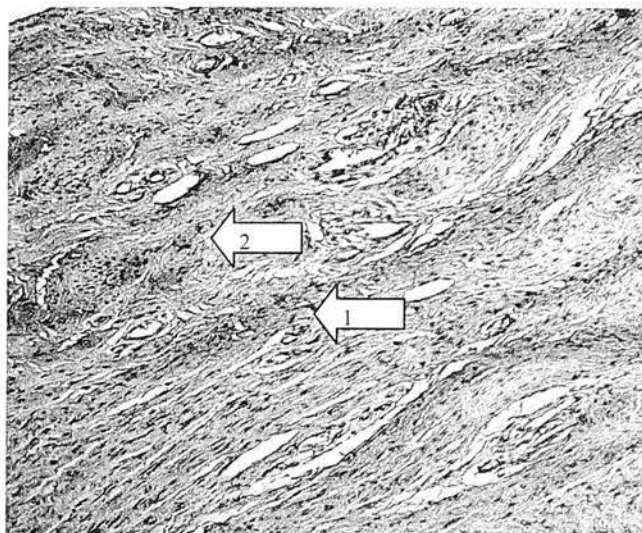


Рис. 4. ЭШМ I степени, ДСТ легкой степени (пациентка 34 лет). Выраженная экспрессия бета-трансформирующего фактора роста в экстрацеллюлярном матриксе (1) и в клетках стромы (2). Ув. 400.

прессии бета-трансформирующего фактора роста в клетках стромы и экстрацеллюлярном матриксе, в контрольной группе его экспрессия обнаруживается лишь в эпителии слизистой. Экспрессия фактора роста фибробластов в основной группе наблюдается, в отличие от контрольной, не только в строме, но и в экстрацеллюлярном матриксе (рис. 4, 5).

Существенных возрастных отличий изученных показателей не обнаружено (табл. 2).

Сопоставление результатов гистологического и иммуногистохимического исследований позволяет установить топографическую и морфологическую связь между экспрессией показателей коллагенопластики и коллагенизацией аргирофильных волокон в стенках сосудов, вокруг и внутри пучков мышечной ткани, между мышечными волокнами.

Это существенно отличает коллагенообразование при наличии ДСТ от характеристики со-

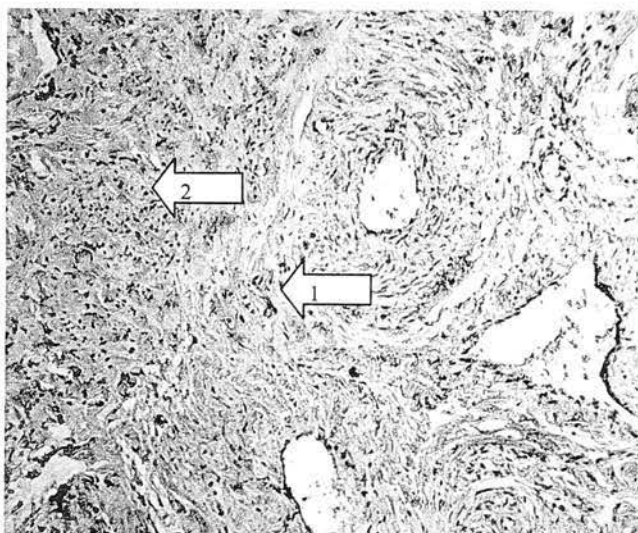


Рис. 5. ЭШМ I степени, ДСТ умеренной степени (пациентка 39 лет). Экспрессия фактора роста фибробластов в клетках стромы (1) и экстрацеллюлярном матриксе (2). Ув. 400.

единительной ткани в норме. Как известно, для плотной соединительнотканной опорной стромы характерно значительное преобладание коллагена I типа, тогда как в стенках сосудов, в мышечных пучках, вокруг миоцитов имеется коллаген III, IV типов [25, 28].

Комплекс гистологических и иммуногистохимических показателей свидетельствует о постоянстве нарушений при ЭШМ коллагенообразования и фибропластики, значительной перестройки соединительнотканых, мышечных, сосудистых структур. Наличие этих изменений у женщин в группе до 45 лет даже на ранних стадиях ЭШМ свидетельствует об их первичности.

Заключение

Сравнительным клинко-морфологическим и иммуногистохимическим исследованием уста-

Таблица 2

Иммуногистохимическое исследование у больных с ЭШМ

Возраст	Степень ЭШМ	Степень ДСТ	Коллаген I типа	Коллаген III типа	Коллаген IV типа	ТФРФ	ФРФ
34 года	1	1	+++	++++	++++	+++	++
39 лет	2	2	++	+++	+++	+++	+
43 года	3	3	+++	+++	++	+++	++
64 года	3	2	+++	+++	+++	+++	+
Контроль 45 лет	-	-	+	+	++	++ (только эпителий)	+

Примечание: ТФРФ – трансформирующий фактор роста фибробластов, ФРФ – фактор роста фибробластов

новлено, что при ЭШМ, независимо от ее стадии, преобладающая часть больных (84 %) имеет комплекс клинических, морфологических, иммуногистохимических проявлений ДСТ.

В шейке матки с проявлениями элонгации при наличии экстрагенитальных признаков ДСТ возникает коллагенопатия, ведущая к нарушению архитектоники, топографии тканевых структур и определяющая морфофункциональную неполноценность шейки матки. Этот процесс имеет определенный морфогенез. Коллагенопатия с включением в процесс стромы, сосудов, мышечной ткани ведет к прогрессирующему склерозу с дезорганизацией соединительной ткани, нарушением ее трофической, организующей функции. Качественное нарушение коллагенообразования приводит к внутримышечной коллагенизации агрегированных структур с прогрессирующей атрофией мышечной ткани. Полученные нами данные не противоречат данным литературы о том, что при ДСТ имеет место нарушение соотношения различных типов коллагена. Прогрессирование процесса связано с нарушением накопления и распределения коллагенов I, III, IV типов и качественным нарушением коллагенообразования. Как справедливо отмечает Т.Ю. Смольнова с соавторами [19], атрофия мышечной ткани и склероз не являются специфическими признаками ДСТ. Однако комплекс этих процессов, типовое направление морфогенеза, особенно у молодых женщин без акушерской патологии, позволяет оценивать эти процессы как проявление ДСТ. Нарушение коллагенообразования с изменением соотношения и топографии изученных типов коллагена и с усилением их депонирования в экстрацеллюлярном матриксе и фибробластах, очевидно, определяет снижение опорной, формообразовательной, трофической функции соединительной ткани, снижение ее устойчивости при нагрузках. Совокупность и взаимосвязь этих процессов определяет тенденцию к прогрессированию неполноценности шейки матки, которая усугубляется факторами риска. Полученные данные создают патогенетические предпосылки для активного выявления ранних стадий ЭШМ с профилактическим направлением их стабилизации и выбора адекватных методов лечения.

Литература

1. Баидурин С.А., Бекенова Ф.К. Клинико-функциональные характеристики первичного митрального пролапса у подростков. // Клиническая медицина. – 2003. – №6. – С. 5–23.
2. Буянова С.Н., Савельев С.В., Гришин В.Л., Сенчакова Т.Н. Некоторые аспекты патогенеза пролапса гениталий // Акушерство и гинекология. – 2001. – №3. – С. 39–43.
3. Буянова С.Н., Смольнова Т.Ю., Иоселиани М.Н., Куликов В.Ф. К патогенезу опущения и выпадения внутренних половых органов. // Вестник. – 1998. – №1. – С. 77–79.
4. Верещагина Г.Н. Особенности течения заболеваний сердечно-сосудистой системы у лиц молодого возраста // Сборник научных трудов. – ВО "Наука". Новосибирск, 1982.
5. Голдина А.Я., Погасов А.Г. // Актуальные вопросы реконструктивно-пластической хирургии в акушерстве и гинекологии. М.: Медицина, 1986. – С. 37–40.
6. Головской Б.В., Усольцева Л.В., Хвоваева Я.В., Иванова Н.В. Клиническое представление о дисплазии соединительной ткани у взрослых. // Клиническая медицина. – 2002. – №12. – С. 39–41.
7. Горбатенкова С.В., Драпкина О.М., Кузнецов Н.Е., Ивакин В.Т. Синдром дисплазии соединительной ткани в кардиологической практике. // Клиническая медицина. – 2003. – №4. – С. 6–9.
8. Земцовский Э.В. Соединительнотканые дисплазии сердца. – СПб: ТОО "Политекс-Норд-Вест", 2000.
9. Клеменов А.В. Первичный пролапс митрального клапана. Современный взгляд на проблему. Нижний Новгород: Изд-во Нижегородской государственной медицинской академии, 2002.
10. Клеменов А.В., Алексеева О.П., Востокова А.А. и др. Течение и исходы беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т. 11 – № 28. – С. 1565–1567.
11. Клеменов А.В., Мартынов В.Л., Торгушина И.С. Илеоцекальная недостаточность, как висцеральный признак недифференцированной дисплазии соединительной ткани. // Терапевтический архив. – 2003. – №4. – С. 6–44.
12. Краснопольский В.И., Буянова С.Н. Опущение и выпадение влагалища и матки // Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы / Под ред. проф. В. Н. Прилепской. – М.: МЕДпресс, 2000. – С. 361–390.
13. Кротова Л.И., Багдасарян А.А. Этиология и профилактика предрака и рака шейки матки. – Ереван. – 1971. – С. 3–65.
14. Полякова Н.С., Добронеевский В.С. Лечение опущения женских половых органов // Казанский медицинский журнал. – 1990. – Т. 71, № 1. – С. 36–37.
15. Рубин Б.Л., Каримова Д.Ф. Элонгация шейки матки и ее хирургическое лечение // Акушерство и гинекология. – 1988. – №5. – С. 36–37.
16. Самойлов К.О., Шкурупий В.А., Верещагина Г.Н. Ультраструктура шиповатого слоя клеток эпителия десен у пациентов с хроническим катаральным гингивитом и сопутствующей дисплазией соединительной ткани. // Стоматология (Москва). – 2002. – № 6. – С. 7–9.
17. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань. – Москва, "Медицина", – 1981.
18. Слуцкий Л.И. Биохимия и механохимия соединительной ткани: значение для хирургии, травматологии и ортопедии. – Актовая речь, 1987. – Рига, 1988.
19. Смольнова Т.Ю., Буянова С.Н., Савельев С.В., Петрова В.Д. Дисплазия соединительной ткани, как одна из возможных причин недержания мочи у женщин с пролапсом гениталий // Урология. – 2001. – №2. – С. 25–30.
20. Улумбеков Э.Г., Челышев Ю.А. Гистология (введение в патологию). – М.: Медицина, 1997.
21. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки. – СПб.: СОТИС, 2000.
22. Ховаева Я.В., Усольцева Л.В., Головской Б.В. Клинические аспекты дисплазии соединительной ткани и состояния сердечно-сосудистой системы. – Пермь: ГОУВПО «ПГМА Минздрава России», 2002.
23. Шкурупий В.А., Самойлов К.О., Верещагина Г.Н. Хронический катаральный гингивит, артериальная гипертензия и дисплазия соединительной ткани (патоморфология, лечение). – Новосибирск: РАМН Сибирское отделение НГМА Минздрава России, 2001.
24. Яковлев В.М., Нечаева Г.И., Викторова И.А. // Врожден-

- ные дисплазии соединительной ткани: Тез. Симпозиума. – Омск. – 1990. – С. 54.
25. Beecham C.T. Classification of vaginal relaxation. // *Am J Obstet Gynecol.* – 1980. – Vol. 136. – P. 957–958.
 26. Benassi L., Bocchialini E., Bertelli M., Kaihura C.T. Risk of genital prolapse and urinary incontinence due to pregnancy and delivery. A prospective study. // *Minerva Ginecol.* – 2002. – Vol. 54. – P. 317–324.
 27. Bergman A., Elia G., Cheung D., Perelman N., Nimni M. Biochemical Composition of Collagen in Continent and Stress Urinary Incontinent Women. // *Gynecol. Obstet Invest.* – 1994. – Vol. 37. – P. 48–51.
 28. Cosson M., Boukerrou M., Lambaudie E., Lobry P. Biomechanics of stress distribution and resistance of biological tissues: why use prostheses for the treatment of genital prolapse? // *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* – 2003. – Vol. 32. – P. 329–337.
 29. Deval B., Heitz D., Darai E., Paniel B. Great elongation of uterine cervix: retrospective study of 20 cases. // *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* – 2002. – Vol. 31. – P. 343–351.
 30. Deval B., Rafii A., Poilpot S. et al. Prolapse in the young women: study of risk factors. // *Ginecol Obstet Fertil.* – 2002. – Vol. 30. – P. 673–676.
 31. Falconer C., Ekman-Ordeberg G., Blomgren B., Johansson O. Paraurethral connective tissue in stress-incontinent women after menopause. // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 1998. – Vol. 77. – №1. – P. 95–100.
 32. Fu X., Johansson P., Siltberg H. et al. Viscoelastic properties and muscular function of the human anterior vaginal wall. // *Int Urogynecol J.* – Jun. – 1995. – P. 34–229.
 33. Gay S., Miller E.G. Collagen in the physiology and pathology of connective tissue. // Stuttgart, New York: G. Ficher, 1978.
 34. Goepel C., Hefler L., Methfessel H.D., Koelbl H. Periurethral connective tissue status of postmenopausal women with genital prolapse with and without stress incontinence // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2003. – Vol. 82. – №7. – P. 659–664.
 35. Guillon B., Bousser M.G. Epidemiology and pathophysiology of spontaneous cervical artery dissection. // *J Neuroradiol.* – 2002. – Vol. 29. – P. 241–249.
 36. Keane D.P., Sims T.J., Abrams P., Bailey A.J. Analysis of collagen status in premenopausal nulliparous women with genuine stress incontinence. // *Br J Obstet Gynaecol.* – 1997. – Vol. 104. – P. 994–998.
 37. Lotocki W. Neurotrophic basis of atrophic changes in the vagina and vulva. // *Przegl Lek.* – 1999. – Vol. 56. – P. 81–85.
 38. Morava E., Illes T., Weisenbach J., Kartesz J. Clinical and genetic Heterogeneity in frontometaphyseal dysplasia: several progressive scoliosis in two families. // *Am J Med Genet.* – 2003. – Vol. 116. – P. 272–277.
 39. Piay-Anant M., Therasakvichya S., Leelaphatanadit C., Techatrisak K. Integrated health research program for the Thai elderly: prevalence of genital prolapse and effectiveness of pelvic floor exercise to prevent worsening of genital prolapse in elderly women. // *J Med Assoc Thai.* – 2003. – Vol. 86. – P. 509–515.
 40. Sze E.N., Sherard G.B. 3rd, Dolezal J.M. Pregnancy, labor, delivery and pelvic organ prolapse. // *Obstet Gynecol.* – 2002. – Vol. 100. – P. 981–986.
 41. Uldbjerg N., Ekman J., Malmstrom A. et al. Ripening of the human uterine cervix related to changes in collagen, glycosaminoglycans, and collagenolytic activity. // *Am J Obstet Gynecol.* – 1983. – Vol. 147. – P. 662–666.
 42. Vaart C.N., Leeuw J.R., Roovers J.P., Heintz A.P. Measuring health-related quality of life in women with urogenital dysfunction: the urogenital distress inventory and incontinence impact questionnaire revisited. // *Neurourol Urodyn.* – 2003. – Vol. 22. – P. 97–104.
 43. Vierhout M.E., Hol M. Vaginal ultrasound studies before and after successful colposuspension and in continent controls. // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 1998. – Vol. 77 – P. 101–104.

THE QUESTIONS OF PATHOGENESIS OF UTERINE CERVIX ELONGATION (CLINICAL-MORPHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL INVESTIGATION)

Kostuchek D.F., Gordeladze A.S., Klukovkina A.S.

■ **Summary:** The clinical-morphological, immunohistochemical examination of the elongation of uterine cervix (EUC) in patients aged of 29–70 years old was conducted. The correlation of the systemic connective tissue dysplasia (SCTD) with the reconstruction of the tissue architectonics of the cervix, disorders of collagen synthesis, redistribution of the I, III and IV types of collagen was established, which testify the role of SCTD in the pathogenesis of the EUC.

■ **Key words:** prolapse; connective tissue dysplasia; morphology; immunohistochemistry; collagen



© Н.Г. Кошелева,
Л.Б. Зубжицкая

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

ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ, ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ПЛАЦЕНТЫ ПОСЛЕ ОСТРО РЕСПИРАТОРНО- ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, ПЕРЕНЕСЕННОЙ БЕРЕМЕННОЙ, ПРОФИЛАКТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

■ Изучены исходы беременности для плода и новорожденного, иммуноморфологическое состояние плаценты и органов плода у 53 женщин с учетом частоты и характера обсемененности их антигенами вирусов А(Н1N1 и Н2N2), В, РС и АД. Из них 29 плодов погибли перинатально и 24 родились живыми. В плаценте и органах плода обнаружен фиксированный иммунный комплекс, содержащий С3-фракцию комплемента и Ig M, A, G – почти 100 % в плаценте и несколько реже в органах плода. Наибольшая обсемененность вирусами ОРВИ была в плаценте и легких плода. Одни и те же антигены вирусов выявлялись в плаценте и органах плода.

■ Ключевые слова: острые респираторно-вирусные инфекции; беременность; исходы; плацента; плод; иммуноморфология; профилактика; лечение

Острые респираторно-вирусные инфекции (ОРВИ) являются самыми распространенными заболеваниями. Чаще они проходят как бы бесследно. Однако для этих инфекций характерна персистенция [8, 13]. Какие последствия ОРВИ, перенесенной женщиной при беременности, будут для развивающегося внутриутробного плода в дальнейшем, часто предсказать трудно. Вместе с тем исследований по этому вопросу мало.

Целью работы явилось изучение последствий ОРВИ, перенесенной женщиной в различные сроки беременности по оценке исходов беременности, иммуноморфологического состояния плаценты и органов плода с учетом частоты и характера обсемененности их антигенами различных вирусов ОРВИ.

Материалы и методы

Изучены особенности течения и исходы беременности у 53 женщин, перенесших ОРВИ в период гестации. Исследованы плаценты и органы 29 плодов, погибших перинатально, а также 11 плацент от выживших новорожденных.

Возраст женщин колебался от 20 до 38 лет. Из них 46 % были первобеременными и первородящими, остальные – повторнородящие.

Для иммуноморфологического и гистологического исследования брали образцы тканей центральной и периферической части плаценты. Иммуноморфологическое исследование плацент проводили с использованием прямой иммунофлуоресценции с применением сывороток против фибриногена (Fluorescein – conjugated Coat Ig G Fraction et Human Fibrinogen, ICN/CAPPEL, USA) и C-3 фракции комплемента (Anti-Human C3 FITC – Conjugated, ICN Pharmaceuticals, USA) моноклональных антител против глобулинов А, М, G, меченных ФИТЦ, с титром (1:10) – производство фирмы СПб «Протеиновый контур». Изучение материала проводили на криостатных срезах с просмотром в люминесцентном микроскопе МИКМЕД-2.

Выявление антигенов вирусов гриппа в органах плода и в плаценте проводили с использованием гриппозных флуоресцирующих сывороток типа А (Н1N1), титр (1:8), и А (Н2N2) титр (1:640), сывороток гриппозных флуоресцирующих диагностических типа В (титр 1:320), иммуноглобулин диагностический РС – вирусный флуоресцирующий (разведение 1:8), иммуноглобулин АД диагностический флуоресцирующий (разведение 1:8). Всего исследовано 720 биопсийных срезов.

Результаты исследования

Анализ исходов 53 беременностей у женщин, которые перенесли ОРВИ в разные сроки беременности, показал, что они не-

одинаковы при возникновении болезни в разные сроки. Оказалось, что из 53 беременных, перенесших ОРВИ, живых детей родили 31 и мертвых 22. Из родившихся живыми 7 умерли в первые дни жизни, 24 выжили. Из 22 плодов, родившихся мертвыми, антенатально погибли 14, интранатально – 8 (табл. 1, 2). Из 31 ребенка, родившегося живым, 24 выжили. Из них 18 было доношенных и 6 – недоношенных. Из 18 матерей, родивших доношенных детей, ОРВИ в I триместре перенесли 3 беременных, во II – 9 и в III – 6. Масса тела новорожденных колебалась от 2550 г до 3550 г и длина от 48 см до 51 см. 30 % из них были с массой тела до 3000 г. Асимметричная форма гипотрофии плода I степени была у 3. ОРВИ одна из женщин перенесла в 20 недель и две – в 30 недель. 18 женщин, родивших доношенных детей, были мало отягощены соматической патологией. Лишь у одной из них был сахарный диабет беременных и ВСД по гипертоническому типу. В основном беременные страдали аллергическими и аутоиммунными заболеваниями: атопический дерматит, нейродермит, вазомоторный ринит, аллергия (лекарственная, пищевая). Беременность

почти у всех протекала с угрозой ее прерывания, у 1 было многоводие и у 1 – маловодие. Почти у всех беременных было несвоевременное излитие околоплодных вод.

По данным гистологического исследования плацентарная недостаточность отсутствовала у половины женщин, у остальных она была компенсированной. Однако у 2-х женщин в родах возникла острая плацентарная недостаточность. В половине обследованных последов имелся моноцитарный децидуит плаценты и оболочек. Патогенный иммунный комплекс (ПИК) при иммунноморфологическом исследовании определялся в половине изученных биоптатов последа. В 60 % был моноцитарный децидуит плаценты и оболочек.

Из 24 выживших детей 6 родились преждевременно – в 34–36 недель. Все дети, родившиеся преждевременно, были с задержкой внутриутробного развития и гипотрофией I–2-й степени. 2 женщины перенесли ОРВИ в 10 и 13 недель, 2 – в 23–26 недель и 2 – в 29 недель беременности. У половины матерей, родивших детей с задержкой внутриутробного развития, была обнаружена уро-

Таблица 1

Сроки беременности в момент заболевания ОРВИ и родоразрешения живым плодом

Срок беременности, n = 31	Ранняя детская смертность			Выжившие плоды		
	ОРВИ (неделя)	n = 7	роды (неделя)	ОРВИ (неделя)	n = 24	роды (неделя)
I триместр n = 9	< 5	5	28, 30, 31	< 5	1	40
			32**, 36*	7	1	39
				10	2	35, 37
II триместр n = 14	14	1	28**	14–15	3	36, 38, 40
	18	1	30	20–22	4	38
				23–24	3	35, 39, 40
				26	2	36, 40
III триместр n = 8				28–30	5	34, 35, 37, 39, 40
				37–39	3	39, 39, 40

Примечание: * – множественные пороки развития плода, ** – другие пороки развития плода

Таблица 2

Сроки беременности в момент заболевания ОРВИ и родоразрешения мертвым плодом

Срок беременности	Антенатальная гибель плода, n = 14						Интранатальная гибель плода		
	22–26 недель, n = 6			28–40 недель, n = 8			n = 8		
	ОРВИ (неделя)	число	выкидыш (неделя)	ОРВИ (неделя)	число	роды (неделя)	ОРВИ (неделя)	число	роды (неделя)
I триместр n = 9	< 5	2	22, 24	< 5	4	28, 30, 32, 39*	< 5	1	38*
	7	1	22				8	1	38
II триместр n = 8	17	1	22	16–17	3	28, 30, 34			
	23	1	23				24	2	28, 34
	26	1	26						
III триместр n = 5							30–31	3	30, 30**, 32
				39	1	39	35	1	36**

Примечание: * – множественные пороки развития плода, ** – другие пороки развития плода

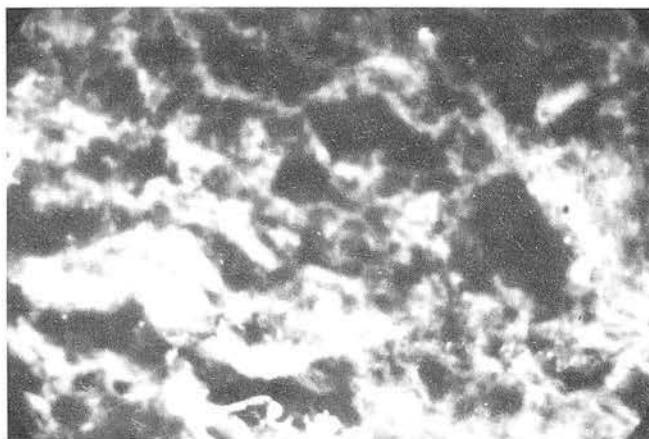


Рис. 1. Специфическое свечение антигена гриппа А (H2N2) в плаценте. Метод прямой иммунофлуоресценции, ув. 200.

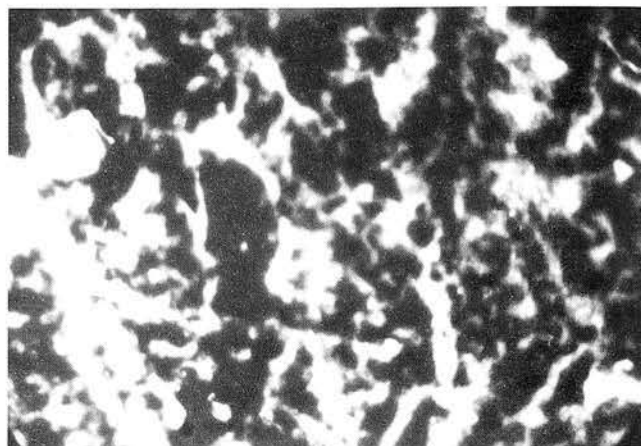


Рис. 3. Специфическое свечение антигена гриппа А(H2N2) в печени. Метод прямой флуоресценции, ув. 200.

генитальная инфекция: хламидиоз, генитальный герпес, уреоплазмоз. Масса тела детей колебалась от 1350 г (35 недель гестации) до 1990 г (в 36 недель гестации).

При рождении недоношенных детей, в основном с гипотрофией, субкомпенсированная плацентарная недостаточность была у всех. Моноцитарный децидуит плаценты и оболочек был почти у всех, кроме одной женщины, имеющей генитальный герпес и лейкоцитарно-лимфоцитарный децидуит.

Из 31 женщины, родивших живых детей, ОРВИ в I триместре перенесли 9 (табл. 1). Из них 5 недоношенных детей умерли в первые 7 дней жизни (у 2 были пороки развития). Из 14 беременных, у которых ОРВИ были во II триместре, умерло 2 недоношенных ребенка (1 – порок, несовместимый с жизнью) и из 8, переболевших в III триместре, не умер ни один ребенок. Все 7 детей, погибших в первую неделю жизни (чаще в первые 2-е суток), родились преждевременно. Из них 4 – в 28–30 недель, 2 – в 31–32 недель и 1 – в 36 недель. Из них 3 детей были с пороками развития. Особенно много женщин, потерявших детей антенатально или в первые дни жизни, было среди лиц, перенесших ОРВИ в первом триместре, главным образом в первые 5 недель (табл. 2). Так, среди 18 женщин, переболевших ОРВИ в первые 10 недель, дети выжили только у 4 (табл. 1, 2). Беременность у этих женщин нередко осложнялась угрозой прерывания, преждевременным отхождением околоплодных вод. Среди беременных с антенатальной гибелью плода имели место гестозы и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Все роды были преждевременные. При поздних выкидышах (20–26 недель) во всех случаях имелся плацентит, хориоамнионит, децидуит, в половине случаев – гнойный.

Матери детей, погибших в первую неделю

после рождения, почти все, кроме двух, перенесли ОРВИ в ранние сроки беременности – до 5 нед. Беременность у них сопровождалась угрозой прерывания, многоводием, преждевременным отхождением вод. У половины детей была внутриутробная пневмония, почти у всех кровоизлияния в желудочки мозга. Роды произошли в 28–36 недель.

Из 29 перинатально погибших плодов и новорожденных было 7 (24,1%) с аномалиями развития. 3 из них погибли интранатально, 3 – сразу после родов и 1 – антенатально. Из 7 у трех были множественные пороки развития. У 1 – аномалия пупочного канатика, у 1 – волчья пасть и заячья губа, у 1 – врожденный порок сердца и у 1 аномалия развития почек. Все женщины, родившие детей с множественными пороками, перенесли ОРВИ до 5 нед. беременности. У всех трех в плаценте и органах плода выделен антиген гриппа А (H1N1). Мать ребенка, родившегося с волчьей пастью и заячьей губой, ОРВИ перенесла в 5 нед. и затем еще многократно при беременности. В плаценте и печени ребенка выделен антиген А (H1N1), в легких и мозге – А (H1N1) и РС. И в плаценте, и мозге ребенка с врожденным пороком сердца выделен антиген АД, а из печени АД + А (H1N1) (рис. 1, 2, 3, 4).

Изучение иммуноморфологического состояния плаценты показало, что как при поздних выкидышах, так и при антенатальной смерти плода в более поздние сроки, обнаружены фиксированные иммунные комплексы. На их патогенность указывало присутствие в них фракции С3 компонента. При выкидышах они были в 100 %, при антенатальной гибели плода – почти у всех.

ПИК обнаружены также в мозге у всех при антенатальной гибели плода и почти у всех в легких, а при поздних выкидышах – в половине случаев еще и в печени. В плаценте – в половине случаев

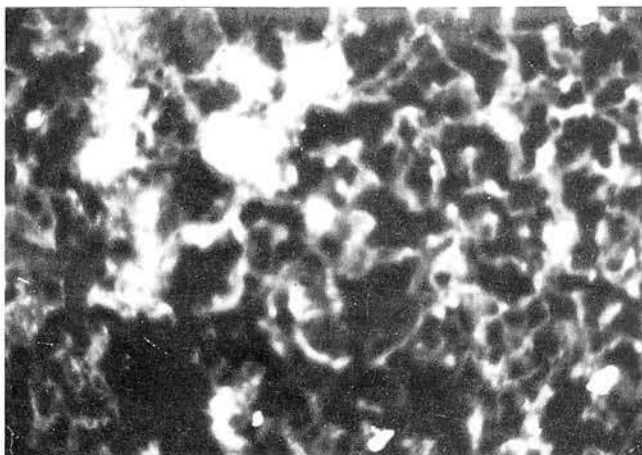


Рис. 2. Специфическое свечение антигена гриппа А (H2N2) в легких, ув. 200.

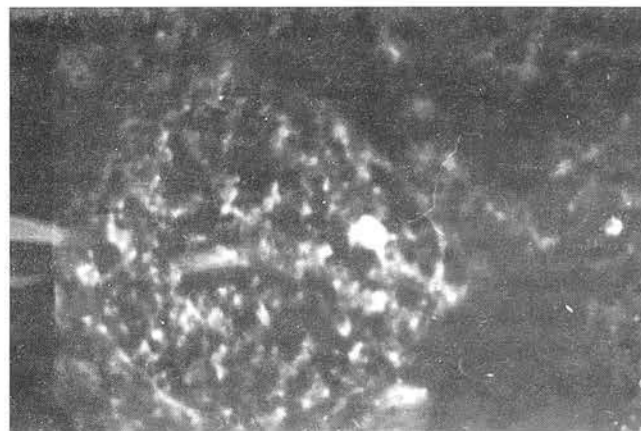


Рис. 4. Специфическое свечение антигена гриппа А (H2N2) в мозге. Метод прямой иммунофлуоресценции, ув. 200.

обнаруживались иммуноглобулины А, М и G, в мозге и легких они выявлялись несколько реже. Еще реже они определялись в печени.

Как при поздних выкидышах, так и при антенатальной гибели плода Ig А, М, G определялись в плаценте в составе иммунных комплексов в половине случаев. В легких плода с наибольшей частотой (в половине случаев) был обнаружен Ig G при антенатальной гибели плодов, в 2 раза реже он был при ранней детской смертности, также как и Ig А. Ig М обнаруживался в 1,5 раза чаще, чем А. В мозге Ig G, А, М выявлялся в каждом третьем-четвертом депозите при ранней детской смертности и интранатальной гибели плодов.

При интранатальной смерти плода почти у всех выявлялась С3 фракция комплемента в плаценте, несколько реже в легких плода, более чем у половины – в мозге и у каждого четвертого ребенка – в печени. Частота иммуноглобулинов, входящих в патогенный иммунный комплекс в плаценте и органах плода, была различна. В плаценте у 2/3 обнаруживался Ig А, Ig М был у 1/3 обследованных.

В легких в половине случаев был выявлен Ig М, Ig А – в 2 раза реже. В мозге они обнаруживались еще в 2 раза реже. Ig G при интранатальной гибели плодов в легких встречался у каждой четвертой, в плаценте – у 1 из 8.

При гибели детей в первые дни и часы после рождения патогенный иммунный комплекс с фиксацией С3 фракции комплемента был в 100 % в плаценте и легких плода. В мозге и печени он выявлялся в 2 раза реже. В составе ПИК преобладал Ig М, который обнаруживался почти у всех в плаценте, больше чем в половине депозитов в легких и почти в половине случаев в печени. Ig А определялся в 2 раза реже в плаценте и легких, у каждой четвертой в мозге и в 2 раза реже в печени.

Частота выявляемости антигенов ОРВИ в депозитах плаценты и органов перинатально погиб-

ших плодов была высока. В плацентах в разных группах она колебалась от 75 до 100 %, в легких от 87,5 до 100 %, в мозге – от 62,5 до 83,5 %, в печени – от 25 до 75 %.

Частота обнаружения антигенов вирусов ОРВИ при антенатальной гибели плода, как в сроки 22–26 недель (поздний выкидыш), так и в 28–36 недель в плаценте и легких у первых была 100 %, у вторых – почти в 100 %. Несколько реже антигены вирусов ОРВИ обнаруживались в мозге и еще реже – в печени. При поздних выкидышах преобладал антиген АД, при антенатальной гибели в 28–36 недель – антиген А (H2N2). Моно антиген у первых обнаруживался в плаценте в 40 % (АД – 35 %, А (H1N1) – 5 %), в легких плода – в 73 % [АД – 45 %, А (H2N2) – 28 %], в мозге – 24 % АД.

Соответственно при антенатальной смерти плода в более поздние сроки один антиген ОРВИ в плаценте был в 55 % [А (H2N2) – 50 %, АД – 5 %], в легких – 73 % [АД – 45 %, А (H2N2) – 28 %] в мозге – 64 % [А (H2N2) – 56 %, АД – 8 %].

В остальных случаях были сочетания антигенов ОРВИ, чаще у первых АД сочетался с А (H1N1) и А (H2N2), у вторых – с А (H1N1) и В. В печени почти во всех случаях было сочетание антигенов А (H1N1 и H2N2) или АД.

При интранатальной гибели имелись разные антигены вирусов ОРВИ. Моно антиген ОРВИ в плаценте был в 76 % [А (H1N1) – 40 %, В – 30 %, АД – 6 %]. В легких эта цифра была в несколько раз меньше – 25% (В – 17 %, АД – 8 %). В мозге антиген гриппа В был в 34 %.

В плаценте сочетание антигенов А (H1N1) с РС было в 18 %. В легких такое сочетание было в половине случаев, в мозге оно было у трети обследованных.

При ранней детской смертности при обнаружении антигенов ОРВИ почти во всех случаях выявлялся только один антиген. В плаценте анти-

ген А (H1N1) – 90 % и А (H2N2) – 10 %, в легких А (H1N1) – 54 % и А (H2N2) – 23 %, в печени А (H1N1) – 28 % и А (H2N2) – 28 %. Сочетания были только в 2-х случаях в легких и мозге: в одном А (H1N1 и H2N2) и в другом А (H1N1) и РС. В последнем случае ОРВИ была в 5 недель и повторялась многократно. Родился ребенок в 31 недель с волчьей пастью и заячьей губой.

При рождении живых детей антигены вирусов ОРВИ выявлялись в плаценте в 100 %. В 2/3 депозитов выявлялось 2 антигена. Преобладали антигены А (H1N1) – 73 %, из них как моноинфекция – 27 %, и сочетанная, чаще с РС, – в 46 %. При рождении доношенных детей меньше 3000 г (2600–2800 г) в плаценте был обнаружен антиген А (H2N2) или сочетание РС с А (H1N1) или с В.

Обсуждение результатов

Перенесенные при беременности острые респираторно-вирусные заболевания для женщины часто проходят незамеченными и нередко она об этом даже забывает. Вместе с тем для развивающегося зародыша и плода последствия этого могут быть фатальными, особенно если болезнь происходит в ранние сроки беременности, в критические периоды развития плода, когда темп метаболических процессов в зародыше чрезвычайно велик, а иммунная защита его еще не развита.

Вместе с тем вирусы ОРВИ, особенно гриппа, агрессивны и склонны к персистенции [8, 13].

Комплексное изучение иммуноморфологического состояния плаценты, легких, мозга, печени плода и обнаружение в депозитах антигенов вирусов ОРВИ помогает понять патогенез повреждающего действия зародыша и плода этими вирусами.

Наихудшие исходы беременности, полученные нами, были после ОРВИ, перенесенной женщиной в первом триместре беременности. Так, оказалось, что матери плодов, погибших антенатально, в половине случаев ОРВИ перенесли в первом триместре, в основном в первые 5 недель гестации. Среди детей, умерших в первые дни жизни, также матери почти всех переболели ОРВИ в первые 5 недель беременности.

Плацента является барьером, защищающим внутриутробный плод от инфицирования [9]. Это подтверждается большой разницей в частоте инфекционного поражения последа (78,4 %) и внутриутробной инфекцией (29,2 %). К защитным структурам плаценты, по данным литературы, относят прежде всего ворсинчатый хорион: его синцитиотрофобласт и синцитиокапиллярные мембраны. Этому способствуют особенности структуры синцитиотрофобласта, являющегося долгоживущим многоядерным образованием. В случае его повреждения пополнение

синцитиотрофобласта происходит за счет цитотрофобласта [11, 17].

Найдены в плаценте и факторы неспецифической защиты – интерфероны. Доказано плацентарное происхождение иммуноглобулинов разных классов (А, М, G) [10, 16, 19]. Имеются и другие плацентарные факторы защиты зародыша и плода.

Вместе с тем у эмбриона и незрелого плода клеточный и гуморальный иммунитет развиты недостаточно. Так, по данным литературы, закладка центральных органов иммуногенеза (костного мозга и тимуса) начинается лишь на 4–5-й неделе эмбриогенеза, селезенки – на 5–6-й [14, 18].

Становление основной популяции лимфоидных клеток тимуса происходит в 12 недель пренатального онтогенеза. Наиболее интенсивный рост абсолютных и относительных значений массы тимуса происходит на 22–24-й недель внутриутробного развития.

У мертворожденных плодов, родившихся в 29 и 39 недель у женщин, перенесших ОРВИ при беременности, площадь коркового вещества тимуса уменьшена почти в 2 раза по сравнению с плодами, полученными у практически здоровых женщин [20].

Давно доказан трансплацентарный перенос вирусов. При ОРВИ наблюдается вирусемия и вирусы попадают с плазмой крови матери в межворсинчатое пространство, а из него – в ворсины хориона и плаценту, которые становятся входными воротами для вируса и непосредственно вовлекаются в инфекционный процесс [7].

Характерной особенностью эмбриональных вирусных инфекций наряду с диссеминацией вирусов в большинство органов является персистенция вируспродуцирующих клеточных клонов в течение гестационного периода (хроническая инфекция) и выделение вируса в постнатальном периоде с экскретами и секретами [7].

Высокая способность вируса и его частиц к репликации объясняет активацию бактериальной инфекции у беременных за счет повреждения клеток эндотелия и эпителия, что мы и наблюдали в нашем исследовании.

При параллельном иммуноморфологическом исследовании плаценты и органов плода, проведенном нами, обнаружены ИК с фиксацией СЗ фракции комплемента во всех случаях при обнаружении тех или иных вирусных антигенов.

Последнее обстоятельство подчеркивает, что локализация антигенов в тканях плаценты и плода вызывает иммунопатологический процесс в тканях, ведущий к образованию ПИК, что приводит к развитию плацентарной недостаточности и нарушению барьерной функции плаценты и плодных оболочек с последующим повреждением органов

плода. Ранее нами был показан процесс нарушения плацентарного барьера при хламидийной и микоплазменной инфекции [3, 4].

Проведенное исследование указывает на высокую частоту инфицирования плаценты при ОРВИ, перенесенных во время беременности. Параллельное обнаружение соответствующих антигенов вирусов в органах плода и в плаценте указывает на ведущую роль инфекционных поражений плаценты в перинатальной смерти плода, что позволяет говорить о том, что передача инфекции от матери к плоду происходит таким же путем.

Следовательно, ОРВИ при беременности является болезнью, опасной для внутриутробного плода. Поражение плодного яйца в ранние сроки может проявиться в дальнейшем, приводя к антенатальной гибели плода или смерти новорожденного вскоре после рождения.

Таким образом, ОРВИ, перенесенное беременной, приводит к неблагоприятным исходам для внутриутробного плода и новорожденного как в ближайшем, так и в отдаленном будущем. Это подтверждается обнаружением нами антигенов ОРВИ в плаценте и органах плода не только в момент заболевания, но и через несколько месяцев после болезни беременной, а также идентичность в большинстве случаев выявленных антигенов ОРВИ в плаценте и органах плода.

Наличие возбудителей ОРВИ в фетоплацентарном комплексе нарушает нормальное течение беременности. Развивается плацентарная недостаточность, угроза прерывания беременности, гестозы и другие осложнения, обостряется урогенитальная инфекция, резко возрастает антенатальная и постнатальная гибель плодов, увеличивается частота аномалий развития, особенно при заболевании ОРВИ в I триместре. При заболевании ОРВИ во II и особенно III триместре возрастает частота гипотрофий плода, обостряется урогенитальная инфекция.

Поэтому остро встает вопрос о лечении и реабилитации беременных в момент заболевания и после него. С этой целью необходимо применять антиоксиданты и витамины, их содержащие: витрум пренатал форте, элевит, витамины Е, С, А, D, убихинон, витамины группы В, актовегин и др.

Следует использовать иммуностимулирующие средства: дибазол, спленин, представители семейства аралиевых (витагмал, женьшень, элеутерококк, заманиха), виферон и др.

В последнее время привлекается внимание к милдронату, широко используемому у беременных, как к перспективному иммунокорректирующему средству [12]. Особое внимание следует обратить на нормализацию гемостаза и микроциркуляции, которые нарушаются при ОРВИ [2]. Токсины респираторных вирусов действуют на

стенки сосудов, повреждая главным образом эндотелий микрососудов. Это вызывает изменения в гемостазе и геморрагические проявления. Поэтому в период заболевания ОРВИ и реабилитации необходимо применять антиагреганты. К ним в первую очередь надо отнести дипиридамо (курантил, персантил), который наряду с антиагрегантным действием обладает противовирусным эффектом, оказывая активирующее влияние на выработку собственного интерферона. К средствам, препятствующим агрегации тромбоцитов, относится ацетилсалициловая кислота (аспирин), пентоксил (трентал). Для нормализации свертывающей системы крови в последнее время в акушерстве все шире применяются низкомолекулярные гепарины (фраксипарин, фрагмин, селудексид, клексан), оказывающие благоприятное действие на гемостаз.

Не надо забывать о назначении беременным препаратов магния. Он оказывает комплексное воздействие на систему гемостаза: эндотелиопротекторное, активация выработки простациклина, NO, подавление тромбоксана A₂ [6], участвует в ретракции тромбоцитарно-фибринового сгустка – финальном этапе гемостаза [21]. Кроме того, магний необходим для поддержания гормональной функции плаценты, так как аденилатциклазная система, существующая в плаценте, способна обеспечивать передачу гормональных сигналов с мембран клеток внутрь их только в присутствии Mg²⁺ АТФазы и Ca²⁺ АТФазы [1].

Важным является установленная нами высокая корреляция ($r = 0.82$ $p < 0.05$) между уровнем магния и прогестероном в сыворотке крови здоровых женщин.

Поэтому применение магне В6, магния сульфата, витаминов с высоким содержанием магния при ОРВИ показано беременным, перенесшим ОРВИ.

Сложным для решения врачей является вопрос о профилактике и лечении последствий ОРВИ при заболевании беременной в I триместре. Однако имеется довольно много средств, помогающих решить этот вопрос. Это прежде всего препараты, издавна применяющиеся в ранние сроки беременности с целью лечения рвоты беременных и гипотонии: спленин, дибазол, витамины. Доказано отсутствие эмбриотоксического и тератогенного действия для курантила [15], витагмала [5]. Спокойно можно применять препараты магния (магне В6, магния сульфат), необходимые для жизнеобеспечения человека. Нельзя забывать о необходимости полноценного питания и здорового образа жизни беременной: исключение курения, алкоголя, соблюдение режима отдыха и работы. До беременности необходимо лечение урогенитальной инфекции.

В периоды гриппозных эпидемий надо наряду с изоляцией от больных проводить у беременных профилактику заболеваний ОРВИ, используя для этого приведенные выше средства: витамины, дибазол, курантил, магне В6, витагмал и др. Нельзя не лечить беременную больную ОРВИ! Необходимо заботиться о ней и о внутриутробном плоде во время болезни и в дальнейшем.

Литература

1. Березов Т.Г., Коровкин Б.Ф. Биохимическая химия. Учебник. М.: Медицина, 1998. 704 с.
2. Богомолов Б.П., Молькова Т.Н., Ревяткин А.В. Острые респираторные заболевания и сердце // Вестн. Росс. АМН. – 2003. – № 12. – С. 52–55.
3. Зубжницкая Л.Б., Айламазян Э.К., Парусов В.Н., Кошелева Н.Г., Семенов В.В., Михнина Е.А. Выявление Chlamidia trachomatis в плаценте методом электронной микроскопии и патогенное влияние иммунных комплексов на плацентарный барьер // Вестник Росс. ассоц. акуш.-гинеко. – № 1. – 1997. – С. 67–69.
4. Зубжницкая Л.Б., Айламазян Э.К., Парусов В.Н., Кошелева Н.Г., Семенов В.В., Михнина Е.А. Электронно-микроскопическое и иммуноморфологическое исследование плаценты при генитальном микоплазмозе // Арх. патологии. – № 2. – 1997. – С. 17–22.
5. Котин А.М. В поисках средства от всех заболеваний... / Витагмал // Copyright 2001 ЗАО НПФ «Биофармтокс». Санкт-Петербург, 2001 – 26 с.
6. Кошелева Н.Г. Применение препаратов магния в акушерстве и гинекологии // Акуш. и гинеко. – 2004. – № 2. – С. 62–65.
7. Kister G.S. Морфология и механизмы развития пренатальных и перинатальных вирусных инфекций. Пренатальные и перинатальные инфекции. Доклады экспертов ВОЗ. – 1988. – С. 3–20.
8. Медицинская микробиология / Гл. ред. В.И.Покровский, О.К.Поздеев - М.: ГЭОТАР МЭДЭЦИНА. – 1999. – 1200 с.
9. Мельникова В.Ф., Аксенов О.А. Инфекционные планцентиты, особенности плаценты как иммунного барьера // Архив патологии. – 1993. – Т.55. – № 5. – С. 78–81.
10. Милер И. Иммуитет человеческого плода и новорожденного. – Прага, 1983.
11. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод. Руководство для врачей. – Медицина. – 1999. – 448 с.
12. Палеев Н.Р., Палеев Ф.Н. Новое в диагностике и лечении иммунных миокардитов // Вестн. РАМН – 2003. – № 12. – С. 3–9.
13. Плесков В.М., Банников А.И., Гуревич В.С., Плескова Ю.В. Вирусы гриппа и атеросклероз: роль атеросклеротических бляшек в поддержании персистентной формы гриппозной инфекции // Вестн. РАМН. – 2003. – № 4. – С. 10–13.
14. Сатин М.Р., Этинген Л.Е. Иммунная система человека. М.: Медицина. – 1986. – 256 с.
15. Сидельникова В.М., Кирющенко П.А., Ходжаева З.С., Слуккина Т.В. Патогенетическое обоснование использования курантила в акушерстве // Акуш. и гин. – 1999. – № 5. – С. 52–54.
16. Сидорова И.С., Алешкин В.А., Афанасьев С.С., Матвиенко Н.А. Состояние иммунной системы у беременных и новорожденных группы высокого риска // Росс. вестн. перин. и педиатрии. – 1999. – Т.44. – № 6. – С. 10–16.
17. Федорова М.В., Калашикова Е.П. Плацента и ее роль при беременности. – М. Медицина. – 1986. – 256 с.
18. Хлыстова З.С. Становление системы иммуногенеза плода: морфологические основы. – М. Медицина, 1987. – 256 с.
19. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции (вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинко-морфологических сопоставлений). Практическое руководство. СПб.: Элби СПб. – 2002. – 352 с.
20. Шатрова К.М., Чистякова М.Б. Морфология органов иммунной системы при ОРВИ в перинатальном периоде. Инфекции матери, плода и новорожденного: Сб. статей (отв. ред. В.Е.Радзинский). – А.: Ылим. – 1991. – С. 148–153.
21. Шитикова А.С. Тромбоцитарный гемостаз – СПб., 2000. – 227 с.

PREGNANCY OUTCOMES, IMMUNOMORPHOLOGIC CONDITION OF PLACENTA AFTER ARV INFECTION OF PREGNANT WOMAN. PREVENTION. TREATMENT

Kosheleva N.G., Zubjitskua Z.B.

■ **Summary:** 53 pregnancy outcomes for fetuses and newborns, immunomorphologic condition of placentae and organs of 29 stillborn fetuses were studied. Antigens of viruses A (H1N1 and H2N2), B, RC, AD were detected in placenta and organs of stillborn fetuses. Fixed immune complex, containing C₃ complement and IgM, IgA, IgG, was observed in nearly 100 % in placenta and rather rarely in fetus organs. Virus antigens were the same in placenta and fetus organs.

■ **Key words:** ARVI; pregnancy; placenta; fetus; immunomorphology; prophylaxis; treatment

© А.Г. Савицкий,
В.В. Абрамченко, Г.А. Савицкий

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

РОЛЬ НИЖНЕГО СЕГМЕНТА В РОДОВОМ ПРОЦЕССЕ

■ На основании итогов комплексных морфологических, экспериментальных и клинко-гистерографических исследований установлено, что нижний сегмент матки рожавшей женщины является особым морфофункциональным отделом матки, сократительная деятельность которого участвует в процессах модуляции сократительной деятельности мускулатуры тела матки и прямо участвует в процессе дилатации шейки матки при её полной готовности к родам.

■ **Ключевые слова:** нижний сегмент матки; механорецепторный механизм обратной связи по растяжению; прямая механическая (механорецепторная) связь; дифференциал давлений в полости тела и нижнего сегмента матки

До настоящего времени в современном акушерстве всё ещё не выработаны представления о функциональном предназначении нижнего сегмента в родовом процессе. Так, одна группа акушеров полагает, что нижний сегмент матки является органичной частью плодовместилища и во время родов служит простым передатчиком механического усилия с тела на шейку матки [4–10, 12, 17, 18, 33, 40]. Это положение полностью согласуется с содержанием гипотезы о «тройном нисходящем градиенте» и «контракции-ретракции-дистракции» [9, 10, 17, 29, 30, 32, 33, 40]. В то же самое время другие группы специалистов, отрицающие «простую механическую концепцию схватки», настаивают на том, что мускулатура тела матки и мускулатура нижнего сегмента и шейки матки находятся во время систолы схватки в «реципрокных» отношениях. То есть во время сокращения полого мускула мускулатура нижнего сегмента и шейки матки активно расслабляется, что и служит биомеханической основой процесса цервикальной дилатации [5, 6, 16, 28, 40]. Немало акушеров считает, что особой роли в родах нижний сегмент не играет, являясь, однако, единым морфофункциональным целым с шейкой матки, а не её телом [12, 31, 34–39]. Самое замечательное состоит при этом в том, что и те, и другие, и третьи для обоснования своих позиций используют одни и те же доводы и аргументы. Наиболее «доказательной» частью этих доводов служат данные многоканальной наружной гистерографии по Reynolds [40] или данные измерения внутриметрического давления по Alvarez et Caldeyro-Barcia [29, 30, 32, 33]. Практически все исследователи находят «неоспоримые» для подтверждения своих концепций данные в особенностях функциональной морфологии матки, при этом часто без всякой критики переносят сведения, полученные при исследовании матки животных, на матку человека. Очень часто при этом используются сведения о «водителе ритма – пейсмеке-ре», морфофункциональной основе «волны возбуждения», якобы доказанной функциональной гетерогенности различных отделов миометрия и т.д. [4–10, 12, 16–18, 28, 29, 32, 40].

Между тем, например, тщательный многосторонний анализ доказательной базы этих представлений о роли нижнего сегмента матки в родовом процессе показал, что, во-первых, все они так и остались на уровне *предположений*, а во-вторых, что многие из «фундаментальных» положений, составляющих их основу, находятся либо в прямых противоречиях с законами физики (механики, гидравлики) и не соответствуют современным сведениям о функциональной морфологии рожавшей матки человека или противоречат сведениям о фундаментальных свойствах самого миометрия [19–25, 27]. Между тем проведённые нами исследования, посвящённые изучению различных аспектов проблемы биомеханики физиологической и патологической родовой схватки, позволяет нам сегодня в порядке дискуссии высказать ряд суждений, касающихся именно особой роли нижнего сегмента матки в родовом процессе. В данной статье мы используем итоги уже ранее опубликованных исследований, поэтому её можно рассматривать как

своеобразный итоговый обзор, который, по нашему мнению, может вывести изучаемую проблему на новый уровень понимания биомеханизма родового сокращения матки [1–4, 11, 13, 19–25, 27].

Наше исследование велось по трём основным направлениям. Первое – разработка проблемы функциональной морфологии матки человека, особенно рожавшей матки [12, 19, 20, 24, 25]. Второе – изучение фундаментальных механических свойств миометрия матки человека [19–21, 23, 25, 27]. Третье – изучение сократительной деятельности матки в родах с помощью двухканальной внутренней гистерографии [1–4, 11, 13, 20–22, 25].

1. Некоторые особенности функциональной морфологии нижнего сегмента матки в конце беременности и в родах

Многoplanовые метрические исследования, включая УЗ-биометрию и изучение масштабных рисунков с распилов замороженных трупов рожениц, подтвердили, что к началу родов нижний сегмент матки имеет форму, близкую к шаровому слою с наибольшим диаметром плоскости среза у контракционного кольца и наименьшим – у истмико-цервикального соединения. Длина его по периметру равна 7,0–7,5 см, толщина стенок около 0,5 – 0,6 см [12, 14, 15, 19, 20, 24, 25]. По мере прогрессирования родов шаровый слой трансформируется в цилиндр за счёт увеличения диаметра радиально растягиваемых участков нижележащих тканей. Однако толщина стенок нижнего сегмента даже в области деформации остаётся одинаковой, равно как и его длина. Только при патологических родах, например при клиническом несоответствии, к радиальному растяжению стенок присоединяется и продольное растяжение. Растяжению с истончением стенок подвергается, в основном, дистальная треть нижнего сегмента. В отличие от стенки тела матки, которая функционально двухслойна, в стенке нижнего сегмента представлен только один слой миометрия, который по своим морфофункциональным характеристикам напоминает внутренний сосудистый слой тела матки и является, по сути, его продолжением [12, 19, 20, 24, 25]. Ход гладкомышечных пучков в нижнем сегменте такой же, как и в теле матки – это типичная трёхмерная сетеподобная структура, образованная спиралевидным ходом пучков. В нижнем сегменте нет ни истинно продольных, ни истинно поперечных (круговых) гладкомышечных пучков. Чем ближе к зоне контракционного кольца (верхняя граница нижнего сегмента), тем больше ход пучков становится косопоперечным, чем дальше от этой зоны и ближе к истмико-цервикальному соустью, тем большая часть пучков

приобретает косопродольный ход. Единственная зона нижнего сегмента, где нам удалось наблюдать концы (начала?) гладкомышечных пучков – это зона шеечно-перешеечного соустья и в связочном аппарате матки. При изучении растянутых как в *in situ* фрагментов стенки матки нам ни в одном фрагменте не удалось обнаружить конец или начало пучка. Особенно нас интересовала зона контракционного кольца – ни одного начала (конца) гладкомышечного пучка, переходящего из этой зоны в тело матки или её нижний сегмент мы не нашли. Это дало нам основания полагать, что гладкомышечный пучок миометрия, как функциональная сократительная единица, одновременно может локализоваться в разных функциональных отделах матки, *сохраняя свою анатомическую непрерывность*. Согласно законам механики гладкомышечное волокно миометрия может совершать полезную внешнюю работу при сокращении в изометрическом режиме только в том случае, если оно имеет две неподвижные точки фиксации. Следовательно, при явно спиралевидном ходе пучков в толще нижнего сегмента и наличии только одной точки фиксации в зоне истмико-цервикального соустья можно предполагать, что гладкомышечный пучок, локализованный в нижнем сегменте, мог сделать полукольцо в толще контракционного кольца, затем продолжить свой спиралевидный ход в теле матки или перейти в одну из фиксирующих матку связок, где и обрести вторую точку фиксации. С точки зрения законов механики при возникновении силы тяги в такой сложной по архитектонике структуре возникал бы констрикционный эффект в области контракционного кольца (эффект удавки), который бы стремился отделить полость тела матки от полости нижнего сегмента. На небеременных женщинах *in vivo* нам чётко удалось показать, что при искусственном повышении давления в полости тела матки с помощью увеличения объёма баллона с диагностической целью заведённого в матку, по мере нарастания напряжения стенок матки увеличивался и констрикционный эффект, возникающий в зоне анатомического внутреннего зева [25]. Этот эффект не обнаруживался у пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью, что позволяло предположить наличие нарушений (разрывов) в непрерывном ходе гладкомышечных волокон на уровне анатомического внутреннего зева.

При контрастировании околоплодных вод с диагностической целью у рожавших женщин нам также удалось показать, что в родах контракционное кольцо приводит к разделению общей при беременности полости матки на две функциональные полости – полость тела матки и полость нижнего сегмента [1, 2, 4]. Следовательно,

при морфологической гомогенности гладкомышечного пучка, части которого локализованы и в толще нижнего сегмента, и в толще контракционного кольца, и в толще тела матки, каждая из этих частей может выполнять особый вид работы, а это может происходить только в том случае, если каждая из функциональных частей гладкомышечного пучка, единого в анатомическом отношении, *обретёт дополнительную функциональную точку фиксации*. Важным обстоятельством, с точки зрения биомеханики, является также то, что в шейке матки какой-либо организованной или тем более связанной со структурами нижнего сегмента гладкомышечной системы нет. Шейка матки в родах является типичным сосудисто-соединительнотканым образованием [10, 12, 19, 20, 24, 25]. По некоторым особенностям строения дистальная часть нижнего сегмента к родам больше похожа на прилежащую часть шейки нежели на проксимальную часть, в которой, как минимум, в 2,0–2,5 раза больше гладкомышечной ткани, чем в дистальной. То есть в отличие от морфологически гомогенного тела матки нижний сегмент, с точки зрения морфологии, гетерогенен – *его дистальная часть должна иметь иные механические свойства, чем проксимальная*. Выяснить физиологические значения обнаруженных нами особенностей морфологии нижнего сегмента рожавшей матки человека мы пытались с помощью эксперимента на изолированных полосках миометрия, иссечённых из разных отделов стенки матки.

II. Фундаментальные механические свойства различных отделов оболочки рожавшей матки человека

Намечая эту работу мы уже знали, что между миоцитом, локализованным в гладкомышечном пучке тела матки и в нижнем сегменте, каких-либо морфологических, в том числе ультраструктурных, различий нет [19, 24, 25]. Также было доказано, что все миоциты рожавшей матки человека вследствие физиологической денервации лишены прямого влияния нервной системы на свою сократительную активность [19, 20, 24–26]. Также, все миоциты, независимо от места своей локализации, находятся под влиянием параметров гомеостатической среды единого для всей матки гуморального пространства [25].

Проведённые нами методически жёстко стандартизированные исследования механических свойств изолированных полосок миометрия [19–21, 23–25, 27] показали следующее:

- Каждая изолированная полоска миометрия, находящаяся в условиях суперфузии азириванным раствором Кребса, без нагрузки уменьшает

свою длину до определённого минимума (L_0). В этих условиях миометрий не обладает ни спонтанной, ни индуцированной ритмической активностью фазного типа. Может развивать сокращение тетанического типа под воздействием ударов электрического тока, демонстрировать калиевую контрактуру при воздействии высоких концентраций ионов калия.

- Любая полоска изолированного миометрия, независимо от места её иссечения (дно, тело, нижний сегмент) или слоя миометрия (наружный, внутренний), обладает свойствами механического рецептора со встроенной в него сократительной системой. Любой образец одинаково реагировал на импульс дорастяжения, точно так же на этот импульс реагировала мускулатура изолированного препарата матки или матка *in situ* (рис. 1, а, б, в).

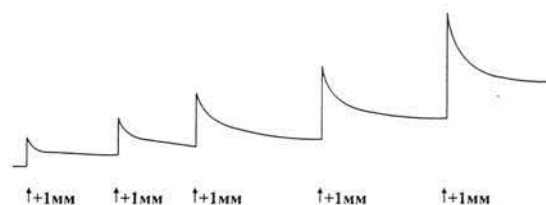


Рис. 1а. Типичная характеристическая реакция изолированной полоски миометрия матки, иссечённой из нижнего сегмента во время кесарева сечения, на импульс дорастяжения с фиксацией новой увеличенной длины полоски (+ 1 мм). Продолжительность растягивающего импульса – 1,0 с.

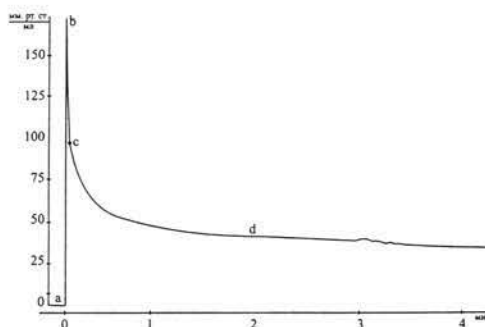


Рис. 1б. Типичная тономоторная реакция изолированной матки человека на растяжение миометрия с помощью введения жидкости в баллон, помещённый в полость матки.

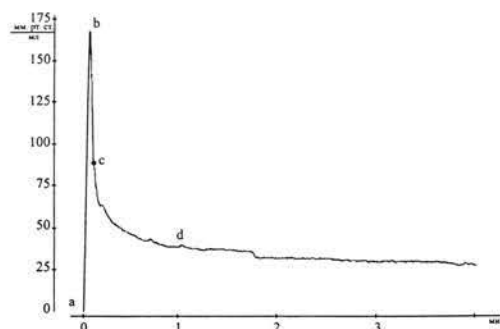


Рис. 1в. Типичная тономоторная реакция матки женщины, обследуемой на наличие органической истмико-цервикальной недостаточности с помощью методики, разработанной Г.А.Савицким и Н.В. Аганезовой.

• По мере увеличения степени растяжения изолированных полосок миометрия при достижении длины, равной $1,5L_0$, появлялась спонтанная сократительная активность, параметры которой достигали максимума при $2,0L_0$, то есть, при той степени растяжения, в которой находится миометрий в рождающей матке человека. Поскольку условием стандартизации наших опытов было использование полосок миометрия массой около 10,0 мг ($1,0 \text{ мм}^2 \times 1,0 \text{ мм}$), то наличие спонтанной сократительной активности в каждом образце, составляющем приблизительно 1:120000 – 1:140000 массы матки, являлось абсолютным доказательством того, что каждый миоцит миометрия рождающей матки человека обладает пейсмекерной активностью. На пейсмекерную активность миоцита, находящегося в оптимальной степени растяжения ($2,0L_0$), влияют параметры «гуморального пространства». Очень мощные утеротонические вещества и биологически активные субстанции оказывают влияние на функционирование пейсмекерного механизма клетки (α - и β -адреноблокаторы, β -адреномиметики, блокаторы кальциевых каналов, окситоцин, простагландины и пр.)

• При одинаковых условиях суперфузии и оптимальной степени растяжения ($2,0L_0$) все полоски, независимо от места их локализации перед иссечением, обладали одинаковой продолжительностью спонтанного или индуцированного изометрического сокращения и расслабления. Так, продолжительность сокращения для образцов из нижнего сегмента в целом составила – $36,1 \pm 0,1$ с; для образцов из наружного слоя тела матки – $35,9 \pm 1,1$ с; для образцов из внутреннего слоя тела матки – $36,1 \pm 0,1$ с; из наружного слоя дна матки – $35,9 \pm 1,2$ с; из внутреннего слоя дна матки – $35,8 \pm 0,9$ с. Продолжительность фазы расслабления для образцов из нижнего сегмента составила – $64,4 \pm 0,8$ с; для наружного мышечного слоя тела матки – $63,8 \pm 2,1$ с и внутреннего – $64,3 \pm 0,2$; для наружного слоя дна матки – $64,2 \pm 2,0$ с и внутреннего – $64,8 \pm 2,1$ с. Параметры, напомним, характеризуют изометрический режим сокращения образцов.

• Максимум изометрического как спонтанного, так и индуцированного сокращения любой полоски миометрия строго зависел от степени его растяжения. Наибольшая величина изометрического максимума напряжения приходилась на $2,0L_0$, дальнейшее растяжение полоски сопровождалось уменьшением величины напряжения на пике сокращения, а после увеличения степени растяжения до $2,7$ – $3,0 L_0$ наступал разрыв полосок. Важно, что максимум изометрического напряжения сокращающейся полоски (около $9,8$ – $10,0 \text{ Н/см}^2$) был в четыре раза меньше величины силы, кото-

рая требовалась для растяжения полоски свыше $2,0 L_0$. То есть ни один участок мышцы в теле матки и нижнем сегменте не мог быть насильственно растянут сокращающимся соседом, за исключением полосок ткани из дистальной части нижнего сегмента матки, которые не обладали спонтанной сократительной активностью и содержали очень мало гладкомышечной ткани.

• В основе механизма синхронизации сократительной активности всех миоцитов рождающей матки человека лежит механорецепторный механизм обратной связи по растяжению. Активация к началу родов этого механизма является основной причиной того, что любая активированная собственным пейсмекером клетка немедленно активирует свою «соседку», связанную с ней прямой механической (механорецепторной) связью. Применительно к изометрическому режиму сокращения матки в первом периоде родов механорецепторный механизм обратной связи по растяжению является гарантом сохранения практически одинаковой длины и одинаковой величины напряжения каждого из миоцитов, находящихся в одном пучке [19, 23, 25]. Однако абсолютным условием реализации механорецепторных свойств каждого из миоцитов является наличие между ними *прямой механической (механорецепторной) связи*. Нам удалось доказать, что наличие такой связи вовсе не означает наличие именно непрерывной анатомической связи. Физическая и физиологическая сущность прямой механической связи заключается в том, что любой импульс дорастяжения, возникший в любом месте сократительной системы, мог практически мгновенно, из-за малой инерционности миоцитов, транслироваться от клетки к клетке без фатальной потери его величины (силы). Для реализации синхронного сокращения всех, связанных в единую сократительную систему, элементов необходима именно прямая механическая связь, даже если, например, один из элементов не имеет прямой анатомической связи с другим. На рис. 2 демонстрируются схемы опытов, из которых становится понятной физическая и физиологическая суть этого феномена самоуправления и саморегуляции сократительной деятельности миометрия. То есть ни одинаковой гомеостатической среды в едином гуморальном пространстве, ни наличие непосредственных анатомических контактов (щелевых) между некоторыми миоцитами в пучках, ни наличие прямой анатомической связи (опыты А и В) не позволяют реализовать механорецепторный механизм обратной связи по растяжению, если нет прямой механической связи (опыт Б) между сократительными элементами. Между тем результаты опыта В свидетельствуют о том, что появление

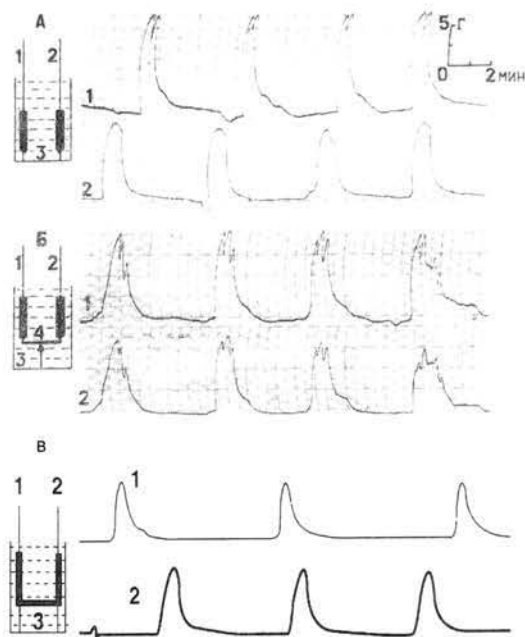


Рис. 2. Спонтанные сокращения полосок миометрии – А, иссеченных из дна матки, при доношенной беременности; в изометрическом режиме при оптимальной степени растяжения обе полоски находятся в одной перфузионной камере; полоски сокращаются, каждая в своем индивидуальном ритме. Б – спонтанные синхронные сокращения полосок миометрии, иссеченных из дна и нижнего сегмента матки, удаленной во время абдоминального родоразрешения. Обе полоски закреплены на концах коромысла и обрели прямую механическую связь между собой и возможность взаимодействия по принципу $\pm$ взаимодействие. 1, 2 – полоски миометрии; 3 – перфузионная камера; 4 – коромысло. В – сокращение концов единой полоски миометрии при закреплении ее в камере по типу перевернутой буквы «П».

дополнительных точек фиксации, приводящих к фатальной потере силы импульса дорастяжения, может превратить одну в анатомическом смысле единую полоску в ряд сократительных систем, в которых реализуется механизм обратной связи по растяжению. Появление различных точек фиксации в пучке миометрии, прерывающих прямую механическую связь с сопряженными анатомическими отделами единого гладкомышечного пучка, зависит от резкого увеличения фрикционного сопротивления силы тяги вследствие изменения хода пучка (резкий изгиб), перетяжка и т.д. Это дало нам основание предположить, что при переходе из тела матки в нижний сегмент пучок гладкомышечных волокон в зоне контракционного кольца может «приобрести» новую функциональную точку (точки) фиксации, которая единый, в анатомическом понимании, структурный элемент может разделить на три отдельных, каждый из которых может проявлять свои особенности функционирования в теле матки, контракционном кольце и нижнем сегменте.

Опыты с изменением параметров суперфузионной среды показали, что большинство ут-

ротропных препаратов, широко используемых в клинике, в наибольшей степени влияют на пейсмерную активность и базальный тонус миоцитов и в наименьшей – на величину изометрического максимума напряжения и продолжительность сокращения и расслабления мышцы [19, 23, 25, 27]. Таким образом проведенные нами исследования позволяют полагать, что мускулатура нижнего сегмента матки не имеет каких-либо принципиальных морфологических или физиологических отличий, обладает одними и теми же свойствами и параметрическими характеристиками активности. Однако появление в зоне контракционного кольца дополнительной зоны фиксации прерывает прямую механическую (механорецепторную) связь между частью доли одного пучка, локализованного в теле матки, и той частью пучка, которая локализована в толще нижнего сегмента. При этом сохраняется иной механизм, реализующий прямую механическую связь между мускулатурой нижнего сегмента и мускулатурой тела матки – это плод, перемещение части которого из одного функционального отдела матки в другой, аналогично эффекту опыта Б (рис. 1), будет генерировать импульс дорастяжения на мускулатуру нижнего сегмента матки, что и вызывает сокращение её мускулатуры. Однако, учитывая сравнительно большую инерционную массу плода, сокращение нижнего сегмента будет наступать чуть позже, чем начинается сокращение мышцы тела матки.

III. Особенность сократительной деятельности нижнего сегмента матки в родах

Известно, что давление в жидкости, заключённой в полость с оболочкой из вязкоэластичной ткани, прямо зависит от величины напряжения в этой оболочке в каждый данный момент времени. Наши морфологические, экспериментальные, УЗ-биометрические и рентгенологические исследования позволили установить, что в рожавшей матке человека функционируют, как минимум, две полости – полость тела матки и полость нижнего сегмента, давление в жидком содержимом которых прямо зависит от степени тангенциального напряжения их мышечных стенок [1–4, 11, 13, 19–22, 25]. Следовательно, используя двухканальную внутреннюю гистерографию, когда каждый из каналов регистрирует давление в своей полости, мы могли изучать сократительную деятельность оболочек тела матки и её нижнего сегмента.

Уже давно было замечено, что сила, с которой во время сокращения матки головка плода давит на ткани перешейки и шейки матки имеет прямую, но отнюдь не линейную корреляцию с

Динамика некоторых параметров сократительной деятельности матки у первородящих с преждевременным излитием околоплодных вод до начала медикаментозной коррекции выявленных нарушений (по данным двухканальной внутренней гистерографии по методу проф. В.В. Абрамченко)

Изучаемый показатель сократительной деятельности матки	Отдел матки	Группы роженец		
		I	II	III
		Гипотоническая дисфункция матки	Нормальные роды	Гипертоническая дисфункция матки
		Число наблюдений в группах		
		15	20	20
		Число проанализированных схваток		
		150	180	210
Внутриматочное давление «чистой» схватки (кПа)	дно (а)	$2,02 \pm 0,11$	$3,79 \pm 0,07$	$3,77 \pm 0,09$
	нижний сегмент (б)	$1,42 \pm 0,1$	$4,14 \pm 0,04$	$2,50 \pm 0,03$
Базальное давление в паузе между схваток (кПа)	дно (а)	$0,93 \pm 0,02$	$2,04 \pm 0,02$	$2,31 \pm 0,04$
	нижний сегмент (б)	$0,93 \pm 0,07$	$1,47 \pm 0,01$	$1,99 \pm 0,02$
Скорость прироста давления (кПа/с) во время систолы схватки	дно (а)	$0,089 \pm 0,001$	$0,097 \pm 0,002$	$0,1 \pm 0,04$
	нижний сегмент (б)	$0,07 \pm 0,001$	$0,14 \pm 0,001$	$0,06 \pm 0,001$
Скорость снижения давления (кПа/с) в диастолу схватки	дно (а)	$0,064 \pm 0,001$	$0,076 \pm 0,002$	$0,094 \pm 0,001$
	нижний сегмент (б)	$0,067 \pm 0,001$	$0,087 \pm 0,001$	$0,061 \pm 0,001$
Внутриматочное давление «чистой» схватки		1аб < 0,001; 2аб < 0,001; 3аб < 0,0001 1-2а < 0,001; 2-3а > 0,5; 1-3а < 0,0001 1-2б < 0,001; 2-3б < 0,001; 1-3б < 0,01		
Базальное давление в паузе между схватками		1аб > 0,5; 2аб < 0,001; 3аб < 0,001 1-2а < 0,001; 2-3а < 0,05; 1-3а < 0,001 1-2б < 0,001; 2-3б < 0,001; 1-3б < 0,0001		
Скорость прироста давления в систолу схватки		1аб < 0,05; 2аб < 0,0001; 3аб < 0,00001 1-2а < 0,001; 2-3а > 0,5; 1-3а > 0,5 1-2б < 0,001; 2-3б < 0,0001; 1-3б < 0,001		
Скорость снижения давления в диастолу схватки		1аб > 0,5; 2аб < 0,001; 3аб < 0,0001 1-2а < 0,001; 2-3а < 0,0001; 1-3а < 0,0001 1-2б < 0,001; 2-3б < 0,001; 1-3б < 0,01		

величиной внутриамниотического давления [31, 34–38]. При замедленном течении родов, даже при высоком амниотическом давлении, величина давления головки на шейку матки оказывается много меньшей, чем при нормальной дилатации шейки и сопоставимых величинах внутриамниотического давления [31, 34–39]. При изучении динамики внутриполостного давления с использованием двухканальной внутренней гистерографии по методу проф. В.В. Абрамченко [1–4] были получены следующие результаты (табл.). Было подтверждено, что мышечные оболочки тела и нижнего сегмента матки функционируют относительно синхронно, но сократительная деятельность нижнего сегмента имеет ряд принципиально важных особенностей.

Было установлено, что независимо от особенностей течения родов (гипо-, гипертоническая дисфункция, нормальные роды) в паузе между схватками, в начальной фазе систолы и конечной фазе диастолы давление в полости тела матки всегда выше, чем давление в полости нижнего сегмента. При патологическом течении родов

(гипо-, гипертоническая дисфункция матки) разница давлений в пользу тела матки остаётся на протяжении всей схватки. При нормальном течении родов давление в полости нижнего сегмента на пике сокращения-расслабления, при давлении в полости матки большем, чем 25,0–27,0 мм.рт.ст., всегда выше, чем в полости тела матки (рис. 2, 3). Эти данные были получены разными исследователями и мы ещё раз подтвердили факт существования дифференциала давлений между полостями тела и нижнего сегмента матки (Diff D) [1–4, 11, 13, 19–22, 25]. Из данных табл. и рис. 3 ясно, что различия в сократительной деятельности мускулатуры верхнего и нижнего сегментов матки определяются не только величиной напряжения их оболочек во время маточного цикла, но и скоростью повышения и снижения давления в систолу и диастолу схватки. Это обстоятельство является прямым свидетельством того, что на скорость генерации напряжения миометрия в функциональных полостях матки воздействуют внемиометральные факторы, действие которых в каждом из отделов матки имеет свои особеннос-

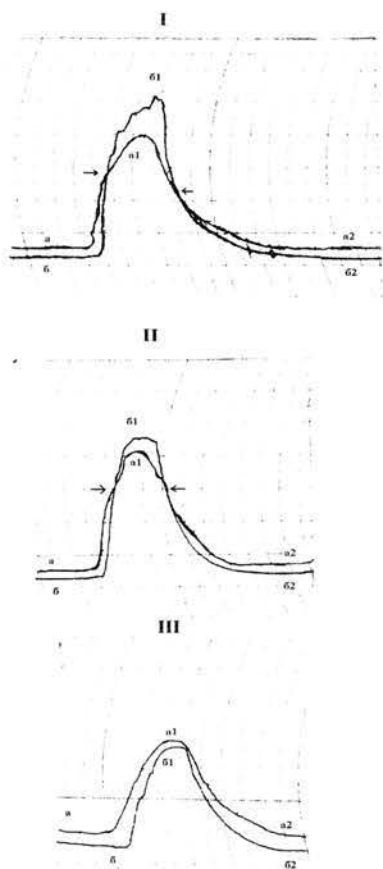


Рис. 3. Динамика дифференциала давлений между давлением в полости тела матки (+а) и в полости нижнего сегмента (-б) во время родового сокращения матки (метод «наложения» кривых). Обозначения: a_1, a_2, a_3 – динамика давления в полости тела матки; b_1, b_2, b_3 – динамика давления в полости нижнего сегмента. Дифференциал давлений (+а – б) в паузе между схваток и в начальной фазе систолы. Дифференциал давлений (+а₁ – б₁) в конечной фазе систолы и начальной фазе диастолы. Дифференциал давлений (+а₂ – б₂) в конечной фазе диастолы и паузе между схваток. Динамика дифференциала давлений во время родового схватки при физиологическом течении родов у повторнородящей женщины в активной фазе периода раскрытия. Динамика дифференциала давлений во время родового схватки при физиологическом течении родов у первородящей в латентной фазе первого периода родов. Динамика дифференциала давлений во время родового схватки у первородящей со слабостью родовой деятельности в латентной фазе периода раскрытия (до начала родостимуляции).

ти. Сегодня есть все основания полагать, что эти особенности сократительной деятельности конкретных сегментов матки во многом объясняются особенностями гемодинамики, которая обуславливает наличие феномена силового депонирования крови в сосудистые резервуары тела и шейки матки [12, 19–22, 24, 25]. В частности, на сократительную деятельность нижнего сегмента матки оказывают влияние особенности функционирования гемодинамического механизма дилатации шейки [12, 19–22]. На рис. 4 видно, как зависит скорость раскрытия шейки матки от абсолютной величины Diff D (дифференциала давлений в по-

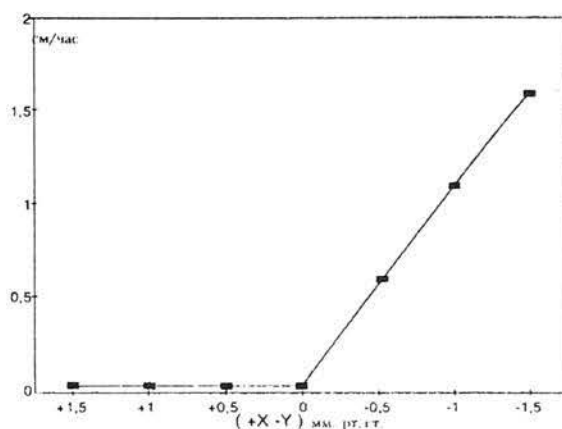


Рис. 4. Зависимость скорости раскрытия шейки матки (см/час) в активной фазе периода раскрытия от величины Diff P в полости тела и нижнего сегмента матки, регистрируемого на пике родовой схватки: по вертикали – скорость раскрытия, см/час; по горизонтали – величина максимума Diff P (+X-Y), мм.рт.ст.

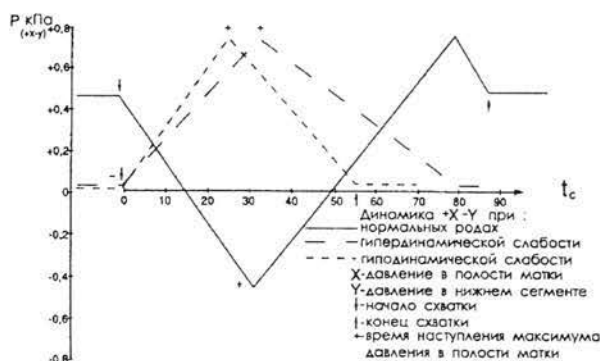


Рис. 5. Динамика Diff P в полости тела матки (+X) и полости нижнего сегмента (-Y) при нормальных родах и родах, осложнённых гипер- и гиподинамической слабостью родовой деятельности. Динамика Diff P (+X-Y) при конкретном родовом сокращении матки. Пояснения на рисунке.

лости тела матки и в полости нижнего сегмента). Если давление в полости тела матки (+X) остаётся более высоким на пике схватки, чем давление в полости нижнего сегмента (-Y), то роды проходят в замедленном темпе. Следовательно, для патологических родов, независимо от характера патологии сократительной деятельности матки, характерно наличие положительного (+)Diff D. Для нормального течения родов, сопровождающихся оптимальным раскрытием шейки матки, наоборот, характерно наличие отрицательного значения (-)Diff D. Проведённые исследования позволили нам констатировать некоторые важные с нашей точки зрения положения, а именно:

- существует зависимость скорости раскрытия шейки матки в родах от абсолютной величины Diff D. При величине Diff D > 0 скорость раскрытия шейки матки очень низкая или процесс раскрытия вовсе не прогрессирует. При величине

Diff D < 0 скорость раскрытия шейки матки возрастает до 1,0–2,0 см/час.

- скорость раскрытия шейки матки зависит не только от абсолютной величины Diff D, но и (при его отрицательных величинах) от интервала времени, в течение которого его величина остаётся < 0. Оптимальная скорость раскрытия шейки матки близкая к 1,5–2,0 см/час наблюдается, если продолжительность интервала, во время которого величина Diff D остаётся отрицательной, близка к 35,0–40,0 с.

- существует два варианта патологической родовой схватки, при которых наблюдается замедление или остановка процесса раскрытия шейки матки. Первый вариант – гипотоническая дисфункция матки, характеризующаяся низким базальным давлением (менее 6,0–7,0 мм рт. ст.) в полости нижнего сегмента и менее 7,0–8,0 мм рт. ст. в полости тела матки. Максимальное давление на пике такой гипотонической схватки редко достигает 30,0 мм рт. ст. в полости тела матки и 25,0–27,0 мм рт. ст. в полости нижнего сегмента. Второй вариант – гипертоническая дисфункция матки, характеризующаяся исходно высоким базальным давлением в полости тела матки (больше 14,0–15,0 мм рт. ст.) и полости нижнего сегмента (больше 12,0–14,0 мм рт. ст.) при максимальном давлении на пике схватки > 35,0–40,0 мм рт. ст. в полости тела матки и > 33,0–35,0 мм рт. ст. в полости нижнего сегмента. Однако и при гипо- и при гипертонической дисфункции матки величина Diff D остаётся положительной независимо от абсолютной величины давления на пике схватки в обеих функциональных полостях, то есть в теле матки и её нижнем сегменте.

- организация сократительной деятельности различных отделов матки во время физиологической и патологической родовой деятельности, безусловно, имеет свои особенности. Механизмы, определяющие различия в сократительной деятельности тела матки и её нижнего сегмента, требуют дополнительного изучения и детализации, но остаётся несомненным одно – нижний сегмент матки является самостоятельным функциональным образованием рожавшей матки человека. Более того, есть все основания полагать, что особенности сократительной деятельности мускулатуры нижнего сегмента матки модулируют сократительную деятельность тела матки и прямо участвуют в процессе дилатации шейки матки при её полной готовности к родам.

Литература

1. *Абрамченко В.В.* Теоретическое и практическое значение феномена функциональной гидродинамической полости в нижнем сегменте матки у рожениц при позднем токсикозе беременных // Поздний токсикоз беременных. – Л., 1979. – С. 96–99.
2. *Абрамченко В.В.* Феномен саморегуляции матки в родах (феномен компенсации нарушений функции матки в родах). – Мат. Респуб. научно-практ. конф. – Фрунзе, 1979. – С. 263–279.
3. *Абрамченко В.В.* Методика двухканальной внутренней гистерографии // Казанский мед. журнал. – 1982. – № 3. – С. 53–55.
4. *Абрамченко В.В.* Активное ведение родов: Руководство для врачей. – СПб.: Специальная литература. 1996 – 668с.
5. *Айламазян Э.К.* Акушерство. Учебник для медицинских вузов. – СПб.: Специальная литература. 2002. – 536 с.
6. *Айламазян Э.К.* Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике. – СПб.: Изд. Н.Л. 2002. – 431 с.
7. Акушерство: Учебник (Г.М.Савельева, В.И.Кулаков, А.Н.Стрижаков и др.) под ред. Г.М.Савельевой. – М.; Медицина, 2002, – 816 с.
8. Акушерство и гинекология / Ред. W.Beck/ (перев. с англ. Ред. Г.М.Савельевой). – ГЭОТАР. – Медицина., М., 1997. – 987 с.
9. *Бумм Е.* Руководство к изучению акушерства. Перев. с нем. СПб. Практическая медицина. – 1906. – 624 с.
10. *Бодягина В.И.* Акушерство. М., Медицина. – 1986. – 334 с.
11. *Белов Д.Ю.* Регуляция аномалий родовой деятельности методом электроакупунктуры // Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. – Л. – 1986. – 21 с.
12. *Воскресенский С.Л.* Биомеханизм родов: дискретно-волновая теория // Минск, ПКООО «ПолиБиг». – 1996. – 185 с.
13. *Гендель М.Г.* Особенности сократительной деятельности матки при преждевременном излитии околоплодных вод у первородящих // Акуш. и гинеколог. – 1984. – № 7. – С. 28–30.
14. *Глушко А.А., Поляков В.В.* Ультразвуковое исследование нижнего сегмента матки в первом периоде родов. Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов, 1996, № 1. – С. 61–66.
15. *Глушко А.А., Гимбут В.С., Туманян Е.Э.* Ультразвуковое исследование состояния миометрия в первом периоде родов. // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. 1997, № 4, С. 54–58.
16. *Лебедева Л.И.* О реципрокных отношениях в сократительной деятельности различных отделов матки // Акуш. и гинеколог. – 1960. – № 6. – С. 3–9.
17. *Персианинов Л.С., Железнов Б.И., Боговянская И.А.* Физиология и патология сократительной деятельности матки. М., Медицина, 1975. – 360 с.
18. *Петченко А.С.* Физиология и патология сократительной деятельности матки. Л. Медгиз, 1948. – 116 с.
19. *Савицкий Г.А.* Биомеханика раскрытия шейки матки в родах. Кишинёв. «Штиинца», 1988, – 112 с.
20. *Савицкий Г.А.* Биомеханизм родового сокращения матки: Штиинца. – 1983. – 118 с.
21. *Савицкий Г.А., Белов Д.Ю.* К биомеханике раскрытия шейки матки в первом периоде родов. Рук. депон. во ВНИИМИ МЗ СССР., № 13868-87. – МРЖ X, № 11. – 1916.
22. *Савицкий Г.А., Абрамченко В.В.* К проблеме интерпретации гистерограмм. Рук. депон. Во ВНИИМИ МЗ СССР. Д – 15484 – 88.
23. *Савицкий Г.А., Савицкий А.Г.* О некоторых фундаментальных механических свойствах миометрия. Журн. акушерства и гинеколог. болезней. – 1999. – Т. XLVIII. – вып. 2. – С. 12–16.
24. *Савицкий Г.А., Савицкий А.Г.* Миома матки (проблемы патогенеза и патогенетической терапии). СПб; Элби-СПб. – 2000. – 236 с.
25. *Савицкий Г.А., Савицкий А.Г.* Биомеханика физиологической и патологической родовой схватки. – СПб. – «Элби – СПб», – 2003. – 287 с.
26. *Шалыгина В.Г., Ракицкая В.В., Абрамченко В.В.* Адренергическая иннервация матки. Л. Наука, Л.О. – 1988. – 141 с.

27. *Шелковников С.А., Савицкий Г.А., Абрамченко В.В.* Спонтанная сократительная активность полоски миометрия матки в зависимости от степени растяжения // Физиология человека. – 1986. – Т.12. – N 6. – С. 1016–1020.
28. *Яковлев И.И.* Аномалии родовых сил в современном клинико-физиологическом представлении // Сб. тр. кафедры акуш. и гинек. 1 ЛМИ. – 1957, вып. I. – С. 17–29.
29. *Alvarez H., Caldeyro-Barcia R.* The normal and abnormal contractile waves of the uterus during labor // Gynecologic (Basel). – 1954. – v.138. – N 2. – P. 190–212.
30. *Alvarez H., Caldeyro-Barcia R.* Contractility of the human uterus recorded by new method // Surg. Gynecol. Obstet. – 1950. – v.91. – N 1. – P. 1–3.
31. *Beazley J.* An approach to controlled parturition // Amer. J. Obstet. Gynec. – 1979. – v.133. – N 4. – P. 723–732.
32. *Caldeyro-Barcia R., Alvarez H.* Abnormal uterine active in labor // J. Obstet. Gynecol. Brit. Emp. – 1952. – v.59. – N 5. – P. 646–650.
33. *Caldeyro-Barcia R.* Uterine contractility in obstetrics // II World Congr. obstet. gynec. Monreal. 22–28 july, 1958. – pp. 1–44.
34. *Gee H.* The interaction between cervix and corpus uteri in generation of intraamniotic pressure in labor // Europ. J. Obstet. Gynec. reprod. Biol. – 1983. – v.16. – N 4. – P. 243–252.
35. *Gouch G., Randell N., Genevitz E. et al* // Head-to-cervix forces and the relationship to the outcome of labour // Obstet. Gynec., 1990. – V.75. – № 4. – pp. 613–618.
36. *Lindgreen L., Si nes H.* Cervical tension during labour // Amer. J. Obstet. Gynec., 1966. – V.95. – 33. – pp. 414–420.
37. *Lindgren L.* The influence of uterine contraction upon cervical dilatation in labor // Amer. J. Obstet. Gynec. – 1973. – v.117. – N 4. – P. 530–536.
38. *Olach K., Gee H., Brown J.* The effect of cervical compliance on generation of intra-uterine pressure – the «C.A.P» effect // Proc. of the 26th Brit. Congr. of Obstet. Gynecol., Manchester., 1992. – P. 429.
39. *Olach K.* Measurement of uterus activity in labor – clinical aspects // British. J. Obstet. Gynec. – 1993. – v.100. – N 10. – P. 970–972.
40. *Reynolds S.* Physiology of the uterus: with clinical correlations. 2 end. Ed. New York, Harbes. 1949. – 186 p.

THE ROLE OF LOWER UTERINE SEGMENT IN LABOR

Savitskiy A.G., Abramchenko V.V., Savitskiy G.A.

■ **Summary:** On the basis of results of complex morphological, experimental, clinical and hystero-graphics researches there were established, that the lower uterine segment in labor is special morphofunctional part of uterus, and its contractive activity participates in modulation of contractive activity of myometrium and directly participates in process of cervical dilatation when the cervix is completely mature.

■ **Key words:** the lower segment of uterus; the feedback mechanism of stretching; a straight line mechanical connection; differential of pressure in a cavity of a body and lower segment of the uterus

© И.Е. Зазерская¹,
Л.В. Кузнецова¹, А.В. Дячук²,
В.Г. Яковлев¹, Л.А. Александрова¹,
Д.А. Ниаури³, Л.М. Джумаева⁴,
С.А. Сельков³

Государственный медицинский университет
им. акад. И.П.Павлова¹,
Санкт-Петербург;
ЦМСЧ № 122²,
Санкт-Петербург;
НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта³,
Санкт-Петербург;
ФГУ ЦНИРРИ Росздрава⁴

ОСОБЕННОСТИ КОСТНОГО ОБМЕНА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА ПОСЛЕ БИЛАТЕРАЛЬНОЙ ОВАРИОЭКТОМИИ

■ Проведено исследование костного обмена у 80 женщин после билатеральной овариоэктомии и 120 пациенток в естественной менопаузе при длительности эстрогендефицитного состояния $4,3 \pm 0,6$ лет и $4,2 \pm 0,8$ года соответственно. В работе использованы современные методики оценки МПКТ (двухэнергетическая рентгенологическая остеоденситометрия) и биохимические маркеры костного ремоделирования - N-MID остеокальцин, дезоксипиридинолин (ДПИД), «кросс-секции» коллагена I типа (Beta-Cross Laps), щелочная фосфатаза (ЩФ). Выявлена одинаковая направленность нарушений костного обмена в обеих группах. Однако у женщин после овариоэктомии остеорезорбция происходит активнее, несмотря на более молодой возраст участниц исследования, что находит отражение в низких значениях МПКТ во всех отделах скелета и высокой встречаемости остеопороза. Выявлены наиболее информативные маркеры костного ремоделирования, способствующие ранней диагностике метаболической остеопатии.

■ **Ключевые слова:** овариоэктомия; биохимические маркеры костного обмена; МПКТ

Несмотря на новые медикаментозные методы лечения и профилактики ряда гинекологических заболеваний в настоящее время сохраняется высокая частота хирургических вмешательств, сопровождающихся удалением матки и яичников [3]. Хирургическое выключение функции яичников в репродуктивном возрасте у 60–80 % пациенток сопровождается развитием синдрома после овариоэктомии (СПОЭ), характеризующегося появлением нейровегетативных, психоэмоциональных и обменно-эндокринных нарушений, являющихся следствием дефицита половых стероидов [4]. Одним из проявлений обменно-эндокринного симптомокомплекса является остеопороз. Под остеопорозом следует понимать системное заболевание скелета из группы метаболических остеопатий, характеризующееся снижением массы костной ткани и нарушением ее микроархитектоники, что в свою очередь обуславливает снижение прочности кости и повышает риск переломов [5]. Связь между остеопорозом и дефицитом эстрогенов была продемонстрирована еще в работах F. Albright более 60 лет назад. Ускоренная потеря массы кости после наступления менопаузы в настоящее время признается в качестве одного из основных факторов риска развития остеопороза и последующих переломов [5]. Эпидемиологические исследования показали, что хирургическая менопауза увеличивает вероятность переломов позвонков, проксимального отдела бедра, лучевой кости в 2–12 раз [13]. Основным направлением научных исследований в данной области является поиск надежных методов ранней диагностики метаболических нарушений в костной ткани и уточнение характера этих нарушений.

В последние 30 лет наблюдается быстрое развитие специальных неинвазивных методов исследования костной ткани, позволяющих с высокой точностью определить минеральную костную массу и минеральную плотность костной ткани (МПКТ) как во всем скелете, так и в отдельных его участках. Уровень МПКТ коррелирует с частотой переломов и является в настоящее время наиболее надежным методом оценки кальциевого баланса [5]. Именно поэтому выбор терапии остеопении и остеопороза согласно рекомендациям ВОЗ 1994 г. базируется на данных остеоденситометрии [14]. Связь между МПКТ и переломами аналогична взаимоотношению между липидами плазмы и риском коронарных болезней [13]. Однако остеоденситометрия не позволяет оценить давность потерь костной ткани, а также скорость и направление костного обмена в момент исследования. Ремоделирование костной ткани, включающее в себя два взаимосвязанных процесса, остеосинтез и остеорезорбцию, является естественным регулятором поддержания про-

чности кости и гомеостаза кальция. В процессе ремоделирования остеобласты синтезируют и выделяют в циркулирующую кровь ряд белков, ферментов, цитокинов и факторов роста. Концентрация этих продуктов в сыворотке крови отражает скорость формирования кости. Во время резорбции костного матрикса остеокластами образуются продукты деградации костной ткани, которые также выделяются в циркулирующую кровь и в последующем выводятся с мочой. Однако диагностическая ценность каждого из маркеров в настоящее время не определена и при СПОЭ мало изучена [10–12].

Целью настоящего исследования явилось изучение уровня МПКТ, содержания маркеров костного обмена; N-MID, остеокальцина дезоксипиридинолина (ДПИД), «кросс-секции» коллагена I типа (Beta-Cross Laps), щелочной фосфатазы (ЩФ) у женщин со СПОЭ и в постменопаузе.

Материалы и методы

Обследованы и включены в исследование 80 женщин после билатеральной овариоэктомии (I группа) в возрасте от 38 до 52 лет (средний возраст $46,2 \pm 2,3$ лет), родившихся и проживающих в Санкт-Петербурге. В исследование включены только те послеоперационные пациентки, у которых длительность эстрогендефицитного состояния составила от 3 до 5 лет (в среднем $4,3 \pm 0,6$ лет); причиной хирургического вмешательства явились доброкачественные заболевания яичников, до операции имел место регулярный менструальный цикл и отсутствовали симптомы недостаточной функции яичников; а также не приобретены тяжелые соматические заболевания, которые могли бы явиться причиной вторичного остеопороза. Все пациентки достаточно регулярно наблюдались врачами до операции, не работали на вредных производствах и не применяли препаратов, влияющих на минеральный обмен.

Оперативные вмешательства обследованным выполнялись с 1993 по 2000 год на базе гинекологических отделений ЦМСЧ № 122, Государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта, ЦНИРРИ, городских больниц № 3 и г. Пушкина. У 68 (85 %) пациенток была выполнена операция двухсторонней овариоэктомии, у 12 (15 %) – односторонняя овариоэктомия и резекция второго яичника в значительном объеме. У всех 12 женщин с частично оставленными участками яичников после операции развились симптомы СПОЭ и имело место лабораторное подтверждение гипострогенемии (ФСГ $74,6 \pm 10,6$ МЕ/л, E_2 $12,0 \pm 1,1$ пмоль/л). В дальнейшем данные пациентки рассматриваются в группе вместе с

женщинами с тотальной овариоэктомией. Для 74 пациенток (92,5 %) билатеральная овариоэктомия была выполнена совместно с гистерэктомией, а для 6 (7,5 %) – без гистерэктомии.

Показаниями для операции явились следующие состояния: для 24 женщин (30,0 %) – некупирующиеся явления пельвиоперитонита и сформированные гнойные тубо-овариальные образования, для 18 (22,5 %) – кисты яичника, для 5 пациенток (6,3 %) – распространенный эндометриоз. Ретенционные образования в яичниках, выявленные по ходу операции, явились причиной овариоэктомии у 9 пациенток (11,3 %). У 12 (15,0 %) женщин с эндометриоидными кистами данные операции были повторными, в анамнезе они уже перенесли резекции одного или двух яичников. У 7 (8,8 %) пациенток клинических симптомов заболеваний не было, показаниями для операции явились размеры (больше 5 см) кист яичников, выявленные при эхографическом исследовании. Гистологическое исследование препаратов подтвердило серозные кисты (для 4 пациенток) и фолликулярные (для 3 женщин).

Группу сравнения (II группа) составили 120 женщин в естественной менопаузе в возрасте от 44 до 54 лет (средний возраст $52,5 \pm 0,4$ лет), сопоставимые с пациентками I группы по длительности эстрогендефицитного состояния и данным анамнеза. В исследование включены только те женщины, у которых на основании сбора анамнеза и клинко-лабораторного обследования установлено: длительность естественной постменопаузы от 3 до 5 лет (в среднем $4,2 \pm 0,8$ года), отсутствие симптомов предшествующей недостаточной функции яичников, отсутствие тяжелых соматических заболеваний, которые могли бы являться причиной вторичного остеопороза.

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 г.) 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 $-2,5$ SD – остеопения, ниже $-2,5$ SD – остеопороз. Т критерий в зоне L_1-L_4 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/см².

Определение остеокальцина осуществлялось на иммунохемилюминесцентном анализаторе Immulite, США и на электрохемилюминесцентном анализаторе Elecsys 1010 наборами фирмы Roche, Франция

Таблица 1

Характеристика обследованных с СПОЭ в зависимости от уровня МПКТ

Показатели	Соответствие МПКТ		
	норме, n = 12	остеопении, n = 37	остеопорозу, n = 31
МПКТ, г/см ²	0,983 ± 0,070	0,848 ± 0,060	0,705 ± 0,04
T-критерий, SD	-0,58 ± 0,20	-1,78 ± 0,40	-3,11 ± 0,40
Z-критерий, %	97,2 ± 1,9	86,9 ± 0,6	74,5 ± 1,0

Таблица 2

Клиническая характеристика обследованных с СПОЭ в зависимости от уровня МПКТ

Показатели	Подгруппы		
	I норма, n = 12	II остеопения, n = 37	III остеопороз, n = 31
Средний возраст при включении в исследование, лет	45,8 ± 2,3	44,2 ± 3,3	47,2 ± 3,1
Средний возраст на момент операции, лет	41,6 ± 3,2	40,5 ± 3,5	43,0 ± 2,4
Длительность эстрогендефицитного состояния, лет	3,6 ± 0,6	4,7 ± 0,7	5,9 ± 0,9*
ИМТ в 25 лет, кг/м ²	21,7 ± 0,8	23,5 ± 0,7	22,0 ± 0,9
ИМТ на момент включения	25,1 ± 0,8	25,5 ± 0,7	26,6 ± 0,8

* – достоверность различий по сравнению с I подгруппой (p < 0,05)

полностью автоматически. Определение ДПИД в утренней порции мочи по величине отношения его концентрации к концентрации креатинина (Пиринкс Д) осуществлялось на иммунохемилюминесцентном анализаторе Immulite, США. Определение кросс-секций коллагена (β-CrossLaps) в сыворотке крови осуществлялось на электрохемилюминесцентном анализаторе Elecsys 1010 приборами фирмы Roche, Франция.

Результаты исследования и их обсуждение

Клинико-лабораторная характеристика обследованных в зависимости от уровня МПКТ. В зависимости от данных T-критерия абсорбционной денситометрии в поясничном отделе позвоночника все обследованные в обеих группах разделены на 3 подгруппы: с нормальной МПКТ, соответствующей остеопении и остеопорозу, аналогично пациенткам в постменопаузе (табл. 1).

Выявлено, что количество женщин с нормальной МПКТ в группе женщин со СПОЭ на 10,8 % меньше, чем в группе постменопаузальных пациенток, с остеопенией – на 7,1 % меньше, а больных остеопорозом на 17,9 % больше (рис. 1). На распространенность остеопороза после овариоэктомии указывает ряд авторов [1, 2, 4, 9].

Средний возраст пациенток в подгруппах нормы, остеопении и остеопороза как на момент операции, так и при включении в исследование достоверно не различались между собой (табл. 2). Длительность эстрогендефицитного состояния колебалась от 3,6 до 5,8 лет (в среднем 4,3 ± 0,6 лет). Длительность периода после операции у женщин в III подгруппе

достоверно больше послеоперационного промежутка у пациенток I подгруппы (в 1,6 раза, p < 0,05).

При включении в исследование ИМТ достоверно не различался между подгруппами. Если в группе постменопаузы низкий показатель ИМТ в 25-летнем возрасте чаще встречался у женщин с остеопорозом, то для женщин после овариоэктомии данный показатель значимого влияния не имеет. Ожирение I степени в данной группе встретилось несколько чаще, чем III (p > 0,05). Распределение встречаемости ожирения по подгруппам пациенток с СПОЭ оказалось достаточно равномерным: 4 человека (33,3 %) среди женщин с нормальной МПКТ, 12 (32,4 %) – среди женщин с остеопенией и у 12 (38,7 %) – с остеопорозом. Пациенток с ИМТ ниже нормы среди послеоперационных больных не выявлено.

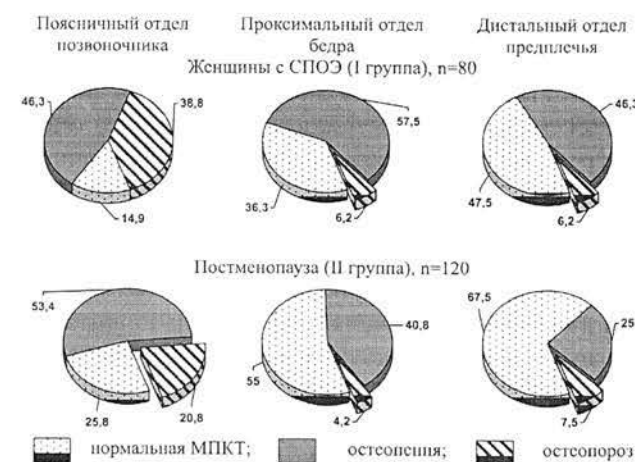


Рис. 1. Распространенность остеопении и остеопороза в группах наблюдения.

Выраженность и многочисленность климактерических жалоб, предъявляемых обследованными после овариоэктомии, превышала таковые у пациенток в постменопаузе. Те или иные симптомы СПОЭ присутствовали сразу после операции у всех женщин. На момент обследования указанные симптомы отметили от 88 до 93% пациенток с разной степенью потери МПКТ, что в среднем в 2,3 раза чаще, чем в постменопаузе. У женщин со СПОЭ преобладали психоэмоциональные и обменно-эндокринные симптомы, а нейровегетативные имели тенденцию к снижению. В данном аспекте наши представления согласуются с мнением ряда авторов [2, 3, 7]. Остановимся на жалобах со стороны опорнодвигательного аппарата (табл. 3).

Боль в опорнодвигательном аппарате оказалась распространенной жалобой у женщин со СПОЭ. На боль в спине при движении женщины I группы жаловались в 1,7 раза чаще, чем II, на боль в спине в покое – в 8 раз чаще, на боль в спине время от времени и чувство ломоты в костях – на 5,5 % женщин больше. Женщин после овариоэктомии с МПКТ, соответствующей остеопорозу, достоверно чаще ($p < 0,05$) беспокоит боль как при движении, так и в покое, что, очевидно, соответствует глубоким структурным изменениям микроархитектоники

кости. Пациентки с остеопенией в I группе по сравнению с таковыми из III группы в 2 раза чаще отмечали боль в спине при движении ($p < 0,05$), в 10 раз – боль в спине в покое. Обследованные с нормальной МПКТ в обеих группах значительно не отличались друг от друга по данным симптомам.

Оценка показателей минерального обмена. Показатели фосфорно-кальциево-магниевого обмена у пациенток данной группы не выходили за пределы нормы, но отличались от соответствующих значений в группе постменопаузы. Во всех подгруппах уровень ионизированного кальция находится в середине границ нормы (табл. 4), а кальций общий – ближе к верхней границе, без достоверной разницы между подгруппами. Содержание неорганического фосфата в плазме оказалось на нижней границе нормы. Содержание магния в плазме в I группе меньше, чем во II ($p < 0,05$), а экскреция кальция с мочой – несколько больше. Выделения фосфора и магния с мочой значительно не отличаются от нормы в обеих группах.

Таким образом, показатели фосфорно-кальциевого обмена у пациенток со СПОЭ, также как и у женщин в постменопаузе не выходят за пределы нормы и не зависят от уровня снижения МПКТ.

Таблица 3

Характеристика болевых симптомов у женщин со СПОЭ

Показатели	Подгруппы			Всего
	I норма, n = 12	II остеопения, n = 37	III остеопороз, n = 31	
Боль в спине при движении, чел / %	2 16,7 %	13 35,1 %	22 71,0 %	37 46,3 %
Боль в спине в покое, чел / %	0	6 16,2 %	15 48,4 %	21 26,3 %
Боль в спине время от времени, чел / %	2 16,7 %	10 27,0 %	23 74,2 %	35 43,8 %
Ломота в костях, чел / %	3 25,0 %	17 45,9 %	28 90,3 %	48 60,0 %

Таблица 4

Показатели минерального обмена у женщин со СПОЭ в зависимости от уровня МПКТ

Показатели	Норма лабораторных показателей	Подгруппы		
		I норма, n = 12	II остеопения, n = 37	III остеопороз, n = 31
Эстрадиол сыворотки крови, пмоль/л	54–150	30,0 ± 2,1	32,0 ± 2,4	30,0 ± 1,8
Паратгормон сыворотки крови, нг/мл	15,0–65,0	62,4 ± 4,1 *	83,5 ± 5,3 *	72,6 ± 6,2 *
Кальций ионизированный сыворотки крови, ммоль/л	1,15–1,29	1,21 ± 0,03	1,18 ± 0,03	1,24 ± 0,02
Кальций сыворотки крови общий, ммоль/л	2,02–2,6	2,42 ± 0,12	2,37 ± 0,13	2,51 ± 0,16
Неорганический фосфат сыворотки крови, ммоль/л	0,81–1,62	0,94 ± 0,04	0,98 ± 0,05	1,02 ± 0,07
Магний сыворотки крови, ммоль/л	0,8–1,0	0,82 ± 0,03	0,87 ± 0,02	0,81 ± 0,04
Суточная экскреция кальция с мочой, ммоль/сут	2,7–7,5	5,61 ± 0,3	4,96 ± 0,3	4,18 ± 0,4
Суточная экскреция фосфора неорганического с мочой, ммоль/сут	12,9–42,0	13,8 ± 4,0	16,2 ± 4,5	15,7 ± 3,8
Суточная экскреция магния с мочой, ммоль/сут	2,0–6,2	2,4 ± 0,2	3,7 ± 0,4	2,6 ± 0,2

* – сравнение пациенток с МПКТ, соответствующей остеопении, с МПКТ, соответствующей норме и остеопорозу ($p < 0,05$).

Таблица 5

Содержание биохимических маркеров костного обмена у женщин со СПОЭ в зависимости от уровня МПКТ

Показатели	Норма	Подгруппы		
		I норма, n = 12	II остеопения, n = 37	III остеопороз, n = 31
N-MID остеокальцин (сыворотка крови), нг/мл	11,0–43,0	32,1 ± 24**	38,7 ± 2,6**	35,2 ± 4,1**
«Кросс-секции» коллагена I типа (Beta-Cross Laps) (сыворотка крови), нг/мл	0,01–5,94	9,7 ± 1,8**	10,6 ± 2,5**	14,2 ± 2,8*, **
ДПИД (Пирилинкс D) (моча), нмоль DPD / нмоль креатинина	3,0–7,4	9,1 ± 1,7	17,5 ± 2,6**	18,3 ± 2,2*, **
Общая щелочная фосфатаза сыворотки, ед/л	64–306	216,7 ± 10,3**	210,0 ± 11,2**	194,3 ± 8,4**

* – достоверность различий по сравнению с нормой ($p < 0,05$)** – достоверность различий по сравнению с группой постменопаузы ($p < 0,05$)

Содержание кальция в сыворотке крови стабильно сохраняется в середине нормы или ближе к ее верхней границе.

Оценка биохимических маркеров костного обмена. Показатель, характеризующий скорость остеосинтеза – N-MID остеокальцин, в целом в группе оказался на верхней границе нормы. Также не выявлена зависимость степени потери костной массы у женщин после овариэктомии от концентрации остеокальцина (табл. 5). Однако

его содержание в сыворотке крови послеоперационных пациенток достоверно выше ($p < 0,05$), чем у женщин II группы. Концентрация остеокальцина у женщин с нормальной МПКТ в I группе в 1,7 раза выше, чем во II ($p < 0,05$). При остеопении его уровень у пациенток со СПОЭ в 1,4 раза больше, чем в постменопаузе ($p < 0,05$), при остеопорозе – в 1,7 раза больше ($p < 0,05$).

Для женщин со СПОЭ среди маркеров костной резорбции наиболее информативным оказался ДПИД. Если в группе постменопаузы ДПИД оказался выше нормы лишь на 17 %, и то только у женщин с остеопорозом, то у пациенток со СПОЭ он превысил норму в 2,5 раза. Степень его повышения коррелирует с уровнем снижения МПКТ ($r = -0,90$) (рис. 2). Так, при нормальной МПКТ в I группе ДПИД повышен на 18,8 %, при остеопении – на 57,7 %, при остеопорозе – на 59,6 % ($p < 0,05$). По сравнению с соответствующими подгруппами в постменопаузе содержание дезоксипиридинолина у данных больных больше в 1,4, 2,5 и 2,1 раза.

Концентрация кросс-секций коллагена (Beta-Cross Laps) также оказалась выше нормы у всех послеоперационных пациенток. В целом данный показатель в 2,5 раза больше в I группе по сравнению со II группой обследованных. Так у пациенток с нормальной МПКТ I группы Beta-Cross Laps на 38,8 % больше нормы ($p < 0,05$) и в 2 раза больше, чем у женщин с нормальной МПКТ II группы. При остеопении данный показатель у женщин со СПОЭ превышает норму на 44 % и в 2,5 раза выше, чем в II группе. Значительнее всего разница в подгруппах женщин с остеопорозом. В данной подгруппе у женщин после билатеральной овариэктомии уровень кросс-секций коллагена превышает нормальные значения в 2,4 раза, а показатель в соответствующей подгруппе женщин в постменопаузе – в 3 раза.

Вариабельность концентрации щелочной фосфатазы зарегистрирована как в естественной, так и в хирургической менопаузах. Во всех подгруппах данный показатель не выходил за границы

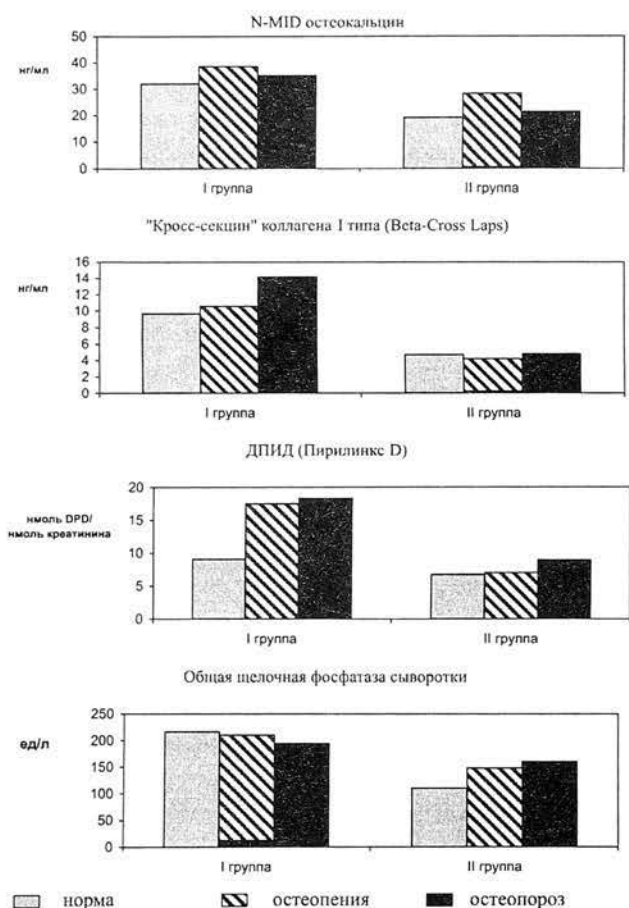


Рис. 2. Содержание биохимических маркеров обмена костной ткани женщин в постменопаузе (II группа) и со СПОЭ (I группа).

нормы. Также не удалось выявить зависимость уровня общей щелочной фосфатазы от степени потери МПКТ. Однако в целом в I группе данный показатель в 1,5 раза выше, чем во II. На невысокую информативность данного показателя также указывает ряд авторов [8, 10].

Анализ концентраций биохимических маркеров костного обмена выявил увеличение содержания показателей как остеосинтеза, так и остеорезорбции, что свидетельствует о более высокой скорости костного обмена у женщин в хирургической менопаузе, что согласуется с общепринятым мнением [2, 5, 6]. Ускорение костного обмена и разобщение процессов ремоделирования ведут к потерям костной ткани, развитию остеопении и остеопороза, осложняющихся переломами. Ранее одномоментными и проспективными исследованиями было показано, что у женщин в менопаузе происходит ускорение костного обмена [10] и что маркеры костного обмена отрицательно коррелируют с МПК [12]. Проспективное (на протяжении 4 лет) исследование большой когорты здоровых женщин в постменопаузе подтвердило, что высокие базовые уровни маркеров формирования и резорбции ассоциируются с более быстрыми и более выраженными потерями МПК [11]. Показано также, что высокий уровень маркеров резорбции у пожилых женщин ассоциируется с повышенным риском переломов бедра независимо от МПК [12]. Однако предсказательное значение костных маркеров для индивидуальной оценки МПК и риска переломов у женщин в постменопаузе не было доказано. В значительной степени это связано с выраженной вариабельностью значений исследуемых маркеров, обусловленной как биологическими, так и методическими особенностями [12]. По нашим данным, содержание маркеров остеорезорбции у женщин со СПОЭ достоверно больше нормы и выше, чем у пациенток в естественной менопаузе, что свидетельствует о более тяжелом повреждении костного обмена у обследованных в хирургической менопаузе.

Оценка взаимосвязи между лабораторными показателями в зависимости от уровня МПКТ. Выполняя одну из задач нашего исследования, мы провели корреляционный анализ между лабораторными показателями, характеризующими минеральный и костный обмены и уровнем МПКТ у женщин в постменопаузе и со СПОЭ. Наибольшая прямая зависимость выявлена между содержанием ПГ и уровнем ДПИД в обеих группах. У женщин в постменопаузе коэффициент корреляции составил 0,99, у пациенток после овариэктомии – 0,81. Также определена прямая зависимость ($r = 0,99$) между концентрацией паратгормона и уровнем остеокальцина в IV группе, тогда как в III группе

такой зависимости не выявлено ($r = -0,03$). Повышение содержания паратгормона с большей вероятностью ($r = 0,41$) приводит к повышению концентрации кросс-секций коллагена у женщин в постменопаузе, в то время как у пациенток после овариэктомии эта взаимосвязь значительно слабее ($r = 0,17$). У постменопаузальных пациенток снижение концентрации эстрадиола обратно пропорционально изменению уровня ПГ ($r = -0,99$). В силу того, что концентрация эстрадиола у женщин после удаления яичников значительно ниже нормы, нам не удалось определить взаимосвязь между указанными параметрами. Хорошо известно, что уровень паратгормона определяется содержанием сывороточного кальция и наоборот. Однако по нашим данным подобная корреляция не выявлена. Данный факт можно объяснить тем, что в обеих группах обследования оба показателя колебались в пределах нормы, лишь уровень паратгормона несколько превышал нормальные значения у пациенток со СПОЭ при остеопении и остеопорозе. Содержание кальция в сыворотке в обеих группах демонстрирует постоянство и находится в середине границ нормы или ближе к верхней границе. В силу отсутствия разброса содержания кальция не удалось выявить отчетливой взаимосвязи между его содержанием и каким-либо лабораторным показателем, характеризующим минеральный и костный обмен. Выявленная нами сопряженность указанных показателей характеризует однонаправленность в изменениях костного обмена в сторону остеорезорбции.

Оценка структуры МПКТ. При сравнении МПКТ пациенток со СПОЭ с МПКТ женщин такого же возраста, роста, веса, расы из базы остеоденситометра получены следующие данные. Выявлены выраженные отклонения Z-критерия прежде всего в поясничном отделе позвоночника (табл. 6). Наибольшее снижение Z-критерия прослеживается в L3 (на 16,1 %) и в L4 (на 17,3 %). В проксимальном отделе бедра максимальное отклонение Z-критерия демонстрирует промежуточный отдел (на 17,7 % меньше нормы). В дистальном отделе предплечья различия менее выражены и в среднем составляют 12,9 %. Таким образом, у женщин со СПОЭ зарегистрировано снижение Z-критерия в центральном и периферическом отделах скелета.

При сравнении МПКТ женщин данной группы с пиковой костной массой выявлены значительные ее отклонения. Самые низкие значения T-критерия у женщин со СПОЭ также, как и Z-критерия максимально выражены в поясничном отделе позвоночника. Снижение МПКТ в целом в данном регионе скелета относительно пиковой костной массы произошло на 22,4 % ($-2,21 \pm 0,11$ SD), что больше,

Таблица 6

Средние значения МПКТ в различных регионах скелета у женщин со СПОЭ

Регионы скелета		Показатели, n = 80				
		BMD, г/см ²	T, SD	T, %	Z, SD	Z, %
Поясничный отдел позвоночника	L1	0,718 ± 0,100	-1,88 ± 0,10	77,6 ± 1,2	-1,29 ± 0,09	83,4 ± 1,1
	L2	0,812 ± 0,120	-1,97 ± 0,12	79,1 ± 1,3	-1,31 ± 0,11	84,8 ± 1,2
	L3	0,846 ± 0,090	-2,16 ± 0,11	78,0 ± 1,2	-1,46 ± 0,11	83,9 ± 1,2
	L4	0,857 ± 0,110	-2,34 ± 0,11	76,9 ± 1,1	-1,62 ± 0,10	82,7 ± 1,3
	L1-L4	0,812 ± 0,120 *	-2,12 ± 0,11 *, **, ***	77,6 ± 1,1	-1,44 ± 0,10	83,6 ± 1,1
Проксимальный отдел бедра	Шейка бедра	0,709 ± 0,090	-1,29 ± 0,09	79,1 ± 1,1	-0,43 ± 0,11	88,3 ± 1,3
	Большой вертел	0,591 ± 0,080	-0,95 ± 0,11	81,9 ± 1,3	-0,49 ± 0,10	87,2 ± 1,4
	Промеж. отдел	0,887 ± 0,120	-1,32 ± 0,08	77,6 ± 1,1	-0,88 ± 0,08	82,3 ± 1,0
	Зона Уарда	0,538 ± 0,040	-1,89 ± 0,13	67,6 ± 1,8	-0,45 ± 0,14	85,8 ± 2,3
	Регион в целом	0,771 ± 0,100 *	-1,19 ± 0,09 *, **, ***	79,1 ± 1,1	-0,79 ± 0,08	84,5 ± 1,1
Дистальный отдел предплечья	Дистальный	0,555 ± 0,050	-0,98 ± 0,08	81,3 ± 0,7	-0,33 ± 0,07	86,5 ± 0,7
	Субдистальный	0,479 ± 0,040	-0,90 ± 0,09	81,3 ± 0,8	-0,21 ± 0,08	87,4 ± 0,8
	Ультрадистальный	0,330 ± 0,040	-0,73 ± 0,09	80,4 ± 1,1	-0,25 ± 0,09	86,1 ± 1,1
	Регион в целом	0,459 ± 0,040 *, **	-0,89 ± 0,08 *, **, ***	80,6 ± 2,0	-0,22 ± 0,10	87,1 ± 1,0

* – достоверность различий по сравнению с репродуктивным возрастом (I группа)
 ** – достоверность различий по сравнению с перименопаузой (II группа)
 *** – достоверность различий по сравнению с постменопаузой (III группа)

чем у постменопаузальных женщин на 17,7 %. Указанное снижение достоверно меньше различия в МПКТ обследованных предыдущих групп с нормальной костной массой ($p < 0,05$). Так, Т-критерий в L1–L4 у женщин данной группы на 18,4 % меньше значений Т-критерия в III группе, на 67,5 % меньше, чем во II группе, и почти на 90 % ниже, чем в I группе. Абсолютные значения МПКТ в поясничном отделе позвоночника у женщин после билатеральной овариэктомии отличаются от МПКТ сверстниц из группы сравнения на 22,8 % ($p < 0,05$).

При оценке МПКТ в проксимальном отделе бедра выявлена аналогичная закономерность, хотя и в меньшей степени. Снижение МПКТ в данном регионе относительно пиковой костной массы у женщин после хирургического вмешательства произошло на 20,9 %, что также больше отклонений в группе постменопаузы (на 10,5 %). Т-критерий в проксимальном отделе бедра у женщин со СПОЭ на 29,4 % меньше значений Т-критерия в III группе, на 37,8 % меньше, чем во II группе и на 90,1 % ниже, чем в I группе. В абсолютных значениях МПКТ достоверные различия ($p < 0,05$) получены по всем субрегионам проксимального отдела бедра у женщин после билатеральной овариэктомии по сравнению с I группой наблюдения. Обнаруженные изменения характеризуют, по нашему представлению, более глубокие нарушения костного обмена у женщин со СПОЭ, поскольку в предыдущих группах снижение МПКТ в данной

зоне наблюдалось лишь у единичных больных при выраженном остеопорозе в поясничном отделе позвоночника.

При анализе МПКТ по Т-критерию в дистальном отделе предплечья также получены достоверные различия между содержанием минералов у женщин данной группы со всеми указанными группами наблюдения ($p < 0,05$). Снижение МПКТ меньше пиковой концентрации у пациенток со СПОЭ произошло на 19,4 %, что значительно больше, чем у обследованных в постменопаузе (5,2 %). При оценке МПКТ в абсолютных значениях в данном регионе получены достоверные различия по всем субрегионам со II группой. Женщины после билатеральной овариэктомии по сравнению с пациентками в перименопаузе имеют костную массу в дистальной трети на 18,5 % меньше, в субдистальном отделе – на 18,1 %, в проксимальной трети – на 21,4 %, в регионе в целом – на 18,9 % ($p < 0,05$). В абсолютных значениях МПКТ достоверные различия получены по всем субрегионам дистального отдела предплечья по сравнению с I и II группами ($p < 0,05$). Обнаруженные изменения характеризуют системное снижение МПКТ у женщин после удаления яичников.

При распределении пациенток данной группы на женщин с МПКТ, соответствующей норме, остеопении и остеопорозу, выявлены следующие особенности. Прежде всего оценена распространенность нормальной и сниженной МПКТ (табл. 7). Пациентки с нормальной МПКТ в L1–L4 в IV

Таблица 7

Структура МПКТ в регионах скелета у женщин со СПОЭ

Параметры	Регионы скелета		
	поясничный отдел позвоночника	проксимальный отдел бедра	дистальный отдел предплечья
Соответствие МПКТ норме (1 подгруппа)	n = 12 (14,9 %)	n = 29 (36,3 %)	n = 38 (47,5 %)
МПКТ, г/см ²	0,983 ± 0,07	0,940 ± 0,040	0,554 ± 0,040
Т-критерий, SD	-0,58 ± 0,18	-0,29 ± 0,07	-0,18 ± 0,07
Т-критерий, %	93,8 ± 2,4	81,2 ± 1,6	83,1 ± 1,4
Z-критерий, %	97,2 ± 2,0	102,4 ± 1,1	103,9 ± 0,6
Соответствие МПКТ остеопении (2-я подгруппа)	n = 37 (46,3 %)	n = 46 (57,5 %)	n = 37 (46,3 %)
МПКТ, г/см ²	0,848 ± 0,040	0,773 ± 0,040	0,481 ± 0,030
Т-критерий, SD	-1,78 ± 0,05	-1,68 ± 0,07	-1,62 ± 0,08
Т-критерий, %	81,2 ± 1,6	76,5 ± 1,3	73,4 ± 1,2
Z-критерий, %	86,9 ± 0,6	84,7 ± 0,9	92,3 ± 0,7
Соответствие МПКТ остеопорозу (3-я подгруппа)	n = 31 (38,8 %)	n = 5 (6,2 %)	n = 5 (6,2 %)
МПКТ, г/см ²	0,705 ± 0,040	0,626 ± 0,030	0,424 ± 0,050
Т-критерий, SD	-3,11 ± 0,06	-2,91 ± 0,16	-2,75 ± 0,11
Т-критерий, %	67,2 ± 2,1	63,5 ± 1,1	76,3 ± 1,4
Z-критерий, %	74,5 ± 1,2	71,7 ± 3,2	82,5 ± 0,5

группе составили лишь 14,9 %, а в постменопаузе – 25,8 %. Таким образом, только каждая шестая женщина после удаления яичников сохраняет костную массу в поясничном отделе позвоночника в пределах нормальных значений, тогда как в постменопаузе – каждая четвертая. Остеопения в L1–L4 выявлена у 46,3 % обследованных, что незначительно меньше частоты в постменопаузе (53,4 %), несмотря на то, что возраст последних больше. В то же время снижение МПКТ, соответствующее остеопении в данном регионе, встречается в I группе в 3,9 раз чаще, чем во II группе обследованных. Обращает на себя внимание распространенность остеопороза после овариоэктомии. Он обнаружен в поясничном отделе позвоночника у 38,8 % пациенток I группы, в то время как во II – у 20,8 %. Таким образом, каждая третья женщина после билатеральной овариоэктомии и каждая пятая в постменопаузе имеют остеопороз поясничного отдела позвоночника. В проксимальном отделе бедра у женщин со СПОЭ сниженная МПКТ также встречается чаще, чем в постменопаузе: остеопения встречается в 1,4 раза чаще, а остеопороз – в 1,5 раза. Остеопения в проксимальном отделе бедра в I группе встречается в 1,9 раза чаще, чем в пременопаузе и в 4,5 раза чаще, чем в I группе. В дистальном отделе предплечья распространенность сниженной МПКТ у женщин невысокая, близка к частоте в постменопаузе. Так, 47,5 % женщин со СПОЭ сохраняют нормальную костную массу в предплечье. Остеопению в данном отделе имеют 46,3%,

что в 1,9 раза больше, чем в III группе. Остеопороз выявлен у 6,2 % женщин после хирургического вмешательства против 7,5 % в постменопаузе. Остеопения в I группе встречается в 5,6 раз чаще, чем во II группе. Таким образом, нарушения костного обмена у женщин со СПОЭ более выражены в центральных отделах скелета по сравнению с периферическими, также, как у женщин в постменопаузе. Однако степень снижения МПКТ в периферических отделах скелета у женщин с овариоэктомией больше, чем в постменопаузе.

Также проведен сравнительный анализ МПКТ по абсолютным значениям в подгруппах в каждом регионе. В поясничном отделе позвоночника в подгруппах нормы, остеопении и остеопороза наблюдается снижение костной массы от группы репродуктивного возраста до группы женщин со СПОЭ. В проксимальном отделе бедра определяется аналогичная тенденция снижения МПКТ. При анализе МПКТ дистального отдела предплечья максимальные различия заметны в подгруппе остеопороза, причем МПКТ у женщин со СПОЭ на 11,8 % больше, чем у женщин в постменопаузе. Таким образом, после билатеральной овариоэктомии по сравнению с постменопаузой выше как встречаемость остеопении и остеопороза (во всех отделах скелета), так и степень выраженности данных патологических процессов (кроме дистального отдела предплечья).

При анализе распределения МПКТ по скелету у пациенток данной группы выявлены такие же закономерности, как и в других группах наблюде-

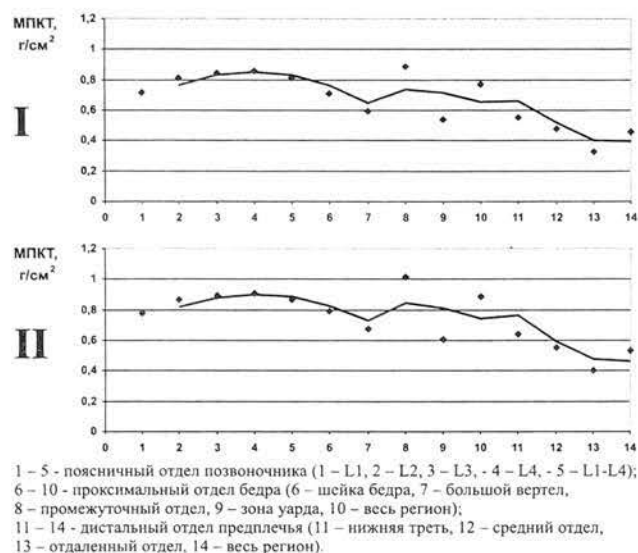


Рис. 3. Распределение МПКТ в субрегионах скелета у женщин с СПОЭ (I) и в постменопаузе (II).

ния (рис. 3). В поясничном отделе позвоночника наименьшую костную массу имеет I поясничный позвонок: $0,867 \pm 0,080$ г/см² – в подгруппе нормы, $0,758 \pm 0,060$ г/см² – в подгруппе остеопении и $0,640 \pm 0,050$ г/см² – в подгруппе остеопороза. Наибольшую костную массу демонстрирует четвертый позвонок от $1,051 \pm 0,080$ г/см² – в подгруппе нормы, $0,880 \pm 0,060$ г/см² – в подгруппе остеопении до $0,757 \pm 0,060$ г/см² – в подгруппе остеопороза. В проксимальном отделе бедра наибольшее снижение костной массы выявлено в зоне Уарда: в подгруппах соответственно: $0,720 \pm 0,040$ г/см², $0,587 \pm 0,070$ г/см², $0,499 \pm 0,050$ г/см²; наибольшее – в промежуточном отделе бедра ($1,059 \pm 0,070$ г/см², $0,962 \pm 0,090$ г/см², $0,882 \pm 0,080$ г/см²), что также совпадает с распределением минералов в группах сравнения и постменопаузе. Дистальный отдел предплечья у пациенток со СПОЭ, так же, как и в других группах наблюдения, характеризуется самой невысокой МПКТ по скелету и теми же законами ее распределения – уменьшение костной массы от центральных к периферическим отделам скелета. Так, наибольшая костная масса зарегистрирована в дистальном отделе предплечья ($0,620 \pm 0,060$ г/см², $0,636 \pm 0,060$ г/см², $0,588 \pm 0,040$ г/см²), минимальная – в ультрадистальном ($0,400 \pm 0,050$ г/см², $0,382 \pm 0,050$ г/см², $0,339 \pm 0,030$ г/см²).

Таким образом, у пациенток со СПОЭ обнаружены достоверно большие изменения костного обмена по сравнению со сверстницами и с пациентками в постменопаузе. Данный факт находит подтверждение и в высокой распространенности остеопении и остеопороза у женщин со СПОЭ и в значительном

снижении общей МПКТ во всех регионах скелета. Полученные данные подтверждают этиологию костных изменений, лежащих в основе снижения МПКТ у обследованных: выраженность эстрогенного дефицита (что больше в I группе по сравнению со II) и менее значимое влияние возраста (женщины в I группе моложе, чем во II).

Характер снижения МПКТ по скелету имеет те же закономерности, что и у обследованных в постменопаузе: максимальные потери костной массы зарегистрированы в поясничном отделе позвоночника, несколько меньшие – в проксимальном отделе бедра и дистальном отделе предплечья. Однако степень снижения МПКТ в периферическом скелете у пациенток со СПОЭ достоверно больше, чем в постменопаузе.

Выводы

1. Снижение костной массы у женщин после билатеральной овариэктомии по сравнению с постменопаузальными пациентками значительно во всех регионах скелета; в поясничном регионе в 2 раза, в проксимальном отделе бедра в 2,8 раза, в дистальном отделе предплечья – в 2,3 раза.

2. Спустя $4,3 \pm 0,6$ лет после овариэктомии сохраняется высокая скорость костного обмена с превалированием остеорезорбции, о чем свидетельствует однонаправленность изменений биохимических показателей, характеризующих минеральный и костный обмены.

3. Выявлена обратная зависимость между динамикой показателей МПКТ и маркеров остеорезорбции.

4. При одинаковой длительности эстрогендефицитного состояния активность остеорезорбции выше у женщин со СПОЭ по сравнению с постменопаузальными пациентками ($p < 0,01$).

5. Для женщин со СПОЭ среди маркеров костной резорбции наиболее информативным, по нашим данным, является ДПИД.

Литература

1. Власова И.С., Рубченко Т.И. Изучение минеральной плотности трабекулярного вещества позвонков методом количественной компьютерной томографии у женщин с хирургической менопаузой // Остеопороз и остеопатии. – 1999. – № 4. – С. 16–19.
2. Краснополянский В.И., Рубченко Т.И. Хирургическая менопауза. Проблемы репродукции. – 1998. – № 5. – С. 76–80.
3. Кулаков В.И., Сметник В.П., Краснов В.Н. и др. Аффективные расстройства после овариэктомии: психосоматические терапевтические аспекты // Журнал акушерства и женских болезней. – 1999. – вып. 4. – С. 26–29.
4. Мануйлова И.А. Нейроэндокринные изменения при выключении яичников – М.: Медицина, 1972. – 175 с.
5. Руководство по остеопорозу / под ред Л.И.Беневоленской – М.: Бином. – 2003. – 523 с.
6. Сметник В.П., Кулаков В.И. Руководство по климактерию // М.: МИА, 2001. – 685 с.

7. Тювина Н.А., Балабанова В.В., Балан В.Е. Профилактика и лечение психических расстройств климактерического периода // Журн. Невропат. Псих. им. С.С.Корсакова. – 1991. – Вып. 9. – С. 79–82.
8. Юреньева С.В., Сметник В.П., Любимова Н.В., Абаев В.М. Маркеры костного ремоделирования у пациенток с хирургической менопаузой при заместительной гормональной терапии препаратом дивигель // Вестник Росс. Ассоц. Акуш.-Гинеков. – 2001. – № 2. – С. 55–59.
9. Юреньева С.В., Сметник В.П. Состояние костной ткани у женщин репродуктивного возраста в различные сроки, после овариоэктомии // Журн. акуш. и гинеколог. – 1995. – № 3. – С. 41–44.
10. 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, № 6. – P. 827–834.
11. Garnero P., Sornay-Rendu E., Duboeuf F., et al. Markers of bone turnover predict postmenopausal forearm bone loss over 4 years: the OFELY study // J. Bone Miner. Res. – 1999. – Vol. 14. – P. 1614–1621.
12. Nelson H.D., Morris C.D., Kraemer D.F. et al. Osteoporosis in postmenopausal women: diagnosis and monitoring // Evid. Rep. Technol. Assess. – 2001. – Vol. 28. – P. 1–2.
13. The management of the menopause 3rd / Edited by John Studd. W.W. – London. – 2003. – 326 p.
14. WHO Study Group Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis //

World Health Organization. Technical Report Series. – 1994. – Vol. 843. – 129 p.

THE FEATURES OF BONE EXCHANGE AT WOMEN OF EPRODUCTIVE AGE AFTER BILATERAL OVARECTOMY

Zazerskaja I.E., Kuznetsova L.V., Djachuk A.V., Jakovlev V.G., Alexandrova L.A., Niauri D.A., Dzhumaeva L.M., Selkov S.A.

■ **Summary:** The research of bone exchange in 80 women after bilateral ovariectomy and in 120 patients in natural menopause with duration of estrogen deficiency $4,3 \pm 0,6$ years and $4,2 \pm 0,8$ years respectively was performed. There were used the modern techniques of BMD estimation (DEXA) and biochemical markers of bone remodeling – N-MID osteocalcin, PTHrP, Beta-Cross Laps, alkaline phosphatase. The identical orientation of infringements of bone exchange in both groups was revealed. However, at women after ovariectomy the osteoresorption occurred more actively, despite on younger age of participants of research that finds reflection in low values of BMD in all parts of skeleton and high occurrence of bone rarefaction. The most informative markers of bone exchange, promoting early diagnostics of metabolic osteopathy were revealed.

■ **Key words:** ovariectomy; biochemical markers of bone exchange; BMD

© Г.Б. Бапаева

Международный Казахско-Турецкий
Университет им. Х.А. Ясави, г. Шымкент,
Республика Казахстан

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

■ В статье представлены данные результатов исследования диагностической значимости определения миоглобина в периферической крови и амниотической жидкости, фетального фибронектина в содержимом шейки матки у беременных женщин в прогнозировании преждевременных родов.

■ **Ключевые слова:** преждевременные роды; прогнозирование; миоглобин; фетальный фибронектин

Преждевременные роды остаются одной из актуальных проблем современного акушерства, так как определяют уровень перинатальной смертности и заболеваемости [1]. Немаловажное значение имеют психо-социальные, экономические, демографические аспекты проблемы недонашивания беременности, а также частота данной патологии, которая на протяжении последних 20 лет не имеет тенденции к снижению.

Все это указывает на необходимость всестороннего изучения проблемы преждевременных родов, поиска новых подходов к прогнозированию. К сожалению, анамнестические данные и клинические проявления не всегда в достаточной степени позволяют своевременно прогнозировать преждевременные роды. В связи с этим, исследователи, исходя из патогенетических механизмов, предлагают использовать в качестве маркеров преждевременных родов гормональные параметры – эстриол в слюне [6], иммунологические параметры – цитокины в амниотической жидкости и цервикальной слизи [7–9] и другие.

Как известно, в развитии преждевременных родов принимают участие материнские, плацентарные и плодовые факторы. На сегодняшний день роль плода в инициации родов, в том числе преждевременных, не вызывает сомнения. В связи с этим представляет интерес изучение диагностической значимости определения маркеров плодового происхождения в прогнозировании преждевременных родов.

С этой целью нами проведено обследование 132 беременных женщин с привычным невынашиванием в анамнезе (группа риска по преждевременным родам) в динамике гестационного периода. Из них у 92 женщин наступило досрочное прерывание беременности в сроке гестации 22–37 недель (основная группа). В сравнительную группу вошли 40 женщин, беременность которых завершилась срочными родами.

Контрольную группу составили 48 женщин с физиологическим течением беременности. Из них – 30 женщин обследовано в I и II триместрах беременности (прерывание беременности по социальным показаниям) и 18 женщин с нормально протекающей беременностью при сроке 37–40 недель.

Беременным женщинам проведены общеклинические и специальные методы исследования, лабораторные методы определения миоглобина в периферической крови и амниотической жидкости, определение фетального фибронектина в цервикальном содержимом.

Вышеуказанные биохимические параметры выбраны нами в связи с тем, что, по данным литературы [2, 3], роль пускового фактора в возникновении родов может играть плодовой миоглобин, который появляется в результате централизации кровообращения плода, сопровождающейся редукцией кровотока в его скелетной мускулатуре. Плодовой миоглобин, стимулируя синтез простагландинов плодными оболочками, может способствовать началу родовой деятельности.

Плодовый фибронектин – белок экстрацеллюлярного матрикса фетальных оболочек, который присутствует в амниотической

жидкости и плацентарных экстрактах, он считается одним из информативных биохимических маркеров, определяемых в цервикальном содержимом.

Материалом для лабораторного исследования миоглобина служили венозная кровь матери, околоплодные воды, полученные путем амниоцентеза при проведении планового кесарева сечения и прерывании беременности по социальным показаниям (контрольная группа), непосредственно в родах (основная группа). Определение миоглобина в плазме и амниотической жидкости беременных женщин проведено иммуноферментным анализом с использованием тест-систем Cortez Diagnostics MYOGLOBIN.

Для количественного определения фетального фибронектина в содержимом шейки матки использована тест-система (Adeza Biomedical Fetal Fibronectin Enzyme Immunoassay). Забор анализов на фибронектин производился у беременных женщин с целыми околоплодными водами в сроке беременности 22–35 недель, так как в данные сроки гестации при физиологической беременности он практически не определяется в шейечно-вагинальном содержимом (менее 50 мкг/мл).

Возраст обследованных женщин колебался от 21 до 39 лет. Все обследованные женщины проживали в одинаковых климатогеографических условиях.

Изучение менструальной функции показало, что средний возраст наступления менархе в основной и сравнительной группах достоверно выше по сравнению с контролем ($p < 0,05$). У беременных с привычным невынашиванием значительно чаще встречались нарушения менструальной функции по сравнению с беременными контрольной группы (26,0 % и 27,5 % против 6,3 %). Нарушения менструальной функции проявлялись в виде нерегулярных менструаций, альгодисменореи и гипоменструального синдрома. Средняя продолжительность менструального цикла у обследованных беременных женщин достоверно не различалась и составила в среднем в основной группе $27,0 \pm 0,5$ дней; в сравнительной группе – $27,2 \pm 0,5$ дней; в контрольной группе – $26,8 \pm 0,7$ дней.

Анализ детородной функции обследованных беременных женщин показал, что в сравнительной и основной группах среди повторно беременных встречается больше первородящих женщин по сравнению с контрольной группой (38,0 % и 37,5 % против 16,7 %). Акушерский анамнез у женщин с привычным невынашиванием отягощен наличием медицинских аборт (30,4 % и 27,5 %), самопроизвольных выкидышей (53,3 % и 42,5 %), преждевременных родов (38,3 % и 30,0 %).

Изучение гинекологического анамнеза пока-

зало, что у беременных с привычным невынашиванием чаще встречались воспалительные процессы, в том числе со стороны придатков и тела матки, эрозии шейки матки, кольпиты. Доброкачественные опухоли (миома матки и полип цервикального канала) имели место у женщин основной и сравнительной групп. Бесплодие в анамнезе было у 5,4 % женщин основной группы и 5,0 % сравнительной группы. В 1 случае (1,1 %) встречалась седловидная матка (основная группа).

Анализ соматического анамнеза выявил неблагоприятный преморбидный фон у женщин с привычным невынашиванием. У них чаще встречались такие экстрагенитальные заболевания, как: анемия, варикозное расширение вен, заболевания печени, эндемический зоб, заболевания мочевыводящих путей и различные инфекции.

Проведенные лабораторные исследования показали, что при физиологической беременности уровень миоглобина в периферической крови беременных женщин составляет в первом триместре – $18,5 \pm 1,7$ нг/мл; во втором триместре – $25,0 \pm 2,5$ нг/мл и в третьем триместре – $34,8 \pm 2,7$ нг/мл. В сравнительной группе содержание миоглобина составило соответственно – $32,4 \pm 2,9$ нг/мл; $35,6 \pm 2,7$ нг/мл и $57,2 \pm 3,4$ нг/мл.

В основной группе наблюдается достоверное повышение уровня миоглобина в периферической крови беременных женщин во всех сроках гестации по сравнению с контрольной и сравнительной группами ($p < 0,001$).

Содержание миоглобина в амниотической жидкости составило при преждевременных родах – $125,0 \pm 16,2$ нг/мл во II триместре и $111,8 \pm 13,6$ нг/мл – в III триместре беременности. При физиологической беременности данные показатели составили соответственно – $20,6 \pm 4,8$ нг/мл и $39,5 \pm 8,2$ нг/мл.

Известно, что миоглобин (гемсодержащий белок с молекулярной массой 17100 D) является одним из ключевых соединений, определяющих высокую интенсивность окислительного метаболизма в скелетной мышце и особенно в миокарде [4]. Он обладает способностью связываться с кислородом. Основная функция миоглобина – транспорт кислорода от гемоглобина к оксидазной системе мышечных клеток и поддержание оптимального кислородного градиента вблизи митохондрий [5]. Из-за отсутствия прочных связей с внутриклеточными структурами и небольшой молекулярной массы миоглобин может быстро выходить из мышечной клетки при ее повреждении в кровь и выводиться почками с мочой. По данным литературы [2,3], миоглобин в околоплодных водах имеет плодное происхождение. Поэтому установленное нами повышенное содержание миоглобина в амниотической жидкости

при досрочном прерывании беременности может свидетельствовать о внутриутробной гипоксии плода.

Анализ корреляционных связей между содержанием миоглобина в плазме и околоплодных водах у беременных женщин выявил положительную корреляционную зависимость ($r = 0,614$). Следовательно, по содержанию миоглобина в периферической крови можно косвенно судить о внутриутробном состоянии плода. Следует отметить, что при последующем анализе перинатальных исходов при преждевременных родах была установлена следующая закономерность. Так, при сравнении показателей миоглобина в периферической крови беременных женщин и состоянием плода при рождении установлено, что тяжелая степень асфиксии у новорожденных сопровождалась увеличением уровня миоглобина в крови матери в 1,3–1,5 раза по сравнению аналогичными параметрами при легкой степени асфиксии у новорожденных.

С целью уточнения диагностической значимости определения миоглобина был проведен трансгрессионный анализ уровня данного биохимического маркера в периферической крови у беременных основной и сравнительной групп. Анализ показал, что трансгрессия рядов распределения показателей миоглобина в первом триместре беременности высокая ($T_r = 85,9\%$), в то время как во втором триместре – относительно низкая ($T_r = 49,15\%$). Следовательно, определение уровня миоглобина в периферической крови беременных женщин во втором триместре является более значимым по сравнению с первым триместром беременности для прогнозирования преждевременных родов. Установлено, что при показателях миоглобина более 69,75 нг/мл (в 2,0 раза выше, чем в сравнительной группе и 2,8 раза – чем в контроле) можно с точностью до 91,3 % судить о развитии преждевременных родов.

Для установления диагностической ценности определения плодового фибронектина произведен забор анализа из содержимого шейки матки у 92 из 132 беременных женщин с привычным невынашиванием. У 52 женщин в последующем произошли преждевременные роды, в связи с чем они были включены в основную группу. У 40 женщин беременность завершилась срочными родами, они были отнесены к сравнительной группе.

У 25 женщин группы риска по преждевременным родам исследование на наличие фибронектина проводилось без клинических симптомов угрожающих преждевременных родов, у 67 беременных женщин были отмечены признаки угрозы прерывания беременности.

При заборе анализа не использовались образцы от женщин с кровотечением, так как это могло привести к ложноположительным результатам; также сбор проводился до каких-либо манипуляций и обследований влагалища, которые могли спровоцировать высвобождение фетального фибронектина из плодных оболочек. Нами проведен количественный анализ на наличие данного биохимического маркера.

Результат считался отрицательным, если концентрация фетального фибронектина была менее 50 мкг/мл. При более высоких показателях данный тест считался положительным.

Проведенный анализ установил, что содержание плодового фибронектина при угрожающих преждевременных родах составляет $0,19 \pm 0,02$ мкг/мл; а при начинающихся – $1,27 \pm 0,09$ мкг/мл.

Установлено, что при показателях плодового фибронектина свыше 0,35 мкг/мл можно судить о развитии преждевременных родов с точностью до 90,6 %.

Необходимо отметить, что имело место 5 ложноположительных тестов на наличие фибронектина в содержимом шейки матки и 1 ложноотрицательный тест. Ложноположительные тесты были связаны с наличием бактериального вагиноза у обследованных беременных женщин.

Прогностическая значимость для положительного теста составила 91,1 %; а для отрицательного – 97,2 %.

Следует сказать, что различными авторами [10] обсуждается вопрос о возможных механизмах появления фетального фибронектина в цервиковагинальном содержимом. Полагают, что трофобласт хориона во внеклеточном матриксе является важным источником нахождения фибронектина в цервико-вагинальном секрете.

Ввиду того, что фетальный фибронектин экспрессируется преимущественно в области нижнего сегмента, предполагается два возможных пути его появления в цервико-вагинальном секрете.

1-й путь – в результате повышения тонуса и сократительной способности матки возрастает механическое напряжение, происходят изменения со стороны шейки матки, разделение хориодецидуальной оболочки, что приводит к потере фетального фибронектина с ее поверхности и попаданию белка экстрацеллюлярного матрикса фетальных оболочек в шейечно-вагинальный секрет.

2-й путь – бактериальная инфекция восходящим путем попадает в децидуальную оболочку, развивается воспалительная реакция, бактерии и лейкоцитарная протеаза разрушают децидуальный и хорионический экстрацеллюлярный матрикс, в результате чего фибронектин появляется

во влагалище. Этот же воспалительный процесс обеспечивает локальный выброс цитокинов и простагландинов, происходит преждевременное созревание шейки матки, начинаются родовые схватки.

Таким образом, определение уровня миоглобина в периферической крови во втором триместре беременности и концентрации фетального фибронектина в содержимом шейки матки с 22 недель беременности можно использовать в качестве биохимических маркеров преждевременных родов.

Литература

1. Кулаков В.И., Мурашко Л.М. Преждевременные роды – М.: Медицина, 2002. – 176 с.
2. Орлов В.И., Погорелова Т.Н., Мелконова К.Ю. Новые данные о роли плода в инициации родов // Акушерство и гинекология. – 1991. – №12. – С. 26–27.
3. Товкань С.В. Влияние миоглобина на инициацию преждевременных родов: Автореф. дисс. канд. мед.наук. – Ростов-на-Дону, 1994. – С. 19.
4. Таранов А.Г. Диагностические тест-системы – Москва, 2002 – 287 с.
5. Руда М.Я., Поверенный А.М. Новые возможности диагностики инфаркта миокарда – исследование миоглобина в биологических жидкостях (методические рекомендации). – М. – 1989.
6. T.Murphy Goodwin. A role for estriol in human labor, term and preterm // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1999. Vol. 180, № 1. – P. 208–213.
7. Fortunato S.J. et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1996, Vol. 175, № 4. – P. 1057–1065.
8. Knoefler M. et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1998, Vol. 78, № 1. – P. 50–53.
9. Romero R. et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1991, Vol. 165, № 1. – P. 813.
10. Sibelle Y, Lwebuga-Mukasa J.S., Polomski L. et al. An in vitro model for polymorphonuclear-leukocyte induced injury to an extracellular matrix: Relative contribution of oxidants and elastase to fibronectin release from amniotic membranes. // Am. Rev. Resp. Dis. 134: 134–140, 1986.

BIOCHEMICAL MARKERS OF PREMATURE BIRTH

Bapayeva G.B.

■ **Summary:** In this article the results of the research of diagnostic importance of myoglobin determination in peripheral blood and amniotic fluid, fetal fibronectin examination in cervicovaginal composition contents of a pregnant woman are represented in prediction of premature birth.

■ **Key words:** premature birth; prediction; myoglobin; fetal fibronectin

© С.В. Бескровный, Д.В. Байбуз

Российская Военно-медицинская академия: кафедра акушерства и гинекологии им. А.Я. Красновского, Санкт-Петербург

ДИНАМИКА УРОВНЯ ПРОЛАКТИНА В КРОВИ ЖЕНЩИН НА ПРОТЯЖЕНИИ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

■ В статье рассматривается проблема выбора оптимальных сроков исследования уровня пролактина крови при сохраненном менструальном цикле, что имеет ведущее значение в диагностике транзиторной формы синдрома гиперпролактинемии. Показан рост продукции данного гормона в рамках его базальной секреции во вторую половину цикла. Изучен вопрос о соотношении продолжительности менструального и гормонального циклов и роли ТФД яичников в оценке границ последнего. Установлено, что оптимальным сроком забора крови для определения уровня пролактина при сохраненном цикле являются сроки его максимального подъема в конце гормонального цикла.

■ **Ключевые слова:** пролактин; динамика; определение; нормальный менструальный цикл; гиперпролактинемия транзиторная; диагностика

До настоящего времени недостаточно изученным остается вопрос о закономерностях колебания уровня гонадотропных гормонов гипофиза, в том числе и пролактина (ПРЛ), в рамках их базальной секреции нормального менструального цикла (МЦ). Между тем решение его имеет принципиальное значение как для дифференциальной диагностики случаев нормо- и гиперпролактинемической недостаточности яичников, особенно транзиторной формы (стадии) последней, так и адекватной оценки динамики уровня ПРЛ на фоне терапии агонистами дофамина. По-прежнему дискуссионной является проблема оптимальных сроков забора крови для определения уровня ПРЛ при сохраненном цикле. В практическом плане сроки забора крови на ПРЛ либо не связываются с определенными днями цикла [7], либо ориентированы на начало менструального цикла [8, 9]. Последние рекомендации базируются на результатах классического исследования З.П. Соколовой с соавт. (1979), отражавшего начальный этап изучения закономерностей циклического колебания секреции ПРЛ [11]. В этой работе максимальный уровень продукции ПРЛ ровно у половины обследованных женщин с регулярным МЦ выявлен в конце цикла, а у оставшейся половины – в начале следующего цикла. С учетом выявленного нарастания уровня ПРЛ в сыворотке крови на протяжении МЦ был сделан вывод об оптимальных сроках забора крови на 5–7-й дни цикла. Вместе с тем в работе отсутствовал анализ полноценности изучаемых МЦ с использованием тестов функциональной диагностики (ТФД) деятельности яичников.

Экспериментальные работы 80–90-х годов XX века уточнили роль ПРЛ в менструальном цикле. Установлено, что помимо участия в формировании предовуляторного пика гонадотропинов, обеспечивающего выход яйцеклетки в середине цикла, этот гормон ответственен за процессы nidации и имплантации оплодотворенной яйцеклетки и далее поддержку последующего развития ранних сроков наступившей беременности [10]. Отражением этого является рост числа рецепторов ПРЛ в эндометрии человека и животных, начиная с фазы расцвета желтого тела и в последующем в течение первого триместра беременности [17, 18]. Однако ряд экспериментальных данных свидетельствует, что этот рост может быть обусловлен не только усилением гипофизарной продукции ПРЛ, но и внегипофизарной секрецией этого гормона клетками децидуализированной стромы эндометрия в рамках подготовки его к беременности [14, 19].

Закономерный рост секреции ПРЛ на протяжении доплацентарного этапа беременности показан как у здоровых беременных [2, 12], так и у больных с исходной гиперпролактинемией [3, 15]. Патогенетическая сохраняющая терапия агонистами дофамина у последних способствовала нормализации уровня ПРЛ соответственно сроку беременности и последующему исчезновению симптомов угрожающего невынашивания [3].

Если с наступлением беременности уровень ПРЛ прогрессивно нарастает от срока появления желтого тела, то при отсутствии её наступления закономерно ожидать падения уровня данного гормона по достижении определенного, индивидуально обусловленного макси-

му. Косвенным подтверждением этого служат данные контрольных групп здоровых женщин в работах Э.В. Исаковой (1993), З.К. Абдулкадыровой (1999) и других, свидетельствующие о максимальном уровне продукции ПРЛ в позднюю лютеиновую фазу МЦ [1, 4].

С позиций фолликулогенеза общий уровень секреции яичниковых стероидов определяется совокупной активностью работы как доминантного, так и пула вспомогательных фолликулов данного цикла, составляя в совокупности гормональный цикл [5]. С другой стороны продолжительность МЦ определяется завершением функции желтого тела данного цикла. Оба цикла совпадают по продолжительности только в условиях полноценной работы яичников. При неполноценности МЦ секреторная работа вспомогательных, постепенно атрезирующихся, фолликулов может сохраняться и в начале следующего цикла, отражением чего является сохраняющийся повышенный уровень половых стероидов (например, прогестерона) в сыворотке крови в эти сроки [6]. Клиническим проявлением указанных расстройств может явиться пролонгирование синдрома предменструального напряжения, не только распространяющегося на сроки менструации, но и доходящего у ряда больных почти до середины следующего цикла [13]. Указанные закономерности по механизму обратной связи должны распространяться и на продукцию гонадотропных гормонов гипофиза, в том числе и пролактина, поддерживающих и регулирующих работу яичников. Подобное несовпадение различных биологических циклов приходится учитывать в ряде случаев при реализации программы ЭКО [16].

Целью настоящего исследования явилось изучение закономерности колебания уровня ПРЛ в динамике МЦ.

Материалы и методы

Нами обследовано 15 женщин репродуктивного возраста с продолжительностью цикла от 27 до 34 дней. ТФД яичников выявили недостаточность обеих фаз цикла у 3, недостаточность 2-й фазы – у 8, полноценный МЦ – у 4 женщин. У 3 женщин с недостаточностью 2-й фазы МЦ по типу персис-

тенции желтого тела обращало внимание захождение подъема кривой ректальной температуры на начало последующего цикла, свидетельствующее о сохраняющейся гормональной активности пула фолликулов. Характер подъема графика температуры коррелировал со степенью тяжести и продолжительностью предменструального синдрома у больных с недостаточностью 2-й фазы цикла. У женщин с недостаточностью обеих фаз МЦ предменструальный синдром был слабо выражен, при полноценном цикле – отсутствовал.

Уровень ПРЛ в сыворотке крови определялся исходя из полученных особенностей ТФД яичников конкретного цикла (характера и сроков подъема-падения кривой ректальной температуры). Полученные данные соотносились с днями нормального 28–30-дневного МЦ. Забор крови для определения уровня гормона производился: в начале 1-й фазы МЦ (5–7-й день цикла); в сроки конца 1-й – начала 2-й фазы (16–17-й день), совпадающие с началом роста температуры; дважды на фоне подъема температуры выше 37°C (19–21-й день – фаза расцвета желтого тела и 27–30-й день – конец гормонального цикла) и 5–7-й дни следующего МЦ. Наличие гиперпролактинемии в группе обследованных женщин исключалось.

Результаты исследования

Результаты работы свидетельствуют о закономерном изменении уровня ПРЛ в сыворотке крови на протяжении МЦ у женщин репродуктивного возраста (см. табл.). Уровень гормона в конце цикла в 1,2–1,8 раза превышал исходные цифры в его начале. На протяжении 1-й и в начале 2-й фазы МЦ уровень ПРЛ оставался монотонно низким ($211,8 \pm 31,9$ мМЕ/л на 5–7-й и $171,7 \pm 9,7$ мМЕ/л на 16–17-й дни, соответственно). Начало роста секреции ПРЛ ($243,8 \pm 28,0$ мМЕ/л) совпадало с фазой расцвета желтого тела (19–21-й день), подтверждаемой ТФД яичников (подъем ректальной температуры выше 37°C). В конце подъема ректальной температуры, совпадающего с окончанием гормонального цикла, уровень секреции гормона достигал максимума ($377,1 \pm 23,8$ мМЕ/л). Полученные данные роста уровня ПРЛ в эти сроки достоверно отличались

Динамика уровня пролактина в сыворотке крови женщин на протяжении менструального цикла

	День цикла			
	5–7-й	16–17-й	19–21-й	27–30-й
Кол-во наблюдений	7	6	9	15
Уровень пролактина, мМЕ/л	$211,8 \pm 31,9$	$171,7 \pm 9,7$	$243,8 \pm 28,0$	$377,1 \pm 23,8$
P_1		$P > 0,05$	$P > 0,05$	$P < 0,01$
P_2				$P < 0,05$
P_1 – отличие показателя в сравнении с данными 5–7-го дней цикла;				
P_2 – отличие показателя в сравнении с данными 19–21-го дней цикла.				

($P < 0,05-0,01$) от значений уровня его на протяжении всего предшествующего периода. Падение ректальной температуры, свидетельствующее об окончании текущего гормонального цикла, закономерно сопровождалось возвращением уровня секреции ПРЛ к исходно низким цифрам начала следующего цикла ($211,8 \pm 31,9$ мМЕ/л). Таким образом, полученные клинические данные укладываются в общие закономерности фолликулогенеза человека [5] и подтверждают результаты экспериментальных работ [17, 18] о динамике секреции и роли пролактина в менструальном цикле. Максимальные значения уровня ПРЛ в конце гормональных циклов, превышающих по продолжительности соответствующий менструальный, свидетельствуют в пользу преимущественно гипофизарного, а не децидуального [14, 19] источника формирования данного максимума.

Выводы

1. Уровень ПРЛ в сыворотке крови женщин подвержен закономерным колебаниям на протяжении МЦ с нарастанием во 2-й половине последнего.
2. Гормональный и менструальный циклы женщины не всегда совпадают по продолжительности.
3. Оптимальным временем забора крови для определения уровня ПРЛ при сохраненном цикле являются сроки его максимального подъема, отмечаемого в конце гормонального цикла.
4. Инструментальным методом контроля продолжительности гормонального цикла могут служить ТФД яичников и, в частности, измерение ректальной температуры.

Литература

1. Абдулкадырова З.К. Влияние эстроген-гестагенных препаратов на механизм положительной обратной связи между яичниками и гипофизом у женщин с овариальной недостаточностью, связанной с дефицитом массы тела: Автореф. дисс. канд. мед. наук. – СПб., 1999. – 23 с.
2. Бескровный С.В., Ткаченко Н.Н., Односум А.А. Динамика уровня пролактина крови в ранние сроки нормально протекающей беременности // Сб.: "Актуальные вопросы физиологии и патологии репродуктивной функции женщины". Матер. XXII научн. сессии НИИ акуш. и гинек. им. Д.О. Отта РАМН. – СПб., 1993. – С. 33–34.
3. Бескровный С.В., Новиков Е.И., Цвелев Ю.В. Критерии заместительной терапии парлоделом на фоне наступившей беременности у больных с гиперпролактинемической недостаточностью яичников // Сб.: "Актуальные проблемы эндокринологии". Тезисы докл. 3-го Всероссийского съезда эндокринологов. – М., 1996. – С. 225.
4. Исакова Э.В. Патогенез и диагностика недостаточности лютеиновой фазы цикла: Автореф. дисс. канд. мед. наук. – СПб., 1993. – 20 с.
5. Китаев Э.М. и Никитин А.И. Закономерности фолликулогенеза в яичниках млекопитающих животных и человека // Пробл. репродукции. – 1995. – № 3. – С. 10–16.
6. Комаров Е.К. Нарушение регуляции функции надпочечников и яичников у женщин с гиперандрогенией: Автореф. дисс. д-ра. мед. наук. – СПб., 1993. – 44 с.
7. Марова Е.И., Вакс В.В., Дзеранова Л.К. Гиперпролактинемия у женщин и мужчин. Пособие для врачей. – М.: ЭНЦ РАМН, 2001. – 43 с.
8. Мельниченко Г.А. Гиперпролактинемический гипогонадизм: Автореф. дисс. д-ра. мед. наук. – М., 1990. – 49 с.
9. Овсянникова Т.В. Эндокринное бесплодие у женщин с гиперпролактинемией // Гинекология. – 2004. – Т. 6. – № 3. – С. 121–123.
10. Репродуктивная эндокринология. / Под ред. Йена С.С., Джаффе П.Б. в 2-х томах, перев. с англ., т.1. – М.: Медицина, 1998. – 704 с.
11. Соколова З.П., Персианинов Л.С., Талина И.С., Пишечникова Т.Я. Содержание пролактина при нормальном менструальном цикле // Акуш. и гинек. – 1979. – № 5. – С. 10–13.
12. Татарова Н.А. Клинико-морфологические аспекты вынашивания и невынашивания при беременности: Автореф. дисс. д-ра. мед. наук. – СПб., 2002. – 46 с.
13. Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф., Бескровный С.В., Вишневский А.С. Коррекция нейроэндокринных нарушений в гинекологии. Пособие для врачей. – СПб.: ВМедА, 1999. – 99 с.
14. Ben-Jonathon N., Merhson J.L., Allen D.L., Steinmetz R.W. Extrapituitary prolactin: distribution, regulation, functions and clinical aspects. // Endocr. Rev. – 1996. – Vol. 17. – P. 639–69.
15. Beskrovniy S.V., Kira E.F., Potin V.V., Tshvelev Y.V. Hyperprolactinemia and early pregnancy: criteria of parlodol therapy // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 1997. – Vol. 76. – Suppl. 167. – P. 74.
16. Hillier S.G., Afnan M., Margara R.A., Winston Jr. M.L. Ovarian function before in-vitro fertilisation // J. Endocrinol. – 1984. – Vol. 102. – Suppl. – P. 81.
17. Jabbour H., Critchley H. Prolactin function in the human endometrium is linked to the jak/stat protein signal transduction pathway // J. Endocrinol. – 1998. – Vol. 156. – Suppl. – P. 230.
18. Jones R.L., Critchley H.O.D., Brooks J. et al. Localisation and temporal expression of Prolactin Receptor in human Endometrium // J. Clin. Endocr. Metab. – 1998. – Vol. 83. – N 1. – P. 258–62.
19. Maslar I.A., Riddick D.H. Prolactin production by human endometrium during the normal menstrual cycle. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1979. – Vol. 135. – N 6. – P. 751–54.

THE DYNAMICS OF PROLACTIN LEVEL IN BLOOD WOMEN DURING THE MENSTRUAL CYCLE

Beskrovniy S.V., Baybuz D.V.

■ **Summary:** The particularities of Prolactin (PRL) level in the blood serum of women with maintaining menstrual cycle are investigated. It has the important signifiy for diagnostics and threathment of transient hyperprolactinemia. The results of investigation have shown, that the PRL level in blood serum of women particularly fluctuated during menstrual cycle with growth in the second half of it. The optimal time of the blood sampling for PRL level measuring in the preserving menstrual cycle is the time of its maximal increase in the end of the hormonal cycle. The hormonal and menstrual cycle of women does not always correspond exactly by duration. The registration of rectal temperature may be used as the method of hormonal cycle control.

■ **Key words:** prolactin; dynamics; blood sampling; normal menstrual cycle; hyperprolactinemia transient; diagnostics

© М.М. Дайе, Д.А. Ниаури,
В.К. Рыжков, И.В. Сергеева

НИИ акушерства и гинекологии им
Д.О. Отта РАМН, Санкт-Петербург;
Ленинградская областная клиническая
больница, Санкт-Петербург;
гинекологическое отделение, отделение
ангиографии и внутрисосудистой
хирургии

ОЦЕНКА РОЛИ ЭМБОЛИЗАЦИИ МАТОЧНЫХ АРТЕРИЙ В ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ У ПАЦИЕНТОК С МИОМОЙ МАТКИ

■ Опыт использования постоянной эмболизации маточных артерий (60 больных) показал, что постоянная внутрисосудистая окклюзия маточных артерий может рассматриваться в определенных случаях как рациональное вмешательство и альтернатива органосохраняющим операциям. Временная эмболизация маточных артерий (20 больных), ориентированная на снижение риска интраоперационной кровопотери, позволяет выполнить реконструктивно-пластические операции на матке в оптимальных условиях.

■ **Ключевые слова:** миома матки, эмболизация маточных артерий

Актуальность проблемы

В структуре гинекологической заболеваемости миома матки занимает одно из ведущих мест и встречается у 15–20 % женщин репродуктивного возраста [1, 2, 4, 6, 8]. Несмотря на многочисленные исследования, объясняющие возникновение и особенности течения заболевания, миома матки является показанием к плановым и экстренным хирургическим вмешательствам в 80% клинических наблюдений. В течение многих лет методом выбора при лечении больных с данной патологией оставалась гистерэктомия лапаротомным доступом, связанная со значительной травмой, кровопотерей, лишаящая женщин репродуктивного возраста возможности реализовать детородную функцию [2, 5, 6, 8, 11]. В связи с этим появилась настоятельная необходимость расширять подходы к малоинвазивным, функциональным и органосохраняющим операциям при миоме матки. Однако даже использование современных эндоскопических технологий не решает проблему известного риска анестезиологического пособия и хирургического вмешательства.

Появились сообщения о клинически подтвержденной возможности лечения миомы матки с использованием эмболизации маточных артерий, которую в определенных случаях можно рассматривать как патогенетически обоснованную минимально – инвазивную альтернативу хирургическим вмешательствам [3, 7–10, 12–14]. Однако многие вопросы, в частности уточнение показаний и противопоказаний к эмболизации маточных артерий, отдаленные результаты, выбор оптимального эмболизирующего агента, остаются недостаточно изученными и широко дискутируются в мировой периодической литературе, что делает настоящее исследование своевременным и актуальным.

Материалы и методы

Обследовано 80 женщин с миомой матки, возраст которых колебался от 29 до 52 лет (в среднем $41,7 \pm 1,6$ года). Клинические проявления заболевания в виде гиперполименореи имели место у 54 женщин ($67,5 \pm 5,2$ %), метроррагия – у 16 женщин ($20,0 \pm 4,5$ %), более чем у половины пациенток ($52,5 \pm 5,2$ %) наблюдался болевой синдром. Нарушения функции смежных органов выявлены у 16 женщин ($20,0 \pm 4,5$ %). Постгеморрагическая железодефицитная анемия наблюдалась почти у всех пациенток ($93,75 \pm 2,7$ %). Размеры матки в большинстве наблюдений ($87,5 \pm 3,1$ %) не превышали 12 недель беременности. Интрамурально-субмукозная форма миомы матки диагностирована у 44 женщин ($55,0 \pm 5,6$ %). Субмукозная форма миомы матки наблюдалась у 19 женщин ($23,8 \pm 5,1$ %), множественная миома матки с интрамурально-субсерозной локализацией миоматозных узлов определена у 10 женщин ($12,5 \pm 3,7$ %). Среди

атипичных форм миомы матки в 6 клинических наблюдениях имела место ($7,5 \pm 2,2$ %) шеечная локализация миомы и в одном случае ($1,25$ %) – интралигаментарная.

Сопутствующие экстрагенитальные заболевания отмечены у 41 женщины ($51,3 \pm 5,6$ %). При этом гипертоническая болезнь II–III степени встречалась у 19 женщин ($23,8 \pm 5,1$ %) – среди них у 4 больных в сочетании с сахарным диабетом и у 4 больных в сочетании с ожирением. Врожденные и приобретенные пороки сердца были у 4 пациенток ($5,0 \pm 2,4$ %). Гемодиализ по поводу хронической почечной недостаточности осуществлялся 3 пациенткам ($3,8 \pm 2,1$ %), язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки имела место у 4 женщин ($5,0 \pm 2,4$ %). Ожирение II–III степени наблюдалось у 11 больных женщин ($13,8 \pm 3,9$ %).

У всех женщин были исключены острые воспалительные процессы женских половых органов. Онкоцитологическое исследование и гистологическая оценка состояния эндометрия проводились на основании раздельного диагностического выскабливания полости матки и цервикального канала за 1–6 месяцев до внутрисосудистой операции.

Всем женщинам проводилось ультразвуковое исследование органов малого таза, позволяющее уточнить количество, структуру, локализацию миоматозных узлов. В послеоперационном периоде ультразвуковой мониторинг использован с интервалом 1, 3, 6 и 12 месяцев с целью оценки эффекта деваскуляризации миоматозных узлов.

Внутрисосудистые вмешательства осуществлялись в операционной, оснащенной ангиографической цифровой установкой Integris V 3000 (Philips Medical System). Процедуры выполнялись под местной анестезией через правую бедренную артерию в 71 клиническом наблюдении и через левую подмышечную артерию у 9 пациенток. Для постоянной эмболизации маточных артерий в качестве нерассасывающегося эмболизирующего вещества были использованы частицы поливинил-алкоголя (ПВА) диаметром 200–600 мкм. Для временной эмболизации маточных артерий использовались фрагменты гемостатической коллагеновой губки $1 \times 1 \times 2$ мм. Все внутрисосудистые операции завершались контрольной ангиографией таза.

Постоянная эмболизация маточных артерий планировалась у 60 больных при единичных субмукозных миоматозных узлах на широком основании диаметром до 7,0 см и при интрамурально-субмукозной форме миомы матки с общим числом миоматозных узлов не более трех и максимальным диаметром миоматозного узла до 10,0 см. Времен-

ная эмболизация маточных артерий использована у 20 женщин при планировании реконструктивно-пластических операций на матке у анемизированных больных с множественной миомой матки размерами более 12 недель беременности, при атипичной форме миомы матки и в случае метроррагии на фоне рождающегося субмукозного миоматозного узла.

Методы статистики включали в себя оценку среднего арифметического, средней ошибки среднего значения. Для оценки межгрупповых различий при сравнении двух групп применялся t-критерий Стьюдента.

Результаты исследования

Ангиографическое исследование выполнено всем обследованным женщинам (80 больных). При этом маточные артерии были идентифицированы как одна из ветвей передних порций внутренней подвздошной артерии в 140 из 160 катетеризированных артерий. Средний диаметр маточных артерий составил $4,5 \pm 0,8$ мм. Образование единого ствола маточной и запирательной или маточной и пузырной артерий было выявлено в 20 клинических наблюдениях. Удвоение маточной артерии было выявлено у одной женщины с левой стороны.

На всех ангиограммах были изменения, соответствующие доброкачественной гиперваскуляризации, при этом основные ветви маточных артерий образовывали округлую гиперваскулярную зону извитых сосудов без обрывов мелких артериальных ветвей, экстравазации и артериовенозного шунтирования. Накопление рентгеноконтрастного вещества в капиллярной фазе было неравномерным и усиленным, отражающим выраженный сосудистый компонент миоматозного узла и миометрия. Несмотря на это, значимого контрастирования дренирующих вен не отмечалось. Двухсторонняя катетеризация и эмболизация маточных артерий выполнялась 79 пациенткам ($98,7$ %), тогда как у одной больной ($1,3$ %) постоянная эмболизация маточной артерии осуществлялась на стороне преимущественного кровоснабжения (при этом диаметр контралатеральной маточной артерии был менее 2,0 мм).

Микрокатетерная суперселективная эмболизация маточных артерий потребовалась в случае удвоения маточных артерий слева у одной пациентки ($1,2$ %). Использование перераспределительной техники эмболизации было принято у 4 больных ($5,0 \pm 2,4$ %) в случаях формирования общего ствола маточной и запирательной артерий, при этом введение фрагментов гемостатической губки (рассасывающегося материала) в

проксимальные отделы запирающей артерии обеспечило движение нерассасывающихся частиц ПВА с током крови без риска заброса в сосуды смежных органов.

На ангиограммах артерий малого таза и маточных артерий, выполненных непосредственно после эмболизации (рис. 1, а, б), определялась полная деваскуляризация зоны патологического очага и стагнация кровотока по маточным артериям у 77 из 80 пациенток ($96,3 \pm 1,9\%$), тогда как у 3 пациенток ($3,7 \pm 2,1\%$) на контрольной ангиографии было выявлено частичное сохранение васкуляризации матки по маточным артериям, что потребовало повторного установления катетера и дополнительного введения эмболизирующих препаратов.

После постоянной эмболизации маточных артерий в раннем послеоперационном периоде у всех больных наблюдались проявления постэмболизационного синдрома: все женщины отмечали боли внизу живота тянущего или схваткообразного характера. Наиболее выраженная интенсивность болей наблюдалась через $12,0 \pm 0,2$ часов после окончания внутрисосудистого вмешательства. Боли иррадиировали в область крестца и нижних конечностей у 12 женщин ($20 \pm 4,5\%$). Всем женщинам назначались ненаркотические анальгетики с первых суток послеоперационного периода. Наркотические анальгетики применялись по требованию только в первые 12 часов после вмешательства.

Повышение температуры тела после постоянной эмболизации маточных артерий наблюдалось у всех больных, однако более чем у половины пациенток ($58,0 \pm 3,9\%$) наблюдалась в пределах до $37,5^\circ\text{C}$. Продолжительность и выраженность гипертермии находились в непосредственной зависимости от размеров миоматозного узла (рис. 2).

Выраженность и продолжительность температурной реакции не сопровождалась повышением содержания лейкоцитов в крови. С целью профилактики гнойно-септических осложнений всем больным, независимо от проявлений постэмболизационного синдрома, проводилась антибактериальная терапия антибиотиками широкого спектра действия в течение 5–7 дней после операции.

Из всех 60 больных с постоянной ЭМА в раннем послеоперационном периоде наблюдалось одно осложнение. У больной 48 лет при общей величине матки, соответствующей 12-недельному сроку беременности и диаметром доминантного миоматозного узла более 7,0 см. Появились признаки септического некроза миоматозного узла, в связи с чем была произведена операция экстирпации матки.

Общее состояние больных в послеоперацион-

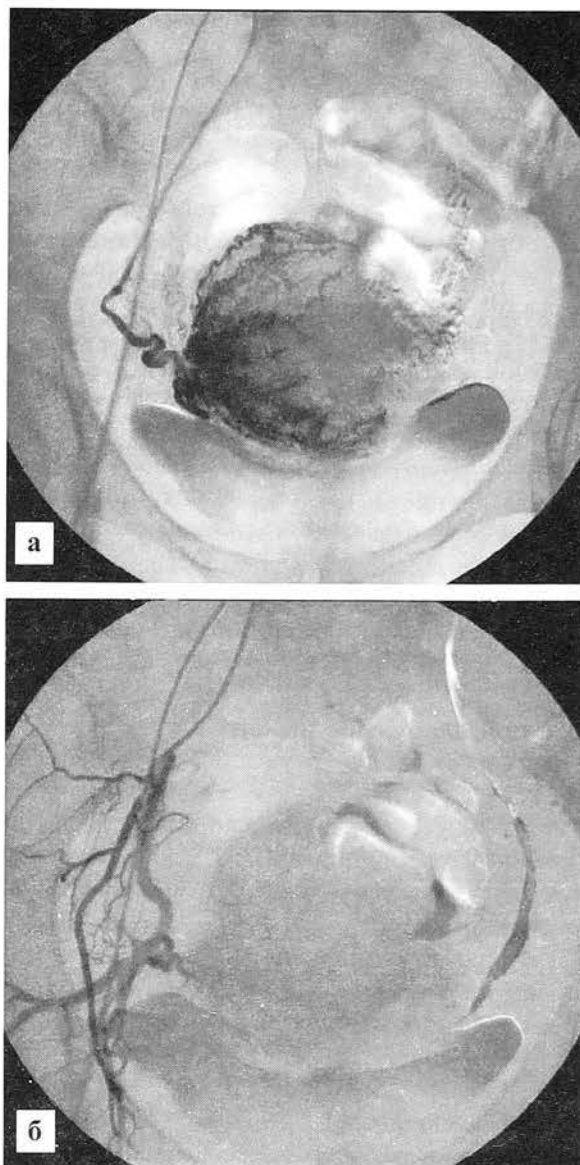


Рис. 1. Ангиограмма правой маточной артерии у больной Г., 46 лет (№ 260): а – до постоянной эмболизации маточных артерий: определяется зона гипervasкуляризации; б – после постоянной эмболизации: определяется деваскуляризация патологического очага и стагнация кровотока в основном стволе правой маточной артерии.

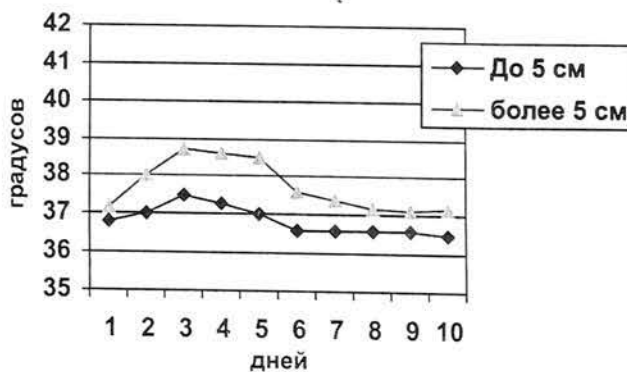


Рис. 2. Характер температурных реакций в зависимости от диаметра миоматозного узла.

ном периоде позволило ограничить стационарное наблюдение в пределах одних суток за городскими жительницами и в течение 4 суток за жительницами сельской местности. Отдаленные результаты лечения оценивали в динамике в течение 1–3 лет.

Нормализация ритма и объема менструальной кровопотери и продолжительности менструации установлена у большинства больных ($85,0 \pm 4,6\%$) уже на третьем месяце наблюдения, и к концу первого года наблюдения количество женщин с восстановленным циклом и объемом менструальной кровопотери составило 56 ($93,3 \pm 3,2\%$). Транзиторное нарушение менструального цикла по типу опсо-амеории через 3 месяца наблюдалось у 7 женщин ($11,6 \pm 4,1\%$). Вторичная амеория наблюдалась у двух женщин ($3,3 \pm 2,3\%$) перименопаузального возраста в течение года наблюдения. Клинические проявления заболевания сохранились после постоянной эмболизации маточных артерий в виде гипер-альгодисменореи у больной (1,6 %) А., 45 лет, с предоперационным диагнозом: миома матки, интрамурально-субмукозная форма (диаметр узла 2,7 см). В течение двух месяцев больная отказывалась от повторного ангиографического исследования и дала согласие на типичную гистерэктомию. Данные гистологического исследования выявили очаговую форму аденомиоза.

Эффект постоянной внутрисосудистой окклюзии маточных артерий проявился трансцервикальной экспульсией субмукозных миоматозных узлов у 15 из 16 женщин с данной локализацией миомы матки в среднем $2,9 \pm 0,3$ месяца после внутрисосудистого вмешательства. Увеличение срока экспульсии миоматозных узлов определялось диаметром миоматозного узла и превысило 3 месяца при диаметре миоматозных узлов более 5,0 см.

В течение 6 месяцев динамического наблюдения ожидаемый клинический эффект отсутствовал у одной больной с субмукозной миомой матки и диаметром миоматозного узла 7,0 см. Рецидив клинических проявлений заболевания отмечен у двух больных с интрамурально-субмукозной формой миомы матки при диаметре доминантного миоматозного узла более 7,0 см. При повторном ангиографическом исследовании установлен источник реваскуляризации миоматозных узлов, что позволило выполнить повторную постоянную эмболизацию маточных артерий на уровне реваскуляризации. У двух больных выполнена повторная эмболизация маточных артерий, у одной больной эмболизация яичниковой артерии с одной стороны со стойкой ремиссией заболевания в течение 1,5 лет наблюдений.

Ультразвуковое исследование органов малого таза выполнялось до и после постоянной эмболи-

зации маточных артерий в качестве основного метода динамического наблюдения за структурой, размерами матки и миоматозных узлов.

До проведения постоянной эмболизации маточных артерий миоматозные узлы имели обычную однородную гипоехогенную структуру с четкими ровными контурами. После постоянной эмболизации маточных артерий в раннем послеоперационном периоде (4–5-й день) эхографические биометрические показатели матки и миоматозных узлов достоверно не изменялись, показатели эхографической структуры миометрия были интактны. Однако во всех случаях структура миоматозных узлов была неоднородная с множественными линейными гиперэхогенными включениями. Достоверная разница в диаметре миоматозных узлов по отношению к исходному при интрамурально-субмукозной форме миомы матки была выявлена на первый месяц наблюдения и к концу первого года. Эта разница составила $70,0 \pm 4,6\%$ ($p < 0,001$).

У больных с субмукозной формой миомы матки при ультразвуковом динамическом сканировании матки и миоматозных узлов после постоянной эмболизации маточных артерий была отмечена неоднородность миоматозного узла, форма узла становилась более вытянутой, постепенно отмечалось смещение нижнего полюса миоматозного узла в сторону внутреннего зева цервикального канала. По мере постепенного расширения внутреннего зева цервикального канала происходила трансцервикальная экспульсия. Уменьшение объема миоматозных узлов после постоянной эмболизации маточных артерий привело к уменьшению размеров матки. При этом средний объем матки через 12 месяцев составил $119,1 \pm 1,4$ см³, что достоверно меньше относительно исходного размера $252,5 \pm 11,3$ см³ ($p < 0,01$).

Временная предоперационная двухсторонняя эмболизация маточных артерий выполнялась в плановом порядке за 2–24 часа до хирургического вмешательства у 17 женщин с целью снижения риска интраоперационной кровопотери. Трем больным с субмукозной формой миомы выполнена временная эмболизация маточных артерий в экстренном порядке с целью гемостаза и удаления рождающегося субмукозного миоматозного узла.

Использование коллагеновой гемостатической губки вместо частиц поливинила спирта было ориентировано на проксимальный уровень окклюзии маточных артерий, что обеспечивало деваскуляризацию матки без глубокой ишемии миометрия.

Постэмболизационный синдром в период, предшествовавший хирургическому вмешательству (2–24 часа), проявлялся незначительными болевыми ощущениями в нижних отделах живота, которые

купировались только ненаркотическими анальгетиками. Субфебрильная температура наблюдалась у $50,0 \pm 3,8$ % женщин. Ни у одной больной выраженность постэмболизационного синдрома не явилась противопоказанием к выполнению реконструктивно-пластических операций на матке и не осложнила течение послеоперационного периода.

Созданные интраоперационные условия позволили выполнить все реконструктивно-пластические вмешательства в планируемом объеме: консервативная миомэктомия лапаротомным доступом произведена 15 женщинам, из них при атипичной форме миомы у 5 женщин. В двух клинических наблюдениях удаление шеечных миома-тозных узлов выполнено влагалищным доступом. Средняя интраоперационная кровопотеря составила $147,0 \pm 14$ мл, средний уровень гемоглобина не изменился ($102,0 \pm 3,8$ г/л по отношению к исходному $104,0 \pm 4,0$ г/л). Послеоперационный период у всех больных протекал без особенностей.

Восстановление ритма и объема менструальной кровопотери после реконструктивно-пластических операций с предварительной временной эмболизацией маточных артерий наблюдалось в сроки до двух месяцев динамического наблюдения. Нормализация размеров матки и экоструктуры миометрия во всех отделах матки при ультразвуковом мониторинге отмечено через 3 месяца после операции. Клинический мониторинг показал, что в течение 1–3 лет ни у одной из больных, перенесших хирургическое вмешательство, после временной эмболизации маточных артерий не было рецидивов миомы матки. У двух женщин в периоде до 6 месяцев после хирургического лечения наступила спонтанная беременность.

Литература

1. Айламазян Э.К. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в гинекологии / Айламазян Э.К., Рябцева И.Т. – СПб.: Гиппократ, 1992. – 176 с.
2. Вихляева Е.М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки / Вихляева Е.М. МЕДпресс-информ, 2004.
3. Петрова С.Н. Роли эмболизации маточных артерий в лечении больных миомой матки. // Автореферат канд. дис. 2004.
4. Прилепская В.Н., Тагиева А.В. Гормональная внутриматочная рилизинг-система «Мирена» // Контрацепция и здоровье женщины. – 2000. – № 1. – С. 11–19.
5. Савицкий Г.А. Миома матки (проблемы патогенеза и патогенетической терапии) / Савицкий Г. А., Савицкий А. Г. – СПб.: ЭЛБИ, 2000. – 236 с.
6. Barbieri R.L., Andersen J.J. // Semin Reprod. – 1992. – Vol.10, N 4. – P. 301–309.
7. Goodwin S., McLucas B., Lee M., Chen G., Perrella R., Vedantham S. et al. Uterine artery embolization for the treatment of uterine leiomyomata: midterm results., JVIR 1999; 10: 1159–1165.
8. Maheux R. Агонисты ГнРГ: альтернатива хирургическому лечению? // Аналоги ГнРГ в репродуктивной медицине М., «МедПресс». – 1997. – С. 49–59.
9. Pelage J. et al. Combined embolization and myomectomy for symptomatic uterine fibroids. // CVIR, V. 24, Suppl 1–2001.
10. Ravina J.H. Vigneron N.C., Aymard A. et al. Pregnancy after embolization of uterine myoma: report of 12 cases. Fertil. Steril. 2000 – V.73, – № 6, – P. 1241–3.
11. Sutton C.J. Treatment of large uterine fibroids. // Br.J. Obstet. Gynaecol. – 1996 – V. 103(6). – P. 494–6.
12. Walker W.J., Dover R., Sutton C. Bilateral uterine artery embolization for fibroids: result and complications (abstract). // Minim Invasive Ther Allied Technol. – 1998, – 7 (suppl): 26.
13. Worthington-Kirch R.L. Flow redistribution during uterine artery embolization for the management of symptomatic fibroids // J. Vasc. Interv.Radiol. – 1999; Feb.; 10 (2Pt1): 237–8.

THE EVALUATION OF UTERINE ARTERIES EMBOLIZATION VALUE IN FUNCTIONAL SURGERY IN PATIENTS WITH UTERINE MYOMA

Daye M.M., Niauri D.A., Ryjkov V.K., Sergeeva I.V.

■ **Summary:** The experience of constant embolization of uterine arteries (60 patients) has shown that constant intravascular occlusion of uterine arteries in some cases may be considered as rational intervention and an alternative for organ-saved surgery. Temporary embolization of uterine arteries (20 patients) orientated to decreasing of intraoperative bleeding risk allows to perform reconstructive-plastic uterine surgery in optimal conditions.

■ **Key words:** uterine myoma; embolization of uterine arteries

© В.С. Корсак, О.И. Забелкина,
Э.В. Исакова, Э.Н. Попов

НИИ акушерства и гинекологии
им. Д.О.Отта РАМН, Санкт-Петербург;
Государственный медицинский
университет им. акад. И.П. Павлова,
кафедра акушерства и гинекологии,
Санкт-Петербург;
Международный Центр Репродуктивной
Медицины, Санкт-Петербург

ДИАГНОСТИКА ПАТОЛОГИИ ПОЛОСТИ МАТКИ У БОЛЬНЫХ, СТРАДАЮЩИХ ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ФОРМОЙ БЕСПЛОДИЯ

■ У больных трубно-перитонеальным бесплодием проведены гистероскопия и гистологическое исследование эндометрия. Внутриматочная патология выявлена у 73,7 % больных. Анализ показал, что для корректной диагностики заболеваний полости матки необходимо сочетание использования гистероскопии и биопсии эндометрия.

■ **Ключевые слова:** гистероскопия, биопсия эндометрия, хронический эндометрит

В настоящее время гистероскопия рассматривается многими авторами в качестве «золотого стандарта» в диагностике внутриматочной патологии, так как позволяет не только визуально оценить состояние полости матки, устьев маточных труб, выявить врожденные пороки развития матки, но произвести прицельную биопсию эндометрия [1, 9, 11, 12]. Считается, что гистероскопия обладает большей информативностью, чем гистеросальпингография и ультразвуковое сканирование [3].

Вместе с тем, в литературе нет единства мнений в отношении возможностей гистероскопии в верификации патологии эндометрия и, в частности, хронического эндометрита (ХЭ). По мнению одних авторов, гистероскопия является достаточно надежным методом, позволяющим оптимизировать диагностику ХЭ [1, 4–6, 8]. С другой стороны, исследования Polesseni P. и соавторов [10] показали, что гистероскопия обладает низкой информативностью в выявлении данного заболевания и не может быть рекомендована для диагностики ХЭ.

Целью настоящей работы явилась оценка необходимости исследования полости матки и эндометрия у больных, страдающих трубно-перитонеальной формой бесплодия, и оценка возможностей гистероскопии в диагностике патологии эндометрия, в частности хронического эндометрита.

Материалы и методы исследования

Нами обследованы 133 пациентки с трубно-перитонеальным бесплодием, которые впервые обратились в отделение ВРТ НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН в период с 1.10.2000 г. по 31.12.2002 г.

Всем больным проводилась гистероскопия и биопсия эндометрия, с последующим гистологическим исследованием полученного материала.

Гистероскопия и биопсия эндометрия выполнялись в среднюю стадию фазы пролиферации (7–11-й дни менструального цикла) по общепринятой методике.

В качестве гистероскопических критериев ХЭ были приняты следующие признаки: чередование участков утолщения эндометрия с резким истончением, неравномерная ярко-розовая или красная окраска слизистой, усиленный сосудистый рисунок. Именно эти критерии описаны в литературе, как типичные для ХЭ [1, 6].

Гистологические срезы изучали в световом микроскопе после окраски гематоксилином-эозином. Диагноз хронического эндометрита устанавливался по данным гистологического исследования [2, 8] при наличии:

Таблица 1

Характеристика состояния эндометрия у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием по данным гистероскопии и гистологического исследования

Диагноз	Гистероскопия, n	Гистология, n
Хронический эндометрит	51 (38,4 %)	91 (68,4 %)
Полип /Гиперплазия эндометрия	13 (9,8 %)	4 (3,0 %)
Гипоплазия эндометрия	-	1 (0,8 %)
Нормальный эндометрий	69 (51,9 %)	37 (27,8 %)
Всего	133 (100 %)	133 (100 %)

- воспалительной инфильтрации, состоящей преимущественно из лимфоидных элементов;
- плазматических клеток;
- фиброза стромы;
- склеротических изменений стенки спиральных артерий эндометрия.

На момент обследования ни у одной из пациенток не было выявлено отклонений от нормальных характеристик менструальной функции. У них также не было никаких жалоб или объективных симптомов, характерных для длительно вяло протекающего воспалительного процесса женской половой сферы, как и отклонений от нормальных показателей микробиоценоза в локусах нижнего этажа половой сферы.

Методы статистического анализа

Для оценки полученных данных производился расчет следующих показателей: чувствительность и специфичность метода, прогностическая значимость положительного теста, прогностическая значимость отрицательного теста. Величина каждого относительного показателя оценивалась с учетом доверительного интервала (ДИ)¹. Все расчеты выполнялись с использованием пакетов программы STATISTICA 6 (StatSoft, USA).

¹ ДИ – статистический показатель, позволяющий оценить, в каких пределах может находиться истинное значение параметра в популяции. ДИ 95 % означает, что истинное значение величины с вероятностью в 95 % лежит в его пределах. Если ДИ для ОР включает единицу – это означает, что эффект лечения статистически незначим [7].

Результаты исследования

При гистероскопии внутриматочная патология была обнаружена у 69 (51,9 %) больных, из них: аденомиоз выявлен у 3 (2,2 %) больных, перегородка в полости матки впервые обнаружена у 2 (1,5 %). Болезни, которые составили патологию собственно эндометрия, были диагностированы у 64 больных: хронический эндометрит, в том числе синехии в полости матки, – у 51 (38,4 %), полипоз/гиперплазия эндометрия – у 13 (9,8 %).

При гистологическом исследовании ХЭ диагностирован в 91 (68,4 %) случае, полипоз/гиперплазия и гипоплазия эндометрия – в 4 (3 %) и 1 (0,8 %) случаях соответственно; патологии эндометрия не обнаружено у 37 (27,8 %) пациенток (табл. 1).

В результате проведенных расчетов было установлено, что чувствительность гистероскопии в диагностике хронического эндометрита составила 46,2 % (95 % ДИ 35,6–56,9 %), специфичность – 78,6 % (95 % ДИ 63,2–89,7 %).

Вероятность получения ложноотрицательного диагноза ХЭ составила 53,8 %. Вероятность получения ложноположительного диагноза ХЭ – 17,5 %. Прогностическая значимость положительного теста, то есть шансы, что у пациентки действительно имелся ХЭ, – 82,5 % (95 % ДИ 69,1–91,6 %). Прогностическая значимость отрицательного теста, то есть шансы, что у пациентки действительно отсутствовал ХЭ, – 40,2 % (95 % ДИ 29,6–51,7 %) (табл. 2).

Таблица 2

Результат	Здоровые (по данным биопсии эндометрия норма)	Больные (по данным биопсии ХЭ)	Всего
ХЭ при гистероскопии отсутствует	33 (Истинноотрицательный результат) A	49 (Ложноотрицательный результат) B	A + B = 82
ХЭ при гистероскопии имеется	C (Ложноположительный результат) 9	D (Истинноположительный результат) 42	C + D = 51
Всего	A + C = 42	B + D = 91	133
• чувствительность – частота положительных результатов при наличии болезни = $D/(B+D)$ • специфичность – частота отрицательного результата при отсутствии заболевания = $A/(A+C)$ • прогностичность положительного результата (predictive value) или прогностическая ценность метода - вероятность наличия заболевания при условии известного результата теста = $D/(C+D)$ • прогностичность отрицательного теста = $A/(A+B)$			

Таблица 3

Результат	Здоровые (по данным биопсии эндометрия норма)	Больные (по данным биопсии гиперплазия/полип)	Всего
Гиперпл. процесс при гистероскопии отсутствует	118 (Истинноотрицательный результат) A	2 (Ложноотрицательный результат) B	A + B = 120
Гиперпл. процесс при гистероскопии имеется	C (Ложноположительный результат) 11	D (Истинноположительный результат) 2	C + D = 13
Всего	A + C = 129	B + D = 4	133

Чувствительность метода в отношении гиперпластических процессов эндометрия составила 50 % (95 % ДИ 6,8–93,2 %), специфичность – 91,5 % (95 % ДИ 85,3–95,7 %). Вероятность получения ложноотрицательного диагноза равнялась 50 %, вероятность получения ложноположительного диагноза ХЭ – 8,5 %. Прогностическая значимость положительного и отрицательного теста составила 15,4 % (95 % ДИ 1,9–45,4 %) и 98,3 % (95 % ДИ 94,1–99,8) соответственно (табл. 3).

Обсуждение полученных результатов

При обследовании с помощью гистероскопии и гистологического исследования биоптата эндометрия 133 пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием более чем у 2/3 (73,7 %) из них была выявлена внутриматочная патология. Доминирующей болезнью явился хронический эндометрит, частота которого составила, по данным гистологического исследования, 68,4 %. Среди обследованных больных с помощью гистероскопии удалось впервые диагностировать порок развития матки (перегородка в полости матки), аденомиоз и внутриматочные синехии. В ходе анализа была установлена относительно высокая специфичность гистероскопии (вероятность ложноположительного диагноза при ХЭ и гиперпластических процессах составила 17,5 % и 8,5 % соответственно) и высокая прогностическая значимость положительного теста в выявлении ХЭ (82,5 %). Полученные результаты позволяют рассматривать указанные диагностические исследования, как важные составляющие комплексного обследования на этапе подготовки к ЭКО женщин с трубно-перитонеальной формой бесплодия, необходимые для корректной оценки состояния репродуктивной системы.

Вместе с тем проведенный анализ выявил, что более чем в половине случаев при наличии патологии эндометрия гистероскопия не позволяет ее обнаружить, что становится причиной ложноотрицательного заключения (чувствительность гистероскопии в диагностике хронического эндометрита и гиперпластических процессов эндометрия

составила 46,2 % (95 % ДИ 35,6–56,9 %) и 50 % (95 % ДИ 6,8–93,2 %) соответственно), поэтому для корректной диагностики патологии полости матки необходимо сочетанное использование гистероскопии и биопсии эндометрия.

Выводы

Проведенное исследование показало, что гистероскопия является информативным диагностическим методом в отношении внутриматочной патологии (пороки развития, синехии и т.п.). Гистероскопия не может рассматриваться как основной метод диагностики характера патологии эндометрия и хронического эндометрита в частности. Окончательный диагноз в отношении патологии эндометрия остается прерогативой гистологического исследования.

Внутриматочная патология: пороки развития, внутриматочные синехии, гиперпластические процессы и хронический эндометрит встречаются более чем у 2/3 больных, страдающих трубно-перитонеальной формой бесплодия, что является достаточно весомым аргументом для включения гистероскопии и гистологического исследования биоптата эндометрия в стандартный алгоритм обследования этой группы пациенток.

Литература

1. Зайнетдинова Л.Ф. Клинико-иммунологическое обоснование локального применения индуктора эндогенного интерферона альфа-полудана в комплексной терапии хронического эндометрита: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Челябинск, 1999.
2. Казачкова Э.А. Введение лекарственных препаратов в слизистую оболочку матки при хронических неспецифических эндометритах: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Киев, 1985.
3. Лисина О.Н. Внутриматочная патология у женщин с бесплодием: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1993.
4. Меззи Халед Бен Абдала. Клинико-микробиологические особенности и фаготерапия хронического неспецифического эндометрита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Пермь, 2003.
5. Подзолкова Н.М., Бархина Т.Г., Осадчев В.Б. и др. Роль панорамной и микрогистероскопии в диагностике хронического эндометрита // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2004. – Т.4, № 6. – С. 41–45.

6. Попова Т.В. Клинико-иммунологические аспекты хронического эндометрита: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Москва, 1990
7. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: Пер. с англ. – М.: МедиаСфера, 1998. – 347 с.
8. Хуцишвили О.С. Клинико-диагностические аспекты хронического эндометрита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 2001
9. Loverro G., Nappi L., Vicino M. et al. Uterine cavity assessment in infertile women: comparison of transvaginal sonography and hysteroscopy // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2001. – № 10, 100(1). – P. 67–71. № 80
10. Polissen F., Bambirra E.A., Camargos A.F. Detection of chronic endometritis by diagnostic hysteroscopy in asymptomatic infertile patients // Gynecol Obstet Invest – 2003. № 55(4). – P. 205–210. № 77
11. Preutthipan S., Linasmita V. A prospective comparative study between hysterosalpingography and hysteroscopy in the detection of intrauterine pathology in patients with infertility // J Obstet Gynaecol Res. – 2003. – № 29(1). – P. 33–37. № 82
12. Revel A., Shushan A. Investigation of the infertile couple: hysteroscopy with endometrial biopsy is the gold standard investigation for abnormal uterine bleeding // Hum Reprod – 2002. – № 17(8). – P. 1947–1949. № 79

DIAGNOSTICS OF ENDOMETRIAL PATHOLOGY IN PATIENTS WITH TUBAL INFERTILITY

Korsak V.S., Zabelkina O.I., Isakova E.V., Popov E.N.

■ **Summary:** Diagnostic hysteroscopy and endometrial biopsy were performed on patients with tubal infertility. Intrauterine pathology were found in 73,7 % cases. Both procedures should be complementary to each other for correct diagnostics.

■ **Key words:** hysteroscopy; endometrial biopsy; chronic endometritis

© Е.Б. Морозова, А.Б. Чухловин,
Н.В. Кулагина, А.А. Тотолян

Научно-методический центр по молекулярной
медицине МЗ РФ на базе Государственного
медицинского университета им. акад.
И.П. Павлова, Санкт-Петербург;
Медицинская академия последипломного
образования, Санкт-Петербург

ЗНАЧИМОСТЬ ГЕННОГО ПОЛИМОРФИЗМА В ПРОГНОЗЕ РАЗВИТИЯ И ТАКТИКЕ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С МИОМОЙ МАТКИ И АДЕНОМИОЗОМ

■ Наличие гиперактивных вариантов гена матриксной металлопротеиназы-1 (ММР-1) связано с повышенным темпом роста различных неоплазий у человека. При изучении частоты промоторных вариантов генов ММР-1 и ММР-3 у 170 больных с лейомиомой матки выявлены ассоциации между низкой частотой встречаемости аллеля 1G/1G, быстрым ростом лейомиомы, наличием множественных узлов и аденомиоза, что предполагает протективную роль гомозиготного варианта 1G/1G гена ММР-1 при развитии симптомной лейомиомы и аденомиоза, а также рост-стимулирующий эффект аллеля 2G. Таким образом, промоторный генотип ММР-1 может рассматриваться как возможный генетический маркер прогноза клинического течения лейомиомы матки.

■ **Ключевые слова:** генный полиморфизм; матриксные металлопротеиназы; лейомиома; аденомиоз

Актуальность проблемы

Лейомиома матки (ЛМ), являясь доброкачественной опухолью миометрия, развивается в результате пролиферации мышечных клеток и соединительнотканых элементов [3]. При сравнении ультраструктуры коллагеновых фибрилл в ткани лейомиомы и нормальном миометрии установлено, что лейомиома содержит коллагеновые фибриллы нетипичной структуры и ориентации по сравнению с нормальным миометрием [14]. Это обстоятельство может свидетельствовать о ведущей роли матриксных металлопротеиназ (коллагеназ и желатиназ) в патогенезе лейомиомы. Причины нарушений соединительнотканного компонента могут быть обусловлены, в частности, гормональным дисбалансом у женщин [3].

Молекулярно-генетические механизмы влияния измененного гормонального фона на активность соответствующих энзимных систем в ткани матки пока мало изучены. Так, несомненно участие матриксных металлопротеиназ (ММР) в процессах ремоделинга коллагена в опухолевых тканях [12]. Известно более 20 видов ММР, которые осуществляют различные этапы деградации коллагена, эластина и других белков экстрацеллюлярного матрикса. Среди них особую роль играет матриксная металлопротеиназа-1 (ММР-1), которая осуществляет первичную деградацию молекул коллагена, после чего происходит их дальнейший распад под действием остальных ММР [12]. В последующей деградации продуктов коллагенолиза участвуют другие ММР, в частности стромелизин-1 (ММР-3).

Имеется небольшое число молекулярно-биологических исследований, которые показывают, что в миоматозных тканях происходит усиление экспрессии специфических генов цитокинов и ростовых факторов [7]. Выявлено достоверное повышение экспрессии ММР-1 (специфические мРНК и белки) при лейомиоме [6]. Возникает вопрос о причинах усиления транскрипции генов ММР у отдельных пациентов. Одним из этих факторов может быть полиморфизм регуляторных сегментов, в частности – промоторных участков генов. При этом не изменяется первичная структура и активность белкового продукта, однако существенно изменяется продукция мРНК и специфического белка. В связи с этим у носителей «гиперактивных» промоторных вариантов может усиливаться склонность к различным заболеваниям [13]. Диагностика и профилактика соответствующих состояний представляет собой одно из важных направлений новой отрасли науки – предиктивной медицины, изучающей генные механизмы предрасположенности к тем или иным клиническим состояниям [1].

Для промоторного участка ММР-1 известно 2 генных варианта – наличие 1G или 2G в позиции – 1607. При наличии варианта 2G в промоторе гена ММР-1 появляется дополнительный сайт связы-

вания фактора транскрипции Ets, тем самым определяя высокие уровни синтеза специфической мРНК и продукции молекул проэнзима MMP-1. Показано, что гомозиготное состояние гена MMP-1 2G/2G связано с повышенным риском развития и диссеминацией злокачественных новообразований (например, меланомы и рака яичника) [21]. Наши исследования при трансплантации костного мозга показали взаимосвязь между наличием аллеля 2G у больных и повышенным риском развития реакции «трансплантат против хозяина» [4]. MMP-3 (стромелизин-1) осуществляет последующее разрушение коллагена. Для этого гена показан генный полиморфизм в позиции промотора-600 (5A/6A). Аллель 5A характеризуется более высоким уровнем транскрипции, нежели аллель 6A. Преобладание аллеля 5A гена MMP-3 обнаружено для женщин с метастазирующим раком молочной железы [8].

Кроме того, в ряде работ показана важность полиморфизма MTHFR (метилентетрагидрофолатредуктазы), катализирующего синтез 5-метилтетрагидрофолата, который используется в процессах метилирования. Вариант MTHFR C677T сопровождается существенно сниженной активностью, что повышает гемокоагуляцию и онкологические риски у женщин – носительниц этого гена [11].

Целью настоящей работы явилась оценка возможной роли упомянутых клинически актуальных генных вариантов как факторов риска в развитии миомы матки и аденомиоза.

Материалы и методы

При выполнении настоящей работы проведено клиническое обследование 170 пациенток, имевших миому матки, в возрасте от 26 до 71 года (средний возраст 46,6 года), с морфологической верификацией диагноза у оперированных больных. У 122 (71,7 %) женщин имелась симптомная миома, проявлявшаяся гиперполименорреей, быстрым темпом роста опухоли, нарушением функции смежных органов, что потребовало хирургического лечения. У 48 (28,3 %) – миома матки была без клинических проявлений.

Комплекс обследования, помимо анамнестического и общеклинического, включал эхографическое исследование органов малого таза, морфологическое исследование эндометрия. Ультразвуковое исследование проводили в первую фазу при сохраненном менструальном цикле трансабдоминальным доступом конвексным датчиком с частотой 3,5 МГц и трансвагинальным доступом с частотой 8 МГц. При исследовании с использованием серой шкалы оценивали размеры матки,

величину, число и локализацию узлов, а также состояние яичников.

Вычисление объема матки и миоматозных узлов осуществляли по предложенной Healey (1989) формуле [20], основанной на данных ультразвукового сканирования с определением продольного (А), поперечного (В) и переднезаднего (С) размеров. Темп роста узлов миомы или ее регресс оценивали в динамике по данным эхографии, проводившейся каждые шесть месяцев.

С целью изучения молекулярно-биологических аспектов патогенеза миомы матки проводилось генотипирование промоторных аллелей генов MMP-1 и MMP-3, а также гена MTHFR (C677T).

Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов крови больных и доноров после лизиса, иммобилизации и очистки ДНК на сорбенте, с применением набора «ДНК-Сорб» (Литех, Москва). Генотипы MMP-1 (1G/2G), MMP-3 (5A/6A) и MTHFR (C677T) определяли с помощью аллель-специфической ПЦР. Подбор соответствующих праймеров осуществляли с помощью программы Primer Express (Applied Biosystems, Германия), причем искомым точечный полиморфизм располагали на 3'-конце передних праймеров.

Реакционная смесь для ПЦР содержала следующие компоненты: 5x ПЦР-буфер (Амплисенси, Москва); смесь дезоксинуклеотидов (MBI Fermentas, Каунас, Литва), праймеры (от 0.05 до 0.3 μ M) производства «Синтол» (Москва), ДНК-Тaq полимеразу («ДНК-Технология, Москва», 1,0 МЕ в пробе) и геномную ДНК (2,5 мкл на реакцию), в общем объеме 20 мкл. ПЦР проводили в амплификаторе ICycler (Bio-Rad, США). Режимы ПЦР были следующими: 94°C, 5 мин; 40 циклов ПЦР: денатурация: 94°C, 30 с; отжиг в течение 30 с: 67°C (MTHFR), 55°C (MMP-1), 54°C (MMP-3/5A), 49°C, (MMP-3/6A); элонгация: 72°C, 30 с (40 циклов); 72°C, 7 мин. Продукты ПЦР оценивали после электрофореза в 1,5 %-ном агарозном геле при окраске этидий-бромидом. Визуализацию специфических продуктов осуществляли с помощью УФ-транслюминатора. Изображения фиксировали с помощью цифровой фотокамеры Canon PowerShot A70. Статистический анализ проводился путем непараметрического анализа (тест хи-квадрат), с помощью пакета программ Winstat.

Результаты исследования

По данным анамнеза, длительность существования миомы до 5 лет отмечена у 100 женщин (58,9 %); от 6 до 10 лет – у 43 (25,2 %), более 10 лет – у 27 (15,9 %) пациенток.

Подбрюшинная локализация миоматозных узлов обнаружена у 12 (7,9 %) больных, межмышечная – у

Таблица 1

Распределение генных вариантов MMP-1, MMP-3 и MTHFR среди больных лейомиомой в Санкт-Петербурге

Исследованные гены	Доля генотипов в выборке		
	1G/1G	1G/2G	2G/2G
MMP-1 ⁻¹⁶⁰⁷ 1G/2G	26,5 % (45/170)	51,2 % (87/170)	22,4 % (38/170)
MMP-3 ⁻⁵⁰⁰ 5A/6A	5A/5A 20,5 % (35/170)	5A/6A 54,1 % (92/170)	6A/6A 25,2 % (43/170)
MTHFR C677T	CC 37,1 % (63/168)	CT 41,7 % (71/168)	TT 20,2 % (34/168)

43 (28,3 %) и подслизистая – у 9 (5,9 %) женщин. Сочетание подбрюшинной и межмышечной локализации миоматозных узлов выявлено у 88 (57,9 %) пациенток. Единичные миоматозные узлы отмечены у 42 (24,7 %) больных; по 2 миоматозных узла выявлено у 44 (25,9 %), от 3 до 5 узлов – также у 44 пациенток (25,9 %) и более 5 узлов – у 40 (23,5 %). Быстрый рост опухоли отмечен у 41 (29,3 %) пациентки, медленный – у 69 (49,3 %) и регресс миоматозных узлов – у 30 (21,4 %).

При морфологическом исследовании эндометрия у 72 (42,3 %) женщин выявлено его соответствие фазе менструального цикла, у 33 (19,5 %) – обнаружена железистая или железисто-кистозная гиперплазия, у 46 (27,2 %) – полип эндометрия и у 18 (10,6 %) – гипопластический или атрофичный эндометрий.

Репродуктивная функция обследованных женщин характеризовалась большим количеством беременностей, значительная часть которых закончилась искусственным и/или самопроизвольным прерыванием.

Из гинекологических заболеваний наиболее часто миоме матки сопутствовал аденомиоз, выявленный у 93 больных (54,7 %). Доброкачественные опухоли яичников (кисты) обнаружены у 23 (13,8%) обследованных больных.

При изучении состояния молочных желез патологические изменения выявлены у 144 (84,7 %) больных миомой матки. В 66,1 % наблюдений обнаружена диффузная кистозно-фиброзная мастопатия, узловая форма фиброзно-кистозной мастопатии отмечена у 2,4 % больных, аденоз – в 12 % случаев, фиброаденома – у 3,2 % пациенток.

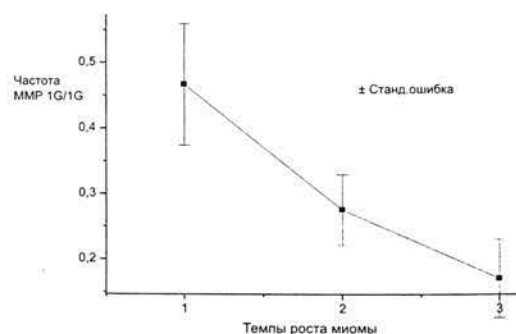
Преморбидным фоном лейомиомы матки являлись заболевания сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, миокардиодистрофия, приобретенные и врожденные пороки сердца), отмеченные у 107 пациенток (62,9 %).

Ожирение и сахарный диабет выявлены у 60 женщин (35,2 %), заболевания желудочно-кишечного тракта и гепато-билиарной системы (хрони-

ческий холецистит, дискинезии желчевыводящих путей, желчекаменная болезнь, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, хронический гастрит и гастродуоденит) – у 67 (39,4 %), варикозное расширение вен нижних конечностей у 38 (22,3 %) пациенток.

Анализ распределения изученных генных вариантов показал высокую частоту встречаемости альтернативных аллелей генов MMP-1, MMP-3, и MTHFR в обследованной группе больных (табл. 1). Частоты аллелей этих генов в данной группе достоверно не отличались от ранее опубликованных выборок для населения Европы. При этом распределение промоторных аллелей генов MMP-1 и MMP-3 практически соответствовало классическому «менделевскому» варианту (50 % гетерозигот и по 25 % гомозигот обоих видов). При анализе промоторного полиморфизма гена MTHFR в выборке отмечена тенденция к преобладанию носителей аллеля 677C.

При анализе результатов по клиническим подгруппам выявлено, в частности, что у больных с отсутствием роста или регрессом опухоли отмечается повышенная встречаемость генотипа 1G/1G гена MMP-1, тогда как быстрый рост миомы ассоциировался с пониженной частотой данного аллеля (табл. 2, рисунок). Среди больных с



Корреляция темпов роста лейомиомы с наличием генотипа 1G/1G ($p = 0,02$). По оси абсцисс – темпы роста лейомиомы (1 – регресс или отсутствие роста, 2 – медленный рост, 3 – быстрый рост). По оси ординат – частота встречаемости генотипа 1G/1G гена MMP-1.

Таблица 2

Взаимосвязи между частотами промоторных аллелей гена MMP-1 и темпами роста лейомиомы

Группы больных/генотипы MMP-1	1G/1G	1G/2G	2G/2G
Суммарная выборка	28,6 % (40/140)	48,6 % (68/140)	22,9 % (32/140)
Отсутствие роста миомы или регресс	46,7 % (14/30)	36,7 % (11/30)	16,7 % (5/30)
Медленный рост	27,5 % (19/69)	46,4 % (32/69)	26,1 % (18/69)
Быстрый рост миомы	17,1 % (7/41)	61,0 % (25/41)	22,0 % (9/41)
Уровни достоверности различий	p = 0,023	p = 0,11	p = 0,58
Примечание. Приведены данные по группе из 140 больных, для которых имелась информация о динамике роста миомы. Приводятся различия между клиническими подгруппами.			

медленным ростом опухоли этот показатель имел промежуточное значение. Указанные различия были достоверными при $p = 0,02$, что говорит о существенной связи между наличием низкоактивного аллеля MMP-1 и темпами роста новообразования.

Кроме того, обнаружена достоверная ассоциация между наличием аллеля 1G MMP-1 (генотипы 1G/1G и 1G/2G), и частотой встречаемости аденомиоза ($p = 0,008$). Как показано в табл. 3, частота генотипа 1G/1G существенно ниже у больных с аденомиозом, что, возможно, связано с его протективной ролью в отношении эктопической пролиферации клеток эндометрия.

Частота 1G/1G гена матричной металлопротеиназы-1 (MMP-1) оказалась в среднем менее высокой у больных с многоузловой формой миомы матки ($p = 0,01$, табл. 4). Можно предположить, что наличие гиперактивного аллеля 2G, напротив, предполагает усиленную склонность к диссеминации данного новообразования у больных с лейомиомой и, соответственно, к возникновению многоузловой формы лейомиомы.

В описанном контингенте больных нами также изучались частоты аллелей 5A и 6A гена MMP-3, тесно сцепленного с геном MMP-1 на хромосоме

11, а также гена MTHFR (C677T). По данным аллелям не было выявлено статистически достоверных различий между подгруппами с различной клиникой. Этот результат подчеркивает особую значимость взаимосвязей между гомозиготным состоянием 1G/1G гена MMP-1 и клиническими характеристиками лейомиомы матки.

Обсуждение

В нашем исследовании участвовала репрезентативная группа женщин с лейомиомой матки. Их распределение по возрасту (в среднем 47 лет) соответствовало встречаемости симптомного заболевания у населения. На основании данных анамнеза и клинического обследования больные были классифицированы по темпам роста, количеству, локализации и размерам новообразований матки, а также сопутствующей патологии.

При анализе результатов выявлено, что быстрый темп роста миомы коррелирует с низкой частотой встречаемости у больных генотипа 1G/1G гена MMP-1. Количество миоматозных узлов также было существенно меньше у носителей генотипа 1G/1G. Эта зависимость указывает на протективную роль менее активного аллеля 1G гена

Таблица 3

Частоты аллелей MMP-1 у больных с аденомиозом

Группы больных/генотипы MMP-1	1G/1G	1G/2G	2G/2G
Больные с аденомиозом	18,3 % (17/93)	58,1 % (54/93)	23,7 % (22/93)
Больные без выявленного аденомиоза	36,4 % (28/77)	42,9 % (33/77)	20,8 % (16/77)
Уровни достоверности различий	p = 0,008	p = 0,048	p = 0,65
Примечание. Приведены данные обработки выборки из 170 больных лейомиомой матки.			

Таблица 4

Частоты аллелей гена MMP-1 у больных с различным количеством узлов лейомиомы

Количество узлов миомы	1G/1G	1G/2G	2G/2G
1–2 узла	33,7 % (29/86)	47,7 % (41/86)	18,6 % (16/86)
3–4 узла	25,0 % (11/44)	52,3 % (23/44)	22,7 % (10/44)
5 и больше узлов	12,5 % (5/40)	57,5 % (23/40)	30,0 % (12/40)
Достоверность различий	p = 0,01	p = 0,86	p = 0,14

ММП-1, что подтверждает специфическую функцию ММП-1 в модификации межклеточного матрикса в зонах опухолевого роста. Можно предположить, что гиперактивный аллель 2G, напротив, способствует росту лейомиомы и увеличению количества узлов. Исследования [6] показали, что локальная экспрессия антигена ММП1 отмечается при лейомиоме в 90 % случаев. Inagaki N et al. (2003) выявили повышенный уровень активности ММП-1 и некоторых ростовых и провоспалительных цитокинов при лейомиоме и аденомиозе [10]. Эти данные предполагают сочетанное действие различных ростовых факторов в усилении коллагенолиза и ремоделинге ткани миомы, что должно вести к интенсивной пролиферации клеток опухоли, соединительнотканых клеточных элементов и, соответственно, усилению темпов роста лейомиомы. В ряде работ показан повышенный уровень транскрипции ММП-1 при 2G-варианте промотора [21]. Следовательно, полученные нами результаты согласуются с общепринятыми воззрениями на биологию опухолевого роста *in vivo*.

Роль отдельных генных вариантов в патогенезе эндометриоза была впервые установлена отечественными исследователями несколько лет назад [2]. В частности, авторами показана ассоциация между генетически обусловленным дефицитом продукции энзимов детоксикации («нуль-аллель» GSTM и др.) и повышенным риском развития аденомиоза. Дальнейшее совершенствование генетического прогноза подобных мультигенных заболеваний возможно на путях поиска их ассоциаций с другими генными вариантами.

В настоящей работе нами показано, что у больных с аденомиозом снижена частота встречаемости генотипа 1G/1G гена ММП-1. Можно предположить, что больные гомозиготные по данному генотипу составляют группу сниженного риска по развитию этого осложнения. Напротив, больные-носители гиперактивного аллеля 2G (гомо- и гетерозиготы) попадают в группу повышенного риска и нуждаются в более тщательном мониторинге. Действительно, в недавнем исследовании, проведенном в Китае [19], было установлено, что у женщин, гомозиготных по аллелю 2G гена ММП-1, чаще встречается аденомиоз, чем у остальных пациенток, что подтверждает существенную роль аллеля 2G гена ММП-1 при данной патологии. Можно допустить, что при наличии у больных аллеля 2G наблюдается более активная продукция проэнзима матриксной металлопротеиназы-1, что приводит к активации коллагенолиза и облегченной миграции клеток эндометрия в зоны эктопического роста. Ramon et al. показали, что для женщин с эндометриозом характерен вы-

сокий уровень экспрессии мРНК ММП в ткани эндометрия [18].

Кроме того, важна роль неоангиогенеза в патогенезе как миомы, так и эндометриоза [5]. Матриксные металлопротеиназы участвуют в процессах деградации матрикса при росте тканей, тем самым формируя пространство для прорастания в межклеточном матриксе новых капилляров, которые обеспечивают питание новообразований. Исходя из этого, одним из методов лечения аденомиоза является использование ингибиторов ангиогенеза и матриксных металлопротеиназ [15].

Заключение

Динамика роста лейомиомы матки и развитие аденомиоза могут быть ассоциированы с гиперактивностью гена ММП-1 и перестройками межклеточного матрикса. Судя по известной нам литературе, этот факт обнаружен впервые и, тем самым, обнаружена связь между генным полиморфизмом в системе матриксных металлопротеиназ и развитием доброкачественных новообразований. Этот физиологический механизм следует учитывать в изучении патогенеза и выбора лечения этих состояний. Следовательно, больные, у которых выявлен генотип 1G/1G гена ММП-1, составляют группу пониженного риска по развитию симптомной миомы матки (быстрый темп роста опухоли, множественное узлообразование, большие размеры опухоли), а также сочетанию миомы с аденомиозом. Полученные результаты способствуют индивидуальному прогнозированию развития миомы с целью использования консервативных и малоинвазивных методов терапии (эмболизация или лапароскопическая перевязка маточных артерий) до клинического проявления заболевания.

Литература

1. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э., Асеев М.В. Геном человека и гены «предрасположенности» (Введение в предиктивную медицину). СПб., 2000.
2. Иващенко Т.Е., Швед Н.И., Крамарева Н.А. и др. Анализ полиморфных аллелей генов, кодирующих ферменты детоксикации фазы I и II у больных с эндометриозом // Генетика – 2003. – Vol. 39. – № 4. – P. 525–529.
3. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Миома матки – проблемы патогенеза и патогенетической терапии. СПб – Элби, 2000, 236 с.
4. Чухловин А.Б., Забелина Т.С., Зубаровская Л.С. и др. Связь промоторного полиморфизма гена коллагеназы-1 с развитием острой реакции «трансплантат против хозяина» при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Мед. Иммунол. – 2003 – т. 5., № 1–2, с. 101–106.
5. Becker C.M., Bartley J., Mechsner S., Ebert A.D. Angiogenesis and Endometriose // Zentralbl. Gynakol. – 2004. – Vol. 126. – N 4. – P. 252–258.
6. Bodner-Adler B., Bodner K., Kimberger O. et al. Expression of matrix metalloproteinases in patients with uterine smooth muscle tumors: an immunohistochemical analysis of MMP-1 and MMP-2 protein expression in leiomyoma, uterine

- smooth muscle tumor of uncertain malignant potential, and leiomyosarcoma // Soc. Gynecol. Investig. – 2004. – Vol. 11. – N 3 – P. 182–186.
7. *Chegini N., Verala J., Luo X. et al.* Gene expression profile of leiomyoma and myometrium and the effect of gonadotropin-releasing hormone analogue therapy // J. Soc. Gynecol. Investig. – 2003. – Vol. 10. – N 3. – P. 161–171.
 8. *Ghilardi G., Biond, Caputo M. et al.* A single nucleotide polymorphism in the MMP-3 promoter enhances breast cancer susceptibility // Cancer Res. – 2002. – Vol. 8 – P. 3820–3823.
 9. *Ding L., Xu J., Luo X., Chegini N.J.* Gonadotropin releasing hormone and transforming growth factor beta activate mitogen-activated protein kinase/extracellularly regulated kinase and differentially regulate fibronectin, type I collagen, and plasminogen activator inhibitor-1 expression in leiomyoma and myometrial smooth muscle cells // Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 89. – N 11. – P. 5549–5557.
 10. *Inagaki N., Ung L., Otani T. et al.* Uterine cavity matrix metalloproteinases and cytokines in patients with leiomyoma, adenomyosis or endometrial polyp // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2003. – Vol. 111. – N 2. – P. 197–203.
 11. *Jacques P., Kalmbach R., Bagley P. et al.* The relationship between riboflavin and plasma total homocysteine in the Framingham offspring cohort is influenced by folate status and the C677T transition in the methylenetetrahydrofolate reductase gene // Nutritional Epidemiology. – 2001. – P. 283–288.
 12. *Johansson N., Ahonen M., Kahari V. M.* Matrix metalloproteinases in tumor invasion // Cell.Mol.Life Sci. – 2000. – Vol. 57. – P. 5–15.
 13. *Lane D.A., Grant P.G.* Role of hemostatic gene polymorphism in venous and arterial thrombotic disease // Blood. – 2000. – Vol. 95. – P. 1517–1532.
 14. *Leppert P.C., Baginski T., Prupas C. et al.* Comparative ultrastructure of collagen fibrils in uterine leiomyomas and normal myometrium // Fertil. Steril. – 2004. – Vol. 82. – P. 1182–1187.
 15. *Olive D.L., Lindheim S.R., Pritts E.A.* New medical treatments for endometriosis // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2004. – Vol. 18. – N 2. – P. 319–328.
 16. *Osteen K.G., Yeaman G.R., Bruner-Tran K.L.* Matrix metalloproteinases and endometriosis // Semin. Reprod. Med. – 2003. – Vol. 21. – N 2. – P. 155–164.
 17. *Pepper M.S.* Role of the matrix metalloproteinase and plasminogen activator plasmin systems in angiogenesis // Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol. – 2001. – Vol. 21. – P. 1104–1117.
 18. *Ramon L., Gilbert-Estelles J., Castello R. et al.* mRNA analysis of several components of the plasminogen activator and matrix metalloproteinase systems in endometriosis using a real-time quantitative RT-PCR assay // Hum. Reprod. – 2005. – Vol. 20. – N 1. – P. 272–278.
 19. *Shan K., Ying W., Jian-Hui Z. et al.* The function of the SNP in the MMP1 and MMP3 promoter in susceptibility to endometriosis in China // Mol. Hum. Reprod. – 2005. – Vol. 11. – N 6. – P. 423–427.
 20. *Shaw R.W.* Gonadotropin hormone-releasing hormone analogue treatment of fibroids // Baillier's Clinical. Obstetrics, Gynaecology. – 1998. – Vol. 12. – N 2. – P. 245–267.
 21. *Ye S., Dhillon S., Turner S.J. et al.* Invasiveness of cutaneous melanoma is influenced by matrix metalloproteinase 1 gene polymorphism // Cancer Res. – 2001. – Vol. 61. – P. 1296–1298.

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF MMP-1, MMP-3, AND MTHFR GENETIC POLYMORPHISM FOR EVALUATION OF UTERINE LEIOMYOMA AND ADENOMYOSIS PROGRESSION

Morozova E.B., Chukhlovina A.B., Kulagina N.V., Totolian A.A.

■ **Summary:** Carriage of hyperactive alleles of matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) gene is associated with enhanced growth of various neoplasias in humans. When studying the frequency of promoter variants of MMP -1 and -3 genes in 170 patients with uterine leiomyoma, significant associations were revealed between low incidence of MMP-1 1G/1G genotype, high growth rates of leiomyoma, multifocal growth and more common adenomyosis development, thus presuming a protective role of MMP-1/1G homozygosity in the development of symptomatic myoma and adenomyosis and growth-promoting effect of the 2G allele. Hence, the promoter genotype of MMP-1 may be considered as possible genetic marker to predict clinical course of the uterine leiomyoma.

■ **Key words:** gene polymorphism; matrix metalloproteinases; leiomyoma; adenomyosis

© А.Г. Савицкий

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

КРИТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ИНФОРМАТИВНОСТИ МНОГОКАНАЛЬНОЙ НАРУЖНОЙ ГИСТЕРОГРАФИИ И МИКРОБАЛЛОННОГО МЕТОДА ИССЛЕДОВАНИЯ ВНУТРИМИОМЕТРАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

■ Проведённый комплексный анализ реальной информативной ценности наружной многоканальной гистерографии и микробаллонного метода изучения внутриметрального давления показал, что получаемая при использовании этих методов исследования сократительной деятельности матки информация не может служить достоверной основой для формирования представлений о функциональной гетерогенности различных отделов миометрия матки человека в родах.

■ **Ключевые слова:** многоканальная наружная гистерография; внутриметральное давление; функциональная гетерогенность миометрия

На рубеже 40–50-х годов прошлого века на основании итогов работ Reynolds, Alvarez и Caldeyro-Barcia была сформулирована гипотеза о функциональной гетерогенности различных отделов миометрия сокращающейся в родах матки человека [13–19], которая проявляется в виде «тройного нисходящего градиента» маточной активности. Ряд учёных того времени отмечали некоторые противоречия между фундаментальными положениями этой гипотезы и основными физическими законами природы. Существующие в то время знания по функциональной морфологии матки позволяли их современникам высказывать сомнения в истинности полученных результатов и сделанных на их основании выводов. Но потребность в развитии представлений о биомеханике работающей в родах матки, внешняя логичность и убедительность выводов, высочайший научный авторитет исследователей привели к тому, что противоречивые факты не стали предметом широкого обсуждения и были адаптированы к гипотезе, в основном уже стараниями последователей Reynolds, Alvarez и Caldeyro-Barcia. Гипотеза «тройного нисходящего градиента» постепенно утвердилась в общепринятую доктрину, которая на том этапе удовлетворяла всех и значительно оживила научные исследования в этой области. Она до сих пор в своём первоначальном виде представлена во всех новейших руководствах и учебниках акушерства [1–4,12].

Однако детальный непредвзятый анализ истории создания этой гипотезы показывает следующее:

1. К настоящему времени так и не появилось абсолютно доказательных морфологических, в том числе ультраструктурных, гистохимических, молекулярных, генетических, биохимических, физиологических и фармакологических доказательств реально существующей в родах функциональной гетерогенности различных отделов миометрия рождающей матки человека. Доступные исследования в этой области при ближайшем рассмотрении либо носят предположительный характер, либо основываются на методах, которые не удавалось воспроизвести. Также не имеет убедительной доказательной основы предположение о разнородности разных отделов миометрия, основанное на анализе их различного эмбрионального происхождения. Таким образом, информация в этой части работ продолжает развиваться на дискуссионной почве.

2. Все фундаментальные положения гипотезы Reynolds, Alvarez и Caldeyro-Barcia [13–18] были основаны на авторских интерпретациях результатов исследования сократительной деятельности матки с использованием многоканальной наружной гистерографии, а на следующем этапе – исследований динамики «внутриметрального» давления. Принципиальной особенностью интерпретации вышеуказанных способов исследования являлось положение о том, что динамика амплитуды наружной гистерограммы и «внутриметрального» давления расценивалась как реальный эквивалент силы и продолжительности сокращений конкретного отдела миометрия. Другими словами, как и сами авторы гипотезы о «тройном нисходящем градиенте», так и многие современные

учёные до сих пор полагают, что между величиной амплитуды схватки и её динамикой при регистрации гистерограммы наружными датчиками и внутриматочным давлением микробаллонным методом есть прямая эквивалентная связь. Так ли это и почему сегодня важно получить ответ на этот вопрос?

Гипотеза о «тройном нисходящем градиенте» в настоящее время имеет отношение ко всё ещё доминирующим взглядам на физиологию родов. Большинство специалистов до сих пор рассматривают физиологию маточного сокращения именно с этих позиций. Что же касается соответствия положений этой гипотезы патогенезу аномалий родовой деятельности, то в этой области уже возникает отнюдь не однозначная ситуация. На фоне того, что отечественное акушерство полностью сохранило представления о физиологии координированной и патологической дискоординированной родовой схватке, которые соответствуют гипотезе Reynolds, Alvarez и Caldeyro-Barcia [1–4, 12], опубликованы новые факты о биомеханике работы матки в родах [8–11]. В зарубежном, в основном западном акушерстве, происходит процесс прагматизации представлений об аномалиях родовой деятельности в целом. Так понятие «дискоординированной» родовой деятельности (ДРД) в последние два десятилетия западные акушеры практически не используют, заменяя его понятием «дистоции» шейки матки, что на самом деле является более широким синдромным понятием. Этот процесс естественного отбора реальных представлений о работе матки на фоне всё увеличивающегося информационного потока новых данных о физиологии и патофизиологии родовой деятельности уже требует объективной оценки всех известных фактов. Для этого необходимо вернуться к истокам возникновения гипотезы Reynolds, Alvarez и Caldeyro-Barcia [1–4, 12] и объективно оценить те исследования и их результаты, на основе которых было создано господствующее сейчас представление о биомеханике родовой схватки.

Основной целью настоящей работы явилась оценка реальной информативной ценности наружной многоканальной гистерографии и способа измерения «внутриматочного» давления с использованием микробаллонного метода. Необходимо сразу заметить, что многоканальная наружная гистерография практически не используется уже почти два десятилетия ни при научных исследованиях, ни в лечебной практике. Это произошло в связи с накоплением определённого объёма практических данных о малой информативности данного метода исследования. Тем не менее материалы, полученные с его помощью

более 30–40 лет назад, продолжают служить основой для создания представлений о ДРД и разработки некоторых разделов классификации аномалий родовой деятельности. И это несмотря на то, что в литературе периодически появляются материалы, прямо указывающие на противоречивость и ограниченную информативность метода многоканальной наружной гистерографии [5, 7–11].

В акушерской литературе не обсуждается физическая природа этого метода исследования сократительной деятельности матки, а, между тем, именно в её особенностях имеются существенные недостатки, значительно снижающие его информационную ценность.

Стандартная принципиальная схема наружной многоканальной гистерографии состоит из датчика давления, системы фиксации датчика к передней брюшной стенке, усилителя-преобразователя сигнала и регистрирующего устройства. Использование наружного датчика давления предопределяет обязательную плотную его фиксацию к передней брюшной стенке для создания вторичного контакта с передней стенкой матки. С формальной точки зрения датчик давления воспринимает силу воздействия с кожи, поскольку только с ней имеет непосредственный контакт. И сила эта генерируется в маточной мышечной оболочке, находящейся под датчиком, и имеет направление вектора, перпендикулярное к плоскости передней стенки матки. Между датчиком и стенкой матки находится кожа, подкожная жировая клетчатка, апоневроз, мышцы передней брюшной стенки, брюшина с предбрюшинным жиром. Каждый из этих слоёв обладает разными механическими, в том числе демпферными, свойствами, которые способны влиять на величину вектора силы давления на датчик. На рис. 1 отображена схема сил,

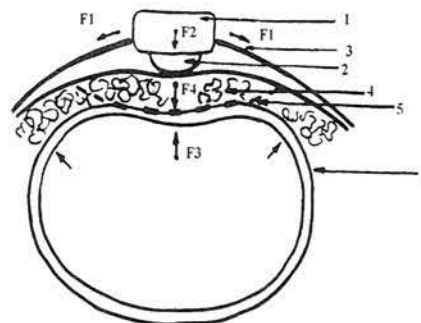


Рис. 1. Схема взаимодействия датчика наружной гистерографа с передней стенкой матки. Обозначения: 1 – датчик наружной гистерографа; 2 – рецептор датчика; 3 – эластичное фиксирующее устройство; 4 – подкожный жировой слой; 5 – место плотного контакта внутренней поверхности передней брюшной стенки и наружной поверхности передней стенки матки; 6 – маточная оболочка. F1 – сила, фиксирующая датчик; F2 – сила, деформирующая переднюю брюшную стенку; F3 – сила, противодействующая деформации маточной оболочки под воздействием силы F4.

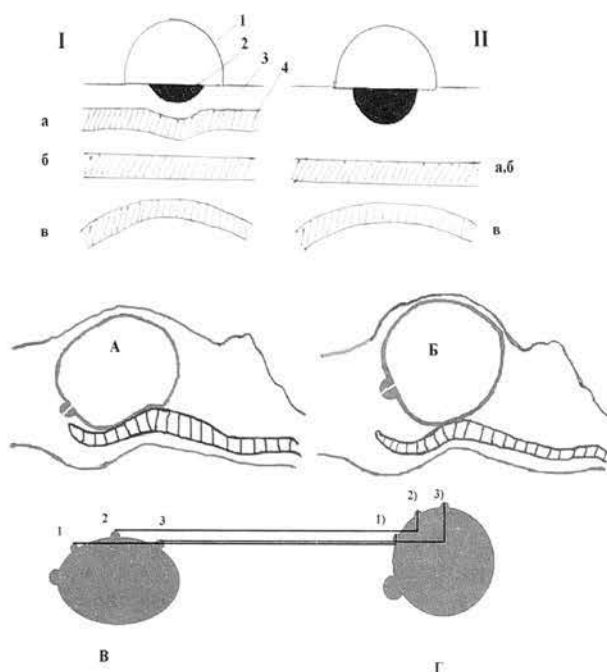


Рис. 2. Схема, отображающая физическую природу наружной гистерограммы. Обозначения: 1 – датчик; 2 – рецептор датчика; 3 – передняя брюшная стенка; 4 – передняя поверхность матки. а(I) – деформированная передняя стенка матки при идеальном состоянии передней брюшной стенки; а(II) – не подвергнутая деформации передняя стенка матки в связи с ожирением передней брюшной стенки; б – начало напряженной миометрии; в – начало увеличения радиуса кривизны передней стенки матки в связи с изменением её формы; А – форма матки в паузе между схватками; Б – форма матки на пике маточного сокращения; В – локализация датчиков наружного гистерографа в паузе между маточными сокращениями; Г – упругое перемещение датчиков по вертикали 1); 2); 3) по мере изменения формы матки; 1 – датчик, локализованный в нижнем сегменте; 2 – в области тела матки; 3 – в области дна матки.

взаимодействующих между датчиком давления и мышечной оболочкой матки в идеальном случае, когда упругие или демпферные свойства тканей передней брюшной стенки минимальны. При фиксации датчика с силой F_1 появляется вектор силы F_2 , направленный перпендикулярно к поверхности передней брюшной стенки и передней стенки матки. На поверхность передней стенки матки воздействует её «продолжение» – сила F_4 , которая несколько деформирует переднюю стенку матки и уравнивается силой F_3 , действующей из полости матки. В результате достигнутого механического равновесия регистрирующее устройство гистерографа фиксирует определённую величину давления на датчик. Причём на величину этого сигнала, обычно отражаемого в условных единицах, влияют не только те или иные свойства передней брюшной стенки в месте фиксации датчика (они не одинаковы даже у одной женщины), но и величина тангенциального напряжения тканей

передней стенки матки, которая, в свою очередь, зависит от величины её напряжения и величины внутриамниотического давления. Для хотя бы условно-сравнимого учёта динамики давления на датчик при изменении условий (появление маточного сокращения) необходимо предварительное «обнуление» показателей на регистрирующем устройстве. Таким образом, все датчики, вроде, должны быть поставлены в одинаковые условия, хотя на самом деле это не так и уже в этом факте заложено условие неодинаковой регистрации динамики давления с каждого из датчиков. Мы уже указывали на то, что приверженцы многоканальной наружной гистерографии были убеждены в том, что высота амплитуды гистерограммы была адекватна силе сокращений контактного участка передней стенки матки. Какова сила, действующая на наружный датчик, и в какой мере она связана с силой сокращения конкретного отдела миометрия?

В основе идеи об адекватности метода наружной многоканальной гистерографии лежит следующее заблуждение, которое не единожды выражалось в математических формулах. Полагали, что регистрация сократительной деятельности матки этим методом основана на том, что мышца матки производит работу по упругому перемещению деталей воспринимающего устройства соответствующего датчика – следовательно, при соблюдении закона Гука $F = -kx$, (где k – постоянная величина, характеризующая жёсткость измерительной системы, а x – линейное перемещение подвижной части датчика) будет производиться работа $dA = -kxdx$. После интегрирования $A = kx^2/2$ коэффициент упругости подвижной системы датчика можно определить по формуле $k = F/x$, где F – сила калибровочного сигнала, а x – его смещение.

На рис. 2 демонстрируются «силовые» эффекты воздействия на датчик изменения функционального состояния стенки матки в месте его расположения. По мере возрастания напряжения мышечной оболочки («силы сокращения») в начале меняется жёсткость оболочки (а, б), а, затем, и радиус кривизны, поскольку форма матки, близкая к эллипсу (А), трансформируется в форму, близкую к шару (Б). При максимуме напряжения достигаются и максимум жёсткости и максимум смещения передней стенки матки. Причём совершенно очевидно, что при оптимальных механических свойствах передней брюшной стенки (I) показатели давления на датчик, прямо зависящие от жёсткости тканей матки и увеличения радиуса её кривизны, будут много большими, чем, например, при ожирении (II). Причём, в зависимости от морфофункционального состояния передней брюшной стенки, величина сигнала будет различ-

ной независимо от того, какова величина тангенциального напряжения миометрия или изменения радиуса кривизны передней стенки матки. Причём, очевидно, что именно изменение радиуса кривизны передней стенки матки может оказывать большее влияние на показания датчика, чем изменение жёсткости стенки матки. Напомним, что величина тангенциального напряжения мышечного напряжения при одной и той же величине внутриполостного давления и в области дна и в области тела матки одинакова. Это обуславливается не только действием физических законов природы, но и механорецепторными свойствами каждого из миоцитов мышечной оболочки стенки матки [8–11]. Поэтому смещение стенок матки в разных её отделах по мере возрастания величины тангенциального напряжения будет наибольшим в области дна матки, меньшим в области тела и минимальным – в области нижнего сегмента. Хотя существуют объективные доказательства того, что именно в полости нижнего сегмента на высоте маточного сокращения при физиологическом течении родов давление выше, чем в полости тела матки [1, 5, 9–11]. Например, в безупречно выполненной с методической точки зрения работе М.Г. Генделя убедительно продемонстрировано это противоречие между показателями наружного датчика и данными измерения внутриполостного давления в нижнем сегменте [5]. В то время как при физиологическом течении родов датчик наружного гистерографа фиксировал наименьшую силу сокращения миометрия, датчики внутреннего выявляли зону наиболее высокого внутриполостного давления именно в области нижнего сегмента.

Следует также заметить, что правило «тройного нисходящего градиента», фиксируемого с помощью наружного многоканального гистерографа, вовсе не являлось гарантом физиологического течения родов. Например, это было показано в исключительно тщательно проведённом исследовании Ю.Г. Кременцова [7]. Более того, вопреки широко распространённому в то время суждению о физиологичности реципрокных отношений между верхним и нижним сегментами матки, Ю.Г. Кременцов [7] показал, что более 80 % родов, при которых с помощью наружного гистерографа фиксировалось расслабление нижнего сегмента во время схватки, имели патологическое течение. Надо сказать, что и сам Reynolds [17–19] достаточно противоречиво излагал свою точку зрения на эту проблему. Несмотря на то, что он говорил о реципрокности отношений нижнего и верхнего сегментов матки в родах, с другой стороны автор утверждал о необходимости мощного сокращения мышц нижнего сегмента матки как способа

передачи тяги с верхнего сегмента матки на шейку. Исторический анализ интерпретации гипотезы о «тройном нисходящем градиенте» показал, что именно эти противоречия подвинули Alvarez и Caldeyro-Barcia [13–16] на разработку метода уже неопровержимо доказывающего правомочность основных положений о функциональной гетерогенности разных отделов матки. Это был новый метод гистерографических исследований, основанный на прижизненном измерении внутриметрического давления в разных отделах миометрия у рожаящих женщин-добровольцев. Именно эта часть доказательств в пользу «тройного нисходящего градиента» маточной активности в родах произвела на акушерскую общественность столь сильное впечатление, что аргументы противников так и не были глубоко и объективно обсуждены. Уместно в этой связи указать на то, что в разделе «дискуссия», который сопровождал в то время очень многие статьи, оппоненты гипотезы пытались указать на некорректность трактовок самой методики как способа измерения именно внутриметрического давления, в том числе и на не всегда верную трактовку графических материалов. На это обращали внимание и в отечественной литературе [8–11].

Методика измерения внутриметрического давления по Alvarez и Caldeyro-Barcia [13–16] состояла в следующем: катетер диаметром 1,0 мм, на конце которого располагался микробаллон из резины ёмкостью 0,02 мл, имплантировали во время родов в разные отделы передней стенки матки. Имплантация производилась после предварительной пункции передней стенки матки либо непосредственно в миометрий по игле при кесаревом сечении. После имплантации баллон расправлялся путём введения в его полость жидкости под давлением, после чего катетер подсоединялся к датчику давления. Здесь обращают на себя внимание два парадоксальных обстоятельства, которые не были оценены как самими создателями методики, так и их сторонниками.

Первое – расправление баллона вводимой под давлением жидкостью приводило к тому, что диаметр сферы достигал 3,4 мм, то есть составлял по величине более половины толщины миометрия, которая в родах равна в среднем 5,0–6,0 мм [8–10, 12].

Второе – базовое давление в расправленном микробаллоне при полностью расслабленном миометрии, судя по фактическим материалам демонстраций метода, колебалось в пределах 80,0–120,0 мм рт. ст., чаще составляя величину, близкую к 100 мм рт. ст.!!!

То есть, если внутриметрическое давление в паузе между схватками при внутриамниотичес-

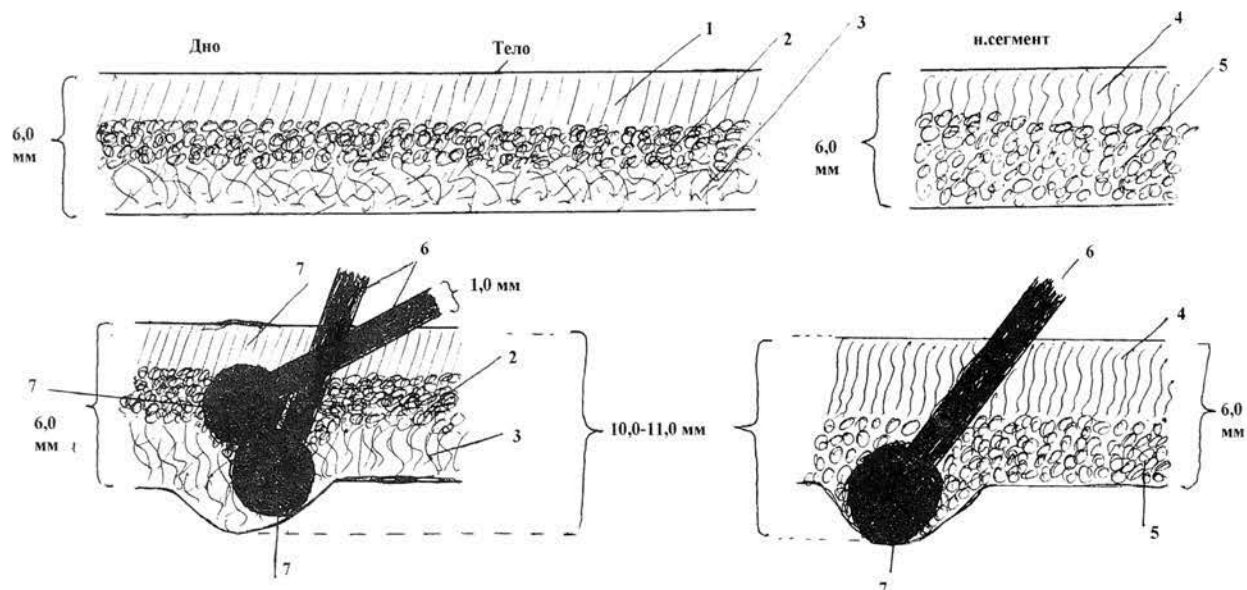


Рис. 3. Схема взаимодействия мышечных слоёв матки с имплантированным в толщу её стенки микробаллоном после его расправления. Вверху слева: мышечная оболочка матки в области дна и тела. 1 – наружный мышечный слой; 2 – раздельный венозный синус; 3 – внутренний сосудисто-мышечный слой. Вверху справа: мышечная оболочка нижнего сегмента матки. 4 – наружный слой; 5 – внутренний слой. Слева внизу: особенности локализации микробаллонов после их имплантации в толщу мышцы дна и тела матки, справа – в толщу мышцы нижнего сегмента матки. 1 – наружный мышечный слой дна и тела матки; 2 – раздельный венозный синус; 3 – внутренний сосудисто-мышечный слой тела и дна матки; 4 – наружный соединительнотканно-мышечный слой нижнего сегмента; 5 – внутренний мышечный слой нижнего сегмента; 6 – катетеры микробаллонов; 7 – особенности локализации микробаллона в толще внутреннего слоя нижнего сегмента и внутреннего слоя тела и дна матки.

ком давлении в 10–12 мм рт. ст. составляет 100 мм рт. ст., то как может соотноситься величина этого давления с величиной напряжения миометрия, которое и обуславливает давление в полости матки? Более того, если, как хорошо известно, давление крови в дуговых артериях матки около 120/80 мм рт. ст., а на выходе маточно-плацентарной артерии оно только на 8–10 мм больше внутриамниотического, то как может осуществляться маточно-плацентарный кровоток при внутриметральном давлении 100 мм рт. ст.? Так какое же давление измеряется при использовании микробаллонной технологии?

Мы провели специальный модельный эксперимент, основной целью которого была попытка получить ответы на эти вопросы.

Первая часть эксперимента заключалась в том, что мы пытались выяснить – в каком слое миометрия локализовались микробаллоны после их расправления. С этой целью из удалённых во время родов или в ближайшие часы после родов препаратов матки иссекали из передней стенки в области дна, тела и нижнего сегмента фрагменты стенок, которые с помощью специального приспособления растягивали равномерно во все стороны до получения толщины лоскута в 0,5–0,6 см. С помощью иглы пытались имплантировать в толщу мышцы катетер, на конце которого был локализован тонкостенный резиновый баллон ёмкостью около 0,02 мл.

Итоги этой части эксперимента отражены на рис. 3. Используя этот метод имплантации (а именно его использовали Alvarez и Caldeyro-Barcia) нам удавалось поместить микробаллон либо в раздельный венозный синус, либо во внутренний сосудистый слой тела и дна матки и только во внутренний сосудисто-мышечный слой нижнего сегмента. В более плотные ткани наружного мышечного слоя имплантация без повреждения слоя не удавалась. После расправления баллона его стенки деформировали ткани, что обеспечивало его более или менее внутриметральную локализацию, что, несомненно, должно было оказать влияние именно на внутрибаллонное давление, как при его расправлении, так и в последующем – при маточном сокращении. Данная часть исследования относилась только к вопросу локализации в стенке матки воспринимающей системы катетера и не требовала оценки физиологических условий его работы.

Второй частью эксперимента явилось изучение реальной природы давления, которое регистрируется при использовании микробаллона. Опыты были поставлены на трех препаратах матки, экстирпированных по поводу крупных шейных узлов миомы при беременности 10, 12 и 16 недель. Из препарата сразу же после его удаления энуклеировали шейные узлы, ложе ушивали и на область внутреннего зева накладывали круговой

шов. В полость матки рядом с интактным плодным яйцом помещался тонкостенный баллон, одним концом соединённый с катетером, который выводился наружу через цервикальный канал. В толщу мышцы дна и тела матки в район разделительного венозного синуса по игле имплантировали катетеры с открытыми концами (первый вариант опыта), либо в толщу мышцы дна матки имплантировали микробаллон, а в мышцу тела матки – катетер с открытым концом (второй вариант опыта). «Схватку» имитировали введением в баллон, расположенный в полости тела матки, жидкости со скоростью, которая позволяла графически получить аналог реальных маточных сокращений. Точно также при постепенном выведении жидкости имитировалось расслабление матки. На рис. 4 демонстрируется первый вариант опыта. Как видно, давление в полости тела матки (3) было равно давлению в толще тела (2) и дна матки (1). То есть, динамика и абсолютные показатели давления, измеряемые в полости матки и различных отделах её эластичной оболочки во время изменения степени её напряжения, менялись в строгом соответствии с физическими законами природы.

При оценке результатов второго варианта опыта (рис. 5) видно, что если динамика давления в полости тела матки (2) и в толще её мышцы была адекватной по всем силовым и временным параметрам, то давление в микробаллоне, имплантированном в толщу мышцы дна матки, было иным. Во-первых, сразу же после расправления микробаллона внутрибаллонное давление почти в 10 раз превышало величину давления в покое миометрии тела матки. И если суммарная величина давления в полости микробаллона почти в два раза была больше, чем в толще мышцы тела матки или в её полости на пике «сокращения» матки, то абсолютная величина прироста была лишь в 1,5 раза большей. То есть во время нашего модельного эксперимента мы получили те же данные, которые в опытах на человеке получили Alvarez и Caldeyro-Barcia [13–16]. Это совпадение тем более объективно потому, что оценка физических явлений, происходящих с микробаллоном в переживающем препарате, в данном случае не требует привязки к особенностям функционирования органа *in vivo*, так как законы природы не имеют особых трактований в биологических системах.

Таким образом, есть все основания утверждать, что Alvarez и Caldeyro-Barcia в своих экспериментах измеряли не внутриматочное, а внутрибаллонное давление, величина которого во многом определялась радиусом сферы микробаллона и местом его локализации в толще мышцы матки и в большей степени – давлением расправления.

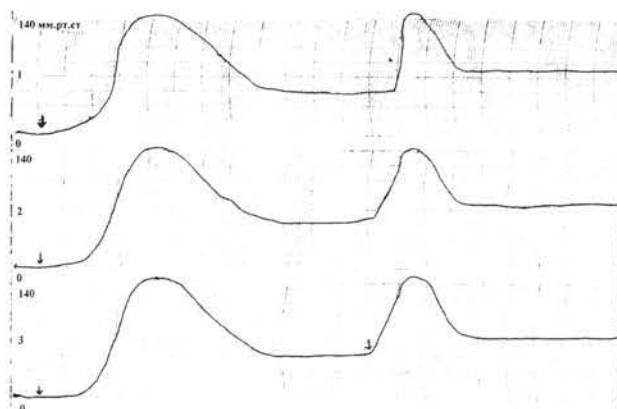


Рис. 4. Результаты опыта измерения внутриматочного давления при помощи открытых катетеров. Пояснения в тексте.

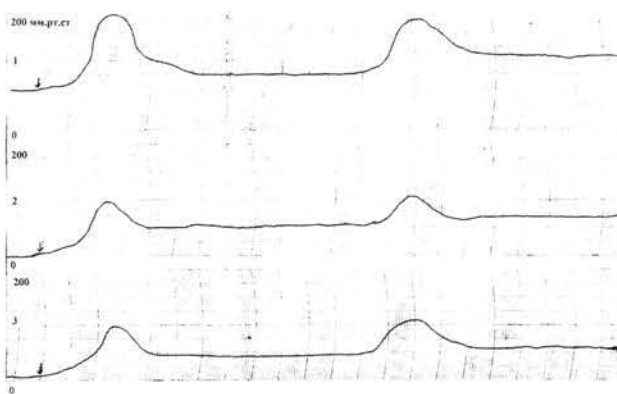


Рис. 5. Результаты опыта измерения внутриматочного давления с помощью открытого катетера и микробаллона, имплантированного в толщу мышцы матки. Пояснения в тексте.

Иными словами, внутрибаллонное давление и его динамика не могли расцениваться как эквивалент силы и продолжительности сокращения конкретного отдела миометрия, в который был имплантирован баллон. Из этого следует, что микробаллонный метод измерения внутриматочного давления не мог расцениваться как объективное доказательство реального существования функциональной гетерогенности различных отделов миометрия матки в родах.

Всё вышесказанное ни в коем случае не отменяет диагностической ценности одноканальной наружной токометрии, которая вошла рутинным методом в акушерскую практику. Данные о ритме и продолжительности схватки, столь необходимые для оценки характера родовой деятельности, при использовании этого метода объективны и воспроизводимы. Однако оценка силы схватки и базального тонуса миометрия является проблематичной и несёт в себе элемент ошибки. Перспективным для дальнейшего развития методом исследования особенностей функционирования матки в родах является регистрация внутриматочного

точного давления, особенно в вариантах одновременного двух-трёхканального измерения. Основой для получения достоверной информации в данном случае является метод, предложенный проф. Абрамченко В.В., который на основе результатов собственных исследований функциональных полостей матки в родах (полость матки – нижний сегмент) предложил оригинальную методику оценки эффективности схватки на основе анализа разностных давлений. Объективность её очевидна, а перспективы развития, особенно в свете последних данных о физиологии рождающей матки, достаточно оптимистичны [1].

Таким образом, использованные Alvarez, Reynolds и Caldeyro-Barcia методы исследования [13–19], а именно – многоканальная наружная гистерография и измерение внутриматочного давления, по своей физической и методической сути не могли дать ту объективную информацию, которая позволила бы утвердительно говорить о функциональной гетерогенности различных отделов миометрия сокращающейся в родах матки человека и создать реальную картину биомеханики маточного родового сокращения.

Литература

1. Абрамченко В.В. Активное ведение родов: Руководство для врачей. – СПб.: Специальная литература. 1996 – 668 с.
2. Айламазян Э.К. Акушерство. Учебник для медицинских вузов. – СПб.: Специальная литература. 2002. – 536 с.
3. Айламазян Э.К. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике. – СПб.: Изд. Н.Л. 2002. – 431 с.
4. Акушерство: Учебник (Г.М. Савельева, В.И. Кулаков, А.Н. Стрижаков и др.) под ред. Г.М.Савельевой. – М.: Медицина, 2002, – 816 с.
5. Гендель М.Г. Особенности сократительной деятельности матки при преждевременном излитии околоплодных вод у первородящих // Акуш. и гинеко. 1984. – № 7. – С. 28–30.
6. Зайцев Л.М. Методы регистрации и математическая обработка гистерограмм. // Акуш. и гинеко. – 1986. – № 9. – С. 8–12.
7. Кременцов Ю.Г. Материалы к изучению влияния координации сокращений различных отделов матки на течение родов. Автореф. дисс....канд.мед.наук. – Л., 1965. – 16 с.
8. Савицкий Г.А. Изменение объема матки во время родовой схватки // Вопросы охраны материнства и детства, 1983, – № 4 – С. 49–51.
9. Савицкий Г.А. Биомеханика раскрытия шейки матки в родах. Кишинёв. «Штиинца», 1988, – 112 с.
10. Савицкий Г.А., Абрамченко В.В. К проблеме интерпретации гистерограмм. Рук. депон. Во ВНИИМИ МЗ СССР. Д – 15484 – 88.
11. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Биомеханика физиологической и патологической родовой схватки. – СПб. – «Элби – СПб». – 2003. – 287 с.
12. Сидорова И.С. Физиология и патология родовой деятельности. М.: «Медпресс» – 2000. – 320 с.
13. Alvarez H., Caldeyro-Barcia R. The normal and abnormal contractile waves of the uterus during labor // Gynaekologia., Basel, 1954. – Vol. 139. № 2. – P. 190–212.
14. Alvarez H., Caldeyro-Barcia R. Contractility of the human uterus recorded by new methods // Surg. Gynec. Obstet. – 1950. – Vol. 91. № 1. – P. 1–3.
15. 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. № 3. – P. 641–652.
16. Caldeyro-Barcia R., Alvarez H. Abnormal uterine active in labor // J.Obstet.Gynecol.Brit.EMP. – 1952. – Vol. 59. – N 5. – P. 646–656.
17. 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, № 2. – P. 446–452.
18. Reynolds S. Physiology of the uterus: with clinical correlations. 2nd. Ed. New York, Harbes. 1949. – 186 p.
19. Reynolds S., Harris J., Kauser I. Clinical measurement of uterine forces in pregnancy and labour. Charles Thomas (ed), Springfield. USA. 1954. – 118 p.

CRITICAL EVALUATION OF REAL VALUE OF EXTERNAL MULTICHANNEL HYSTEROGRAPHY AND INTERNAL METHOD OF INTRAUTERINE PRESSURE INVESTIGATION

Savitskiy A.G.

■ **Summary:** The performed complex analysis of real value of external multichannel hystero-graphy and internal method of intrauterine pressure investigation has shown that information received by means of these methods using for research of uterine contractive activity can not serve an authentic basis for formation of representations about functional heterogeneity of various myometrial regions of human uterus in labor.

■ **Key words:** outside multichannel hystero-graphy; intrauterine pressure; functional heterogeneity of myometrium

© Т.А. Патсаев

Республиканский научно-исследовательский центр охраны здоровья матери и ребенка, г.Алматы, Республика Казахстан

СОДЕРЖАНИЕ СОСУДИСТО-ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА В ДИНАМИКЕ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

■ Проведено исследование содержания сосудисто-эндотелиального фактора роста в динамике физиологической и осложненной преэклампсией беременности. Выявлена неадекватная продукция сосудисто-эндотелиального фактора роста при преэклампсии с начала II триместра беременности.

■ Ключевые слова: преэклампсия; сосудисто-эндотелиальный фактор роста

Преэклампсия – патология беременности, нередко приводящая к развитию тяжелых осложнений как у матери, так и у плода. Реальный путь снижения частоты преэклампсии – прогнозирование, ранняя диагностика и профилактика этого осложнения беременности. Поэтому в настоящее время актуальной задачей акушерства является разработка четких методических подходов к формированию группы высокого риска развития преэклампсии и снижения частоты тяжелых форм [1].

В основе патогенеза преэклампсии лежит нарушение нормального процесса инвазии цитотрофобласта в стенку спиральных артерий матки [2, 3]. Отсутствие трансформации мышечного слоя спиральных артерий миометрия способствует возникновению системного сосудистого спазма. Эти изменения приводят к нарушениям центральной и региональной гемодинамики, что клинически проявляется общеизвестными симптомами преэклампсии.

Цель исследования: определение содержания сосудисто-эндотелиального фактора роста в сыворотке крови пациенток с физиологическим течением беременности и при беременности, осложненной преэклампсией.

Материал и методы исследования

В динамике беременности нами обследовано 168 пациенток группы риска по развитию преэклампсии, из них у 124 беременность осложнилась развитием преэклампсии, они составили основную группу. У 44 пациенток беременность протекала без симптомов преэклампсии, они составили группу сравнения. Группой контроля служили 46 соматически здоровых пациенток с физиологическим течением гестации.

Средний возраст обследованных пациенток с преэклампсией составил $27,5 \pm 4,9$ лет, в группе беременных с физиологическим течением беременности – $26,4 \pm 4,1$ лет. Первородящих было 80 (64,5 %), из них первородящих старше 30 лет – 14 (11,3 %), повторнородящих – 44 (35,5 %).

При изучении анамнестических данных установлено, что аборты в прошлом имели 59 (47,5 %) пациенток основной группы, преэклампсию различной степени перенесли при предыдущей беременности 23 (18,5 %) пациентки.

Изучение экстрагенитальной патологии у пациенток исследованных групп показало, что наиболее часто встречаемыми были хронические воспалительные заболевания мочевыводящих путей – пиелонефрит, гломерулонефрит – 76 (61,3 %). Второй по частоте патологией была анемия, которая встречалась в основной группе у 60 (48,4 %) пациенток. Артериальную гипертензию до беременности имели 24 (19,3 %) пациентки основной группы, ожирение различной степени – 28 (22,5 %).

Определение содержания сосудисто-эндотелиального фактора роста (СЭФР) проводили в сроки беременности 16–18, 28–30 и 33–38 недель иммуноферментным методом с помощью наборов фирмы «Cytimmune sciences, inc» (США).

Содержание сосудисто-эндотелиального фактора роста, пг/мл

Срок гестации	Основная группа (n = 124)	Сравнительная группа (n = 44)	Контрольная группа (n = 46)
16–18 недель	8,43 ± 1,27*,**	34,49 ± 2,91*	36,69 ± 4,02 **
28–30 недель	12,58 ± 3,7*,**	52,12 ± 4,21*	59,74 ± 4,6**
33–38 недель	26,34 ± 5,46*,**	136,45 ± 12,26*	163,28 ± 2,04**

*,** – достоверные различия между группами (p < 0,001)

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с использованием системы графической статистики «Statgrafics». Различия между сравниваемыми величинами признавали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

При определении содержания сосудисто-эндотелиального фактора роста у пациенток исследованных групп были получены следующие результаты (таблица).

В динамике физиологически протекающей беременности уровень сосудисто-эндотелиального фактора роста нарастал, составляя в 16–18 недель $36,69 \pm 4,02$ пг/мл, в 28–30 недель – $59,74 \pm 4,6$ пг/мл и в 33–38 недель – $163,28 \pm 2,04$ пг/мл. Нарастание уровня сосудисто-эндотелиального фактора роста при физиологической беременности свидетельствовало о вовлечении данного фактора роста в процесс развития сосудов плаценты: система плацентарных факторов роста, одним из которых является сосудисто-эндотелиальный фактор роста, регулирует рост и функцию сосудов плаценты. Сосудисто-эндотелиальный фактор роста является стимулятором ангиогенеза и повышает проницаемость сосудов внутри плацентарного ложа. Кроме того, сосудисто-эндотелиальный фактор роста посредством паракринного механизма действия регулирует дифференцировку, пролиферацию и инвазию клеток цитотрофобласта во время плацентации.

В группе пациенток, беременность которых осложнилась развитием преэклампсии, отмечалась неадекватная продукция сосудисто-эндотелиального фактора роста, начиная с 16–18 недель гестации. В этой группе беременных отмечалось нарушение продукции сосудисто-эндотелиального фактора роста с начала II триместра беременности, характеризующееся достоверно более низкими значениями его показателей за время всего периода беременности. Уровень исследуемого фактора оставался сниженным в течение всего периода гестации, достоверно отличаясь от группы контроля ($p < 0,001$) и от группы сравнения ($p < 0,001$).

Уровень содержания сосудисто-эндотелиального фактора роста в крови пациенток сравнительной группы также был снижен по сравнению

с группой контроля, но различия были статистически недостоверны.

В течение I триместра беременности в спиральных артериях матки происходят изменения, чрезвычайно важные для развития нормальной беременности. Якореподобные ворсины прорастают в спиральные артериолы, клетки эндотелия материнских сосудов умирают, замещаясь клетками фетального трофобласта. Эти клетки экспрессируют фенотип эндотелиоцитов и берут на себя их функцию. В это же время спиральные артериолы регрессируют при нормальной беременности, что приводит к высокой проницаемости сосудов низкого давления в плацентарном ложе. К 8–10-й неделе беременности наступает I волна инвазии цитотрофобласта в плацентарное ложе, которая в течение 8–12 недель распространяется на эндометриальные сегменты спиральных артерий. II волна инвазии трофобласта, наступающая в 16–18 недель, приводит к проникновению вневорсинчатого цитотрофобласта в проксимальном направлении, против тока крови – в миометриальные сегменты спиральных артерий матки. Мышечные и эластические элементы их стенок разрушаются и замещаются фибриноидом, просвет спиральных артерий резко расширяется, а сами они трансформируются в маточно-плацентарные артерии, принимая вид неравномерно расширенных трубок [2]. Этот процесс обуславливает формирование постоянного маточно-плацентарного кровотока, адекватного потребностям плода. В III триместре беременности в области плацентарного ложа насчитывается 100–120 маточно-плацентарных артерий с эктазированными устьями, из которых артериальная кровь матери поступает в межворсинчатое пространство плаценты.

Активированные эндотелиоциты образуют новые кровеносные сосуды двумя путями. Они либо распространяются вдоль существующих сосудов в новом направлении, либо прорастают внутри существующих сосудов, образуя развилки. Этот процесс требует тонкой клеточной регуляции, так как эндотелиоциты, потерявшие между собой контакт или обнаруживающие друг друга в несоответствующих условиях, подвергаются программированной клеточной гибели – апоптозу [4]. Сигнальным механизмом, посредством которого регулируется пролиферация, миграция и инвазия клеток цитотрофобласта, является система эндо-

телиальных факторов роста, одним из которых является сосу́дисто-эндотелиальный фактор роста [5]. Данный полипептид повышает митотическую активность в клетках эндотелия и стимулирует васкулогенез, увеличивает область трофобласта и кровеносных сосудов более чем в 2 раза, что приводит к увеличению площади обменной поверхности плаценты [6].

Уменьшение продукции СЭФР приводит к нарушению сосу́дистого развития плаценты, следствием чего является локальная плацентарная ишемия.

В нашем исследовании сниженный уровень содержания сосу́дисто-эндотелиального фактора роста в периферической крови свидетельствовал о недостаточной степени инвазии цитотрофобласта в стенку спиральных артерий матки. Следствием этого являлось развитие плацентарной ишемии и системной дисфункции эндотелия сосудов. При развитии преэклампсии нормальная перестройка маточных артерий не происходит или происходит только в децидуальных сегментах спиральных артерий. Объяснением этого феномена является отсутствие инициации новой группы миграционных клеток вневорсинчатого цитотрофобласта и как следствие – отсутствие миграции клеток цитотрофобласта в миометриальные участки спиральных артерий матки.

Таким образом, уровень сосу́дисто-эндотелиального фактора роста может являться ранним прогностическим маркером, характеризующим начальные признаки нарушения инвазии трофобласта, возникающие задолго до клинической манифестации преэклампсии.

Литература

1. Савельева Г.М., Шалина Р.И. Современные проблемы этиологии, патогенеза, терапии и профилактики гестозов. // *Акушерство и гинекология*. – 1998. – № 5. – с. 6–9.
2. Милованов А.П., Никонова Е.В., Кадыров М., Попова Е.В. Функциональная морфология плацентарного ложа матки. // *Архив патологии*. – 1995. – т. 57. – № 2. – с. 81–85.
3. Pijnenborg R., Anthony J., Davey D.A. et al. Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy // *Brit. J. Obstet. Gynaecol.* – 1991. – Vol. 98. – P. 648–655.
4. Sane D.C., Anton L., Brosnihan K.B. Angiogenic growth factors and hypertension. // *Angiogenesis*. – 2004. – Vol. 7. – P. 193–201.
5. Ferrara N., Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor // *Endocr. Rev.* – 1997. – Vol. 18. – P. 4–25.
6. Ancar B., Chardonens D. Main regulators of angiogenesis and their role in preeclampsia and intrauterine growth restriction. A bibliographic review. // *Br. J. Obstet. Gyn.* – 2001. – Vol. 108. – P. 777–783.

THE CONCENTRATIONS OF VASCULAR-ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR IN DYNAMICS OF PREGNANCY COMPLICATED WITH PREECLAMPSIA.

Patsaev T.A.

■ **Summary:** The level of vascular-endothelial growth factor (VEGF) were investigated at physiological pregnancy and in dynamics at preeclamptic pregnancy. It was found out that VEGF levels were lower in preeclampsia group beginning 16 weeks of gestation.

■ **Key words:** preeclampsia; vascular-endothelial growth factor

© В.В. Абрамченко,
Б.А. Убайдатова, В.В. Корхов,
М.А. Петросян

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

ВЛИЯНИЕ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ (ГРАНДАКСИН, ФЕНАЗЕПАМ, РЕЛАНИУМ) НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ МАТКИ БЕРЕМЕННЫХ ЖИВОТНЫХ

■ В эксперименте на животных в условиях *in vivo* показано, что изучаемые препараты транквилизирующего действия (реланиум, феназепам, грандаксин), введенные на фоне утеротонической активности окситоцина, проявляют токолитический эффект, снижая как амплитуду, так и частоту сокращений миометрия беременных крыс. Окситоцин, введенный в условиях токолитического действия указанных транквилизаторов, способен усиливать сократительную деятельность матки, тем самым проявляя утеротонический эффект.

■ **Ключевые слова:** транквилизаторы; сократительная деятельность матки; реланиум; феназепам; грандаксин; эксперимент; крысы

Введение

Известно, что транквилизаторы взаимодействуют со специфическими рецепторами головного мозга. Это взаимодействие модулирует эффекты различных нейромедиаторов и гормонов.

При изучении влияния транквилизаторов, в частности бензодиазепинов, на сердечно-сосудистую систему показано, что даже в индукционных дозах бензодиазепины практически не влияют на кровообращение. Незначительно снижается артериальное давление, сердечный выброс и общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), в то время как частота сердечных сокращений (ЧСС) иногда возрастает. При изучении системы дыхания показано, что бензодиазепины угнетают реакцию вентиляции на гиперкапнию. Если бензодиазепины применять внутрь или внутримышечно, а также не сочетать их с другими депрессантами, то значительного угнетения дыхания не возникает. Тем не менее, диазепам, введенный внутривенно в небольших дозах, может вызвать остановку дыхания. При внутривенном введении бензодиазепинов следует проводить мониторинг вентиляции, необходимо также иметь наготове реанимационное оборудование.

Влияние бензодиазепинов на центральную нервную систему проявляется в снижении потребления кислорода головным мозгом, а также в снижении мозгового кровотока и внутричерепного давления, но в меньшей степени, чем при введении барбитуратов.

Бензодиазепины очень эффективны в профилактике и лечении больших судорожных припадков, что имеет значение для акушерской практики. Седативные дозы препаратов при приеме внутрь часто вызывают антероградную амнезию – полезное свойство для премедикации. Бензодиазепины вызывают умеренную миорелаксацию, действуя на уровне спинного мозга (а не на уровне нервно-мышечного соединения). Транквилизаторы применяются в родах для снятия возбуждения и уменьшения тошноты и рвоты.

Вместе с тем нет полной ясности по вопросам системы трансдукции сигнала, механизма миорелаксирующего действия указанных препаратов, состояния холинергических, α - и β -адренергических систем как в центральном звене сигнала, так и на периферии (в матке).

Таким образом, представляется интересным изучение особенностей миорелаксирующего действия реланиума, феназепама и грандаксина в условиях экспериментальной дискоординации родовой деятельности у животных.

Целью данного исследования явилось изучение влияния транквилизаторов (грандаксина, феназепама, реланиума) на сократительную деятельность матки беременных крыс в условиях экспериментальной дискоординации сократительной активности миометрия, вызванной введением окситоцина.

Материалы и методы исследования

Экспериментальные исследования выполнены в условиях *in vivo* на 40 рандомизированных беременных крысах линии Вистар массой 250–280 г.

Помимо контрольной группы животных, которые получали физиологический раствор, были сформированы 3 группы подопытных животных. Как контрольная, так и все подопытные группы состояли из 10 крыс самок, находящихся на 20–21-м дне беременности. Экспериментальную дискоординацию сократительной активности матки достигали внутрибрюшинным введением утеротонического препарата окситоцина в дозе 0,5 МЕ в 0,1 мл на животное. Дозы испытуемых препаратов (реланиума, феназепама, грандаксина) рассчитывали так, чтобы они были адекватны терапевтическим (в пересчете на 1 кг массы тела беременной женщины). Препараты вводили внутрибрюшинно.

Сократительную активность матки оценивали на основании регистрации биопотенциалов миометрии (амплитуды и частоты сокращений). Регистрацию биопотенциалов матки осуществляли с помощью восьмиканального электроэнцефалографа «Galileo» в острых условиях эксперимента *in vivo* по методике, разработанной В.В. Корховым и соавт. [3].

Статистическая обработка полученных данных проведена при помощи стандартного программного продукта Microsoft Excel. Результаты обработаны методом вариационной статистики с оценкой достоверности различий по t-критерию Стьюдента.

Результаты исследования и обсуждение

В результате проведенного исследования было выяснено, что изучаемые препараты – реланиум,

феназепам и грандаксин — вызывают снижение сократительной активности миометрии беременных крыс на фоне действия окситоцина (перед родами).

- Согласно полученным данным (табл.), введение окситоцина (0,5 МЕ) уже через 10 мин приводило к достоверному увеличению амплитуды и частоты биопотенциалов, а через 20 мин утеротонический эффект возрастал в отношении как амплитуды (на 91 %), так и частоты биопотенциалов (на 30 %). На 20-й минуте от начала опыта животным с дискоординацией сократительной активности матки вводили реланиум (0,5 мг на крысу). Через 20 мин после введения (40-я минута опытов) реланиум вызывал значительное снижение амплитуды (на 40 %) сокращений миометрии. Через 40 мин после введения реланиума (60-я минута опыта) величины биопотенциалов продолжали снижаться.

- Следующей задачей эксперимента было определение возможности утеротропного эффекта окситоцина на фоне применения реланиума. Как показали результаты опытов, через 10 мин после введения окситоцина (0,5 МЕ) (70-я минута опыта) отмечалось усиление маточной активности, которое сохранялось в течение последующих 20 мин (90-я минута опыта).

- В следующей серии опытов изучали действие феназепама в тех же условиях дискоординации сократительной деятельности миометрии, вызванной окситоцином. Как и в первой серии

Влияние препаратов на сократительную активность миометрии беременных крыс

Группы животных/ препараты, дозы	Биопотенциалы матки	Исходный уровень, %	Время регистрации биопотенциалов миометрии от момента введения препарата					
			10 мин	20 мин	40 мин	60 мин	70 мин	90 мин
Контроль физ. раствор 0,1 мл.	I	100 %	102,6 ± 2,4	97,6 ± 4,7	99,7 ± 4,5	100,1 ± 3,4	100,2 ± 3,5	99,1 ± 4,4
	II	100 %	99,1 ± 5,2	100,1 ± 3,2	101,2 ± 2,1	101,0 ± 4,2	100,9 ± 3,6	101,2 ± 3,6
Окситоцин 0,5 МЕ/ (через 20 мин реланиум 0,5 мг на крысу)	I	100 %	118,2 ± 4,7 $p_1 < 0,05$	191,2 ± 11,4 $p_1 < 0,001$	152,6 ± 4,1 $p_2 < 0,01$	144,5 ± 3,9 $p_2 < 0,01$	166,2 ± 8,1 $p_3 < 0,05$	170,6 ± 8,5 $p_3 < 0,05$
	II	100 %	124,3 ± 8,1 $p_1 < 0,05$	130,6 ± 8,2 $p_1 < 0,01 \blacktriangleright$	121,6 ± 7,9	111,1 ± 2,7 $p_2 < 0,05 \downarrow$	124,1 ± 4,2 $p_3 < 0,05$	128,5 ± 4,7 $p_3 < 0,05$
Окситоцин 0,5 МЕ/ (через 20 мин феназепам 0,01 мг на крысу)	I	100 %	122,4 ± 6,1 $p_1 < 0,05$	190,6 ± 10,7 $p_1 < 0,001$	160,5 ± 7,2 $p_2 < 0,05$	157,1 ± 6,8 $p_2 < 0,05$	178,2 ± 6,4 $p_3 < 0,05$	169,7 ± 5,6
	II	100 %	121,5 ± 7,6 $p_1 < 0,05$	142,4 ± 7,2 $p_1 < 0,001 \blacktriangleright$	128,2 ± 6,4	120,2 ± 5,7 $p_2 < 0,05 \downarrow$	136,7 ± 4,1 $p_3 < 0,05$	137,2 ± 8,3
Окситоцин 0,5 МЕ/ (через 20 мин. грандаксин 0,25 мг на крысу)	I	100 %	119,5 ± 5,6 $p_1 < 0,05$	187,1 ± 8,4 $p_1 < 0,001$	140,5 ± 6,1 $p_2 < 0,01$	133,2 ± 7,1 $p_2 < 0,001$	170,1 ± 5,6 $p_3 < 0,01$	161,2 ± 8,8 $p_3 < 0,05$
	II	100 %	120,2 ± 3,1 $p_1 < 0,05$	140,6 ± 7,1 $p_1 < 0,001 \blacktriangleright$	130,2 ± 5,8	124,2 ± 6,4 $\downarrow$	145,2 ± 5,1 $p_3 < 0,05$	139,2 ± 7,6

Примечание: I – амплитуда (%), II – частота (%) биопотенциалов миометрии; $\blacktriangleright$ – введение препаратов; $\downarrow$ – повторное введение окситоцина. Различия статистически значимы при сравнении в соответствующий интервал времени: p_1 – с контролем, p_2 – с действием окситоцина на 20-й мин опыта, p_3 – с действием препаратов на 60-й мин опыта.

опытов, введение окситоцина приводило к возрастанию амплитуды и частоты биопотенциалов миоэлектрической активности беременных крыс на 10–20-й минуте от начала эксперимента. Последующее введение феназепама (на 20 мин) в дозе 0,01 мг на животное приводило к снижению биопотенциалов матки, однако в меньшей степени, чем реланиума. Повторное введение окситоцина (0,5 МЕ) на фоне феназепама вызывало некоторое увеличение амплитуды и частоты сокращений миоэлектрической активности (через 10 мин). Следовательно, феназепам не препятствует утеротоническому эффекту окситоцина.

• В дальнейших исследованиях, в тех же условиях эксперимента, изучали действие грандаксина. Как было установлено, введение грандаксина на фоне стимулирующего эффекта окситоцина уже через 20 мин приводило к снижению активности миоэлектрической активности, которое проявлялось особенно в отношении амплитуды биопотенциалов (на 47 %). Уменьшение частоты сокращений было не столь выражено (на 10 %) и соответствовало результатам, полученным при изучении действия реланиума и феназепама. Вместе с тем повторное введение окситоцина на фоне применения грандаксина, также как в случаях с реланиумом и феназепамом, не препятствовало развитию утеротонического действия препарата.

Подводя итог, следует подчеркнуть, что испытуемые препараты транквилизирующего действия (реланиум, феназепам, грандаксин), введенные на фоне утеротонической активности окситоцина, оказывают некоторое токолитическое воздействие, снижая как амплитуду, так и частоту сокращений миоэлектрической активности.

При оценке возможности проявления эффекта окситоцина на фоне применения указанных препаратов, было показано, что окситоцин способен проявлять утеротоническое действие в условиях токолитического фона, создаваемого транквилизаторами.

Данные, полученные при экспериментальных исследованиях на животных, согласуются с результатами клинических наблюдений. Так, установлено, что наиболее выраженным психо-вегетативным эффектом в клинических условиях обладают грандаксин и реланиум (диазепам), которые уменьшают базальный (основной) тонус матки.

По данным клиники и кардиотокографии продемонстрировано, что применение указанных транквилизаторов при ППП приводит к снижению возбудимости, нормализации тонуса и сократительной активности матки у 91,3% беременных, созданию оптимальной биологической готовности к родам у 78% первородящих и 84% повторнородящих, спонтанному развитию родовой деятельности у 92%, а также улучшению пси-

хоэмоционального состояния и восстановлению нарушенного ритма сна и бодрствования у подавляющего большинства женщин.

Анализ клинических наблюдений показывает, что терапия транквилизаторами приводит к статистически значимому уменьшению частоты аномалий родовой деятельности, в частности, первичной и вторичной слабости родовой деятельности с 27 % до 6,7 % и дискоординации родовой деятельности с 17 % до 6 %, а также сокращает общую продолжительность родов у первородящих на 3 час 33 мин, а у повторнородящих — на 2 час 46 мин. Более того, терапия транквилизаторами за счет миорелаксирующего эффекта приводит к уменьшению на 1/3 частоты перинеотомии и травматизма мягких родовых путей, особенно разрывов шейки матки II степени (в 2 раза). Достоверных различий в частоте родоразрешающих операций (акушерские щипцы) не выявлено. Кровопотеря в последовом и раннем послеродовом периодах уменьшилась как у первородящих, так и у повторнородящих в 1,2 и 1,3 раза соответственно (различия статистически достоверны).

Наиболее выраженным влиянием на дискоординированные маточные сокращения обладает грандаксин в дозе 100–150 мг внутрь. Отмечено значительное снижение частоты асфиксии новорожденных и частоты нарушения мозгового кровообращения I и II степени у новорожденных в 2,3 раза и 4,6 раза соответственно.

Можно заключить, что применение с профилактической и лечебной целью транквилизаторов у беременных и рожениц высокого риска развития аномалий родовой деятельности приводит к существенному уменьшению частоты медикаментозного родовозбуждения и последующего назначения родостимулирующих средств, а также является профилактикой асфиксии и нарушения мозгового кровообращения у новорожденных, что, по нашему мнению, является следствием благоприятного влияния бензодиазепинов за счет их нормализующего влияния на маточную активность. Это проявляется одновременно с улучшением гемодинамики в системе «мать–плацента–плод».

Литература

1. Аббод Т.К. Лекарственные препараты в обезболивании родов: Руководство по акушерской анальгезии и анестезии / Под ред. Г.Х. МакМорланда, Г.Ф. Маркса. — М.: Медицина, 1998. — С. 49–53.
2. Абрамченко В.В. Обезболивание родов. — Н. Новгород: НГМА, 1999. — 171 с.
3. Корхов В.В., Мац М.Н., Хамидов М.К. Растительные препараты в акушерстве и гинекологии. / Ташкент: Медицина, 1987. — 128 с.
4. Современная терапия в неонатологии: Справочник / Под ред. Н.П. Шабалова. — М.: МЕДпресс, 2000. — 262 с.

5. Руководство по эффективной помощи при беременности и рождении ребенка / Энкин М., Кейрс М., Нейлсон Дж. и др.; Пер. с англ. А.В. Михайлова. — СПб.: Петрополис, 2003. — 480 с.

THE EFFECT OF GRANDAXIN, PHENAZEPAM, RELANIUM
ON THE UTERINE ACTIVITY OF PREGNANT RATS

Abramchenko V.V., Ubajdatova B.A., Korkhov V.V.,
Petrosyan M.A.

■ **Summary:** The influence of grandaxin, phenazepam, relanium on the uterine contractile activity of pregnant rats was studied. It has shown that these preparations induced suppression of contractive activity of myometrium after injection of oxytocine. Injection of oxytocine after administration of tranquilizers induced contractive activity of the myometrium.

■ **Key words:** tranquilizers; grandaxin; phenazepam; relanium; contractive activity; myometrium; rats



© М.А. Репина

Медицинская академия последипломного образования: кафедра репродуктивного здоровья женщин, Санкт-Петербург

СЕПСИС: РАЗМЫШЛЕНИЯ В СВЯЗИ С МАТЕРИНСКОЙ СМЕРТНОСТЬЮ

■ Представлены результаты анализа материнской смертности от сепсиса за период 1996–2004 г. по Санкт-Петербургу. Показатель материнской смертности от сепсиса составил за эти годы 12,4 на 100 000 живорожденных детей. Установлено, что в большинстве случаев заболевание развивается на неблагоприятном соматическом фоне, высокой отягощенности гинекологической патологией и осложненным акушерским анамнезом. Отмечено начало заболевания еще во время беременности в виде преморбидного состояния или синдрома системной воспалительной реакции у большинства больных. Учет этих моментов в сочетании со своевременным диагнозом и своевременной медицинской помощью – единственный путь в решении задачи снижения материнской смертности от сепсиса.

■ **Ключевые слова:** сепсис; синдром системной воспалительной реакции (ССВР); акушерство; материнская смертность

В структуру материнской смертности (МС) Санкт-Петербурга последних лет вносят наиболее существенный вклад экстрагенитальные заболевания и сепсис.

Среди прямых причин МС в 1991–2004 гг. сепсис составил 12,4, тогда как гестоз – 4,3, а кровотечения совместно с разрывом матки – 3,9 на 100 000 живорожденных детей.

Изучение материнской смертности от гнойно-воспалительных заболеваний свидетельствует, что, несмотря на кажущуюся простоту диагноза, в определении понятия «сепсис» есть спорные и неясные вопросы, что отражается на исходах заболевания.

Подходы к диагнозу сепсиса, связанного с беременностью, в целом основаны на классических исследованиях Л.И. Бубличенко [3], который выделяет собственно «Послеродовые заболевания с локализацией болезненного процесса в родовых путях» и заболевания «непослеродовые и без локализации в родовых путях, не связанные с беременностью и родовым актом», куда относит «мастит, заболевания мочевыводящих путей, эклампсию и другие состояния».

Отечественные сепсологи [2, 4] основное внимание обращают на стадии восходящего инфекционно-воспалительного процесса, выделяя фазы септицемии, пиемии (сепсис с метастазами) и септикопиемии (смешанная форма).

В международной литературе принято выделение понятия «сепсис» или «сепсис-синдром», которым обозначают тяжелое течение гнойно-воспалительного процесса, и понятие «локализованные инфекции и абсцессы». К последним относят все варианты локализованных гнойных процессов, а в акушерстве – раневые инфекции, эндометрит, параметрит, тазовый абсцесс и даже перитонит [7, 8].

Этот подход отражен и в X пересмотре МКБ, где в XV классе «Беременность, роды и послеродовой период» обозначены два состояния:

«085 Послеродовой сепсис» и «086 Другие послеродовые инфекции».

Такая же точка зрения нашла свое подтверждение на международной согласительной конференции по сепсису в 1992 г., где было обозначено понятие «сепсис» и рекомендовано выделение следующих стадий процесса:

1. Синдром системной воспалительной реакции
2. Сепсис
3. Тяжелый сепсис
4. Септический шок

Синдром системной воспалительной реакции – это состояние, характеризующееся двумя или более из следующих признаков: 1) гипер- или гипотермия; 2) увеличение частоты сердечных сокращений; 3) напряжение функции внешнего дыхания; 4) изменения числа лейкоцитов или состава нейтрофильных гранулоцитов.

Следующая стадия – стадия сепсиса отличается от синдрома системной воспалительной реакции только подтверждением наличия инфекционного процесса.

Тяжелый сепсис обозначает состояние неадекватной перфузии, признаки которой связаны с развитием полиорганной недостаточности. Это состояние мало чем отличается от заключительной стадии септического шока.

Следует отметить определенную теоретизированность такой классификации с мало оправданным выделением некоторых стадий. Как известно, сепсис отличается бурное течение с быстрым развитием септического шока, что особенно характерно для случаев из акушерской практики. Очевидное объяснение этому – массивная инвазия бактерий и их токсических продуктов в сосудистую сеть из беременной матки, особенно при ее сокращении. Такие патофизиологические особенности развития септицемии фактически отсутствуют при любой другой локализации первичного очага инфекции.

Представляется очень спорной оценка сепсиса только как послеродового заболевания: настоящий анализ материнской смертности свидетельствует, что в подавляющем большинстве случаев инфекционный процесс развивался уже во время беременности. Поэтому акцент на послеродовом периоде может способствовать несвоевременному началу лечения.

В силу стертости, атипичности течения просматривается не только синдром системной воспалительной реакции, но и развитие сепсиса, который у беременных часто скрывается за диагнозами: ОРВИ, обострение тонзиллита, острый бронхит, пневмония и др.

Из 15 случаев сепсиса с летальным исходом в 1996–2004 гг., связанных с беременностью и послеродовым периодом (без учета 10 погибших при аборте), семь умерли от сепсиса, осложнившего беременность и протекавшего фактически только во время беременности. У восьми сепсис расценен как послеродовое заболевание, хотя клинические признаки развивающегося инфекционно-воспалительного процесса во время беременности имелись у семи из них, в том числе лихорадка за несколько дней до родоразрешения у двух женщин. Характерно, что послеродовой сепсис всегда протекал в форме септицемии, отличался катастрофически быстрым переходом в стадию бактериально-токсического шока и синдрома ДВС, а затяжное течение заболевания с образованием гнойных очагов наблюдалось только в случаях септического процесса во время беременности.

Эти данные позволяют считать, что в целях

своевременного диагноза и быстрой помощи пациенткам целесообразен пересмотр взглядов на сепсис как на заболевание только послеродового периода.

Кроме того, у беременных женщин необходимо учитывать:

1) факторы риска развития септической инфекции;

2) преморбидное состояние или состояние предболезни, которое определяется по появлению начальных клинико-лабораторных признаков развивающегося воспаления;

3) клинические стадии процесса и варианты его течения: септикопиемия, септицемия, перитонит, бактериально-токсический шок.

Факторы риска достаточно четко свидетельствуют о нездоровье организма к моменту зачатия и развития беременности. В некоторой степени они могут смешиваться с симптомами преморбидного состояния.

Анализ факторов риска выявил одну характерную, но неожиданную особенность: сопутствующая соматическая, гинекологическая заболеваемость, осложненный акушерский анамнез были по ряду параметров достоверно хуже в случаях послеродового сепсиса по сравнению со случаями сепсиса во время беременности. Так, у каждой больной с преимущественной клиникой сепсиса после родов в среднем отмечено более двух сопутствующих соматических заболеваний и особенно часто – сопутствующие инфекционно-воспалительные процессы или их наличие в анамнезе. То же касается гинекологических заболеваний, особенно инфекций, передающихся преимущественно половым путем (ИППП) (табл. 1).

ИППП как фактор риска послеродовых заболеваний все же недостаточно учитываются в акушерской практике. Между тем рядом отечественных авторов четко показано, что эти инфекции, состояния дисбиоза, способствуя нарушению местной иммунно-резистентности, облегчают внутриматочную колонизацию аэробными и анаэробными микроорганизмами [1, 5, 6].

Значимый индикатор возможных проблем беременности – отягощенный акушерский анамнез. Он встретился у 6 из 7 имевших в прошлом беременности в группе послеродового сепсиса. Обращает на себя внимание тяжесть имевшихся осложнений: помимо самопроизвольных абортов, преждевременных родов, гестоза, кровотечений, антенатальных потерь, отмечены ПОНРП, в двух случаях операция кесарева сечения с осложненным послеоперационным течением, расхождением швов, бактериально-хламидийный плацентит и др.

Все указанные факторы риска можно отнести к индикаторам неблагополучия и неготов-

Таблица 1

Факторы риска развития гнойно-септической инфекции у беременных женщин

Заболевания, состояния	Сепсис при беременности % ± m %	Сепсис после родов % ± m %
Всего соматических заболеваний	171,0 ± 28,6	237,5 ± 46,6
Мочевыделительная система	14,3 ± 9,0	37,5 ± 12,5
Сердечно-сосудистая система	28,6 ± 11,7	50,0 ± 12,9
Система дыхания	28,6 ± 11,7	37,5 ± 12,5
Инфекционно-воспалительные процессы	42,8 ± 12,8	137,5 ± 18,5*
Имели гинекологические заболевания	42,9 ± 12,8	100,0 ± 0*
В том числе ИППП	28,6 ± 11,7	62,5 ± 12,5*
Воспалительные заболевания придатков матки	Нет	37,5 ± 12,5*
Отягощенный акушерский анамнез	40,0 ± 12,6	85,7 ± 9,0*

* p < 0,05

ности женского организма к наступлению беременности.

Значение учета факторов риска или факторов прогноза возрастает, если в процессе беременности развивается прероморбидное состояние.

Выявлено несколько клинических признаков прероморбидного состояния:

1. Угроза прерывания беременности, которая иногда сочетается с многоводием, иногда – с преждевременным излитием околоплодных вод. О значении данного признака свидетельствует тот факт, что в связи с угрозой невынашивания на протяжении беременности были госпитализированы, в том числе неоднократно, шесть из 15 женщин, причем в пяти случаях – из группы развития сепсиса после родов. Это же осложнение, иногда в сочетании с многоводием, преждевременным излитием вод, оказалось причиной госпитализации пяти пациенток непосредственно перед родоразрешением. Как известно, при развитии воспаления мигрирующие в его очаг нейтрофильные гранулоциты способствуют разрушению коллагена и тем самым – преждевременному созреванию шейки матки, разрушению структур оболочек. Другой механизм – выделение колонизированными бактериями фосфолипазы A2, влияющей на освобождение арахидоновой кислоты с запуском простагландинового цикла в маточно-плодовых структурах и последствиями в виде излития околоплодных вод и прерывания беременности.

2. Прогрессирующая, иногда выраженная железододефицитная анемия (Hb80–100г/л), мало поддающаяся лечению железосодержащими препаратами.

3. Тенденция к артериальной гипотензии (АД 94/52–103/55 мм рт. ст.).

4. Тенденция к увеличению числа лейкоцитов (в среднем – 10–11 × 10⁹/л с колебаниями в одних и тех же случаях от 10 до 15 × 10⁹/л).

5. Тенденция к увеличению незрелых форм нейтрофильных гранулоцитов – палочкоядер-

ных клеток, появлению метамиелоцитов (юных) и других форм, что в отдельных случаях наблюдалось на протяжении всей беременности. Как известно, величину левого сдвига оценивают по отношению числа сегментоядерных к числу незрелых форм нейтрофилов. В норме это отношение равно 15–17, при развитии прероморбидного состояния у беременных оно оказалось в два раза меньше, т.е. 7–8. Если учесть бактерицидные свойства нейтрофилов с выделением токсичных для микроорганизмов компонентов, то такая тенденция является четким сигналом начала развития инфекционно-воспалительного процесса.

6. Активизация системы гемостаза со снижением числа тромбоцитов (150–170 × 10⁹/л) и увеличением концентрации фибриногена (4,5–5,5 г/л). Воспаление и повреждение тканей индуцирует биосинтез фибриногена в печени, который является маркером воспалительного процесса.

7. Клинико-лабораторные признаки нарушения функции почек: снижение относительной плотности мочи, протеинурия, лейкоцитурия, повышение концентрации креатинина (более 100 мкмоль/л).

8. Признаки нарушения углеводного обмена: усиленная жажда, жалобы на зуд в области гениталий, кандидоз, наличие крупного плода, ожирение.

9. Гипопротеинемия и гипоальбуминемия как следствие повышенной проницаемости периферического сосудистого русла.

В большинстве случаев указанным симптомам не придавали должного значения и, следовательно, не проводили дополнительного обследования как в женских консультациях, так и в отделениях патологии беременности. По поводу осложнений в разные сроки беременности получили дородовое стационарное лечение 8 из 15 погибших женщин. Общее число госпитализаций у них составило 16 (от 1 до 3), не считая последнего, заключительного поступления в стационар. На заключитель-

ном этапе в отделения патологии беременности были госпитализированы 8 женщин, остальные поступили в связи с началом родов. Общее число дней, проведенных в стационарах до момента родов или смерти еще до начала родов, составило у погибших более 300, что позволяет делать определенные выводы о качестве оказываемой в них врачебной помощи, включая обследование, диагностику, подходы к лечению осложнений беременности и экстрагенитальных заболеваний.

Выше отмечено, что вариант септикопиемии встретился у 5 из 7 женщин с сепсисом во время беременности и ни в одном случае послеродового заболевания. Фактически у всех больных септикопиемией источником сепсиса оказались экстрагенитальные очаги: легкие (абсцедирующая пневмония), кожа (фурункулы, раневые поверхности), сосуды (ангиогенный сепсис у героиновых наркоманок). Отмечены следующие особенности течения септикопиемии:

1. Несмотря на полимикробный характер возбудителей сепсиса – это группа энтеробактерий (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris* и другие грамотрицательные бактерии, кроме них – *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermididis*, *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus viridans*, неспорообразующие анаэробы и др.), можно заметить четкую связь септикопиемии со стафилококковой флорой и особенно – *Staphylococcus aureus*. Известно, что золотистый стафилококк – наиболее частый возбудитель кожных инфекций, в случаях бактериемии способствует развитию абсцедирующих пневмоний, менингита, эндокардита. Развитие эндокардита было характерно и для инфицирования эпидермальным стафилококком.

С одним из двух видов золотистого стафилококка – коагулазопозитивным связано образование тромбов. Такой вариант течения сепсиса отмечен и у беременных женщин: наличие септических тромбов, инфарктов и абсцессов в легких, ТЭ ветвей и разветвлений легочной артерии, наличие множественных септических тромбозов в миокарде, эндокарде, с развитием полипозно-язвенного эндокардита, диффузно-очагового гнойного миокардита, фибринозно-гнойного перикардита, наличие множественных абсцессов

в печени, почках, селезенке, мозге с развитием гнойного менингоэнцефалита, тромбоэмболических инфарктов с массивными вторичными кровоизлияниями в разных отделах мозга.

2. Ни в одном случае септикопиемии не отмечено развития бактериально-токсического шока или клинической стадии синдрома ДВС. Концентрация фибриногена, ФА, тромботест у больных септикопиемией отражали состояние гиперкоагуляции, что также подтверждает влияние коагулазопозитивного золотистого стафилококка (табл. 2).

3. Выше отмечено, что в случаях сепсиса во время беременности, то есть септикопиемии, был благополучнее акушерский анамнез, реже – сопутствующая соматическая патология. Течение септикопиемии отличали длительность (в среднем 7–8 недель), интермиттирующий характер с периодами некоторого улучшения, повторными ознобами, лихорадкой, образованием новых гнойных метастазов и всегда – тяжелое повреждение плодово-плацентарного комплекса, о чем свидетельствуют 4 мертворождения и состояние гипотрофии у двух живых новорожденных.

Подобные особенности позволяют предполагать, что недостаточность факторов защиты у этих пациенток связана не столько с их исходным, фоновым состоянием здоровья, сколько – с функцией иммунной системы, направленной при беременности на сохранение развивающегося плода.

В отличие от септикопиемии, септицемия, как правило, была связана с генитальным источником инфекции, в ряде случаев развивалась на фоне длительного безводного промежутка, длительного, осложненного течения родов.

Септицемию отличали:

1. Развитие заболевания на неблагоприятном соматическом фоне, при высокой отягощенности гинекологической патологией. О нарушении адаптации к беременности и латентной генитальной инфекции свидетельствовал неблагоприятный акушерский анамнез. Осложненное течение было причиной неоднократной госпитализации пациенток во время беременности.

Комплексная оценка всех фоновых факторов и осложнений беременности заставляет думать об

Таблица 2

Показатели коагулограммы у больных септицемией и септикопиемией

Показатели	Норма	Септицемия, осложненная синдромом ДВС	Септикопиемия, осложненная тромбозами, ТЭ
Число тромбоцитов, $10^9/\text{л}$	250–400	$45,0 \pm 27,5$	$126,5 \pm 5,5$
Протромбиновый индекс, %	80–120	$50,5 \pm 12,5$	$72,0 \pm 7,2$
Фибриноген, г/л	3,0–3,5	$1,2 \pm 0,3$	$5,7 \pm 1,4$
ФА, %	8–12	$25,0 \pm 2,0$	$5,0 \pm 0$
Тромботест, степень	III–V	Нет данных	VI–VII

определенной запрограммированности исходно нездорового организма на развитие тяжелой гнойно-септической инфекции, несостоятельности, неготовности в связи с этим к вынашиванию беременности, которая была безусловно противопоказана трем из восьми женщин, погибших вследствие септицемии.

2. В большинстве случаев заболевание началось еще до наступления родов, о чем свидетельствовали характерные изменения лейкоцитарной формулы, иногда жалобы на слабость, недомогание, кашель, лихорадка, очаги инфекции в виде обострения хронического пиелонефрита, нарастающего безводного промежутка и др.

3. Заболевание протекало бурно, в отдельных случаях – молниеносно с общей продолжительностью от нескольких часов до 7–10 дней. Это обстоятельство делает маловероятной возможность выделения каждой из четырех отмеченных выше стадий сепсиса. Фактически во всех случаях исходом септицемии являлся бактериально-токсический шок. За исключением двух случаев развития шока во время беременности и во время родового акта, это осложнение наступало вскоре после родоразрешения, что можно связать с массивным поступлением токсических продуктов бактерий в материнский кровоток из инфицированной матки при ее сокращении. Средняя продолжительность времени от окончания родов или кесарева сечения до наступления шока составляла 6–7 часов с колебаниями от 0 до 30 часов.

4. Преимущественными возбудителями септицемии являлись энтеробактерии (*Ehrichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Proteus vulgaris*, а также неспорообразующие анаэробы). Это обстоятельство также объясняет почти неизбежный исход септицемии в бактериально-токсический шок: эндотоксины грам (-) бактерий и анаэробов активизируют экспрессию медиаторов воспаления (фосфолипиды клеточных мембран, цитокины, тромбоксаны и др.), воздействуют на систему комплемента, функцию тромбоцитов, вазомоторный тонус и многие другие параметры, тяжело повреждая эндотелий. Формируется патогенетический каскад, приводящий к резкому снижению системного сосудистого сопротивления, повышению сосудистой проницаемости, формированию артериовенозных шунтов с перераспределением крови в венозное русло. Нарастающий отек тканей, микротромбоз, нарушения перфузии, прогрессирующие гипоксемия, метаболический ацидоз и недостаточность функции жизненно важных органов, завершают порочный круг событий.

Как компенсаторная реакция, на начальных стадиях шока происходит непродолжительное увеличение

Таблица 3

Клинические и патоморфологические признаки бактериально-токсического шока

Клинические данные	Данные аутопсии
• Снижение t° (36,0 - 35,5) • Холодная, липкая, влажная кожа • Бледность, желтушность, мраморность кожи • Резкая слабость • Рвота • Сухость во рту • Сухие губы • Тахипноэ • Тахикардия • Артериальная гипотензия • Анурия	Острое перераспределение крови: ■ отсутствие в полостях сердца, аорте, крупных сосудах ■ секвестрация в крупных венах и венолах с увеличением массы всех органов Острая гиперплазия селезенки: масса 350-600 г (норма до 200 г)

сердечного выброса, которое вскоре сменяется снижением и другими необратимыми изменениями.

Клинические признаки бактериально-токсического шока хорошо известны. Тем не менее хочется обратить внимание, что несмотря на всю известность этих признаков, диагноз осложнения в большинстве случаев запаздывал.

Однотипные данные аутопсии свидетельствовали об остром перераспределении (перетоке) всей массы крови в венозную сеть, что сопровождалось увеличением веса органов и всегда – острой гиперплазией селезенки (табл. 3).

Необходимо отметить особую тяжесть повреждения легких при бактериально-токсическом шоке и особую опасность такого повреждения, поскольку обструкция системы внешнего дыхания, наряду с обструкцией сердечной деятельности связана с незамедлительной гибелью. Анализ показывает, что одышка, выраженный цианоз, развивающийся отек легких и другие симптомы респираторного дистресс-синдрома взрослых всегда были одними из первых и очень ярких признаков начинающегося шока (табл. 4). Между тем эти симптомы на удивление мало привлекали внимание врачей и у большинства больных лечение дыхательной недостаточности начинали с большим опозданием.

Таблица 4

Функция внешнего дыхания при бактериально-токсическом шоке

Клинические данные	Данные аутопсии
■ Затрудненное дыхание ■ Тахипное (24–50 в мин) ■ Акроцианоз ■ Ослабленное дыхание ■ Обильные влажные хрипы ■ Пенистая мокрота ■ Двигательное возбуждение	■ Увеличение массы: 650–950 г (норма 340–400 г) ■ Гидроторакс (до 400 мл) ■ Венозное полнокровие ■ Венозные тромбы ■ Спавшиеся артерии и артериолы ■ Чередование спавшихся и расширенных альвеол ■ В просветах альвеол жидкость, гиалиновые мембраны

Таблица 5

Клинические и патоморфологические параллели при бактериально-токсическом шоке

Клинические данные	Данные аутопсии
Сердце	
■ Прогрессирующее увеличение ЧСС (110–160 и > в мин) ■ Прогрессирующая гипотензия	■ Гидроперикард (до 100 мм) ■ Дистрофия кардиомиоцитов ■ Септический миокардит
Мозг	
■ Головные боли ■ Рвота ■ Заторможенность вплоть до комы	■ Отек тканей и оболочек ■ Очаги некроза и некробиоза
Почки	
■ Анурия вплоть до комплетной ■ Выпот в серозные полости (анасарка) ■ Креатинин: $112 \pm 26 \rightarrow 217 \pm 36$ мкмоль/л ■ Мочевина: $5,7 \pm 1,1 \rightarrow 13,5 \pm 1,7$ ммоль	■ Увеличение массы почек ■ Расширение венул и вен ■ Некроз канальцев ■ Некроз клубочков ■ Признаки хронического пиелонефрита
Печень	
■ Иктеричность кожи, слизистых оболочек ■ Увеличение размеров ■ Болезненность при пальпации ■ Гипербилирубинемия ($70,5 \pm 12,9$ мкмоль/л) ■ Двух-трехкратное повышение АлАТ, АсАТ ■ Гипопротеинемия гипоальбуминемия	■ Желтуха кожи, слизистых, серозных оболочек и внутренних органов ■ Резкая дистрофия гепатоцитов ■ Обширные очаги некроза, некробиоза

На аутопсии обнаруживали тяжелые нарушения легочного кровообращения, прогрессирующий интерстициальный и альвеолярный отек с экстравазацией эритроцитов, макрофагов и других клеток крови (см. табл. 4).

В отличие от септикопиемии, в случаях септицемии и бактериально-токсического шока не выявляли тяжелых гнойных поражений эндо- и миокарда, патоморфологические находки при исследовании сердца были минимальны, несмотря на рано развивающиеся и прогрессирующие при шоке симптомы нарушения кровообращения (гипотензия, значимое увеличение частоты сердечных сокращений и др.).

Развитие отека мозга проявлялось такими симптомами, как вялость, апатия, заторможенность и кома (табл. 5).

О значимом повреждении почек в группе погибших свидетельствовала не столько олиго- и анурия, которая всегда сопутствует резкому снижению АД и отражает гемодинамические проблемы клубочковой фильтрации, сколько значимое повышение концентрации креатинина

и выпот в серозные полости – брюшину, плевру и перикард.

У всех больных также отмечены те или иные клиничко-лабораторные и патоморфологические признаки повреждения печени: иктеричность, увеличение размеров, повышение концентрации билирубина и других параметров (см. табл. 5).

В случаях септицемии и септикопиемии очень разными оказались данные исследования маточно-плацентарного комплекса.

При септицемии матка была единственным органом, где имелись обширные гнойные и гнойно-некротические процессы, захватывавшие децидуальную ткань, миометрий и серозную оболочку (табл. 6).

При септикопиемии чаще наблюдали очаговый фибринозный эндометрит, метрит, но были отмечены гнойные процессы в трубах, яичниках. Это обстоятельство, по нашему мнению, еще раз подтверждает разные источники инфекции – экстрагенитальные у беременных с септикопиемией и генитальный в случаях септицемии, более характерной для послеродового периода.

Таблица 6

Состояние половых органов, последа у погибших от сепсиса (данные аутопсии)

Септицемия	Септикопиемия
■ ДНК вирусный, хламидийный плацентит ■ Гнойный, гнойно-некротический эндо-экзоцервицит ■ Гнойный, гнойно-некротический эндометрит, метрит, панметрит ■ Микроабсцессы, отек, миолиз миометрия ■ Тромбоз вен матки, малого таза ■ Множественные кровоизлияния в яичниках	■ Очаговый фибринозный (редко фибринозно-гнойный) эндометрит, метрит ■ Тромбоз вен матки и малого таза ■ Острый гнойный сальпингит ■ Абсцессы в яичниках

В целом данные аутопсии при септицемии, осложненной шоком, были зеркальным отражением произошедших клинико-патофизиологических событий. При этом, кроме гнойного процесса в матке, ни в одном случае не обнаружено абсцедирующих или иных гнойных скоплений и метастазов в других органах.

За исключением двух случаев очень быстрой гибели женщин, у остальных больных бактериально-токсическому шоку сопутствовало развитие синдрома ДВС, который не удавалось полностью купировать вплоть до конца жизни.

Наверное, синдром ДВС с фактической неизбежностью его развития при шоке представляет одну из самых больших врачебных проблем: следует признать недостаточным понимание врачами высокой вероятности этого осложнения у больных БТШ; несмотря на простоту, почти всегда запаздывает его диагноз, по понятным причинам большие сложности вызывает лечение, которое еще больше страдает из-за запоздалых вызовов специалистов гематологической бригады.

Суть синдрома ДВС заключается в индукции процесса непрерывного образования тромбина, ключевого энзима коагуляционного каскада, обеспечивающего превращение фибриногена в фибрин. Активация коагуляционного каскада приводит к потреблению факторов свертывания, образующихся из циркулирующих предшественников и потреблению естественных антикоагулянтов, необходимых для нейтрализации постоянно образующегося тромбина. Поэтому происходит быстрое снижение их концентрации в сосудистом русле и оказывается нарушенной гемостатическая функция крови. Не случайно основным методом лечения синдрома ДВС является замещение потерянных компонентов гемостаза, а основным лечебным средством для этих целей на сегодня остается СЗП.

Успех лечения зависит и от возможно более ранней диагностики синдрома ДВС. Ориентирами для диагноза являются определение числа тромбоцитов, определение протромбинового, тромбинового, активированного частичного тромбопластинового времени и концентрации фибриногена. Укорочение временных параметров тестов, уменьшение числа тромбоцитов является показателем активации системы гемостаза, что характерно для субклинической фазы синдрома. В дальнейшем временные параметры тестов удлиняются, концентрация фибриногена и число тромбоцитов снижаются, увеличивается концентрация конечных продуктов нерастворимого фибрина или Д-димера, что свидетельствует об активации системы фибринолиза (табл. 7).

К ранним признакам синдрома ДВС относятся петехиальная сыпь на лице, крыльях носа, шее, груди, брюшной стенке, мраморность кожи. В дальнейшем присоединяются кровотечения из мест пункций, повышенная кровоточивость тканей, маточное, носовое, желудочное кровотечение (рвота кофейной гущей). При операции определяется жидкая кровь в брюшной полости, отмечается промокание послеоперационной повязки, кровотечение из дренажей.

Хорошо известны патоморфологические признаки синдрома: множественные кровоизлияния в кожу, слизистые и серозные оболочки, во внутренние органы, геморрагическая инфильтрация клетчатки малого таза, жидкая кровь в сосудах и др., которые вполне коррелируют с лабораторными данными. Так, при анализе всех случаев летальных исходов от септицемии, включая аборт, установлено, что клинические и посмертные признаки синдрома ДВС сочетаются с наиболее выраженными отклонениями в параметрах системы гемостаза. В случаях, где клиническая фаза

Таблица 7

Клинико-лабораторная характеристика фаз синдрома ДВС

Фазы	Симптомы	Тесты коагулограммы
Субклиническая (латентная)	Отсутствуют или скудные: мраморность кожи, петехиальная сыпь на теле	Число тромбоцитов ↓ АЧТВ N или ↑ Фибриноген N ТВ N или ↑ Д-димер (-) или (+)
Клиническая	Кровотечение из раневых участков, матки, носовое, желудочное и др.	Число Тг ↓ ↓ АЧТВ ↓ ↓ ТВ ↓ ↓ Фибриноген ↓ Д-димер (++)
Клиническая прогрессирующая	Неконтролируемое кровотечение за счет полного несвертывания крови с активацией фибринолиза: течет отовсюду	Число Тг ↓ ↓ ↓ АЧТВ ↓ ↓ ↓ ↓ ТВ ↓ ↓ ↓ Фибриноген ↓ ↓ ↓ Д-димер (+++)

синдрома не успевала развиваться из-за быстрой гибели больных, но имелись патоморфологические признаки, отклонения в гемокоагуляционных параметрах также были значимыми, но все же не достигали тех критических пределов, как в случаях развернутой клиники ДВС. Отсутствие клинических и морфологических данных за синдром ДВС у погибших от септицемии сопровождалось разнонаправленными изменениями в системе гемостаза, с преобладанием тенденций к гиперкоагуляции, а именно – повышению степени тромботеста, угнетению фибринолиза (табл. 8).

Таким образом, анализ материнской смертности от сепсиса позволяет сделать следующие выводы:

1. Экстрагенитальные очаги инфекции оказались причиной трети случаев сепсиса, который характеризовался следующими особенностями:

- Течение заболевания на фоне беременности.
- Длительность процесса и метастазирование инфекции с образованием вторичных гнойных очагов в разных тканях.
- Преобладание в микробных контаминациях золотистого стафилококка.
- Тяжелое повреждение плодово-плацентарного комплекса.

2. В остальных случаях развитие сепсиса было связано с восходящим, генитальным путем инфицирования.

Заболевание характеризовали:

- Крайне неблагоприятный фон в виде соматической, гинекологической патологии, осложненного акушерского анамнеза, т.е. фактическая неготовность организма к беременности.
- Постоянная угроза невынашивания и другие осложнения в процессе беременности.
- Развитие премоурбидного состояния и появление первых симптомов еще до окончания беременности.
- Преимущественный высеv энтеробактерий и неспорообразующих анаэробов.
- Развитие бактериально-токсического шока и синдрома ДВС.

Основные принципы лечения сепсиса и его осложнений хорошо известны.

1. Острая недостаточность внешнего дыхания делает необходимыми срочные меры по ее устранению вплоть до ИВЛ.

2. Проблемы с кровообращением, снижение объема плазмы, нарушение перфузии заставляют прибегать к срочной и адекватной по объему инфузионной терапии с предпочтением кристаллоидных растворов.

3. Для поддержания сердечной деятельности и других функций используют допамин, другие средства специфического лечения.

4. Очевидна необходимость удаления (санации) очага инфекции, назначения антибактериальных средств широкого спектра действия последних поколений и/или эффективных при конкретных возбудителях.

Немаловажный фактор – своевременность применения всего лечебного комплекса, объем которого расширяется по мере утяжеления клинического течения сепсиса.

Возникает вопрос: если все указанные принципы лечения хорошо известны, то с чем связана высокая летальность от этого осложнения беременности и послеродового периода?

Анализ материнской смертности свидетельствует о стереотипном наборе ошибок, без устранения которых невозможно исправить ситуацию. В кратком обобщенном варианте они выглядят следующим образом:

- ♦ Недостаточный учет фоновой патологии.
- ♦ Отсутствие внимания к анамнестическим и клинико-лабораторным индикаторам текущего инфекционного процесса.
- ♦ Некачественное лабораторное, бактериологическое, УЗ и другое обследование на всех этапах ведения женщин.
- ♦ Неудовлетворительная и просто некачественная работа терапевтов женских консультаций и многопрофильных больниц.
- ♦ Недостаточное привлечение к обследованию и лечению других специалистов (кардиологов, нефрологов), а также некачественные консультации этих специалистов.
- ♦ Недооценка развивающихся осложнений бе-

Таблица 8

Показатели коагулограммы у больных септицемией, осложненной БТШ

Клиника синдрома ДВС (кровотечение)		Да	Нет	Нет
Морфологическое подтверждение ДВС		Да	Да	Нет
Показатели	Норма			
АПТВ, сек	35–40	131,3 ± 10,4	120,0 ± 12,9	57,0 ± 3,9
Число Тг, 10 ⁹ /л	250–400	45,0 ± 27,5	127,5 ± 24,4	140,0 ± 17,8
Протромбиновый индекс, %	80–120	50,5 ± 12,2	67,0 ± 14,4	78,0 ± 4,1
Фибриноген, г/л	3,0–3,5	1,2 ± 0,3	2,0 ± 0	2,0 ± 0
ФА, %	8–12	25,0 ± 2,0	34,5 ± 5,6	5,0 ± 1,2
Тромботест, степень	III–V	Нет данных	II–III	VI–VII
Д-димер	(–)	(+)	Нет данных	Нет данных

ременности и симптомов инфекционно-воспалительного процесса.

♦ Запоздалые госпитализации, неоправданные отказы в госпитализации и выписки из стационаров при прогрессирующей тяжести осложнений в период поздней беременности.

♦ Неоправданная тактика пролонгирования беременности, особенно поздних сроков в случаях преждевременного излития околоплодных вод, нарастающей тяжести других осложнений, запоздалое родоразрешение. В результате восемь из 9 операций кесарева сечения выполнены в экстренном, а не в плановом порядке, хотя основная часть этих пациенток находилась в родовых отделениях, они имели доношенную или переносимую беременность. В связи с клиникой тяжелого сепсиса, развитием бактериально-токсического шока, кровотечения в трех случаях операция кесарева сечения была расширена до ампутации, экстирпации матки, в одном случае выполнена экстирпация матки с плодом, еще две женщины погибли на фоне беременности и родового акта.

Другие серьезные недостатки:

♦ Плохое наблюдение и обследование в послеоперационном и послеродовом периоде с крайне запоздалыми диагнозами текущего инфекционно-воспалительного процесса и значительной недооценкой его тяжести.

♦ Запоздалые релапаротомии в связи с бактериально-токсическим шоком, синдромом ДВС, перитонитом, вместо которого диагностируют «парез кишки», забывая об атипичности течения перитонита у родильниц, у которых неразрешающийся на фоне лечения парез и является основным симптомом перитонита.

Характерны неадекватная и запоздалая помощь при сепсисе, развитии бактериально-токсического шока, несоответствие лечебных мероприятий тяжести случая и общей клинической ситуации. Это касается не только запоздалых оперативных вмешательств, но и вопросов инфузионно-трансфузионного, антибактериального и другого лечения, начала и качества реанимационных мероприятий в целом.

Анализ показывает, что смерть была предотвратима как минимум у 10 из 15 погибших женщин.

Таким образом, успех лечения сепсиса зависит от учета всех фоновых факторов риска и симптомов развивающегося преморбидного состояния еще во время беременности с правильным акцентом на этих данных как ранних (нередко – родовых) индикаторах гнойно-септической инфекции. Указанные моменты в совокупности со своевременным диагнозом сепсиса, своевременным началом лечения и его адекватностью тяжести конкретной ситуации – единственные помощники врача в решении сложной проблемы снижения материнской смертности от сепсиса.

Литература

1. Абрамченко В.В., Костючек Д.Ф., Хаджиева Э.Д. Гнойно-септическая инфекция в акушерстве и гинекологии, СПб., 2005.
2. Билибин А.Ф. Сепсис. Тер.архив, 1978, Т. 50, № 8 С. 119–124.
3. Бубличенко Л.И. Современная классификация послеродовых заболеваний. Новости медицины, 1950, Вып. 16, С. 53–58.
4. Лыткин М.И. Сепсис. БМЭ, М., 1984, Т. 23, С. 114–132.
5. Савичева А.М., Башикова М.А. Урогенитальный хламидиоз у женщин и его последствия, 1998, НГМА, Нижний Новгород.
6. Цвелев Ю.В., Кура Е.Ф., Кочеровец В.И., Баскаков В.П. Анаэробная инфекция в акушерско-гинекологической практике, 1995, СПб.
7. Cunningham F. G., Mac Donald P.C., Gant N.F. et al. Williams Obstetrics, 22th Edition, 2005, Norwalk, Connecticut.
8. Hotchkiss R.S., Karl I.E. The pathophysiology and treatment of sepsis N Engl. J. Med., 2003, Vol. 348, P. 138–145.

SEPSIS AND MATERNAL MORTALITY

Repina M.A.

■ **Summary:** A retrospective review of material deaths from sepsis in Saint-Petersburg was undertaken for the period 1996–2004. Maternal mortality ratios from sepsis for that period 12.4 per 100000 live birth. Conclude made, that the treatment of patiens with sepsis during pregnancy or puerperium should be much more intensive.

■ **Key words:** sepsis; Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS); obstetrics; maternal mortality



© М.Ю. Коршунов¹,
Г.В. Учваткин², Е.И. Сазыкина²

Государственный медицинский
университет им. акад. И.П. Павлова,
Санкт-Петербург: кафедра акушерства
и гинекологии¹;
Ленинградская областная клиническая
больница², Санкт-Петербург

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ АНТИСТРЕССОВЫХ ОПЕРАЦИЙ

■ В обзорной статье изложены частота, предпосылки, классификация, клинические проявления и патогенез осложнений хирургических операций, направленных на коррекцию стрессового недержания мочи, а также пути их преодоления и профилактика.

■ **Ключевые слова:** стрессовое недержание мочи; хирургическое лечение; осложнения

Хирургические методы занимают ведущее место в лечении стрессовой инконтиненции [2, 27]. Из описанных за последнее столетие более чем 200 вариантов хирургической коррекции стрессового недержания мочи большая часть уже стала историей. Спектр применяемых на практике вмешательств не столь широк. Это стало особенно очевидно после появления операции TVT и ее аналогов. На сегодняшний день выделяют следующие основные классы антистрессовых операций:

1. Слингвые операции, в том числе TVT.
2. Позадилонные операции: цистоуретропексия по Marshall-Marchetti-Krantz (ММК), кольпосуспензия по Burch.
3. Игольчатые подвешивающие операции (уретроцервикопексии).
4. Периуретральное или трансуретральное введение биоимплантатов.

Выбор того или иного вмешательства определяется типом и степенью выраженности недержания мочи, наличием сопутствующего пролапса тазовых органов, неэффективностью предыдущего лечения, возрастом и соматическим статусом пациентки, стоимостью процедуры и др. Вместе с этим, согласно проведенному метаанализу результатов хирургического лечения стрессового недержания мочи, наиболее эффективными считаются sling-операции и позадилонная кольпосуспензия (Burch) [16]. Слинги имеют высокую эффективность при любом варианте стрессового недержания мочи – как при нарушении анатомической поддержки уретры, так и при сфинктерной недостаточности [3]. Позадилонные операции рекомендуется выполнять только при гипермобильности уретры без сфинктерной недостаточности, если есть сопутствующие показания для лапаротомии [27]. Остальные методы имеют определенные, более узкие показания к применению. Так, основная область применения игольчатых подвешивающих операций – это лечение стрессового недержания мочи у пожилых и ослабленных больных, поскольку эти операции менее инвазивные, чем классические sling-операции (как, например, апоневротический sling). Их недостатком является значительно более низкая эффективность, особенно отдаленная [5]. Поэтому с появлением миниинвазивных слингов (TVT, TVT-Obturator и их аналоги) использование игольчатых операций резко снизилось. Периуретральные или трансуретральные инъекции показаны при сфинктерной недостаточности, в основном, у пожилых пациенток, как временная мера у женщин репродуктивного возраста, при отказе от оперативного лечения или противопоказаниях к нему. Эффект процедуры прогрессивно снижается с течением времени, и чаще всего требуются повторные инъекции [7].

Оптимальный выбор того или иного вмешательства будет зависеть не только от ожидаемого лечебного эффекта, но и от существующей вероятности развития осложнений. Поэтому прогнозирование, профилактика и устранение осложнений антистрессовых операций являются важной составляющей лечения больных.

Применительно к реконструктивным операциям на тазовом дне и, в частности, к операциям по устранению недержания мочи, которые по своей сути направлены на улучшение качества жизни, осложнением хирургического вмешательства можно считать любой исход, который не удовлетворяет этому условию, то есть приводит к усугублению недержания мочи или появлению новых неблагоприятных последствий [23].

Характер осложнений во многом определяется техникой оперативного вмешательства, а также зависит от множества других факторов: возраста, соматического статуса, анамнеза, сопутствующей гинекологической, урологической или проктологической патологии, от того, какие вмешательства выполняются параллельно с антистрессовыми, например, гистерэктомия и коррекция пролапса тазовых органов [3, 7, 23]. Кроме этого, на субъективную оценку результата операции оказывают определенное влияние индивидуальные особенности пациентки, ее ожидания и надежды на выздоровление, что особенно значимо после предыдущих неэффективных антистрессовых вмешательств. Рецидив недержания мочи может вызывать у больной чувство фатальности заболевания, невозможности излечения. [4, 7]. В отсутствие «золотого стандарта» антистрессовой операции огромную роль играет собственный опыт врача и техническое исполнение операции, большое значение приобретают исполнительность пациента, его социальный статус и т. д. [3].

Осложнения антистрессовых операций целесообразно разделить на *интраоперационные* (0 – 24 часов), *ранние* (24 часа – 6 недель) и *поздние* (развившиеся позднее 6 недель после операции) [3].

Интраоперационные осложнения

Кровотечение

Источником кровотечения при влагалищных операциях, особенно при широкой сепаровке слизистой влагалища, чаще всего является пузырное венозное сплетение. При выполнении позадилоновых вмешательств (операция Burch, паравагинальная коррекция) и slingовых операций опасность представляет пузырное венозное сплетение, obturatorная артерия и ее ветви (г. rubicus), а также поверхностная надчревная артерия, являющаяся ветвью бедренной артерии. Безусловно, большинство случаев кровотечения

можно предотвратить. Для этого, кроме соблюдения всех алгоритмов предоперационного обследования (тщательный сбор анамнеза, осмотр, коагулограмма и т. д.), следует придерживаться определенных правил оперативной техники. С учетом топографии указанных выше сосудов, не следует проводить иглы-проводники TVT или иглы для уретропексий (Stamey, Pereyra) слишком латерально. Диссекцию необходимо производить при достаточном натяжении тканей, под постоянным зрительным контролем, придерживаясь определенного слоя. Небольшие кровоточащие сосуды можно коагулировать. Диффузное кровотечение из влажной раны умеренного характера, как правило, удается остановить при помощи тугого тампонирувания или введенным во влагалище катетером Foley с 50–60 мл жидкости, который также выполнит функцию тампонады. В нашей практике реконструктивных операций на женском тазовом дне мы не встречались с массивным кровотечением при ранении маточных, obturatorных артерий или подвздошных сосудов, которое может быстро приводить к дестабилизации состояния больной и требует немедленной интенсивной терапии, а иногда и лапаротомии с перевязкой кровоточащего сосуда. Однако в литературе имеются указания на подобного рода осложнения [22, 26]. Если источник массивного кровотечения найти не удастся, может потребоваться перевязка подвздошных артерий [23].

Ранения мочевого пузыря

Повреждение мочевого пузыря может произойти во время диссекции влагалищной стенки от перивезикальной фасции, при вхождении в позадилоновое пространство или во время проведения игл при slingовых операциях. Для постоянного опорожнения пузыря и контроля за состоянием мочи перед началом операции в мочевой пузырь устанавливают катетер Foley. Отсутствие мочи в пузыре делает его более компактным. Вскрытие тазовой фасции для вхождения в позадилоновое пространство не должно производиться слишком проксимально (близко к дну пузыря). При подозрении на ранение пузыря для того, чтобы определить его место, а в последующем для контроля за ушиванием раны, через катетер в пузырь вводится метиленовый синий. Ушивание пузыря производят послойно рассасывающимися швами. Стенка влагалища ушивается таким образом, чтобы линии швов не соприкасались. Это делается для профилактики образования в последующем фистул. После операции рекомендуется оставить катетер в пузыре не менее чем на 1 неделю и назначить антибактериальную терапию, а перед выпиской произвести цисто-

уретрографию. Если повреждение произошло во время операции надлобковым доступом, дренирование пузыря проводят через эпицистостому. Не диагностированные и не ушитые повреждения приводят в последующем к инфицированию и образованию фистул [1]. Вторым вариантом повреждения мочевого пузыря – это проведение через его стенку игл-проводников во время слинговых операций или операции TVT. В обоих случаях определить повреждение стенки пузыря помогает цистоскопия. Осмотр полости мочевого пузыря выполняется при помощи оптики 70°, осмотр уретры производится оптикой 0° или 30°. При обнаружении повреждения не следует поддаваться панике: нити слинга можно легко извлечь и провести иглы заново, более латерально (ушивание пузыря при этом не требуется). В случае TVT, проленовая петля после удаления полиэтиленовых чехлов плотно фиксируется в тканях, и ее извлечение тогда крайне затруднено, поэтому необходимо четко соблюдать алгоритм: сперва игла проводится до появления ее кончика на передней брюшной стенке (петля еще не проведена), затем производится цистоскопия (металлическая игла будет хорошо видна в случае перфорации), и только после этого завершается проведение иглы, а за ней и петли в ее окончательное положение. То же самое повторяют с другой стороны. Если обнаружена перфорация пузыря, игла выводится в обратном направлении, после чего производится вторая попытка. Ушивание пузыря при этом не требуется, но в пузыре как минимум на неделю оставляют постоянный катетер и добавляют антибактериальную терапию. Надо отметить, что производителем комплекта TVT предусмотрена дополнительная профилактика этого осложнения – специальный жесткий направитель катетера. Он вводится через катетер в пузырь с целью отведения его в сторону, противоположную месту проведения иглы. Риск ранения мочевых путей может оказаться ниже при выполнении операции трансобтураторным доступом под более дистальным участком уретры (TOT, TVT-Obturator) [9].

Повреждение уретры – довольно редкое интраоперационное осложнение, поскольку уретра достаточно легко определяется по находящемуся в ней катетеру. Тем не менее, во избежание повреждений не следует производить диссекцию и накладывать швы слишком медиально. Если это все же произошло, ушивание производят двумя рядами рассасывающихся швов и, как и в предыдущем случае, стараются избежать перекрывания линий швов на стенках влагалища и уретры. Иногда повреждение уретры выявляется только в послеоперационном периоде. Клиническим проявлением может быть постоянное подтекание

мочи, несмотря на восстановленную анатомию поддерживающего аппарата [23].

Следует помнить о возможности развития *некроза слизистой уретры* после периуретрального введения биоимплантатов, который наблюдается при введении имплантата не в периуретральные ткани, а непосредственно под слизистую уретры, приводя к ее ишемии. Некроз развивается в достаточно короткие сроки и приводит к выходу инъецированного материала в уретру с рецидивом СНМ. Клинически некроз проявляется неотчетливо: могут наблюдаться боли в уретре, гипертермия, гнойный уретрит. Надежной профилактикой этого осложнения является введение материала под контролем уретроскопии. Лечение заключается в назначении антибактериальной терапии. В случае значительного отека уретры с развитием задержки мочи рекомендуется временная пункционная цистостомия [7].

Повреждения мочеточников довольно редки при выполнении антистрессовых операций, особенно влагалищным доступом. Опасность повышается при наличии спаечного процесса вследствие предыдущих операций. Наиболее опасны следующие манипуляции: вхождение в позадилоное пространство чересчур проксимально (близко к дну мочевого пузыря), ушивание центрального дефекта цистоцеле и купола влагалища в случае симультанно выполняемой гистерэктомии. При подозрении на повреждение мочеточника проводят цистоскопию после в/в введения индигокармина. Чаще всего бывает достаточно извлечения нитей и повторного наложения швов. В редких случаях требуется реимплантация мочеточников через определенное время в послеоперационном периоде [23].

Ранние осложнения

Инфекция может развиваться в области влагалищных швов, надлобкового разреза, в предпузырной клетчатке или мочевых путях. Благоприятные условия для развития инфекционного процесса создаются при длительных операциях, кровотечении, наличии недренируемых закрытых пространств, где скапливается кровь и экссудат, а также при использовании нерассасывающихся швов и инородных материалов [8]. Вероятность развития мочевой инфекции повышается при длительном нахождении постоянного катетера в мочевом пузыре. Показано, в частности, что каждый последующий день нахождения катетера в мочевом пузыре повышает риск инфекционных осложнений на 6–7,5 % [13]. Профилактика заключается в предоперационном обследовании (влагалищный мазок, общий анализ мочи, иногда посев мочи с определением чувствительности к

антибиотикам), лечении вагинитов и цистоуретритов, тщательной подготовке и обработке операционного поля, ирригации операционной раны антисептическими растворами, периоперационном введении антибиотиков широкого спектра действия, профилактическом дренировании клетчаточных пространств, по возможности раннем удалении постоянного катетера. Методами лечения остаются антибактериальная терапия, вскрытие и дренирование абсцессов и флегмон. Если инфекция развилась на фоне биологических или синтетических материалов с образованием эрозий и абсцессов, то требуется удаление или обширная резекция протезов. Инфекции нижних мочевых путей могут проявляться учащенным мочеиспусканием, императивными позывами и ургентным недержанием мочи. Это следует учитывать и не торопиться ставить диагноз «гиперактивность мочевого пузыря», прежде чем не будут проведены обследование на наличие инфекции и соответствующая антибактериальная терапия. Иногда, особенно после создания интравезикальной обструкции, цистит может привести к развитию острого пиелонефрита, со всеми вытекающими схемами лечения и повторной госпитализацией [23].

Формирование абсцесса после периуретрального введения биоимплантатов происходит чаще всего при несоблюдении правил асептики и антисептики. Несмотря на относительную простоту процедуры, она должна выполняться в условиях операционной с внутривенным введением антибиотиков широкого спектра действия во время операции. Лечение заключается в трансвагинальном вскрытии абсцесса и дренировании его полости.

Отторжение имплантата часто связано с индивидуальной непереносимостью пациентом используемого материала и, соответственно, плохо прогнозируется. Механизм отторжения обычно включает иммунную реакцию тканей на инородный материал с последующим присоединением инфекции. В ряде случаев отторжение происходит по типу формирования абсцесса [8].

Остеомиелит лонной кости – нечастое осложнение антистрессовых операций. Ранее он был описан в период широкого применения операции ММК, затем эндоскопических подвешивающих операций и при использовании костных фиксирующих шурупов [23]. Лечение данного осложнения – сложный, трудоемкий и длительный процесс. Он включает в себя антибактериальную терапию, гипербарическую оксигенацию, внутрикостные блокады, а в особо тяжелых случаях – резекцию части лонной кости. Для предупреждения этого осложнения при выполнении слингов и иголь-

чатых подвешивающих операций используются иглы и проводники с чуть закругленным концом. Проведение иглы должно быть чрезвычайно корректным. Игла должна идти параллельно лонному сочленению, иногда чуть касаться его с целью ориентации.

Урогенитальные фистулы, по данным литературы, встречаются нечасто – от 0 до 6 % [7]. Фистулы развиваются, как правило, в течение 10 дней после операции вследствие нераспознанных повреждений уретры или мочевого пузыря, инфекции или ишемического некроза влагалищной стенки, особенно у больных с гипоплазией или после лучевой терапии [1]. Частота этого осложнения наиболее высока после операций с использованием синтетических материалов, особенно слинговых. Помимо стенки влагалища слинг может прорезать уретру и иногда мочевой пузырь. Такое осложнение чаще всего связано со слишком тугим наложением петли, поэтому слинг всегда должен располагаться свободно (принцип «tension-free») [6].

Эрозии чаще наблюдаются при использовании синтетических материалов, которые применяют для классических слингов и коррекции цистоцеле [15]. Значительно реже они бывают после сакрокольпопексии и операции TVT [8]. Эрозии проявляются болезненным и учащенным мочеиспусканием (в случае эрозии в просвет уретры или мочевого пузыря), влагалищными выделениями и диспареунией (при эрозии стенки влагалища). Требуется резекция эрозированного участка материала с последующим восстановлением целостности влагалищной стенки. Профилактикой образования эрозий служит соблюдение принципа «tension-free», использование эстрогенов до и после операции у пациенток с эстрогенодефицитом. Желательно не делать U-образных разрезов слизистой влагалища, при диссекции не оставлять слишком тонкого, лишенного питания слоя слизистой, который затем прикроет протез. По возможности, следует избегать применения синтетических материалов у пациенток с предыдущими осложнениями подобного характера, с поливалентной аллергией, сахарным диабетом и т. п. [8, 15].

Повреждения нервных стволов

Широкая латеральная диссекция в позадилонном пространстве (например, при выполнении операции Burch или абдоминальной паравагинальной коррекции) может привести к повреждению ветвей седалищного или obturatorного нервов. Несколько чаще может наблюдаться вовлечение в шов ветвей подвздошно-пахового нерва. Он располагается латерально у лонных костей [23, 24].

Его повреждение приводит к изнуряющим постоянным болям над лоном [23]. Во избежание этого подвешивающие нити или иглы TVT не следует проводить слишком латерально, и выводить их нужно прямо над лоном, не отступая кверху и в стороны. *Невропатия бедренного и малоберцового нервов* в послеоперационном периоде связана с неправильным закреплением ног пациентки в держателях, чересчур тугим затягиванием ремней, отсутствием мягких прокладок между ногой и фиксатором. Это надо обязательно учитывать, так как боли и слабость мышц нижних конечностей могут значительно ухудшить субъективное восприятие пациенткой эффекта от операции, которая сама по себе могла пройти удачно [3].

Трансобраторный доступ при проведении петли чреват собственными осложнениями. Так, существует вероятность повреждения обтураторного нерва, что сопровождается болевым синдромом в области соответствующего бедра [17, 20]. В нашей практике мы сталкивались с одним подобным случаем. Чаще всего специального лечения не требуется, и боли прекращаются в течение 1–2 месяцев [20].

Затрудненное мочеиспускание

Основная цель антистрессовых операций – улучшение условий для смыкания стенок уретры. Несмотря на то, что дизайн антистрессовых операций не предполагает обструктивного воздействия на уретру, совершенно очевидно, что в самой оперативной технике кроются все предпосылки для этого. Что и подтверждается на практике. Обструктивные симптомы той или иной степени выраженности могут развиваться после любых операций с частотой в среднем 2,5–24 %, а по некоторым данным – вплоть до 64 % [3, 10]. Клинически они проявляются в виде послеоперационной задержки мочи, необходимости напрягаться или принимать необычную позу для осуществления акта мочеиспускания, в виде учащенного мочеиспускания, увеличения объема остаточной мочи, императивных позывов, истончения и ослабления струи. У большинства пациентов со временем симптомы самостоятельно ослабевают или разрешаются [19]. В случае задержки мочи в стационаре осуществляют периодическую катетеризацию и обучают пациентку технике самостоятельной катетеризации, после чего иногда назначают альфа-адреноблокаторы или холинолитические препараты и выписывают под амбулаторное наблюдение. Альтернативной методикой является наложение эпицистостомы, которой пациентка пользуется самостоятельно – сначала для выведения всей мочи, а при восстановлении самостоятельного

мочеиспускания – для выведения и измерения остаточной мочи. Основываясь на данных литературы, можно ожидать, что в течение максимум 60 дней после наложения слинга это состояние все же разрешится [7]. Если этого не происходит, то требуется оперативное вмешательство – ослабление слинга (sling release), после которого, как правило, пациентка продолжает удерживать мочу, а если нет, то ей может быть предложено повторное антистрессовое вмешательство [7, 23]. Избежать обструкции можно, если при всех видах слинговых операций соблюдать указанный выше принцип «tension-free». Можно предложить несколько способов: 1. В просвет уретры вводят тубус цистоскопа и слегка приподнимают его (примерно на 30 градусов), и только тогда производят завязывание подвешивающих швов. 2. Вместо тубуса можно использовать хирургический зажим, который в сомкнутом виде помещают между уретрой и петлей слинга. 3. При выполнении операции TVT под местной анестезией пациентку просят осуществить серию кашлевых толчков, и при этом, медленно подтягивая петлю, оценивать подтекание мочи. Первый кашлевой толчок, не сопровождаемый выделением мочи, является сигналом для хирурга – петлю оставляют в этом положении – без какого-либо натяжения. 4. При выполнении операции Burch также не надо стремиться максимально затянуть швы, приближая стенки влагалища к связке Купера [7].

Другая причина обструкции связана с недооценкой стадии пролапса передней стенки влагалища. Восстановление анатомии уретры и уретровезикального сегмента на фоне низко расположенного дна мочевого пузыря создает все условия для перегиба на том уровне, где производится антистрессовая операция. Образуется подобие клапана, не позволяющего моче свободно поступать из мочевого пузыря в уретру. Этого осложнения можно избежать, тщательно планируя объем оперативного вмешательства, чтобы ликвидировать все сопутствующие локализации пролапса гениталий [18].

Острая задержка мочи после периуретрального введения биоимплантатов развивается, как правило, при избыточном введении материала, реже вследствие отека уретры. Если осложнение возникло, то устанавливают уретральный катетер в сочетании с назначением альфа-адреноблокаторов. Если по истечении недели самостоятельное мочеиспускание не восстановилось, то выполняется пункционная цистостомия с периодическим бужированием уретры. Если и это не приводит к разрешению осложнения, то приходится выполнять трансуретральное вскрытие локуса имплантата и его удаление.

Поздние осложнения

Впервые развившаяся гиперактивность детрузора

Как известно, частота смешанного типа недержания мочи высока [11]. При этом существует высокий риск сохранения или усиления гиперактивности детрузора после хирургической коррекции стрессового компонента – примерно 46–66 %. В связи с этим, при отсутствии выраженных анатомических дефектов со стороны тазового дна, ургентный компонент должен быть пролечен в первую очередь [2, 7]. Когда говорят о впервые развившейся (*de novo*) гиперактивности детрузора, то подразумевают, что пациенту проводилось комплексное уродинамическое исследование до операции и тогда гиперактивность детрузора выявлена не была. Существуют разные мнения о природе этого осложнения. Возможно, у данных пациентов имела место гиперактивность детрузора, не выявленная до операции, что особенно часто наблюдается при обследовании больных с тяжелой степенью сфинктерной недостаточности. Другой предполагаемый механизм заключается в создании субклинической уретральной обструкции, которая проявляется только ургентными жалобами. Третий механизм – это пересечение периферических нервов мочевого пузыря во время диссекции тканей [23]. Так или иначе, чаще всего это осложнение наблюдается после слинговых операций и позадилонной кольпосуспензии (до 34%) [3]. После парауретрального введения биоимплантантов описаны случаи транзиторной гиперактивности детрузора (5–20 %) [7]. Лечение заключается в регуляции питьевого режима, тренировке мочевого пузыря, назначении холинолитических препаратов.

Пролапс тазовых органов

Одним из звеньев патогенеза пролапса тазовых органов (ПТО) является изменение формы влагалищной оси и смещение ее кпереди, что «открывает» задние поддерживающие структуры для действия внутрибрюшного давления. Пролапс любой локализации, не ликвидированный симультанно с антистрессовой операцией, может прогрессировать в ускоренном темпе, и у большинства женщин развивается в течение 10–15 лет после операции [3, 7]. Чаще всего приходится сталкиваться с энтероцеле и ректоцеле (7–29 %), особенно после позадилонной кольпосуспензии, а после игольчатых подвешивающих процедур – и с цистоцеле (2 %). Имеются и обратные данные – о «профилактическом» влиянии субуретральных слингов в отношении развития цистоцеле [14]. Не всегда развившийся пролапс необходимо лечить, часто он бывает небольшой стадии и бессимптомным. Однако нередки случаи и

повторных операций. Профилактика заключается в полноценном и своевременном выявлении и коррекции всех дефектов поддерживающего аппарата тазового дна [3, 7].

Диспареуния и хронический болевой синдром

Диспареуния имеет место у 1,5 % пациентов, перенесших игольчатые подвешивающие операции и почти у 4 % после кольпосуспензии. Боли после операции чаще всего связаны с вовлечением в шов или в воспалительный околошовный инфильтрат подвздошно-пахового нерва. Данное осложнение наблюдается у 10 % пациентов, перенесших игольчатые операции и у 12 % – кольпосуспензию. Для купирования боли применяется физиотерапия, новокаиновые блокады. В 5 % случаев требуется пересечение шва на пораженной стороне, нередко, к сожалению, приводящее к снижению антистрессового эффекта операции [7].

Отсутствие эффекта от операции или рецидив недержания мочи

По частоте развития эта проблема, к сожалению, остается одной из основных после хирургического лечения стрессового недержания мочи, и многими авторами рассматривается как осложнение в контексте оценки качества жизни [3, 7, 23]. Рецидив инконтиненции может развиваться в силу следующих причин [23]:

1. Несостоятельность (разрыв или прорезывание) швов после синтетических слингов или игольчатых подвешивающих операций. Проявляется относительно рано – в первые дни (пока не сформировался рубец) и, как правило, резко наступившим рецидивом СНМ. Пациенты могут достаточно четко указать точное время и обстоятельства, при которых это произошло (резкое движение, подъем тяжести, натуживание), а иногда даже описать свои ощущения в тот момент («что-то лопнуло внутри»). Причины преимущественно следует искать в технических погрешностях хирурга. К таковым относится, во-первых, неправильный выбор шовного материала. Следует учитывать, что большинство авторов предпочитает использовать монофиламентный нерассасывающийся шовный материал (пролен № 1) [23].

2. Захват недостаточного объема ткани той структуры, к которой предполагается фиксировать шов (периуретральные ткани в случае игольчатых операций, апоневроз передней брюшной стенки в случае слинговых операций, связки Купера при операции Burch и реже, в силу редкого применения в современной урогинекологии, надкостницы лонной кости при операции ММК). Безусловно, подобному осложнению способ-

твует слишком активное поведение пациентов, особенно тучных, в послеоперационном периоде. Прорезывание швов может произойти и со стороны передней брюшной стенки – через подкожную жировую клетчатку. Во избежание последнего следует рассекать кожу и клетчатку до апоневроза, с расчетом уложить узел фиксирующих нитей непосредственно на апоневроз. Значительно реже плохой эффект антистрессовой операции бывает связан с созданием недостаточного натяжения нитей.

3. Неадекватный выбор и/или техническое исполнение операции. Выделяют два основных патогенетических варианта СНМ – обусловленное гипермобильностью уретры и недостаточностью уретрального сфинктера. В каждом из этих случаев могут быть эффективны разные операции. Так, при «сфинктерном» недержании рекомендуется накладывать слинг или производить парауретральное введение биоимплантатов [3, 7, 23]. В противном случае (например, уретропексии) рецидив практически неминуем. Иногда сфинктерная недостаточность имеет ятрогенную природу, то есть является результатом хирургических манипуляций. Сфинктер уретры легко повреждается при грубых действиях вблизи от уретры [2, 23]. В этой связи большинство рецидивов СНМ после хирургического лечения относят к III типу СНМ, что и следует учитывать при выборе повторной операции [2].

4. Несостоятельность собственных тканей пациента (эстрогеновый дефицит, дисплазия соединительной ткани). Низкая эстрогенная насыщенность и/или врожденная несостоятельность соединительной ткани способствует как прорезыванию швов, так и растяжениям и разрывам соседних структур. У таких пациентов особенно важно соблюдать принцип максимальной коррекции всех дефектов тазового дна при устранении стрессовой инконтиненции. Кроме того, хорошие результаты дает применение в пред- и послеоперационном периоде препаратов, содержащих натуральные эстрогены, а также применение синтетических протезов для коррекции пролапса тазовых органов и СНМ [7]. В мировой и отечественной практике накапливается опыт их использования, и полученные результаты выглядят весьма обнадеживающими [7, 12, 25]. Безусловно, существуют специфические для инородных нерассасывающихся материалов осложнения, о которых уже говорилось выше.

5. Миграция имплантированного материала в случае периуретрального введения биоимплантатов. Миграция имплантированного материала в пределах парауретральных тканей – осложнение плохо прогнозируемое. Проявляется как

неэффективность вмешательства сразу после удаления мочевого катетера в послеоперационном периоде. Это осложнение может зависеть от техники введения материала, которое должно выполняться в одно место без значительного изменения локализации кончика иглы. Миграция введенного имплантата в отдаленные сроки после операции входит в описанные недостатки методики и не должно рассматриваться как серьезное осложнение [7].

Здесь же необходимо подчеркнуть, что возобновление недержания мочи после операции не всегда связано именно со стрессовым компонентом. Нередко значительную роль играет ургентный компонент, не диагностированный или не пролеченный до операции. Об этом следует всегда помнить и обязательно направлять рецидивных больных на комплексное уродинамическое исследование [2, 21].

Отдельно следует остановиться на операции, за последние несколько лет заслужившей доверие во многих странах, в том числе и в России – *пластике свободной синтетической петлей (TVT)*. Этим она обязана простоте исполнения, высокой эффективности (87–98 % при послеоперационном наблюдении 1–3 года) и низкой частотой осложнений, которая невелика и составляет около 3 %. К сегодняшнему дню в мировой практике описаны следующие осложнения [25, 28, 29]:

1. Задержка мочи или затрудненное мочеиспускание. Частота – от 2 до 17 %, что заметно ниже, чем при других слинговых операциях (2–40 %) или уретропексиях (2–50 %), и у подавляющего большинства длится не более 2–10 суток, после чего разрешается. Профилактика заключается в четком соблюдении принципа «tension free». В крайне редких случаях требуется рассечение петли.

2. Перфорация мочевого пузыря. Частота 1–3 %.

3. Кровотечение или образование гематомы. Чаще всего источником кровотечения являются венозные сплетения предпузырного пространства. Гематома нарастает, как правило, в первые 12 часов после операции и проявляется дискомфортом и ощущением распиравания в надлобковой области. Диагноз устанавливается на основании бимануального осмотра и УЗИ. Чаще всего гематома разрешается спонтанно. Очень редко требуется дренирование. В мировой литературе есть описание нескольких случаев массивного кровотечения – из варикозно расширенных вен позадилобного пространства и при ранении подвздошной вены [22, 26].

4. Инфекция. Развивается очень редко (менее 1 %) и, в основном, у ослабленных больных. Антибактериальной терапии и соответствующего охранительного режима бывает достаточно.

5. Травма тонкой или толстой кишки 0,006 %.

Разработка модификации TVT, выполняемой трансобтураторным доступом (TVT-Obturator и аналоги), призвана еще более снизить возможный риск осложнений при сохранении столь же высокой эффективности [9]. Так, реже наблюдаются ранения нижних мочевых путей, обструкция уретры, urgentные симптомы. Проведение рандомизированных контролируемых исследований в ближайшем будущем позволит получить наиболее ценную информацию по сравнению эффективности обеих методик и частоте осложнений.

Вышеперечисленные осложнения указывают на необходимость внимательного отношения к пациенту на всех этапах обследования, четкого формулирования показаний к тому или иному виду оперативного лечения и строгого соблюдения отработанной техники операции. Существенное значение приобретает правильное послеоперационное ведение и динамическое наблюдение за больными после перенесенных вмешательств.

Литература

1. Кан Д. В. Руководство по акушерской и гинекологической урологии. Москва: Медицина, 1978.
2. Пушкарь Д. Ю. Диагностика и лечение сложных и комбинированных форм недержания мочи у женщин. Дис. ... д. м. н. – М., 1996.
3. Abrams P., Cardozo L., Khoury S., Wein A. Incontinence. 2nd International Consultation on Incontinence. – 2nd Edition. Plymouth: Health Publication Ltd, 2002.
4. Berglund A. J., Eisemann M., Latos A., Latos O. Predictive factors of the outcome of primary surgical treatment of stress incontinence in women. // *Scan J Urol Nephrol*. – 1996. – Vol. 31. – P. 49–55.
5. Bodell D. M., Leach G. E. Needle suspension procedures for female incontinence. // *Urol Clin North Am*. – 2002. – Vol. 29, N 3. – P. 575–584.
6. But I., Bratus D., Faganelj M. Prolene tape in the bladder wall after TVT procedure – intramural tape placement or secondary tape migration? // *Int. Urogynecol. J.* – 2005. – Vol. 16. – P. 75–77.
7. Cardoso L., Staskin D. Textbook of female urology and urogynaecology. London: ISIS Medical Media, 2001.
8. Casson M., Dehodinance P., Boukerrou M., et al. Mechanical properties of synthetic implants used in the repair of prolapse and urinary incontinence in women: which is the ideal material? // *Int. Urogynecol. J.* – 2003. – Vol. 14. – P. 169–178.
9. Costa P., Delmas V. Trans-obturator-tape procedure – «inside out or outside in»: current concepts and evidence base. // *Curr Opin Urol*. – 2004. – Vol. 14, N 6. – P. 313–315.
10. Dehodinance P., Delporte P., Engrand J. B., Boulogne M. Complications of urinary incontinence surgery: 800 procedures // *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. – 2002. – Vol. 31, N 7. – P. 649–662.
11. Diokno A. C., Brock B. M., Brown M. B., Herzog A. R. Prevalence of urinary incontinence and other urologic symptoms in the noninstitutionalized elderly. // *J Urol*. – 1986. – Vol. 136. – P. 1022–1025.
12. Drutz H. P., Buckspan M., Flax S. E., et al. Clinical and urodynamics reevaluation of combined abdominovaginal Marlex sling operation for recurrent stress urinary incontinence. // *Int Urogynecol J.* – 1990. – Vol. 1. – P. 70–73.
13. Foucher J. E., Marhsall V. Nosocomial catheter associated urinary tract infections. *Infect Surg*. – 1983. – Vol. 2. – P. 43.
14. Goldberg R. P., Koduri S., Lobel R. W., et al. Protective effect of suburethral slings on postoperative cystocele recurrence after reconstructive pelvic operation. // *Am J Obstet Gynecol*. – 2001. – Vol. 185. – P. 1307–1312.
15. Iglesia S. B., Fenner D. E., Brubaker L. The use of mesh in gynecologic surgery. // *Int. Urogynecol. J.* – 1997. – Vol. 8. – P. 105–115.
16. Leach G. E., Dmochowski R. R., Appell R. A., et al. Female stress urinary incontinence clinical guidelines. // *J Urology*. – 1997. – Vol. 158. – P. 875–880.
17. Mahajan S. T., Kenton K., Bova D. A., Brubaker L. Transobturator tape erosion associated with leg pain. // *Int Urogynecol J.* – 2005. – DOI: 10.1007/s00192-005-1328-z.
18. Milani R., Scalabrino S., Quadire G., et al. MMK procedure and Burch colposuspension in the surgical treatment of female urinary incontinence // *Br. J. Obstet Gynaecol*. 1985. – Vol. 92. – P. 1050.
19. Mishra V. C., Mishra N., Karim O. M. A., Motiwala H. G. Voiding dysfunction after tension-free vaginal tape: a conservative approach is often successful // *Int. Urogynecol. J.* – 2005. – Vol. 16. – P. 210–215.
20. Moore R., Miklos J. R., Knoll L., et al. Preliminary procedural and safety data from the united states clinical study on the AMS MonarcTM subfascial hammock. // *Neurourol Urodynam*. – 2004. – Vol. 23. – P. 426–427.
21. Peter L., Rosenblatt, MD, and Samantha J. Pulliam. Update on suburethral slings for stress urinary incontinence // *Cont Ob Gyn*. – 2004. – Vol. 32. – P. 23–28.
22. Primicerio M., De Matteis G., Montanino M., et al. Use of the TVT (tension-free vaginal tape) in the treatment of female urinary stress incontinence. Preliminary results. // *Minerva Ginecol*. – 1999. – Vol. 51. – P. 355–358.
23. Raz S. Atlas of transvaginal surgery. 2-nd edition. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2002.
24. Shobeiri S. A., Gasser R. F., Chesson R. R., et al. The anatomy of midurethral slings and dynamics of neurovascular injury // *Int Urogynecol J.* – 2003. – Vol. 14. – P. 185–190.
25. Ulmsten U., Johnson P., Rezapour M. A 3 year follow up of tension free vaginal tape for surgical treatment of female stress urinary incontinence. // *Br. J. of Obstet. Gynaecol*. – 1999. – Vol. 106. – P. 345–50.
26. Vierhout M. E. Severe Hemorrhage Complicating Tension-Free Vaginal Tape (TVT): A Case Report. // *Int Urogynecol J.* – 2001. – Vol. 12. – P. 139–140.
27. Walters M. D., Karram M. M. Urogynecology and reconstructive pelvic surgery, 2-nd ed. St. Louis: Mosby, 1999.
28. Wang A. C. The tension-free vaginal tape operation: a Swedish connection and Taiwan experience. // *Int Urogynecol J.* – 2005. – Vol. 16. – P. 91–92.
29. Ward KL, Hilton P; UK and Ireland TVT Trial Group. A prospective multicenter randomized trial of tension-free vaginal tape and colposuspension for primary urodynamic stress incontinence: two-year follow-up. // *Am J Obstet Gynecol*. – 2004. – Vol. 190, N 2. – P. 324–331.

PREVENTION AND TREATMENT OF COMPLICATIONS FOLLOWING ANTIINCONTINENCE SURGICAL PROCEDURES

Korshunov M.Y., Uchvatkin G.V., Sazykina E.I.

■ **Summary:** In this article frequency, etiology, classification and clinical appearance of complications following surgical procedures for stress urinary incontinence are reviewed. Their correction and prophylactics are also presented.

■ **Key words:** stress urinary incontinence; surgery; complications

© Ю.В. Цвелев, В.Ф. Беженарь,
С.А. Повзун, Д.Б. Фридман

Военно-медицинская академия:
кафедра акушерства и гинекологии
им. А.Я. Красовского;
кафедра патологической анатомии,
Санкт-Петербург

КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА АДЕНОМИОЗА

■ В статье проведен обзор современных методов диагностики аденомиоза, описаны морфологические изменения в миометрии, вызывающие характерные для заболевания феномены, выполнен сравнительный анализ диагностической ценности методов исследования.

■ **Ключевые слова:** аденомиоз, диагностика аденомиоза, гистероскопия

Впервые аденомиоз под термином «Cystosarcoma adenoidis uterium» был описан в 1860 году Van Rokitansky. Для обозначения данной патологии использовали различные термины: аденомиома, подчеркивая сходство с лейомиомой матки, аденомиозит, считая воспаление основным патогенетическим фактором инвазии эндометрия [Улезко-Строганова К.П., 1941], внутренний эндометриоз матки [Железнов Б.И., Стрижаков А.Н., 1985; Адамян Л.В., Кулаков В.И., 1998], объединяя все случаи разрастания эндометриодных образований вне полости матки. Однако в настоящее время большинство авторов считает аденомиоз самостоятельным заболеванием. Так, в отличие от наружного генитального эндометриоза, образование эндометриодных гетеротопий при аденомиозе связано не с ретроградной менструацией [Sampson J.A. 1927] или метаплазией эпителия [Meyer R. 1903], а с инвагинацией базального слоя эндометрия [Баскаков В.П. и др., 2002]. То есть, гетеротопии при аденомиозе являются производными базального, а не функционального слоя эндометрия и, соответственно, хуже реагируют на гормональную терапию, чем очаги наружного эндометриоза [Дамиров М.М., 2002]. Морфологический критерий дифференциальной диагностики между «внутренним эндометриозом» и «аденомиозом» – развитие гиперплазии миометрия на внедрения эндометриодных гетеротопий [Железнов Б.И., Стрижаков А.Н., 1985], однако, по данным E.R., Novak и B.S. Woodruff (1979), гиперплазия гладкомышечных элементов так или иначе выражена при любой степени инвазии. Кроме того, клиническая картина, особенности репродуктивной функции, методы диагностики, прогноз заболевания и методы лечения при аденомиозе имеют существенные особенности, отличающие данное заболевание от других форм эндометриодной болезни. Наиболее обоснованным является следующее определение аденомиоза – это доброкачественное заболевание, которое характеризуется наличием гетеротопических эндометриальных включений в миометрий и нарушением архитектоники миометрия из-за гиперплазии и гипертрофии гладкомышечной ткани [Bird C.C., McEllin T.W. et al., 1972; Железнов Б.И., Стрижаков А.Н., 1985].

Частота встречаемости

Аденомиоз по частоте в структуре гинекологической патологии занимает третье место после воспалительных заболеваний и миомы матки [Дамиров М.М., 2002]. На основании косвенных данных, рассчитано, что аденомиоз встречается у 20–25 % женщин репродуктивного возраста [Novak E.R., Woodruff B.S., 1979; Баскаков В.П. и др., 2002]. В послеоперационном материале (при гистерэктомии) аденомиоз выявляют в 5–70 % [Atri M. et al., 2000]. Такие большие разбросы связаны с различным подходом специалистов к исследованию послеоперационного материала, отсутствием чет-

ких критериев диагностики аденомиоза, гиподиагностикой малых форм аденомиоза и гипердиагностикой при физиологической инвагинации базального слоя эндометрия. Аденомиоз встречается в 8–27,8 % препаратов после гистерэктомии [Куценко И.И., 1995]. В то же время об истинной распространенности аденомиоза среди населения можно только догадываться ввиду отсутствия как больших популяционных исследований [Bergholt T. et al., 2001], так и достаточно информативных неинвазивных методов диагностики.

За последние десятилетия отмечается рост заболеваемости аденомиозом. В начале прошлого века D. Dougel (цит. по Улезко-Строгановой К.П., 1941) сообщает о 22 гистологически верифицированных случаях аденомиоза за 8½ лет наблюдений. К.П. Улезко-Строганова (1941) также описывает единичные случаи аденомиоза. С. Menge и E. Oritz в «Руководстве по гинекологии» (1914) указывают, что «генитальный эндометриоз не представляет особого практического значения» [цит. по Дамирову М.М., 2002]. В настоящее время заболеваемость аденомиозом неуклонно возрастает [Адамян Л.В., Кулаков В.И., 1998], что не может быть связано только с повышением чувствительности методов диагностики, так как вышеприведенные показатели основаны на морфологическом исследовании операционного материала.

Высокая клиническая значимость аденомиоза обусловлена его влиянием на качество жизни наиболее активной части женского населения. Обильные кровянистые выделения, встречающиеся у 50–98 % больных аденомиозом, приводят к анемии у 30–50 % больных [Atri M. et al., 2000; Кудрина Е.А., 1999]. Бесплодие встречается у 9–40 % больных аденомиозом [Абдуллина И.С., 2001], а в структуре причин женского бесплодия аденомиоз занимает второе место после трубного фактора и составляет 20 % [Адамян Л.В., Кулаков В.И., 1998]. Болевой синдром, вначале четко связанный с менструальным циклом, впоследствии проявляется в любое время, что также ощутимо влияет на качество жизни женщин [Баскаков В.П. и др., 2002]. Диспареуния и синдром хронической тазовой боли приводят к нарушению семейной жизни больных. Важным фактором, определяющим клиническую значимость аденомиоза, является низкая эффективность консервативной терапии, в то же время назначение агонистов гонадотропин-рилизинг гормонов, наиболее эффективных препаратов в лечении аденомиоза, вызывает побочные эффекты, нередко еще более снижающие качество жизни, чем само заболевание [Kaminski P., Grzechocinska B. et al., 2001]. По-

этому, в частности, для обоснования лечебной тактики необходимо достоверное подтверждение диагноза.

Классификация аденомиоза

В настоящее время отсутствует единая классификация аденомиоза. В большинстве случаев критерием диагностики и стадийности процесса служат гистологически выявляемые данные. З.П. Гращенкова (1962) выделяет:

- I степень тяжести – проникновение элементов эндометрия в близлежащие слои миометрия, непосредственно контактирующие со слизистой оболочкой матки (подслизистый слой миометрия);

- II степень тяжести – проникновение островков аденомиоза до середины толщи миометрия;

- III степень тяжести – прорастание эндометрием всей толщи мышечного слоя до серозной оболочки.

Некоторые авторы выделяют четвертую степень – вовлечение в патологический процесс париетальной брюшины малого таза и соседних органов [Железнов Б.И., Стрижаков А.Н., 1985; Адамян Л.В., Кулаков В.И., 1998].

- по Н.Н. Рухляде (2004);

- поверхностный: миометрий поражен на глубину, не превышающую 5 мм;

- глубокий: миометрий поражен на глубину, превышающую 5 мм.

В иностранной литературе наиболее часто применяется классификация Американского общества фертильности (American Fertility Society) (1985):

- I степень – миометрий поражается на глубину, не превышающую 1/3 толщины стенки матки;

- II степень – миометрий поражается на глубину от 1/3 до 2/3 толщи стенки матки;

- III степень – миометрий поражается более чем на 2/3 толщи стенки матки.

Клинические проявления

К основным клиническим проявлениям аденомиоза относятся менометроррагия, болевой синдром, бесплодие.

Меноррагия встречается у 50–98 % больных, протекает по типу гипер-полименорреи, обычно является первым признаком заболевания, при длительном течении и отсутствие специфической терапии приводит к анемии [Ben Aissia N., Berriri H. et al., 2001].

Метроррагия встречается у 11–39 %, развивается на более поздних стадиях заболевания. Выделения могут иметь место, как в каждом очередном цикле, так и возникать после длительных задержек менструальных выделений. В 56,9 % при аденомиозе

наблюдаются мажущие кровянистые выделения непосредственно перед и после месячных [Amor R., 2001].

Болевой синдром в начальных стадиях четко ассоциирован с менструальными выделениями, встречается у 10–46 %, по мере прогрессирования заболевания связь с месячными нарушается, боли становятся постоянными, более интенсивными [Баскаков В.П. и др., 2002]. Для аденомиоза характерна иррадиация боли в верхние отделы живота, мочевой пузырь, крайне редко в прямую кишку, область ануса. Диспареуния встречается у 26–70 % больных и нередко является той жалобой, наличие которой заставляет больную обращаться к врачу. Болевой синдром может сопровождаться вегетативной симптоматикой разной степени выраженности, могут наблюдаться резкие изменения артериального давления, частоты сердечных сокращений, повышается потливость, нарушается сон [Унанян А.Л., 2001]. Хронический болевой синдром приводит к астенизации и развитию невротических реакций у больных аденомиозом [Адамян Л.В., Андреева Е.Н., 1997].

В связи с невозможностью достоверной предоперационной диагностики аденомиоза в литературе отсутствуют данные о симптоматике начальных форм заболевания, нет единого мнения о наличии корреляции клинических проявлений с гистологической формой и распространенностью заболевания. Симптомокомплекс при аденомиозе обладает крайне низкой специфичностью, практически все указанные жалобы одинаково характерны для заболеваний эндо- и миометрия [Bergholt T. et al., 2001]. Кроме того, частое сочетание аденомиоза с гиперпластическими процессами эндометрия и миомой матки, имеющими сходные клинические проявления, также затрудняет диагностику заболевания [Atri M. et al., 2000]. Совпадение предварительного диагноза с окончательным при аденомиозе наблюдается в 13–22 % [Хачатрян А.К., 1996]. Эти данные, а также большое число асимптоматических форм аденомиоза (до 25 %) приводят к необходимости использования дополнительных методов исследования с целью диагностики аденомиоза.

Ультразвуковое исследование

УЗИ является наиболее часто применяемым дополнительным методом исследования в гинекологии, в том числе для диагностики аденомиоза, благодаря относительной простоте выполнения процедуры, малым времензатратам, экономичности, высокой распространенности аппаратов ультразвуковой диагностики, неинвазивности. Предпочтение при исследовании отдают трансва-

гинальным датчикам, вследствие более высокой разрешающей способности последних, относительно абдоминальных [Bazot M. et al., 2001].

При сонографической диагностике аденомиоза обращают внимание на наличие следующих признаков.

Увеличение матки и изменение ее формы отмечает большинство авторов [Адамян Л.В., Кулаков В.И., 1998]. При аденомиозе 1-й степени увеличение обычно не отмечается, при 2-й степени – увеличение до 6–7 недель беременности, при 3 степени – увеличение до 7–10 недель беременности. Матка приобретает округлую форму, особенно данный признак выражен при 2–3 степени аденомиоза. Отмечают увеличение размеров и изменения формы перед менструацией [Хачатрян А.К., 1996].

По данным Г.А. Савицкого и А.Г. Савицкого (2003), увеличение матки свыше 9–10 недель беременности происходит не столько за счет аденомиоза, сколько за счет сопутствующей фибромиомы матки. Кроме того, само по себе увеличение матки и округлость формы не имеют самостоятельного диагностического значения, т.к. наблюдаются при многих патологиях эндометрия [Хачкуров С.Г., 1998].

Неравномерность толщины стенок выявляется при 2–3-й степенях аденомиоза; чаще выявляется увеличение задней стенки [Atri M. et al., 2000]. При выраженном утолщении одной из стенок матки происходит смещение М-эха из срединного положения [Ландеховский Ю.Д., Шнайдерман М.С., 2000]. Неравномерность толщины стенок и увеличение матки происходят вследствие гиперплазии миометрия, окружающего эндометриодные гетеротопии, и, соответственно, более выраженные при большей степени аденомиоза. Однако указанные признаки сопровождают миому матки, могут наблюдаться при гиперпластических процессах эндометрия [Хачатрян А.К., 1996].

Утолщение срединного М-эха от 0,8 до 1,5 см выявляется на 5–7-й дни менструального цикла или на 2–3-й дни после кюретажа полости матки, т.е. после удаления функционального слоя эндометрия, причем большее утолщение соответствует большей инвазии железистого компонента. Некоторые авторы указывают на появление эхонегативного валика вокруг М-эха толщиной до 0,2 см [Кулаков В.И. и соавт., 1995]. При сопоставлении сонограмм и гистологических препаратов установлено, что появление утолщения связано с гиперплазией базального слоя эндометрия, а также с нарушением архитектоники миометрия, непосредственно прилегающего к слизистой оболочке матки – нарушением микроциркуляции в парабазальном слое миометрия с развитием в нем периваскулярного оте-

ка [Дамиров М.М., 2002]. Таким образом, данный признак невозможно считать патогномичным для сонографической диагностики аденомиоза.

Выявление в миометрии гетерогенных по эхоплотности включений различных размеров: от 0,2 до 0,6 см. Данные включения могут быть множественными, единичными, описываются как кольцевидные, округлые, вытянутые, неправильной формы, линейные. Они могут выявляться на различной глубине, как вблизи базального слоя эндометрия, так и в толще миометрия [Кудрина Е.А., 1999]. Большое количество гетерогенных структур создает картину «ячеистости» миометрия. Выявление данных структур более вероятно в лютеиновой фазе менструального цикла, когда выявляется их увеличение и они становятся более контрастными.

Сопоставление данных морфологического исследования и сонограмм позволило установить происхождение данных образований. Так, появление эхопозитивных очагов связано не столько с наличием эндометриоидных гетеротопий, сколько с развитием интрамурального фиброза, который может быть связан с фиброзом цитогенной стромы в очагах аденомиоза, с фиброзным компонентом фибромиомы матки, а также с физиологически развивающимися разрастаниями соединительной ткани в миометрии с возрастом и после беременности [Ueki M., 1991].

Обнаружение эхонегативных структур связано с перифокальной гиперплазией миометрия и развитием отека стромы миометрия, расположенного вокруг очагов аденомиоза, возникающим на фоне тканевой гипоксии в лютеиновой фазе цикла [Bazot M. et al., 2001]. Данные о наличии отека ткани миометрия в физиологических условиях в секреторной фазе менструального цикла не позволяют считать данный признак специфичным для аденомиоза.

Выявление эхонегативных (анэхогенных) кистозных образований, заполненных мелкодисперсной жидкостью, является достоверным признаком аденомиоза, имеющим гистологическое соответствие в виде кистознорасширенных эндометриоидных желез, заполненных кровью [Reinold C., 1998]. Однако частота выявления данного признака крайне низка [Хачкурузов С.Г., 1998], кроме того, указанное гистологическое соответствие вызывает определенные сомнения, т.к. лишь в очень небольшом числе работ, при морфологическом исследовании выявлено наличие жидкостного содержимого в просвете гетеротопных желез [Улезко-Строганова К.П., 1941; Супрун Л.Я., 1987].

В 12–25 % аденомиоз является УЗ-негативным и лишь при гистологическом исследовании выявляются прослойки железистой ткани в толще ми-

ометрия [Ландеховский Ю.Д., Шнайдерман М.С. 2000; Дамиров М.М., 2002]. Это нередко встречается при отсутствии нарушений архитектоники миометрия у молодых нерожавших женщин с I стадией аденомиоза, эффективность диагностики которой при УЗИ крайне невелика. В то же время именно в этой группе влияние аденомиоза на качество жизни наиболее выражено [Абдуллина И.С., 2001].

В зависимости от стадии развития патологического процесса Хачкурузов С.Г. (1998) выделяет несколько вариантов эхокартины аденомиоза:

- УЗИ-негативная фаза;
- увеличения размеров матки нет, форма матки шаровидная, структура миометрия не изменена, эхоплотность нормальная или пониженная;
- матка незначительно увеличена, шаровидной формы, плотность миометрия повышена во всех отделах;
- матка увеличена соответственно 7 неделям беременности, структура миометрия однородная, плотность его повышена;
- матка увеличена соответственно 9 неделям беременности, в толще миометрия лоцируются равномерно расположенные множественные мелкие эхопозитивные включения;
- обратное развитие патологических изменений в менопаузе.

Ультразвуковое исследование является доступным на амбулаторном этапе, неинвазивным, относительно дешевым и выгодным по соотношению цена/эффект методом диагностики аденомиоза. Однако существует ряд особенностей, позволяющих рекомендовать указанный метод лишь в качестве предварительного. Сложности дифференциальной диагностики, частое сочетание аденомиоза с гиперпластическими процессами эндометрия и множественной миомой матки, большое число артефактов затрудняют диагностический процесс. Низкая эффективность метода в выявлении малых форм заболевания, в том числе у женщин, заинтересованных в беременности, при первичном бесплодии, связанном с аденомиозом, снижает его диагностическую ценность. Отсутствие патогномичных признаков, морфологических соответствий не позволяет достоверно устанавливать положительный диагноз «аденомиоз», поскольку все сонографические характеристики миометрия при аденомиозе соответствуют возможным физиологическим и некоторым патологическим состояниям эндометрия. Лишь большой опыт врача-диагноста и тщательный анализ комплекса ультразвуковых симптомов заболевания в сочетании с его клиническими проявлениями позволяет заподозрить аденомиоз и направить больную на дальнейшее

обследование для получения гистологического подтверждения заболевания.

Рентгенологические методы диагностики

Гистеросальпингография

Ценность метода в диагностике аденомиоза остается спорной. Имеется значительный разброс данных об эффективности этого метода: от 32,2 до 97,4%. К существенным его недостаткам следует отнести невозможность определения степени распространенности аденомиоза, выявления очаговой и узловой его формы, а также осложнения, связанные с непосредственной методикой выполнения гистеросальпингографии [Кудрина Е.А., 1999]. В то же время использование рентгеновизионной гистеросальпингографии позволило улучшить диагностику аденомиоза. Гистерография обычно проводится на 7–9-й день цикла (через 4–5 дней после диагностического выскабливания) с использованием таких препаратов, как триомбраст, верографин, уротраст урографин. Основными критериями диагностики являются определение «законтурных» теней, увеличение полости матки, ее неправильная форма и неровные контуры, а также исчезновение дефектов наполнения при тугом заполнении контрастом [Кулаков В.И. и др., 1995]. Для объективизации рентгенодиагностики Стрижаковым А.Н. и Давыдовым А.И. (1996) предложен метод количественного анализа гистеросальпингограмм, в основе которого лежит определение:

- площади полости матки;
- среднего поперечного размера полости матки;
- отношение максимального поперечного размера полости матки к ее среднему поперечному размеру

Ландеховский Ю.Д. и Шнайдерман М.С. (2000) предложили выделять следующие варианты рентгенологической картины аденомиоза:

- полость матки неправильной треугольной формы с увеличенным продольным размером, расширением истмического отдела и канала шейки матки (более характерно для очаговой формы);
- полость матки неправильной треугольной формы с выступом или углублением на дне матки (более характерно для диффузной и узловой формы);
- полость матки неправильной треугольной формы с увеличенным поперечным размером (более характерно для диффузной формы);
- полость матки неправильной треугольной формы с дефектом наполнения;
- полость матки неправильной треугольной формы с закругленными углами.

Магнитно-резонансная томография (МРТ)

МРТ картина аденомиоза характеризуется нарушением нормальной анатомии зоны между эндометрием и миометрием, что наиболее четко выявляется именно данным методом исследования. Это обусловлено высоким контрастом между внутренним (субэндометриальным, или «разделительная зона») и наружным слоями миометрия. Эта разница зависит от уровня половых гормонов. У девочек в пременоархе и у женщин в постменопаузе разница в силе сигналов от этих слоев миометрия незначительная или отсутствует вовсе. Фармакологическое подавление яичниковой активности может имитировать МРТ картину менопаузы, в то же время заместительная гормональная терапия восстанавливает зональность миометрия. При диффузном аденомиозе обнаруживают неравномерное утолщение разделительной зоны, что является отображением локальной гиперплазии гладкомышечных клеток, окружающих эндометриальные ходы. При аденомиозе толщина разделительной зоны составляет 6–12 мм. В то же время, в тех случаях, когда аденомиоз не сопровождается локальной гладкомышечной гиперплазией, данные МРТ неинформативны [Дамиров М.М., 2002; Brosens I.A., Barker F.G., 1995]. При аденомиозе определяются диффузные образования без четких контуров, расположенные непосредственно у эндометрия и идентичные с ним по структуре, а внутри патологических очагов отмечают сигналы высокой интенсивности, при наличии эндометриоидных гетеротопий имбибированных кровью [Унанян А.Л., 2001]. Эффективность метода магнитно-резонансной томографии составляет 42–64% [Адамян Л.В., Кулаков В.И., 1998].

Использование рентгенологических методов исследования не получило широкого распространения в клинической практике, что связано с высокой стоимостью, малой пропускной способностью – для магнитно-резонансной томографии и с возможным развитием осложнений и низкой диагностической чувствительностью – для гистерографии. Кроме того, рентгенологические методы исследования не позволяют выявить достоверные признаки аденомиоза, а по прочим параметрам уступают ультразвуковому исследованию и гистероскопии.

Гистероскопия

Эндоскопическое обследование полости матки позволяет выявлять изменения базального слоя эндометрия, выводные протоки гетеротопно расположенных желез и сопутствующие изменения миометрия, непосредственно прилежащего к полости матки.

К основным гистероскопическим признакам аденомиоза относятся:

Выявление «эндометриоидных глазков», которые являются кистозными расширениями устьев желез, находящихся в очагах аденомиоза и сохранивших связь с полостью матки. Нередко в области локализации «глазка» наблюдаются пятна желтого цвета в местах отложения гемосидерина; с развитием заболевания площадь желтоватых пятен и «глазков» увеличивается [Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., 1995]. При множественной локализации подобных образований эндоскопическая картина напоминает строение пчелиных сот. Некоторые авторы указывают на наличие кровянистых выделений из «глазков» в предменструальном периоде и во время менструации, а также сразу после кюретажа полости матки, указывают на лучшую визуализацию образований в эти периоды [Пересада О.А., 2001]. Однако многие исследователи считают возможность выявления данного признака сомнительным, поскольку в предменструальном периоде пышный эндометрий препятствует выявлению «глазков». Во время же менструальных выделений и после диагностического выскабливания, сопровождаемых неминуемым нарушением целостности сосудистой системы базального слоя эндометрия, за «эндометриоидные глазки» нередко принимают кровотокающие венулы [Bell J.S., 2001]. Достоверное определение признака и исключение ложно-положительных результатов возможно лишь при редком сочетании аденомиоза с атрофией эндометрия [Рухляда Н.Н., 2004].

Важный диагностический признак – изменения рельефа слизистой оболочки, происходящие вследствие гиперплазии базального слоя эндометрия и миометрия, прилежащего к полости матки [Кудрина Е.А., 1999]. При этом стенки полости матки становятся неровными, шероховатыми, бугристыми, приобретают грубый складчатый характер по типу «булыжной мостовой» [Кулаков В.И. и соавт., 1995]. Данный признак не является специфичным для аденомиоза, поскольку может наблюдаться и при множественной миоме матки или гиперплазии эндометрия [Унанян А.Л., 2001].

Расширение полости матки часто сопровождается аденомиозом, но не может считаться самостоятельным, имеющим диагностическую ценность признаком заболевания.

Г.М. Савельева и соавт. (2001) предложили классификацию эндометриоза в зависимости от выявляемой эндоскопической картины:

1-я стадия – рельеф стенок не изменен, определяются эндометриоидные ходы в виде глазков темно-синюшного цвета или открытые, кровотокающие. Стенки матки при выскабливании обычной плотности;

2-я стадия – рельеф стенок матки (чаще задней) неровный, имеет вид продольных или поперечных

хребтов или разволокненных мышечных волокон, просматриваются эндометриоидные ходы. Стенки матки ригидные, полость матки плохо растяжима. При выскабливании стенки матки плотнее, чем обычно;

3-я стадия – по внутренней поверхности матки определяются выбухания различной величины без четких контуров. На поверхности этих выбуханий могут визуализироваться эндометриоидные ходы, открытые или закрытые. При выскабливании ощущаются неровная поверхность стенки, ребристость, стенки матки плотные, слышен характерный скрип.

Четкой связи признаков, выявляемых при гистероскопии, с гистологической стадией аденомиоза нет [Пересада О.А., 2001], но такие симптомы, как увеличение диаметра выводных протоков желез в виде точечных уколов иглой, неровная шероховатая бугристая стенка полости матки («булыжная мостовая»), кистозные расширения устьев желез («эндометриоидные глазки») чаще наблюдаются при первой степени заболевания. В то время как широкие свищевые ходы, многочисленные расширенные устья эндометриальных ходов («пчелиные соты»), аденомиотические узлы с неровной шероховатой поверхностью, выбухающие в полость матки, более характерны для второй и третьей степеней тяжести патологического процесса [Адамян Л.В., Андреева Е.Н., 1997; Дамиров М.М., 2002].

Наибольшей информативностью в выявлении аденомиоза гистероскопия обладает при выполнении ее в последние дни менструального цикла или сразу после его окончания, поскольку после самостоятельного отторжения функционального слоя выявление изменений базального слоя эндометрия и прилежащего миометрия максимально облегчено. Инструментальное же удаление функционального слоя (при диагностическом выскабливании) приводит к снижению диагностической ценности метода за счет увеличения как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов, связанных с плохой визуализацией из-за повреждения сосудов и отека базального слоя эндометрия [Keckstein J., 2000].

Гистероскопия является ценным методом, сочетающим как диагностические, так и лечебные возможности. Незаменима при диагностике патологии эндометрия, часто сопровождающей аденомиоз (гиперпластические процессы эндометрия, полип эндометрия, субмукозная форма миомы матки). В то же время эндоскопическое исследование полости матки недостаточно эффективно в качестве самостоятельного метода диагностики аденомиоза, поскольку единственный достоверный признак заболевания – наличие эндометриоидных глазков – выявляется крайне

редко, а частое сочетание аденомиоза с гиперпластическими процессами эндометрия значительно снижает чувствительность метода. Кроме того, гистероскопия не позволяет определить гистологическую стадию процесса, поскольку выявляет изменения лишь прилежащих к полости матки слоев эндометрия [Дамиров М.М., 2002]. Для диагностики аденомиоза гистероскопия может быть использована в качестве оперативного доступа при заборе гистологического материала из стенок матки.

Таким образом несмотря на наличие современных инструментальных методов исследования, таких как УЗИ, гистероскопия и МРТ, диагностика аденомиоза крайне неэффективна. До операции (в радикальном объеме) диагноз аденомиоз выставляется лишь в 10–20 % [Atri M. et al., 2000]. В амбулаторных условиях диагностика аденомиоза еще ниже и, по данным Н.Н. Рухляда (2004), составляет 1,6 %. Недостаточная чувствительность методов исследования, сложность дифференциальной диагностики и, в меньшей степени, наличие диагностически-негативных форм аденомиоза приводит к тому, что в 85–93 % аденомиоз является послеоперационным, а точнее гистологическим диагнозом [Brosens I.A., Barker F.G., 1995; Кудрина Е.А., 1999]. За исключением обнаружения «законтурных теней» при гистерографии [Ландеховский Ю.Д., Шнайдерман М.С., 2000] и «точечных кровоизлияний» при гистероскопии [McCausland A.M., 1992], которые встречаются менее, чем у 20 % больных аденомиозом, все прочие признаки аденомиоза, описываемые в литературе, являются косвенными, то есть не отражают наличия эндометриозидных гетеротопий в миометрии, а скорее связаны с выявлением сопутствующих нарушений архитектоники миометрия [Bazot M. et al., 2002], т.е. не являются достоверными и не могут служить основанием для назначения специфической терапии.

Литература

1. Абдуллина И.С. Внутренний эндометриоз и миома матки: клиничко-биохимические параллели: Автореф. дис... канд. мед. наук., Самара, 2001. – 23 с.
2. Адамьян Л.В., Андреева Е.Н. Генитальный эндометриоз: клиника, диагностика, лечение: Методические рекомендации. – М., 1997. – 31 с.
3. Адамьян Л.В., Кулаков В.И. Эндометриозы. – М., 1998. – 317 с.
4. Баскаков В.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф. Эндометриозидная болезнь. – СПб. – Н-Л, 2002. – 440 с.
5. Гращенкова З.П. Некоторые вопросы клиники и морфологии внутреннего эндометриоза матки: Автореф. дис... канд. мед. наук., М., 1962. – 16 с.
6. Дамиров М.М. Аденомиоз: клиника, диагностика и лечение. – М., – 2002. – 294 с.
7. Железнов Б.И., Стрижаков А.Н. Генитальный эндометриоз. – М., 1985. – 160 с.
8. Кудрина Е.А. Современные подходы к патогенезу, диагностике и лечению генитального эндометриоза: Автореф. дис... д-ра мед. наук., М., 1999. – 58 с.
9. Кулаков В.И., Бакулева Л.П., Дамиров М.М. и др. К вопросу о диагностике внутреннего эндометриоза матки//Акуш. и гинекол. – 1995. – № 1. – С. 38–40.
10. Куценко И.И. Клиничко-морфологическая диагностика и особенности лечения различных по активности форм генитального эндометриоза: Автореф. дис... д-ра мед. наук, М., 1995. – 51 с.
11. Ландеховский Ю.Д., Шнайдерман М.С. Диагностическая значимость разных методов исследования при внутреннем эндометриозе матки//Акуш. и гинекол. – 2000. – № 1. – С. 48–53.
12. Пересада О.А. Клиника, диагностика и лечение эндометриоза (учебное пособие). – Минск, – 2001. – 274 с.
13. Рухляда Н.Н. Диагностика и лечение манифестного аденомиоза. – СПб. – 2004. – 204 с.
14. Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Канпушева Л.М. Гистероскопия. – М., – 2001, 173 с.
15. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Миома матки, проблемы патогенеза и патогенетической терапии. – СПб., – 2003. – 236 с.
16. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Эндометриоз: клинические и теоретические аспекты. – М., 1996. – 330 с.
17. Супрун Л. Я. Патогенез и методы лечения эндометриоза: Автореф. дис... канд. мед. наук. – Минск, 1983.
18. Улезко-Строганова К.П. Биологическое значение эндометриозов и отношение их к проблеме тканевого роста//Акуш. и гинекол. – 1941. – № 3. – С. 1–8.
19. Унанян А.Л. Сочетание миомы матки с внутренним эндометриозом, вопросы патогенеза и диагностики сочетанной патологии: Автореф. дис... канд. мед. наук. – М., 2001. – 24 с.
20. Хачатрян А.К. Эхография в диагностике внутреннего и ретроцервикального эндометриоза: Автореф. дис... канд. мед. наук., М., 1996. – 23 с.
21. Хачкурузов С.Г. УЗИ в гинекологии. Симптоматика. Диагностические трудности и ошибки. – СПб., 1998–99. – 662 с.
22. Amor R. Endometriosis. Symptoms and diagnosis// Gynecol. Obstet. Mex. – 2001. – Vol. 69. – P. 288–296.
23. Atri M., Reinhold C., Mehio A.R., Chapman W.B., Bret P.M. Adenomyosis: US features with histologic correlation in an in-vitro study//Radiology. – 2000. – Jun. – Vol. 215. – P. 783–790.
24. Bazot M., Cortez A., Darai E., Rouger J. et al. Ultrasonography compared with magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: correlation with histopathology//Hum. Reprod. – 2001. – Vol. 16. – P. 2427–2433.
25. Bell J.S. Endometriosis. Will identifying risk factors enable an early diagnosis?//Aust. Fam. Physician. – 2001. – Vol. 30. – P. 649–653.
26. Ben Aissia N., Berriri H., Gara F. Adenomyosis: analysis of 35 cases//Tunis Med. – 2001. – Vol. 10–11. – N 79. – P. 447–451.
27. Bergholt T., Eriksen L., Berendt N., Jacobsen M. et al. Prevalence and risk factors of adenomyosis at hysterectomy//Hum. Reprod. – 2001. – Vol. 16. – P. 2418–2421.
28. Bird C.C., McEllin T.W., Manalo-Estrella P. The elusive adenomyosis of the uterus-revisited. Am.J.Obstet. Gynecol. – 1972. – Vol. 112. – P. 583–584.
29. Brosens J.J., Barker F.G. The role of myometrial needle biopsies in the diagnosis of adenomyosis//Fertil. Steril. – 2001. – Vol. 63. – P. 1347–1349.
30. Donnez J., Spada F., Squifflet J., Nisolle M. Bladder endometriosis must be considered as bladder adenomyosis//Fertil. Steril. – 2000. – Vol. 74. – P. 1175–1181.
31. Kaminski P., Grzechocinska B., Gadomska H., Barcz E. et al. [The results of GnRH analog treatment of endometriosis]//Gynecol. Pol. – 2001. – Vol. 72. – N 5. – P. 278–283.

32. *Keckstein J.* Hysteroscopy and adenomyosis // *Contrib. Gynecol. Obstet.* – 2000. – Vol. 20. – P. 41–50.
33. *McCausland A.M.* Hysteroscopic myometrial biopsy: its use in diagnosing adenomyosis and its clinical application // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1992. – Vol. 166. – P. 1619–1628.
34. *Novak E.R., Woodruff B.S.* Gynecologic and obstetric pathology. 8th ed. – Philadelphia-london-Toronto: Sawnders, 1979.
35. *Reinhold C.* Imaging features of adenomyosis // *Hum. Reprod. Update.* – 1998. – Vol. 4. – P. 337–349.
36. *Sampson J.A.* Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity // *American journal of obstetrics and gynaecology.* – Vol. 14, – 1927 – P. 422–469.
37. *Ueki M.* Histologic study of endometriosis and examination of lymphatic drainage in and from the uterus // *American journal of obstetrics and gynaecology.* – Vol. 165. – 1991 – N 3. – P. 201–209.

CLINICAL DIAGNOSIS OF ADENOMYOSIS

Tsvelev U.V., Bejenar V.F., Povzun S.A., Fridman D.B.

■ **Summary:** Literature review is performed of modern adenomyosis diagnostics methods, morphologic changes of myometrium, producing diagnostic phenomena are described, comparative analysis of diagnostic value is performed.

■ **Key words:** adenomyosis; adenomyosis diagnosis; hysteroscopy



© Г.Н. Пономаренко

Военно-медицинская академия
им. С.М.Кирова, Санкт-Петербург

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ ФИЗИОТЕРАПИЯ В ГИНЕКОЛОГИИ

■ В статье рассмотрены методические аспекты применения принципов доказательной физиотерапии в гинекологии. Представлены основы методологии и преимущества доказательной физиотерапии для доказательства лечебных эффектов, выбора стратегии лечения (профилактики) у больных гинекологического профиля. Приведена фактическая база контролируемых клинических исследований физических методов лечения, проведенных в последние годы в гинекологии, и основные направления практического использования принципов доказательной физиотерапии.

■ **Ключевые слова:** доказательная медицина; доказательная физиотерапия; лечебные физические факторы

Бурный технический прогресс, порожденный научно-технической революцией, привел к экспоненциальному росту различных физических методов лечения, внедряемых в лечебную практику без достаточных научных доказательств. Бытующая в научной среде система оценки труда научных сотрудников по числу публикаций вынуждает последних безудержно плодить их в условиях отсутствия адекватной материальной базы для исследований. В результате публикуемые ими журнальные статьи перестали содержать атрибуты научного мышления и качества получаемых результатов, а также доказательности представляемых данных. Указанные причины привели к тому, что сегодня многие ученые-медики и практикующие гинекологи по отношению к физическим факторам занимают маргинальные позиции – от их полного неприятия до панацеи. Исходя из этого, одним из основных направлений научных исследований современной физиотерапии и гинекологии является формулирование правил корректных исследований по доказательству эффективного действия лечебных физических факторов, которые составляют предмет одного из разделов современной физиотерапии – доказательной физиотерапии.

Доказательная физиотерапия – раздел физиотерапии, связанный с применением в лечении больных только тех физических методов, эффективность которых доказана в доброкачественных исследованиях.

Наряду с доказательной фармакотерапией, доказательная физиотерапия является одним из двух основных разделов *доказательной медицины* – добросовестного, точного и осмысленного использования лучших результатов клинических исследований для выбора схемы лечения конкретного больного [17]. Главное условие доказательной медицины – применение на практике только тех методов лечения и диагностики, эффективность которых доказана на основе строгих научных принципов в результате контролируемых клинических испытаний.

Основные предпосылки формирования доказательной физиотерапии:

- индивидуальные особенности конкретного больного с уникальным набором патологических состояний и исходной морфофункциональной организацией, затрудняющие применение строго детализированных алгоритмов лечения у разных больных;

- традиционная приверженность или увлеченность врача-физиотерапевта каким-то конкретным методом, не всегда позволяющая ему сохранить строгую объективность в оценке преимуществ иных физических методов лечения.

Доказательная физиотерапия решает проблему *достоверности* – степени, с которой данные исследования отражают истинную связь между лечебным физическим фактором и исследуемыми лечебными эффектами у пациентов.

Методология доказательной физиотерапии основана на унификации протоколов исследования и проведении контролируемых клинических испытаний.

1. Унификация протоколов исследований.

Предполагает использование на каждом этапе изучения эффективности исследуемого физического метода лечения унифицированных стандартов:

- на этапе доклинических исследований – международных стандартов качественной лабораторной практики (good laboratory practice, GLP);
- на этапе клинических исследований – международных стандартов качественной клинической практики (good clinical practice, GCP);
- при использовании методов статистического анализа (во время планирования исследований, обработки и при анализе полученных данных) – международных стандартов качественной статистической практики (good statistical practice, GSP).

Интегральный анализ этих стандартов позволил разработать стандарты доказательной физиотерапии [7].

Стандарты доказательной физиотерапии

1. Соответствие этическим принципам Хельсинкской декларации.
2. Определение риска возможных осложнений ожидаемой пользой.
3. Превалирование безопасности субъектов над интересами науки и общества.
4. Доступность и адекватность информации об испытываемом физическом методе лечения.
5. Научно обоснованный четкий и подробный протокол исследования.
6. Соответствие образования врачей задачам испытаний.
7. Свободное информирование, согласие субъекта испытания.
8. Возможность точного приведения, интерпретации и верификации информации об испытаниях.
9. Конфиденциальность данных о субъектах испытаний.
10. Репрезентативность выборки исследуемых.
11. Учет физико-лекарственных взаимодействий.
12. Адекватная схема (дизайн) исследования.

Для отечественных физиотерапевтов планирование и проведение исследований по правилам качественной клинической практики GCP сопряжено со значительными организационными и финансовыми трудностями. Однако принципиальное возражение вызывают исследования, в которых ими пренебрегают. Клиническое исследование, выполненное без соблюдения требований GCP, не является доказательным и научно обоснованным для оценки эффективности и безопасности, а отражает лишь субъективное отношение автора к рассматриваемому явлению, чаще всего с учетом

уже известных данных авторитетных научных исследований.

2. Контролируемое клиническое испытание (ККИ) является наиболее обоснованным способом получения достоверных результатов и должно удовлетворять следующим условиям:

А. Сравнительный характер исследования – организация исследования, в котором изучаемый метод сравнивают с другим стандартным методом или плацебо (метод единственной разницы). Если создать в двух случаях абсолютно одинаковые условия, то должны наблюдаться одинаковые результаты (в пределах точности изменения и поддержания одинаковых условий). Если изменения параметров лечебных физических факторов приводят к изменению результата в одном случае по сравнению с другим, то этот результат можно связывать с действием данного физического фактора. Принципиально важно, что такой эксперимент дает основание для оценки связи измененного условия и полученного результата как причинной связи. Методика ККИ основана на сравнении результатов лечения двух групп пациентов – группы активного лечения (опытной, наблюдения и пр.) и группы сравнения (контроля, плацебо-группы), у которой проводят имитацию воздействия. Обе группы пациентов должны быть сопоставимы (однородны) по клиническим особенностям заболевания, наличию сопутствующей патологии и демографическим признакам (возрасту, полу, расовой принадлежности). Количество пациентов в обеих группах должно быть достаточным для получения статистически достоверных результатов.

Б. Рандомизация – процедура случайного распределения пациентов в сравниваемые группы в соответствии с правилом вероятности. Она позволяет исключить влияние внешних незадаанных условий на результат, т.е. осуществить подбор одинаковых (эквивалентных) сравниваемых групп не только по известным данным (например, по полу, возрасту, сопутствующим заболеваниям), но и любым другим признакам, значение которых исследователю может быть неизвестно.

Рандомизация настолько важна, что рандомизированные контролируемые испытания (**РКИ**) считают вершиной методологии доказательной физиотерапии и «золотым стандартом» количественных испытаний. В РКИ все участники подразделяются случайным образом на две равноценные по разным характеристикам группы, из которых одна получает анализируемое лечение, а другая – плацебо-процедуру, отсутствие лечения (контрольная группа) или стандартное лечение (группа сравнения). Плацебо-процедура – процедура, проводимая в тех же условиях, что и исследуемая, но без генерации лечебного физического фактора (имитация вмешательства).

Плацебо-контроль является оправданным тогда, когда нет реальной альтернативы предлагаемой схеме лечения. Во всех остальных случаях более этично и правильно использовать прямые сравнительные исследования.

Анализ данных проводят как в зависимости от назначенного физического метода лечения (в группах, сформированных путем рандомизации), так и от фактически полученного лечения. Первый результат служит критерием для принятия клинического решения, а второй позволяет судить о механизмах лечебного действия фактора, но не имеет прямого влияния на клиническое решение. Второй подход целесообразен при анализе пациентов, у которых данный физический метод оказался неэффективен, для того чтобы выяснить причину этого феномена.

Клинические исследования могут быть ретроспективными и проспективными. В ретроспективных исследованиях оценивают уже прошедшие события (например, по историям болезни). В проспективных исследованиях сначала составляют план, устанавливают порядок сбора и обработки данных, а затем проводят исследование по разработанной схеме – дизайну исследования. РКИ в полной мере удовлетворяют проспективные исследования.

В настоящее время зарегистрировано более 250 тыс. РКИ, проведенных в различных областях медицины, из которых РКИ физических методов лечения составляют не более 5 %, но имеет тенденцию к экспоненциальному росту в последнее пятилетие.

В. Ослепление исследования – сокрытие от участников исследования принадлежности пациента к экспериментальной или контрольной группе. Ослепление исследования позволяет исключить и/или оценить влияние внутренних условий, то есть субъективного фактора. Различают простое, двойное и тройное слепое испытание. В простом испытании о принадлежности к конкретной группе не знает только пациент, в двойном слепом – пациент и лечащий врач (наиболее оптимальный вариант), в тройном слепом – пациент, лечащий врач и организатор испытания.

Показано, что в испытаниях, где метод слепого контроля неадекватен, эффективность лечения оказалась выше на 40 % и более, тогда как испытания низкого качества завышают эффективность лечения более чем на 30 %, а отсутствие рандомизации или ее неверное проведение приводят к переоценке эффективности в полтора раза, либо к его недооценке на 90 %.

Г. Оценка по конечным точкам. Для оценки конечных результатов используют объективные прямые критерии эффективности метода (сокращение сроков лечения, уменьшение числа ослож-

нений, улучшение качества жизни), а не косвенные (суррогатные) – положительные изменения показателей пораженных органов и систем (артериальное давление, толерантность к физической нагрузке, уровень глюкозы и пр.). Для большей информативности и клинической значимости результатов необходима достаточная продолжительность наблюдения за пациентами во время исследования и низкое число отказов пациентов от продолжения участия в испытании.

Исследователь также должен учитывать, что полный (суммарный) эффект лечебного физического фактора имеет четыре составляющих компонента – естественное течение заболевания, эффект Хауторна (сознательное субъективное преувеличение клинической картины пациентами с целью «порадовать» своих докторов за особое к себе внимание), плацебо-эффект и специфический лечебный эффект конкретного физического метода лечения [22].

Применение методов доказательной физиотерапии практическими врачами включает в себя оценку доказательств научной публикации, поиск необходимых доказательств и их анализ в приложении к конкретному больному (разработку плана лечения).

1. Оценка доказательств научной публикации. Доказательная физиотерапия не отрицает стиля медицинской практики, основанного на традиционных представлениях, но обращает внимание на качество доказательств различных исследований.

При анализе полученных результатов исследований применяют *шкалу оценки доказательств* (табл. 1):

При анализе *надежности* доказательств учитывают, что проспективные исследования более надежны, чем ретроспективные, контролируемые надежнее неконтролируемых, рандомизированные – нерандомизированных, масштабные – мелких. Более высокий уровень доказательств имеют исследования с одновременным контролем по сравнению с историческим, слепые исследования по сравнению с открытыми. При этом сила, с которой каждый из методов доказывает наличие причинного характера связи, равна силе, с которой он доказывает отсутствие таковой.

2. Поиск необходимых доказательств. Результаты оценки эффективности физических методов лечения публикуют, как правило, в оригинальных журнальных статьях. Отчетов о РКИ среди публикаций о применении физических методов лечения мало. Чаще всего публикации содержат отчеты о проделанной клинической работе, например, «мы лечили 65 больных, и всем им стало хорошо; кроме того, у них стал лучше иммунный профиль (липидный профиль и пр.)». Обобщение

Таблица 1

Классификация доказательств эффективности физических методов лечения

Степень доказательства	Уровень доказательств (УД)	Характеристика доказательств
Эффективность доказана	А	Вмешательства, эффективность которых убедительно доказана в ходе РКИ; при этом ожидаемый вред от вмешательства мал по сравнению с пользой
Эффективность предполагается	Б	Вмешательства, эффективность которых доказана менее убедительно, чем для вышеуказанных вмешательств
Преимущества и недостатки сопоставимы	В	Перед использованием таких вмешательств врач и больной должны взвесить соотношение ожидаемых пользы и вреда с учетом конкретной ситуации
Эффективность не установлена	Г	Доказательств эффективности вмешательства недостаточно либо они не вполне надежны
Эффективность маловероятна	Д	Доказательства неэффективности вмешательства менее убедительны, чем для нижеуказанных вмешательств
Неэффективность или вред предполагается	Е	Вмешательства, неэффективность или вред которых доказаны в ряде исследований

текущей практики, как правило, выглядит так: «Мы сопоставили результаты лечения больных, у которых применялось лазерное облучение, с результатами лечения у больных, которым лазерное облучение не проводилось».

Наиболее «читаемые» научные публикации представлены в *описательных обзорах*, которые часто отражают позицию автора по конкретной проблеме. Примечательно, что признанные авторитеты в той или иной области зачастую менее способны к составлению систематического обзора, чем лица, не имеющие предубежденности. Нередко «экспертный обзор» является всего лишь изложением привычных для эксперта методов лечения, независимо от наличия доказательств.

В противоположность этому *систематические* (систематизированные) *обзоры* – обзор, в котором четко сформулирован изучаемый вопрос, подробно описаны методы поиска, отбора, оценки и обобщения результатов различных исследований, соответствующих изучаемому вопросу. Как правило, термин «систематический обзор», применяемый без особого уточнения, подразумевает систематический обзор РКИ. Информация о РКИ содержится в электронных базах данных: Medline, Cochrane Controlled Trials Register и др. На основе данных систематических обзоров обычно проводят *мета-анализ* – статистический анализ, в ходе которого объединяются результаты нескольких исследований, а итоговую оценку представляют в виде одного взвешенного показателя.

Существенные усилия по обнаружению максимального количества проведенных РКИ предпринимает Кокрановская ассоциация. В России, проблема установления эффективности физических методов лечения осложняется тем, что для нашей страны характерен достаточно низкий методологический уровень клинических испытаний. Поиск, проведенный в Medline, показал, что большая часть публикаций о физических методах лечения в России касается описательных, ретроспективных и некон-

тролируемых испытаний [3]. Более того, практически все отечественные испытания (97 %) приходят к положительным результатам, что свидетельствует либо о методологических ошибках при их проведении и формулировании выводов, либо о «заказном» характере испытаний, финансируемых фирмами-производителями [12]. Между тем в России утверждены «Правила проведения качественных клинических испытаний» ОСТ 42–511–99, утвержденные Минздравом РФ 29 декабря 1998 г, следование которым способствует проведению корректных РКИ.

Сегодня имеются мета-обзоры по доказательству следующих лечебных эффектов физических факторов. У беременных женщин эффективны регулярные аэробные упражнения, которые улучшают или поддерживают физическое состояние (УД С). Вместе с тем, у них зарегистрированы единичные случаи повышения тонуса плаценты, что диктует необходимость проведения дополнительных исследований для определения безопасности их использования для вынашивания плода до планируемого срока родов [16]. При родовспоможении не получено достоверных результатов полезности акупунктуры (УД Д) [20].

Получены некоторые доказательства эффективности при родах ванн Джакузи (УД Д), что позволило сократить общую продолжительность и снизить число случаев применения анестетиков [15, 18]. Эффективности ультразвук-криотерапии у пациентов с лактостазом не выявлено (УД Г) [21].

В акушерстве при тошноте и рвоте на ранних сроках беременности нет убедительных данных об эффективности акупунктуры и акупрессуры БАТ, которые у некоторых пациенток уменьшают длительность тошноты и рвоты, но не влияют на их выраженность (УД Г) [4].

У пациенток с альгодисменореей убедительно доказана эффективность местного согревания и чрескожная электронейростимуляции, которые снижают интенсивность боли (УД А). Имеются

данные о том, что акупунктура значительно уменьшает интенсивность боли (УД Г), тогда как доказательства эффективности мануальной терапии на область позвоночника противоречивы [11].

При предменструальном синдроме установлена высокая эффективность физических упражнений, которые статистически значительно уменьшают интенсивность и выраженность симптомов (УД Б) [10].

При развитии у пациенток судорог мышц нижних конечностей применение ионов магния (преимущественно магния лактата и магния цитрата) эффективно снижает долю беременных с судорогами через 3 недели (УД Б) [13]. Изучение эффективности солей кальция дало противоречивые результаты (УД Г) [13].

При опухолевой трансформации поверхностных тканей наружных половых органов получены доказательства эффективности их иссечения с помощью высокоинтенсивной лазеротерапии (УД С) [19].

Таким образом, в акушерстве и гинекологии физические методы лечения находят свое применение как при функциональных расстройствах, так и при выраженной органической патологии. Спектр применяемых методов лечения не широк, но они имеют преимущественно высокий уровень доказательств эффективности.

Для поиска результатов систематических обзоров и мета-анализа созданы различные устройства, носители, поисковые и серверные системы, каталоги, хранилища и прочие. Самой распространенной из них является система интернет – международная (всемирная) компьютерная сеть электронной связи, объединяющая региональные, национальные, локальные и др. сети. Специализированная информация в интернете объединена в электронных блоках цифровых, буквенных и графических данных, объединенных одной тематикой или корнем – серверах. Эти серверы объединяют в себе информацию о физиотерапии, физиотерапевтической аппаратуре, специальных журналах, выставках, обучающих центрах и пр. Вместе с тем около 40 % материалов, которые должны быть в Medline, обнаруживаются только при ручном поиске.

Доступ к обзорам практически врачи-физиотерапевты могут осуществить четырьмя основными путями:

- на серверах Кохрановской библиотеки в интернете;

- в ежегодных многотомных справочниках «Доказательная медицина» [6];

- на дисках Кохрановской библиотеки;

- в специальных изданиях по доказательной физиотерапии [9].

Сегодня среди 3 тысяч РКИ и более 300 мета-анализов по физиотерапии наибольший удельный вес занимают испытания наиболее распространенных методов – электростимуляции, лазеротерапии, ультрафиолетового облучения, массажа, акупунктуры, ультразвуковой терапии, теплотерапии и бальнеотерапии. Большинство из РКИ проведено на больных травматологического, неврологического и дерматологического и гинекологического профилей [9].

3. Приложение результатов испытаний к конкретному больному. На основании наиболее рационального подбора ключевых слов – субъект проблемы (пол, возраст, характер патологии), суть проблемы (предпочтительный физический метод лечения, особенности больного, сопутствующая патология, тяжесть состояния и т.п.) и интересующих обстоятельств (осложнения, летальность, этические аспекты, экономика, кадровое обеспечение, образование) врач ищет подходящие к конкретному больному обзоры. Именно этот, главный для практического врача, этап доказательной физиотерапии делает возможным интеграцию международного опыта с планом лечения конкретного больного, когда собственный опыт врача является недостаточным.

Материалы обзоров могут не совпадать с собственным опытом врача. В этом случае следует уточнить, правильно ли сформулирована проблема, не упущены ли какие-либо важные обстоятельства. После этого можно получить консультацию у других специалистов, предусмотреть необходимость собственного дополнительного образования или пересмотреть свои взгляды на проблему (табл. 2).

Несмотря на то, что конечные пункты в этих двух подходах одинаковы, различие в их весовости и, следовательно, эффективности очевидно.

Доказательная физиотерапия может использоваться практикующими физиотерапевтами и руководителями лечебно-профилактических и санаторно-курортных учреждений в следующих направлениях:

Таблица 2

Различия традиционного и доказательного подходов к использованию физических методов лечения

Традиционный подход	Доказательный подход
Самостоятельный анализ ситуации	Поиск по сочетанию ключевых слов проблемы в 10—15 подходящих обзоров достоверных ответов
Учет мнения коллег	Обсуждение оптимального варианта с больным
Назначение лечения	Назначение лечения

1. Выбор стратегии лечения физическими методами

Оценка стратегии физиотерапевтической помощи с использованием принципов доказательной медицины включает последовательность следующих этапов:

- определение субъекта исследования – больного с конкретной нозологической формой и ведущими синдромами заболевания;
- синдромно-патогенетический выбор используемых физических методов лечения;
- оценку эффективности конкретного физического метода лечения и влияющих на нее факторов;
- модельную оценку прогноза лечения пациентов искусственными и природными физическими факторами;
- оценку качества жизни больных;
- физioэкономический анализ экономической целесообразности применения физических методов лечения, отражающий суммарную оценку эффективности работы физиотерапевтических подразделений ЛПУ и санаторно-курортных учреждений;
- формирование рекомендаций, объясняющих практическим врачам целесообразность и оптимальные способы применения конкретного физического метода лечения.

2. Разработка новых физических методов лечения и физиотерапевтической аппаратуры

Оптимальный выбор необходимой аппаратуры на основе данных доказательной физиотерапии включает в себя последовательную оценку:

- технических возможностей аппарата по генерации необходимого физического фактора с требуемыми характеристиками;
- диапазона варибельности параметров генерируемого фактора и способов его передачи/доставки к тканям;
- эргономических и эксплуатационных характеристик и сервисных возможностей аппарата;
- коммерческих условий приобретения и эксплуатации аппарата.

На этой основе практические врачи и руководители ЛПУ проводят *аппаратный маркетинг*, включающий последовательность действий по выбору оптимальной комбинации физиотерапевтических аппаратов.

Приоритетными направлениями аппаратного маркетинга сегодня являются разработки: микропроцессорных информационных технологий; нанотехнологий; новых физических факторов и их сочетаний; многофункциональных физиотерапевтических аппаратов-комбайнов; аппаратов с биологической обратной связью.

3. Разработка формуляра физиотерапевтической аппаратуры

В настоящее время в структуре ЛПУ различ-

ных министерств и ведомств функционирует более 15 тыс. физиотерапевтических отделений (кабинетов), больниц (госпиталей), поликлиник, санаториев и оздоровительных центров, в которых работают свыше 30 тыс. медицинских работников, которые ежегодно выполняют более 80 млн процедур [1].

Основу рационального подхода к удовлетворению ежегодной плановой потребности учреждений здравоохранения в физиотерапевтической аппаратуре составляет разработка *формуляра физиотерапевтической аппаратуры* – необходимого перечня аппаратов и устройств физиотерапии, достаточного для удовлетворения потребностей физиотерапевтической службы лечебно-профилактических и санаторно-курортных учреждений различного уровня и профиля. В настоящее время многократно доказано, что формулярные ограничения дают существенную экономию средств в фармакотерапии [14]. Попытки создания подобного формуляра предприняты и в физиотерапии [2].

В соответствии с методологией доказательной физиотерапии и организации аппаратного обеспечения, в основу разработки формулярного списка может быть положен нозологический принцип, который позволяет максимально точно определить категории пациентов, требующие назначения тех или иных методов и наличие реализующих их аппаратов. В основе стратегии разработки формуляра лежат ABC и VEN анализы.

Для проведения ABC-анализа аппараты распределяют по трем группам в соответствии с частотой их применения (стоимость единицы процедуры, умноженная на годовое использование): класс А: 10–20 % аппаратов, на которые расходуется 70–80 % бюджета; класс В: средний уровень использования; класс С – большинство аппаратов с низкой частотой использования, на которые в сумме расходуется не более 25 % бюджета. ABC-анализ позволяет получить объективную картину расходования средств бюджета лечебного учреждения.

VEN-анализ физических методов лечения проводят параллельно с ABC-анализом в соответствии с их классификацией на жизненно важные (Vital – методы, важные для спасения жизни и необходимые для ее поддержания), необходимые (Essential – методы, эффективные при лечении менее опасных, но серьезных заболеваний) и второстепенные (Non-essential – методы лечения легко протекающих и нежизнеопасных заболеваний, методы сомнительной эффективности, дорогостоящие методы с симптоматическими показаниями).

Формуляр физиотерапевтической аппаратуры включает информацию об аппарате, фирме-про-

изводителе, варианты альтернативных аппаратов, отвечающих предъявляемым требованиям и количеству аппаратов, необходимых для нормального функционирования работы лечебно-профилактического учреждения различной коечной емкости. В основе формирования формулярного списка лежат следующие критерии:

- сохранение классической кабинетной структуры физиотерапевтических подразделений;
- включение аппаратов, реализующих физические методы лечения, имеющие уровень доказательности не ниже С;
- минимизация номенклатуры аппаратов, реализующих необходимый набор органоспецифических и органонеспецифических физических методов лечения конкретного больного;
- минимизация количества аппаратов в каждом кабинете;
- приоритетное включение в формуляр аппаратов с высоким показателем соотношения «качество/стоимость»;
- выбор из номенклатуры аналогичных аппаратов моделей, обеспеченных гарантированной поставкой и сервисом.

Всего в формуляр физиотерапевтических аппаратов может быть включено до 60 наименований аппаратов и устройств из имеющихся 450 наименований отечественной и 300 видов импортной аппаратуры [4].

4. Разработка и распространение стандартов и рекомендаций

Методом внедрения в практическое здравоохранение научных исследований, выполненных по канонам доказательной физиотерапии, является создание клинических руководств и протоколов ведения больных. Многие физиотерапевты не имеют возможности и желания заниматься анализом литературы с целью получения доказательств эффективности (или неэффективности) различных схем лечения, но при этом охотно пользуются готовыми результатами, особенно представленными в виде рекомендаций или ограничительных формуляров (протоколов).

Применение протоколов позволяет врачу осуществлять выбор физических методов лечения не на основании мнений, а на основании доказательств. Стандарты отвечают потребности медицинского сообщества в снижении вариабельности врачебной тактики и стоимости лечения, способствует исключению возможности использования неадекватной стратегии лечения, улучшению клинических исходов. Кроме того, работа над созданием рекомендаций позволяет выявить приоритетные направления клинических исследований. Современные рекомендации,

сформулированные в виде пособий для врачей, должны быть основаны на мультидисциплинарном подходе и включать всю доступную научную информацию. Большинство рекомендаций представляет собой сплав мнения экспертов и результатов исследований, исходя из чего необходим их регулярный пересмотр. Нередко при одних и тех же исходных данных рекомендации достаточно сильно различаются, что обусловлено различием в стоимости физиотерапевтических аппаратов и приводит к изменению эффективности затрат.

5. Непрерывное постдипломное образование врачей

Успешное развитие любой науки, в том числе и физиотерапии, невозможно без постоянного пополнения информации об интересующем предмете и ее профессиональном анализе. Для адекватного анализа и усвоения такого огромного потока информации, который в физиотерапии удваивается в среднем раз в 5–7 лет, необходимо регулярное плановое постдипломное образование врачей-физиотерапевтов. Исходя из мировой практики в России каждые 5 лет врач должен подтверждать свою квалификацию путем сдачи квалификационного экзамена для подтверждения своего сертификата специалиста. Поскольку отсутствие подтверждения сертификата влечет за собой существенные экономические потери, подготовка к экзамену приобрела коммерческий характер и является недостаточной для улучшения качества лечения. В то же время показано, что правильно организованное обучение приводит к существенному снижению частоты назначения малоэффективных физических методов лечения. Унификация подходов к оценке квалификации врачей-физиотерапевтов позволит существенно повысить эффективность их деятельности, скоординировать усилия учебных заведений, осуществляющих последипломную подготовку, и значительно упростить работу лицензионных палат. С этой целью разработана и утверждена Минздравом квалификационная характеристика врача-физиотерапевта и ступенчатая система его постдипломной подготовки. Необходимо стремиться чтобы ее содержание включало рассмотрение физических методов лечения, обладающих доказанной клинической эффективностью [8].

Среди специалистов существуют различные взгляды на доказательную физиотерапию. Некоторые сравнивают ее с доктриной или справочником, в котором содержатся рецепты лечения больных. Напротив, радикальные сторонники доказательной физиотерапии доводят значение методов доказательной медицины до абсолюта.

По-видимому, истина находится посередине, однако физиотерапия и особенно курортная терапия делают только первые шаги к науке, основанной на доказательствах. Использование принципов доказательной медицины в физиотерапии позволяет уменьшить или полностью устранить применение неэффективных или вредных методов лечения. В то же время оно дает толчок пропаганде высокоэффективных стратегий лечения, которые используются недостаточно, несмотря на наличие доказательств.

Идейной основой доказательной медицины ее основоположник А.Кокрейн считал работу врачей в условиях ограниченных финансовых ресурсов, каковыми сегодня являются условия отечественного здравоохранения. Вместе с тем принципы доказательной физиотерапии внедряются в умы отечественных врачей медленно, чему есть несколько причин:

- рандомизированная оценка эффективности метода является слишком медленным процессом;
- неоднородность характеристик больных и недостаточное количество данных о клинических исходах не позволяют обобщить результаты РКИ;
- многообразие параметров физиотерапевтических процедур и режимов воздействия лечебными физическими факторами, значительно превышающее количество возможных дозировок лекарственных веществ, что затрудняет разработку рекомендаций и применение стандартов;
- прямые критерии эффективности физического метода оценить труднее, чем косвенные (суррогатные);
- затрудненный доступ к базам данных доказательной физиотерапии для практических врачей;
- языковой барьер понимания сообщений иностранных коллег;
- конфликт с существующими традициями и реальным или кажущимся собственным опытом, который нелегко преодолеть.

Физиотерапевтам следует помнить, что доказательная физиотерапия предполагает не только обнаружение эффективного метода, но и систему организации его применения, которую зачастую трудно реально изменить.

Полученные сегодня данные убеждают в необходимости проведения мультицентровых исследований физических методов лечения по единому протоколу и стандарту одновременно в нескольких клиниках или центрах различных стран СНГ, что позволит более точно и надежно оценить степень их эффективности. Для этого необходимо прежде всего отобрать перспективные методики лечения и отказаться от малоперспективных. Кроме рандомизированных контролируемых испытаний

можно и нужно делать более простые и дешевые исследования (нерандомизированные, когортные, «случай-контроль», плацебо) с предварительным заключением об их эффективности.

Применение концепции доказательной медицины в физиотерапии позволит ей перейти на новый этап своего развития. И чем раньше исследователи начнут применять методы доказательной физиотерапии в своей практике, тем быстрее получат реальную пользу. Доказательная физиотерапия уже показала, что сложнейшая технология нередко оказывается неэффективной, тогда как простейшие средства и методы, наоборот, вполне эффективны. Из этого следует, что сколь бы эффективно не выглядел предлагаемый физический метод лечения, он прежде всего должен быть эффективен.

Изменение мышления врача-физиотерапевта в освоении принципов доказательной физиотерапии не менее важно, чем модернизация физиотерапевтической аппаратуры. Если оно произойдет, то внедрение методов доказательной физиотерапии в повседневную клиническую практику врачей-физиотерапевтов произойдет также естественно, как в медицину внедрился технизм.

Литература

1. Викторов В.А. Медико-техническая наука на пороге XXI века. / Биомедприбор 2000. // Тез. докл. межд. конф. - М., 2000. - Т. 1. - С. 1-6.
2. Викторов В.А., Белов С.В. Комплекс аппаратуры для оснащения отделений и кабинетов физиотерапии. / Биомедприбор 2000. // Тез. докл. межд. конф. - М., 2000. - Т. 2. - С. 31-35.
3. Власов В.В. Низкоинтенсивное лазерное излучение: странный русский спорт. - 2001. - http://www.immunology.ru/patients/lazer_therapy.html.
4. Государственный Реестр изделий медицинской техники. - М.: МЗ РФ, 1995. - 400 с.
5. Джуселл Д. Тошнота и рвота на ранних сроках беременности // Доказательная медицина. - М., 2004. - С. 513-515.
6. Доказательная медицина. Ежегодный справочник. В 7 томах. - М.: МедиаСфера, 2002.
7. Пономаренко Г.Н. // Вопр. курортол. - 2000. - № 2. - С. 45-49.
8. Пономаренко Г.Н. // Вопр. курортол. - 2001. - № 6. - С. 46-50.
9. Пономаренко Г.Н. Основы доказательной физиотерапии. - СПб, ВМедА, 2003. - 240 с.
10. Уайянт К. Предменструальный синдром // Доказательная медицина. - М., 2004. - С. 542-544.
11. Фаркуа С., Проктор М. Альгодисменорея // Доказательная медицина. - М., 2004. - С. 516-518.
12. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. Пер с англ. - М.: Медиа Сфера, 1998. - 432 с.
13. Янг Г. Судороги мышц нижних конечностей // Доказательная медицина. - М., 2004. - С. 388-389.
14. Хвещук П.Ф., Рудакова А.В. Формуляр лекарственных средств: методология разработки. - СПб.: ВМедА, 2002. - 183 с.

15. Eriksson M., Mattsson L.A., Ladfors L. Early or late bath during the first stage of labour: a randomised study of 200 women // *Midwifery*. – 1997. – Vol. 13, N 3. – P. 146–148.
16. Kramer M.S. Aerobic exercise for women during pregnancy (Cochrane Review) // *The Cochrane Library*. – Issue 3. – 2003.
17. Sackett D., Richardson W., Rosenberg W., Haynes R. Evidence-based medicine. How to practice and teach EBM. – Churchill.: Livingstone, 1997. – 290 p.
18. Rush J., Burlock S., Lambert K., et al. The effects of whirlpools baths in labor: a randomized, controlled trial. // *Birth*. – 1996. – Vol. 23, N 3. – P. 136–143.
19. Shaft M.L., Luesley D.M., Byme P., et al. Vulval intraepithelial neoplasia – management and outcome. // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1989. – Vol. 96. – P. 1339–1344.
20. Smith C.A., Crowther C.A. Acupuncture for induction of labour (Cochrane Review). // *The Cochrane Library*. – Issue 1. – 2001.
21. Snowden H.M., Renfrew M.J., Woolridge M.W. Treatments for breast engorgement during lactation (Cochrane Review) // *The Cochrane Library*. – Issue 2. – 2001.
22. Vickers A., Goual N., Harland R. et al. // *Contr. Clin. Trials*. – 1998. – Vol. 19. – P. 159–166.

EVIDENCE BASED PHYSIOTHERAPY IN GYNECOLOGY

Ponomarenko G.N.

■ **Summary:** Methodical aspects of evidence based physiotherapy application in gynecology are considered in the article. Basis of methodology and advantage of evidence based physiotherapy for the proof of medical effects, choice of treatment strategy (or preventive maintenance) in patients with gynecological diseases are presented. The actual base of controlled trials of medical physical methods have been made last years in gynecology, and the basic directions of practical use of principles of evidence based physiotherapy are presented.

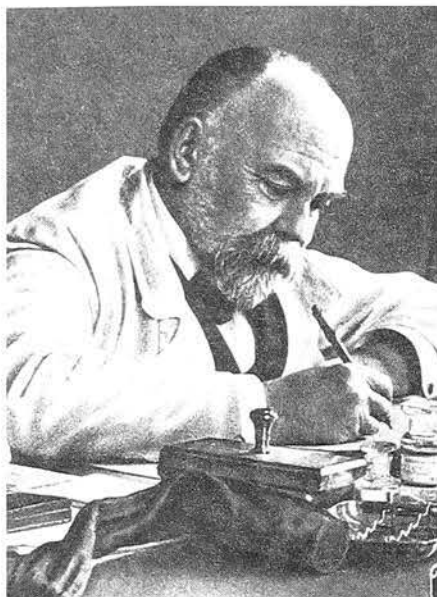
■ **Key words:** evidence based medicine; evidence based physiotherapy; therapeutic physical factors



© Ю.В.Цвелев

Военно-медицинская академия: кафедра акушерства и гинекологии им. А.Я.Крассовского, Санкт-Петербург

ПРОФЕССОР АЛЕКСАНДР ПЕТРОВИЧ ГУБАРЕВ (К 150-летию со дня рождения)



■ Статья посвящена выдающемуся акушеру-гинекологу – Александру Петровичу Губареву.

■ **Ключевые слова:** история медицины; акушерство; А.П. Губарев

«Приступая к чревосечению, всякий хирург должен быть, как говорится, во всеоружии. Он должен быть готов ко всему, что может встретиться даже совершенно неожиданно и непредвиденно, должен устранить, если это вообще возможно, осложнение и сделать в брюшной полости все, что нужно, и притом так, как этого требует современное состояние науки и искусства. Знание современных методов производства операций достигается изучением по руководствам как новейшим, чтобы знать, что теперь делается, так и старым, чтобы не повторять ошибок и не делать открытий, несостоятельность коих уже была обнаружена жизнью...»

*А.П. Губарев.
(Оперативная гинекология, 1928)*

Родился Александр Петрович Губарев 27 февраля 1855 г. в Москве в дворянской семье. В 1876 г. он стал студентом медицинского факультета Московского университета, а после окончания университета был оставлен на кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии. В 1887 г. защитил диссертацию на тему: «Хирургическая анатомия брюшной полости и операции при внутреннем ущемлении кишок» и был утвержден доцентом десмургии и учения о вывихах и переломах на той же кафедре. С 1889 по 1893 г. А.П. Губарев работал на кафедре нормальной анатомии. Его исследования в области анатомического строения клетчатки таза проходили под руководством профессора В.Ф. Снегирева. Увлечение совместной работой побудило его перейти в клинику В.Ф. Снегирева. А.П. Губарев стал не только учеником и помощником, но преемником и другом В.Ф. Снегирева [11, 14]. В 1893 г. А.П. Губарев возглавил кафедру акушерства и женских болезней Юрьевского (ныне Тартуского) университета, сменив Отто Кюстнера, перешедшего в Бреславль. Однако вскоре, в 1896 г., профессор В.Ф. Снегирев возбудил ходатайство перед министром народного просвещения о переводе А.П. Губарева в Москву, мотивируя обращение необходимостью иметь опытного помощника в руководстве гинекологической клиникой Московского университета и Гинекологическим институтом. «Для успешной, энергичной и прочной постановки преподавательской и медицинской деятельности, — писал он, — необходимо, чтобы между заведующим и его сотрудником существовали бы однородность взглядов, приемов и та нравственная связь, которая вырабатывается при долгой совместной работе и при одинаковых воззрениях на так называемые научные идеалы. Это взаимное доверие и уважение служат лучшим залогом успеха дела, в особенности преподавательского и медицинского» [13]. В 1897 г. А.П. Губарев был переведен в Московский университет на кафедру женских болезней.

Через 3 года, 26 декабря 1900 г., В.Ф. Снегирев обратился с письмом к декану медицинского факультета Московского университета [13]. Он писал: «1 декабря я выслужил тридцатилетний срок профессорской службы, а потому занимаемая мной кафедра должна была бы считаться вакантной». В качестве своего преемника он рекомендовал проф. А.П. Губарева: «Насколько позволяет мне судить моя опытность, я могу на основании 20-летнего наблюдения над деятельностью А.П. Губарева высказать следующие положения. Несомненно, по складу своего образования он принадлежит к числу весьма образованных врачей.

1. Знает и владеет четырьмя языками: французским, немецким, английским и итальянским.

2. Солидно и прочно образован как анатом и хирург, потому что в свое время состоял при кафедре нормальной анатомии и оперативной хирургии.

3. Занимался в продолжение трех лет микроскопией в кабинете покойного профессора А.Н. Бабухина.

4. Занимался патологической анатомией в Гейдельберге у профессора Арнольда и Черни и прослушал целый семестр у покойного профессора Фолькмана в Галле.

5. Занимался анатомией и хирургией тазовых и брюшных органов и разработал образцово и вполне оригинально отдел клетчатки таза; написал самостоятельную и оригинальную диссертацию «Хирургическая анатомия брюшной полости и операция при внутреннем ущемлении кишок...».

Работы и имя его цитируются в иностранной литературе и лично почти все современные деятели по гинекологии и акушерству Германии, Франции и Италии его знают; и даже в прошлом году профессор Винкель в Мюнхене просил его перед аудиторией произвести операцию myomohysterectomy, так как бывши на Международном съезде в Москве, он убедился в превосходном производстве этой операции проф. Губаревым...

Из всего обзора curriculum vitae и списка ученых трудов проф. Губарева можно убедиться, что он может вполне с честью и достоинством занять штатную кафедру гинекологии в Импер. Московском университете».

16 марта 1901 г. А.П. Губарев был утвержден директором гинекологической клиники Московского университета, которой руководил до 1922 г. В 1903 г. он получил звание ординарного, а в 1912 г. – заслуженного профессора. В 1922 г. по болезни и предельному возрасту вышел в отставку с назначением персональной пенсии [12, 15].

Его перу принадлежит около 135 научных работ, из них 19 монографий. Пособие для врачей и студентов «Акушерское исследование (наружное и внутреннее)» выдержало 4 издания (1897, 1898,

1910 и 1928 гг.). А.П. Губарев был талантливым художником: во всех почти работах имеются его зарисовки, им была создана художественная коллекция рисунков. Труды А.П. Губарева издавались на французском, английском и немецком языках. Высокую оценку как в России, так и за рубежом получило фундаментальное руководство «Оперативная гинекология. Практический курс для студентов и врачей». В предисловии к нему А.П. Губарев указал: «Глубокоуважаемому учителю заслуженному ординарному профессору Владимиру Федоровичу Снегиреву и гинекологической клинике Императорского Московского Университета, им созданной, посвящает этот труд автор» (1910). Руководство было переиздано в 1915 и 1928 гг. Оно написано ярким образным языком и иллюстрировано многочисленными рисунками автора. За это руководство А.П. Губарев в 1910 г. был удостоен премии им. И.Ф. Буша Военно-медицинской академией и премии В.Ф. Снегирева с золотой медалью Московским университетом, а Дублинский университет присвоил ему звание почетного доктора. «В этом труде, – писал К.К. Скробанский, – давно работавшие и работающие по этой специальности найдут много поучительного; для начинающего же эта книжка должна быть основой, руководящей им».

В своей хирургической деятельности А.П. Губарев придерживался правила, которое им самим было определено так: «Не уничтожение заболевшего органа, не устранение его функций, а восстановление его целости и всех отправлений – конечная цель всякой операции». Одновременно с этим именно А.П. Губарев одним из первых указал на необходимость производить при раке матки чревосечение с удалением не только пораженного органа и придатков матки, но так же и клетчатки таза и лимфатических узлов в максимальном объеме. Об этом он сделал сообщение в 1897 г. на XII Международном съезде врачей, за 3 года до опубликования Вертгеймом его метода радикальной операции при раке матки.

Впервые в России (в 1897 г.) А.П. Губарев выполнил экстирпацию матки расширенным абдоминальным методом. Он разработал метод удаления региональных лимфатических узлов при раке вульвы, применил экстраперитонеальный доступ при операциях по поводу внутритазовых гнойников, произвел успешную операцию при недержании мочи и др. Им был предложен надежный перекрещивающийся («скорняжный») шов на культю широкой связки после удаления придатков матки. Он был убежденным сторонником абдоминального метода и органосберегающих операций на гениталиях, считая, что ту хирургию, которая «может приводить к уничтожению таких важных органов, надо ограничивать всеми силами». Об-

ладая блестящей хирургической техникой, А.П. Губарев имел все основания утверждать: «В хирургии, как и во всяком искусстве, целесообразность действий зависит от головы и от работы мозга, а не от внешней обстановки и отдельных рукодействий» [9].

Своими трудами в области гинекологии и анатомии А.П. Губарев завоевал мировую известность. Он стремился к созданию новой дисциплины – клинической анатомии, ибо «без анатомии нет ни терапии, ни хирургии; вместо медицины получается только фантазия, приметы и предрасудки». Глубокие знания топографической анатомии мышечного аппарата малого таза позволили по-новому оценить функциональную роль мышц и фасций в физиологии женского организма. При изучении сосудистых анастомозов матки им было выявлено, что часть из них находится в толще широкой связки. Это послужило основанием рекомендовать перевязывать сосуды на протяжении через экстраперитонеальный разрез, предложенный им. Подчеркивая необходимость тщательного и надежного гемостаза, А.П. Губарев с 1897 г. обосновал преимущества оперирования без предварительного наложения лигатур *en masse* на сосуды, считая, что надо перевязывать только то, что кровоточит, а не то, что предположительно может кровоточить. В последующем применение предложенного им принципа перевязки сосудов без предварительного прошивания тканей получило широкое распространение при гинекологических операциях в брюшной полости. Раньше многих других известных хирургов А.П. Губарев оценил громадное значение резиновых перчаток для достижения условий асептического оперирования и стал употреблять их в своей клинике с 1910 г., затем ввел использование всеми участниками операции стерильных марлевых масок. Он стал пользоваться интрадермальным швом, который «с эстетической точки зрения представляется идеальным, потому что он нередко напоминает простую царапину ногтем» [9]. Значительным новшеством был введенный А.П. Губаревым метод раннего вставания больных после неосложненных операций, вызвавший у современников сомнения и возражения, но в дальнейшем полностью оправдавший надежды.

А.П. Губарев считал, что успешная деятельность хирурга обеспечивается прежде всего «работою головного мозга и клетками его серого вещества» [8], требует индивидуализации и хирургической импровизации во время операции. Он составлял «план индивидуального подхода к каждому случаю при решении вопроса об операции и подготовки к ней: организм больной должен быть полностью обследован, детально разработаны показания к виду

оперативного пособия, приняты все меры предосторожности в отношении асептики и наркоза и составлен план операции с учетом того, что в ходе операции он может существенно измениться; сама же операция должна отличаться простотой, производиться без насилия, без излишнего повреждения тканей, быстро, при надежной перевязке кровоточащих сосудов» [13].

Важное место отводил А.П. Губарев профилактическому направлению в акушерстве и гинекологии. Основу борьбы с раком он видел в ранней профилактике, в экспериментальном изучении заболевания в специальных научных учреждениях. Относительно хирургического лечения злокачественных заболеваний женских половых органов А.П. Губарев писал, что «как бы хирургу ни приходилось много оперировать по поводу рака, несмотря на нарастание опыта и совершенствование техники – случаи действительного и прочного излечения встречаются не чаще».

Вопросы медицинской деонтологии нашли широкое отражение в его работах. Следуя примеру великого Н.И. Пирогова, А.П. Губарев честно и откровенно описывал свои ошибки, промахи и неудачные случаи, неуклонно выполняя установленное им правило: «Ошибки и неудачи скрывать не считаю себя вправе» (Оперативная гинекология, изд. 3-е, М., 1928, с. 749). Его требования к хирургу-гинекологу, приступающему к оперативному вмешательству, актуальны и сегодня: «Для этого он должен: 1) быть знаком с различными методами производства операций на всех брюшных органах; 2) уметь быстро и точно разобраться в анатомии каждого отдельного случая, независимо от патологических изменений, с которыми он может встретиться; 3) обстоятельно и обоснованно уметь ставить показания к операции и уметь их исправлять или изменять во время ее производства, если это понадобится по ходу дела, и 4) иметь всегда определенный план операции и уметь его изменить в зависимости от новых показаний; в этом отношении всего хуже и опаснее рутина, в которую впасть очень легко» [9].

В успешном исходе операции и выздоровлении больных одно из главных мест он отводил их психическому состоянию. Особое внимание А.П. Губарев обращал на «состояние духа и бодрость больной» перед предстоящей операцией, проведение беседы с ней до оперативного вмешательства. «Необходимо всегда объяснить больной причину, почему ей необходима операция и, не преувеличивая опасностей от нее, указать на возможность осложнений. В случаях, когда нельзя рассчитывать на полное выздоровление, необходимо растолковать, что операция может только облегчить страдания или устранить угрожающую опасность, дабы впоследствии

не получилось разочарования, потому что больная рассчитывала, например, что операция должна исцелить ее окончательно от всяких болезненных ощущений и т.п. Все это требует не только большого внимания, но и некоторого такта и опытности со стороны врача, потому что одинаково нехорошо и для дела не полезно, если больная получит преувеличенное представление об опасности, которая ей угрожает, как и тогда, когда она легкомысленно будет думать, что операция должна быстро и легко привести к чудодейственному исцелению всех ее недугов». [9].

А.П. Губарева отличало особое техническое новаторство. Им были предложены оригинальные инструменты: кюретка, расширители шейки матки, корнцанг с фрезой, троакар для кольпотомии и др. Он сконструировал деревянный операционный стол. А.П. Губарев создал оригинальный акушерский фантом и опубликовал первое в отечественной литературе руководство – «Механизм родов и акушерский фантом» (1925).

Интересными являются высказывания проф. А.П. Губарева о взаимоотношении акушерства, гинекологии и хирургии. Он писал (1922 г.): «Содержание гинекологии (науки о женщине) несомненно обширнее содержания акушерства, как науки и как искусства. Она изучает всю жизнь женщины, все отправления её организма, в том числе и функцию деторождения. В её задачи входит помощь при нарушении всяких функций женского организма, имеющих какое-либо отношение к особенностям пола и тех органов, которые ему соответствуют. Выделять, или останавливаться только на одной из функций женского организма, хотя бы и столь существенной, как деторождение, а тем более только на одной из подробностей этой функции, на благополучном родоразрешении, гинекология не может и не должна. Это удалило бы её от существенных задач, возлагаемых на нее медициной, – *помогать больному женскому организму*. Очевидно, следовательно, помощь при родах несомненно входит и в задачи гинекологии, и она не имеет основания рассматривать ее, или относиться к ней иначе, чем во всех других случаях, с которыми ей приходится встречаться или иметь дело. Даже более того, многие из пособий, считающихся чисто гинекологическими, сопровождаются по крайней мере такую же опасностью для жизни больных, как самые опасные из операций, применяемых для благополучного родоразрешения.

В то же время и акушерство не может обходиться без абдоминальной патологии и хирургии, хотя это почему-то принято считать достоянием гинекологии. Практическое значение всего этого выдвигается самою жизнью и заслуживает полного внимания. Разделять обе эти дисциплины нет ни необходимос-

ти, ни основания, а преобладающее в них влияние хирургии имеет огромное практическое значение. Это надо беречь всеми силами...» [6].

Он считал, что в гинекологии «хирургия и хирургические методы исследования занимают и, позволяю себе думать, будут всегда занимать первенствующее место при развитии этой дисциплины. Как теперь, так, думаю, будет и всегда: гинеколог должен быть вместе с тем и хирургом. В гинекологии хирургия далеко еще не сказала своего последнего слова, и все возражения против дальнейшего хирургического направления страдают односторонностью. В самом деле, ограничение показаний к некоторым операциям показывает только, что наши знания становятся точнее и позволяют ставить более точную диагностику. Если бы оказалось, что многие и даже большинство операций делать не нужно, т.е. что многое отойдет к терапевтам, то все же у гинекологов останутся жизненно необходимые пособия: остановка кровотечений, прекращение доступа инфекции или механическое ее удаление – словом, все то, что зависит от повреждения тканей и органов и иначе исправлено быть не может, как приемами хирургическими. Невозможно лекарствами заживить отверстие в кишке или ином полом органе, невозможно остановить кровь, текущую из артерии, иначе, как закрывши просвет этого сосуда. Неотложность всех этих пособий всегда будет требовать существования целого кадра опытных и искусных хирургов-гинекологов, которые могут сформироваться только при ежедневной и настойчивой хирургической работе» [9].

Актуальными и убедительными представляются и с современных позиций выдвинутые А.П. Губаревым основные положения практического акушерства: «1. Устранение и предупреждение всякой возможности инфекции. 2. Доверие к силам природы и недопущение никакого насилия над ней. 3. Приложение принципов и достижений современной хирургии для оказания помощи при родах» [4]. Считая, что к акушерским операциям следует приступать только при наличии абсолютных показаний, он утверждал, что от расширения показаний к кесарскому сечению при угрозе для жизни матери и плода «родовспоможение может только выиграть» [2]. А.П. Губарев был убежденным противником искусственных абортов и почти не находил для них медицинских показаний, что вполне соответствовало его позиции о вреде насилия над природой. В статье «Права младенца и научное акушерство» (1922 г.) он отстаивал мнение, что женщина не имеет права распоряжаться по своему усмотрению судьбой находящегося в матке зародыша, будущего младенца. Этим положением он выступал против распространенного в те годы среди биологов и акушеров взгляда о том,

что зародыш можно рассматривать как «паразита», внедрившегося в тело женщины, и что с ним следует поступать по усмотрению его носителя. А.П. Губарев предупреждал врачей об их громадной ответственности за здоровье женщин при производстве аборт, ибо результатом операции может явиться заболевание или потеря детородной функции. Женщин он предостерегал о тех последствиях, которые может повлечь за собой оперативное прерывание беременности, производимое даже с соблюдением самых строгих правил хирургического вмешательства и искусными врачами. Основываясь на клинических данных, он указывал на искусственный аборт как частый этиологический момент женской стерилизации. Он писал: «прервать беременность много легче, чем вылечить бесплодие. Кроме того, бесплодие очень нередко является последствием прерывания беременности и тех заболеваний, которые в свою очередь тоже являются его последствием».

На протяжении своей многолетней работы проф. А.П. Губарев воспитал не одно поколение врачей. Его учениками являются известные акушеры-гинекологи М.С. Александров, Г.Г. Гамбаров, Д.А. Гудим-Левкович, А.М. Новиков, Ю.В. Снегирев, Д.Н. Атабеков.

А.П. Губарев (1922–1928 гг.) был ответственным редактором журнала «Гинекология и акушерство», соредактором отдела первого издания Большой медицинской энциклопедии. Он был соучредителем и состоял членом Московского акушерско-гинекологического общества с самого начала его образования (1887), а с 1923 по 1928 г. являлся председателем правления. Проф. А.П. Губарев входил в состав оргкомитета международных и отечественных съездов врачей: XII Международного съезда врачей (1897), V Международного конгресса акушеров-гинекологов (1910), VI съезда Всесоюзного общества акушеров-гинекологов (1924) и др. В 1923 г. был избран почетным членом Петроградского акушерско-гинекологического общества.

В 1915 г. он перенёс инсульт с левосторонней гемиплегией, последствием которого был стойкий парез левой руки, из-за чего он уже не смог оперировать. Ухудшение здоровья принудило его уйти в 1922 году в отставку. В приветственном адресе Московского акушерско-гинекологического общества (25.03.1925 г.) в связи с 70-летием А.П. Губарева сказано: «Злой недуг, поразивший Вас в разгаре Вашей деятельности и вырвавший из нашей среды талантливого хирурга, не смог сокрушить Вашу энергию и беспрестанное стремление к новым научным достижениям, Ваша работа, не менее плодотворная, продолжалась в тиши каби-

нета. Ваш богатый клинический опыт и обширная эрудиция дали Вам возможность выпустить в свет новые ценные руководства для учащихся». Действительно, последний период жизни А.П. Губарева оказался весьма плодотворным для его научного и литературного творчества, что проявлялось в публикации актуальных трудов [3, 4, 5, 7, 9].

Александр Петрович Губарев скончался 24 октября 1931 года. Похоронен в Москве на Новодевичьем кладбище.

Литература

1. Губарев А.П. О ранении мочевых путей при операциях на тазовых органах женщины // Журн. акуш. и женск. бол., 1901, Т. XV, № 1. – С. 3–29.
2. Губарев А.П. Современное кесарское сечение и показания к нему // Журн. акуш. и женск. бол., 1913, Т. XXVIII, октябрь. – С. 1340–1352.
3. Губарев А.П. Медицинская гинекология или гинекология практического врача. Учебник женских болезней для студентов и врачей. Пг.: 1917; изд. 2-е, М., 1923; изд. 3-е, М., 1928; изд. 4-е, М.-Л., 1928. – 414 с.
4. Губарев А.П. Медицинское акушерство или акушерство практического врача. Для студентов и врачей и для любознательного читателя. М.-Л., Госиздат, 1923. – 328 с.
5. Губарев А.П. Диагностика женских болезней, ее убедительность, целесообразность и достоверность. Клинический очерк. М.-Л., Госиздат, 1923. – 131 с.
6. Губарев А.П. Почему «Гинекология и акушерство», а не Акушерство и гинекология // Гинекология и акуш., 1922, № 2–3. – С. 4–9.
7. Губарев А.П. Клиническая анатомия тазовых органов женщины. М.-Л., Госиздат, 1926 – 212 с.
8. Губарев А.П. Об индивидуализации операций в брюшной полости (Клинический очерк) // Вестн. хирургии и пограничных областей, 1927, Т. X, кн. 30. – С. 3–10.
9. Губарев А.П. Запросы акушерско-гинекологической практики участкового врача. Харьков, 1929. – 199 с.
10. Оперативная гинекология и основы абдоминальной хирургии. 3-е изд. М., 1928. – 960 с.
11. Данилишина Е.И. Творческая деятельность А.П. Губарева (К 125-летию со дня рождения) // Акуш. и гин., 1980, № 3. – С. 58–59.
12. Казанский А. Памяти профессора Александра Петровича Губарева // Акуш. и гин., 1931, № 6. – С. 594–596.
13. Рябов Г.З. А.П. Губарев (1855–1931). М., Госиздат, 1955. – 235 с.
14. Рябов Г.З. Александр Петрович Губарев (1855–1931) // Акуш. и гин., 1955, № 3. – С. 64–67.
15. Селицкий С. Заслуженный профессор Александр Петрович Губарев (1855–1931) // Журн. акуш. и женск. бол., 1932, т. XLIII, кн. 4. – С. 1–4.

PROFESSOR GUBAREV A.P. (DEDICATED FOR HIS 150TH ANNIVERSARY)

Tsvelev Y.V.

■ **Summary:** The article is dedicated for famous obstetrician – Gubarev Alexander.

■ **Key words:** history of medicine; obstetrics; Gubarev Alexander



О заседании Общества



Фото 1.



Фото 2.

На заседании Общества акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного региона РФ, которое состоялось 28 сентября 2005 г. в Институте акушерства и гинекологии РАМН им. Д.О. Отта, с докладом «Сепсис: размышления в связи с материнской смертностью» выступила заслуженный деятель науки РФ, профессор *Маргарита Александровна Репина*, председатель ЛКК по разбору материнской смертности в Санкт-Петербурге (фото 1). С основными положениями доклада вы можете ознакомиться в клинической лекции, которая опубликована в данном номере журнала. Доклад был выслушан с большим интересом. В нем Маргарита Александровна провела анализ основных причин материнской смертности, и сепсиса – как одной из главных. После доклада выступил Президент Общества акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного региона РФ, академик Айламазян Э.К. и поздравил Репину М.А. с присвоением ей звания *Почетного члена общества акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного региона РФ* за выдающийся вклад в развитие научного и практического акушерства и гинекологии (фото 2). В этот же день состоялось заседание правления Общества акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного региона РФ, на котором были рассмотрены организационные вопросы.

19 октября 2005 г. в клубе Военно-медицинской академии состоялось очередное заседание Общества акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного региона РФ, посвященное современным проблемам урогинекологии. С основными докладами выступили проф. Савицкий Г.А., д.м.н. Абашин В.Г., д.м.н. Попов А.А., проф. Комяков Б.К., д.м.н. Берлев И.В. и др.

*Секретарь Общества акушеров-гинекологов СПб
и Северо-Западного региона к.м.н. И.А. Симчера*

Тематический план научных заседаний Общества акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного региона РФ на 2006 год

Январь

Регуляция родовой деятельности в современном акушерстве.

Февраль

Сахарный диабет и беременность.

Март

Плацентарная недостаточность.

Апрель

Итоги и показатели работы службы родовспоможения Санкт-Петербурга за 2005 год.

Май

Щитовидная железа и репродукция.



© И.М. Кветной, А.В. Колобов

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

ЭКСТРАЭМБРИОНАЛЬНЫЕ И ОКОЛОПЛОДНЫЕ СТРУКТУРЫ ПРИ НОРМАЛЬНОЙ И ОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ. ПОД РЕД. В.Е. РАДЗИНСКОГО И А.П. МИЛОВАНОВА

Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности / ред.: В.Е. Радзинский, А.П. Милованов. – М.: Изд. МИА, 2004. – 393 с.; – ISBN 5-89481-274-7 (в пер.)

Среди отечественных изданий по плацентологии коллективная монография «Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности» занимает особое место, значительно расширяя и дополняя существующие представления о развитии и функционировании последа на разных сроках беременности, как в условиях нормы, так и при патологии.

Важно отметить, что редакторы книги – профессора В.Е. Радзинский и А.П. Милованов являются авторитетными специалистами в области морфологии, физиологии и патологии плаценты. Достаточно вспомнить их работы – «Биохимия плацентарной недостаточности» и руководство «Патология системы мать–плацента–плод», сразу ставшие научными бестселлерами в медицинской литературе и настольными книгами для акушеров-гинекологов и патоморфологов, занимающихся перинатальной патологией.

Рецензируемая монография представляет собой закономерный итог многолетней плодотворной научно-практической деятельности коллективов, возглавляемых редакторами издания. Она состоит из пяти глав, в которых подробно рассматриваются молекулярные, клеточные, тканевые адаптационно-гомеостатические реакции плацентарного ложа матки, хориона, плаценты, пуповины, амниотических оболочек и околоплодных вод.

В первой главе приводится уникальный материал, отражающий филогенез экстраэмбриональных структур различных животных – от рептилий до плацентарных млекопитающих. Подобного систематизированного изложения материала нет ни в одном издании.

Вторая глава посвящена половым клеткам и женской репродуктивной системе. Детально описаны морфо-функциональные основы эндометриального цикла, а также уделено достаточное внимание воспалительным процессам эндометрия, в частности – хроническому эндометриту.

Первый триместр беременности, представленный 23 стадиями, подробно рассмотрен в третьей главе. Подробно описано формирование маточно-плацентарной области и плаценты. Очень интересным, на наш взгляд, в данной главе является материал об исследовании белок-синтезирующей функции плаценты. Авторами изучена лизосомальная активность N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы и β-D-глюкуронидазы, а также роль указанных молекул в обеспечении успешной имплантации. При этом показано, что процессы усиления клеточной пролиферации при гиперплазии эндометрия в процессе беременности сопровождаются снижением активности лизосомальных ферментов в плазме крови и повышением их в тканях плаценты и ее ложа.

Немаловажное значение в нормальном функционировании плацентарного комплекса имеет и состояние липидного обмена, особенности которого при беременности также приведены в данной главе. В этом же разделе книги описаны ультразвуковые критерии в оценке развития эмбриона и показана закономерность снижения основных индексов сосудистого сопротивления с увеличением срока беременности.

Значительный объем третьей главы посвящен формированию фетоплацентарного комплекса в условиях патологии беременности. Подробно проанализирована и оценена роль «эмбриотропных» аутоантител и раннего токсикоза, рассмотрены причины и дана клинико-лабораторная оценка самопроизвольному прерыванию беременности (выкидышам и неразвивающейся беременности).

Авторы обращают внимание на то, что самопроизвольный выкидыш часто является следствием нескольких причин, действующих как одновременно, так и последовательно. К патогенетическим причинам спонтанных аборт и неразвивающихся беременностей при этом отнесены: при ранних абортах (3–5-я неделя после оплодотворения) – хромосомные аномалии; при спонтанных абортах (5-я неделя–конец первого триместра) – эндокринопатии, аутоиммунные процессы, анатомические аномалии матки, инфекции и хромосомные аномалии.

Также в третьей главе детально рассмотрены внематочная беременность и экстрагенитальные заболевания беременных (анемия беременных, соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы). В заключении третьей главы сформулированы критические периоды беременности: первый – окончание 1-й и вся 2-я недели гестации; второй – 3–6-я недели гестации; третий – 16–17 недели.

Четвертая глава посвящена второму триместру беременности. Подробно описывается продолжающаяся инвазия цитотрофобласта, дальнейшее интенсивное развитие плаценты и пуповины, формирование околоплодного пространства. Авторы отмечают важность того, что именно в данный период беременности появляется возможность формирования плацентарной недостаточности, морфо-функциональные основы которой подробно отражены в четвертой главе. Дано определение плацентарной недостаточности, выделены клинико-морфологические формы недостаточности плаценты – маточно-плацентарная, плацентарная и фетоплацентарная. Также изучена маточно-плацентарно-плодовая гемодинамика второго триместра беременности.

Третий триместр беременности рассмотрен в пятой главе. Обращено внимание на то, что завер-

шающая треть беременности проходит в условиях структурной регрессии маточно-плацентарной области. Артериальная система разделяется на два сегмента – миометриальный и эндометриальный. Снижение инвазивных потенций цитотрофобласта подтверждает большое число многоядерных гигантских клеток в пределах эндо- и миометрия в биоптатах плацентарного ложа матки.

Плацента продолжает свою дифференцировку и структурное совершенствование – происходит дальнейший прирост массы за счет увеличения числа промежуточных дифференцированных и терминальных ворсин. Отмечены особенности плацентарно-плодного и, в частности, плацентарно-пуповинного кровотока.

В плодных оболочках в конце беременности выделяют три части: париетальную, плацентарный амнион и пуповинную. В монографии приведены данные о гистологическом строении и гормональной активности клеток, входящих в состав экстраплацентарных оболочек. Показано, что децидуальные клетки плодных оболочек синтезируют пролактин, простагландины, релаксин. Отмечена роль цитокинов (интерлейкинов и фактора некроза опухолей), синтезирующихся в децидуальном лимфоидном окружении.

Осложнения третьего триместра беременности сопровождаются плацентарной недостаточностью. Авторы выделяют три клинические формы: острую, подострую и хроническую. Особое внимание обращено на наиболее тяжелое осложнение беременности – гестоз. Изучен маточно-плацентарный кровоток при гестозах, плацентарные и эндометриальные белки, биоэнергетика и липидный метаболизм, циклические нуклеотиды плаценты, лизосомальная активность эндометрия.

Подробно изложена гистоструктура плаценты и плацентарного ложа матки при «чистом» гестозе. Отмечена роль предсуществующей гипертензии при гестозах. Также уделено внимание и преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты. Приведены результаты сонографической фето- и плацентометрии, а также патоморфология ворсин и ультраструктура щеточной каймы синцитиотрофобласта при отслойке плаценты.

Авторами подробно рассматривается проблема преждевременных родов, при которых отмечена важная роль восходящей амниотической инфекции (хориоамнионита). Детально описана патология околоплодной среды и пуповины. Приведены возможности антенатальной диагностики и прогностическая ценность выявления патологических изменений пуповины.

В пятой главе также освещена роль экстраге-

нитальных заболеваний матери (анемии, соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы, артериальной гипертензии) в формировании плацентарной недостаточности и задержки внутриутробного развития плода.

Монография снабжена подробным списком отечественных и зарубежных публикаций, ссылки на которые имеются в работе. Книга наглядно проиллюстрирована таблицами, графиками и рисунками высокого качества, которые представляют большую ценность, помогают пониманию и усвоению материала и могут быть самостоятельно использованы в качестве наглядных иллюстраций при чтении лекций и проведении практических занятий.

Оценивая издание, необходимо подчеркнуть, что научные школы, возглавляемые редакторами книги – профессорами В.Е. Радзинским и А.П. Миловановым – в течение многих лет ведут активную

исследовательскую работу в области плацентологии, являются лидирующими коллективами в этом сложном направлении, находящимся на стыке фундаментальной и клинической медицины.

Рецензируемая монография «Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности» является оригинальным и ценным научным изданием, в котором представлены современные данные о структуре и функциях микро- и макроокружения эмбриона и плода, определяющих гомеостаз фетоплацентарной системы. Книга несомненно полезна широкому кругу специалистов – акушерам-гинекологам, неонатологам, патоморфологам, физиологам, эндокринологом, врачам других специальностей и студентам медицинских вузов и в скором времени также станет библиографической редкостью, учитывая ее высокий уровень и научно-практическую ценность.



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 биобъектами 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* (направление 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) в письме 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 ВИНИТИ, 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) визирование Автором материала/пробного оттиска после завершения редакционно-издательской подготовки с учетом графика подготовки. Задержка Автором пробного оттиска дает Редакции право выпустить произведение в свет без авторской корректуры или отсрочить опубликование рукописи. Редакция вправе в одностороннем порядке изменять условия

Договора и корректировать его положения, публикуя уведомления об изменениях в Журнале (в Правилах для авторов Журнала), а также на сайте Издательства.

ФОРМАТ И СТРУКТУРА СТАТЕЙ

Заглавие должно быть кратким (не более 120 знаков), точно отражающим содержание статьи. Под заглавием помещаются инициалы и фамилии авторов, затем указываются полное название учреждения, город.

Резюме (до 400 знаков) помещают перед текстом статьи. Резюме не требуется при публикации рецензий, отчетов о конференциях, информационных писем.

Ключевые слова: от 3 до 10 ключевых слов или коротких фраз, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи, помещаются под резюме с подзаголовком «ключевые слова». Используйте термины из списка медицинских предметных заголовков (*Medical Subject Headings*), приведенного в Index Medicus (если в этом списке еще отсутствуют подходящие обозначения для недавно введенных терминов, подберите наиболее близкие из имеющихся).

Далее – введение, изложение основного материала, заключение, литература, summary и key words (англ.). Для оригинальных исследований – введение, методика, результаты исследования, обсуждение результатов, литература, summary и key words (англ.).

На отдельных страницах представляются таблицы, рисунки и подписи к рисункам.

В разделе «методика» обязательно указываются сведения о статистической обработке экспериментального или клинического материала. Не допускаются сокращения слов, кроме принятых комитетом стандартов. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц – СИ. Фамилии иностранных авторов, цитируемые в тексте рукописи, приводятся в оригинальной транскрипции. На поля следует выносить номера рисунков, таблиц, особые знаки.

Объем рукописей. Объем рукописи обзора не должен превышать 25 стр машинописного текста через два интервала, 12 кеглем (включая таблицы, список литературы, подписи к рисункам и резюме на английском языке), поля не менее 25 мм. Нумеруйте страницы последовательно, начиная с титульной. Объем рукописи статьи экспериментального характера не должен превышать 15 стр машинописного текста; кратких сообщений (писем в редакцию) – 7 стр; отчетов о конференциях – 3 стр; рецензий на книги – 3 стр. Используйте колонтитул – сокращенный заголовок и нумерация страниц, — содержащий не более 40 знаков (считая буквы и 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 приставном 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. I. – 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 алапиды // 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 фантов, 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. Иногородным 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 «ЖУРНАЛЬ АКУШЕРСТВА и ЖЕНСКИХ БОЛЕЗНЕЙ»[®] в отношении формирования портфеля издания и размещения информационных материалов

Дата введения в действие: 1 февраля 2002 года

Срок действия: постоянно

УТВЕРЖДАЮ

Главный редактор, академик



Э.К. Айламазян

Генеральный директор ООО «Издательство 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 (рекламная информация), пред-

назначенная для неопределенного круга лиц, формирующая или поддерживающая интерес к этим физическому, юридическому лицу, товарам, идеям и начинаниям и способствующая реализации товаров, идей и начинаний.

Глава 1. Ст. 2 Федерального закона «О рекламе» от 14. 06. 1995

Материалы рекламного характера могут быть размещены на страницах издания только на платной основе в соответствии с действующим на данный момент прайс-листом.

«Журнал акушерства и женских болезней» гарантирует равные условия всем фирмам-производителям лекарственных препаратов, медицинского оборудования и изделий медицинского назначения в отношении размещения информационных материалов на своих страницах.

ПОДПИСНОЙ КУПОН

Ф.И.О. _____

Место работы _____

Адрес работы (почтовый индекс, адрес) _____

Рабочий телефон (код города, номер) _____

Прошу оформить подписку на следующие издания:

Название	Цена руб.	Кол-во экз.
Справочник акушера-гинеколога, 3-е изд. И.Е. Зазерская и др.	150,0	
Исследования молочных желез в практике акушера-гинеколога. Пособие для врачей. И.Ю. Коган и др.	44,0	
Мастопатия фиброзно-кистозная болезнь, научно-методическое пособие. И.Ю. Коган и др.	55,0	
Лекции по фундаментальной и клинической онкологии. Под ред. К.П. Хансона, В.М. Моисеенко, А.Ф. Урманчеевой	660,0	
Клиническая фармакология антигипоксантов. И.В. Зарубина, П.Д. Шабанов	440,0	
Методические материалы по диагностике, лечению и профилактике наиболее распространенных инфекции, передаваемых половым путем. Науч.-практ. пособие. А.М. Савичева, Е.В. Соколовский, М. Дамейка и др.	132,0	
Пренатальная диагностика в акушерстве, современное состояние, методы, перспективы. Метод. пособие. В.С. Баранов, Т.В. Кузнецова, В.Г. Вахарловский	99,0	
Эндометриозная болезнь. В.П. Баскаков, Ю.В. Цвелев, Е.Ф. Кира	220,0	
Внутриматочная искусственная инсеминация. Донорство спермы: метод. пособие. В.С. Корсак, В.Г. Вахарловский, Э.В. Исакова и др.	44,0	
Гормональная и иммуноориентированная терапия генитального эндометриоза. Метод. пособие. В.С. Корсак, С.А. Сельков, М.А. Тарасова	44,0	
Диагностика и лечение опухолей яичника. Пособие для врачей. А.Ф. Урманчеева, Г.Ф. Кутушева	44,0	
Железодифицитная анемия беременных. Пособие для врачей. А.А. Полянин, М.А. Тарасова, О.Н. Аржанова, и др.	44,0	
Кольпоскопия. Учеб. пособие. Э.К. Айламазян, О.О. Орлова, Е.А. Михнина	44,0	
Невынашивание беременности. Этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение. Учеб. пособие. Н.Г. Кошелева, О.Н. Аржанова, Т.А. Плужникова и др.	66,0	
Оценка кардиотокограммы при беременности и в родах. Пособие для врачей. А.А. Полянин, И.Ю. Коган, Н.Г. Павлова	44,0	
Подготовка пациентов и порядок проведения экстракорпорального оплодотворения. Ведение ранних сроков беременности после ЭКО. Метод рекомендации. В.С. Корсак, Э.В. Исакова, Б.А. Каменецкий, А.А. Кирсанов	44,0	
Пролапс тазовых органов у женщин. Пособие для врачей. М.Ю. Кориунов, Е.И. Сазыкина	44,0	
Репродуктивное здоровье женщины в спорте. Пособие для врачей. Э.К. Айламазян, Д.А. Нияури, Т.А. Евдокимова и др.	44,0	
Стрессовое недержание мочи у женщин. Пособие для врачей. М.Ю. Кориунов, И.В. Кузьмин, Е.И. Сазыкина	44,0	
Хламидийная инфекция в акушерстве и гинекологии (диагностика, клиника, лечение). Метод. пособие. А.М. Савичева, М.А. Башмакова, Н.Г. Кошелева и др.	44,0	
Эндотелиальная дисфункция при гестозе. Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика. Метод. пособие. Е.В. Мозговая, О.В. Малышева, Т.Э. Иващенко и др.	44,0	

Оплата заказа произведена расчетно-платежным документом № _____ от _____

на сумму (прописью) _____

Копию документа об оплате прилагаю.

Порядок подписки на книги

1. Переведите на расчетный счет (см. банковские реквизиты на стр. 122) редакции соответствующую сумму. Назначение платежа: Подписка на медицинскую литературу.
2. Заполните подписной купон или его ксерокопию, укажите почтовый адрес и обязательно контактный телефон.
3. Перешлите подписной купон и копию платежного документа в адрес редакции. Минимальная сумма подписки – 100 рублей.

ПОДПИСНОЙ КУПОН Прошу оформить подписку на Журнал акушерства и женских болезней Ф.И.О. _____ _____ _____ Телефон _____ E-mail _____	Извещение _____ Кассир	ИНН 7806118561 ООО «Издательство Н-Л» Красносельское ОСБ № 1892 Северо-Западного Банка Сбербанка РФ в Санкт-Петербурге Р/с 40702810855240160863 К/с 30101810500000000653 БИК 044030653 КПП 780601001 Платательщик Адрес с индексом и телефоном _____ <table border="1"> <tr> <td>Назначение платежа Подписка на Журнал акушерства и женских болезней на 1-е полугодие 2006 года</td> <td>Сумма</td> </tr> </table> Ф.И.О. Подпись платателя	Назначение платежа Подписка на Журнал акушерства и женских болезней на 1-е полугодие 2006 года	Сумма
Назначение платежа Подписка на Журнал акушерства и женских болезней на 1-е полугодие 2006 года	Сумма			
АДРЕС ДОСТАВКИ: Индекс Область/край _____ Город Улица Дом _____ корпус Квартира/офис Сумма оплаты	Квитанция _____ Кассир	ИНН 7806118561 ООО «Издательство Н-Л» Красносельское ОСБ № 1892 Северо-Западного Банка Сбербанка РФ в Санкт-Петербурге Р/с 40702810855240160863 К/с 30101810500000000653 БИК 044030653 КПП 780601001 Платательщик Адрес с индексом и телефоном _____ <table border="1"> <tr> <td>Назначение платежа Подписка на Журнал акушерства и женских болезней на 1-е полугодие 2006 года</td> <td>Сумма</td> </tr> </table> Ф.И.О. Подпись платателя	Назначение платежа Подписка на Журнал акушерства и женских болезней на 1-е полугодие 2006 года	Сумма
Назначение платежа Подписка на Журнал акушерства и женских болезней на 1-е полугодие 2006 года	Сумма			

Порядок подписки на первое полугодие 2006 года

1. Переведите на расчетный счет редакции «Журнала акушерства и женских болезней» соответствующую сумму. Назначение платежа: подписка на «Журнал акушерства и женских болезней» 1-е полугодие 2006 года. Копию платежного документа и подписной купон перешлите в адрес редакции*.

Стоимость подписки на первое полугодие 2006 года (2 номера) через редакцию – 990 рублей.

Почтовые (электронные) переводы в адрес редакции временно не принимаются.

2. Правила подписки по каталогу агентства «Роспечать»:

Индекс издания **38 497**, подписка по адресной системе, издание доставляется подписчику заказным почтовым отправлением (пользуйтесь услугами альтернативных подписных агентств, принимающих подписку по данным индексам после окончания централизованной подписной кампании агентства «Роспечать»)

3. Подписка в Украине: подписное агентство «Информационная служба мира»,
<http://www.ism.com.ua>

Сведения об издании: объем 80-140 с., формат А4, периодичность - ежеквартально

* - Авто́вская ул., 17, офис 5А. Санкт-Петербург, 198152. Россия